



T. C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GAİTA KALPROTEKTİN DÜZEYİNİN GASTROENTERİTLERİN
TANISINDA KULLANIMI**

İbrahim Hayri ÖZKAYA
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Yasemin ZER

Gaziantep
2021



T. C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**GAİTA KALPROTEKTİN DÜZEYİNİN GASTROENTERİTLERİN
TANISINDA KULLANIMI**

İbrahim Hayri ÖZKAYA
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Yasemin ZER

Gaziantep
2021

T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

GAİTA KALPROTEKTİN DÜZEYİNİN GASTROENTERİTLERİN
TANISINDA KULLANIMI

İbrahim Hayri ÖZKAYA

Tez Savunma Tarihi: 18.06.2021
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Onayı

Doç. Dr. Davut Sinan KAPLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez çalışmasının bir “Yüksek Lisans” derecesi için uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof.Dr. Tekin KARSLIGİL
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Yasemin ZER
Tez Danışmanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir “Yüksek Lisans” tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

İmzası

Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL

Prof. Dr. Gülnur TARHAN

Prof. Dr. Yasemin ZER

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

18.06.2021

İbrahim Hayri ÖZKAYA

TEŞEKKÜR

Bu çalışmada desteklerini esirgemeyen saygıdeğer danıőmanım Prof. Dr. Yasemin ZER'e, Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Tekin KARSLIGİL'e, Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Fahriye EKŐİ ve Dr. Öğr. Üyesi Deniz GAZEL'e, laboratuvar çalıőmalarımnda yardımcı olan Reőit ASLAN ve Duygu ÖZTAŐ'a teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

| | |
|---|-----|
| TEŞEKKÜR | i |
| İÇİNDEKİLER | ii |
| KISALTMALAR ve SİMGELER | iv |
| ŞEKİL LİSTESİ | v |
| RESİM LİSTESİ | vi |
| TABLO LİSTESİ | vii |
| ÖZET | 1 |
| ABSTRACT | 2 |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 3 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 5 |
| 2.1 Tanımlar | 5 |
| 2.2. Gastroenteritleri Epidemiyolojisi | 6 |
| 2.3. Gastroenterit Etkenleri | 6 |
| 2.3.1 Bakteriyel Gastroenterit Etkenleri | 7 |
| 2.3.2 Paraziter Gastroenterit Etkenleri | 7 |
| 2.3.3 Viral Gastroenterit Etkenleri | 7 |
| 2.3.3.1. Rotavirüs | 8 |
| 2.3.3.1.a. Epidemiyoloji | 9 |
| 2.3.3.1.b. Sınıflandırma | 10 |
| 2.3.3.1.c. Patogenez | 10 |
| 2.3.3.1.d. Klinik Belirtiler ve Bulgular | 11 |
| 2.3.3.1.e. Tanı | 12 |
| 2.3.3.1.f. Tedavi | 12 |
| 2.3.3.1.g. Bağışıklık ve Korunma | 13 |
| 2.3.3.2. Adenovirüs | 16 |
| 2.3.3.2.a. Epidemiyoloji: | 17 |
| 2.3.3.2.b. Sınıflandırma | 18 |
| 2.3.3.2.c. Patogenez | 18 |
| 2.3.3.2.d. Bağışıklık | 20 |
| 2.3.3.2.e. Klinik Belirtiler ve Bulgular | 20 |
| 2.3.3.2.f. Tanı | 21 |
| 2.3.3.2.g. Önleme ve Tedavi | 21 |
| 2.3.3.3. Norovirüs | 23 |
| 2.3.3.3.a. Temel Viroloji ve Viral Çeşitlilik: | 24 |
| 2.3.3.3.b. Epidemiyoloji | 25 |
| 2.3.3.3.c. Patogenez | 27 |
| 2.3.3.3.d. Klinik Belirtiler ve Bulgular | 28 |
| 2.3.3.3.e. Norovirüs Enfeksiyonunun Yönetimi: | 30 |
| 2.3.3.3.d. Tanı | 31 |
| 2.3.3.3.e. Tedavi | 31 |
| 2.4. Kalprotektin | 31 |
| 3. MATERYAL ve METOD | 34 |
| 3.1. Dışkı örneklerinde immünokromotografik olarak viral etkenlerin araştırılması | 34 |
| 3.1.1. İmmünokromotografik testler | 34 |
| 3.2. Kalprotektin düzeyinin belirlenmesi | 38 |
| 3.3. İstatistik Analiz | 41 |
| 4. BULGULAR | 42 |

| | |
|--------------------------|----|
| 5. TARTIŞMA | 44 |
| KAYNAKLAR | 49 |
| 7. EKLER | 59 |
| 8. ÖZGEÇMİŞ | 60 |



KISALTMALAR ve SİMGELER

ALT: Alanine Aminotransferase
AST: Aspartate Aminotransferase
CDC: Centers for Disease Control and Prevention
CMV: Cytomegalovirus
DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü
EHEC: Enterohemorajik Escherichia coli
EIA: Enzim İmmunoassay
ELISA: Enzym Linked Immunosorbent Assay
ETEC: Enterotoksijenik Escherichia coli
FC: Fekal Kalprotektin
FDA: Food and Drug Administration
FUT2: Fucosyltransferase 2
GI: Gastrointestinal
HAdV: İnsan Adenovirüsü
HBGA: Human Norovirus Histo-Blood Group Antigen
HSCT: Hematopoietic stem-cell transplantation
HIV: Human Immunodeficiency Virus
IBD: Inflammatory Bowel Disease
IFN: Interferon
IgA: İmmün Globulin A
MHC: Major Histocompatibility Complex
NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs
PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SARS: Severe Acute Respiratory Syndrome
SOT: Solid organ transplantation
TNF: Tumor necrosis factor

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 3. 1. Gaita örneklerinin hazırlaması ve testin yapılması 36



RESİM LİSTESİ

| | |
|---|----|
| Resim 3. 1. Vidalı strip yardımıyla gaitanın alınması | 38 |
| Resim 3. 2. Numune alınan tüplerin vortekslenmesi | 39 |
| Resim 3. 3. Tüplerin çalkalayıcıda çalkalanması | 39 |
| Resim 3. 4. Tüplerin 3000 devirde 5 dakika santrifül edilmesi | 40 |
| Resim 3. 5. Vortekslenen karışımdan 100 µL kasete aktarılması..... | 40 |
| Resim 3. 6. Kasetin Cihaza yerleştirilip okutulması..... | 41 |



TABLO LİSTESİ

| | |
|--|----|
| Tablo 2. 1. Viral gastroenteritlerin özellikleri | 8 |
| Tablo 4. 1. Çalışma ve kontrol grubunun demografik özellikleri..... | 42 |
| Tablo 4. 2. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların geldiği klinikler | 42 |
| Tablo 4. 3. Grup I'deki hastaların viral pozitifliklerinin dağılımı | 43 |
| Tablo 4. 4. Grup I ve Grup II'de saptanan kalprotektin sonuçları..... | 43 |
| Tablo 4. 5. Grup I ve Grup II saptanan kalprotektin düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması..... | 44 |
| Tablo 4. 6. Kalprotektin pozitifliğinin viral etkenlerine göre dağılımı | 44 |



ÖZET

GAİTA KALPROTEKTİN DÜZEYİNİN GASTROENTERİTLERİN TANISINDA KULLANIMI

İbrahim Hayri ÖZKAYA

Yüksek Lisans Tezi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Yasemin ZER

Haziran 2021, 60 sayfa.

Kalprotektin bir kalsiyum bağlayıcı sitoplazmik nötrofil proteindir ve nötrofilin immünomodülasyonunu ve antibakteriyel etkilerini uyarır. Dışkıda kalprotektin düzeylerinin varlığı inflamasyonun iyi bir göstergesidir. Bakteriyel enterit ve inflamatuvar barsak hastalığı gibi bir dizi inflamatuvar durumda yükselir. Viral gastroenteritlerde inflamasyon olmadığı klasik anlamda kabul edilmekle birlikte, bu çalışma hassas bir parametreyle viral gastroenteritlerde inflamasyon bulgusunun araştırılması amacıyla yapılmıştır. Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Haziran-Kasım 2020 Tarihleri arasında *Adenovirus*, *Rotavirus* ve *Norovirus* tanısı amacıyla gönderilen gaita örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir. Dışkı örneklerinde viral etkenleri saptanmasında immünokromatografik yöntem prensibi ile çalışan kaset testler üretici firma önerileri doğrultusunda çalışılmıştır. *Rotavirus*, *Adenovirus* testleri (Biomedica Diagnostic, Spain) ve *Norovirus* testi (Biopharm, Germany) immünokromatografik olarak çalışılmıştır. Güç analizi yapılarak çalışmaya dahil edilmesi gereken minimum örneklem sayısı 73 olarak bulunmuştur. Çalışmaya 73 örnek viral parametrelerinde pozitiflik saptanan (test grubu), 73 örnek de viral parametreleri negatif saptanan örnekler (kontrol grubu) dahil edilmiştir. Örneklerin tümünde kalprotektin düzeyi, test kasetlerindeki reaksiyonun bir okuyucuda okutulması ile kantitatif sonuç alınan immünokromatografik Call Fast (Eurospital, Italy) kiti ile çalışılmıştır. Test sonucu $<70 \mu\text{g}/\text{gr}$ negatif olarak değerlendirilmiştir. Grup I ve Grup II arasında cinsiyet ve yaş dağılımı istatistik olarak benzer bulunmuştur. Test grubunda 33 örnekte (%45.2) ve kontrol grubunda 12 örnekte (%17.8) kalprotektin pozitif bulunmuştur. Test grubu ve kontrol grubu arasında kalprotektin düzeyinin pozitif ve negatif saptanması arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Kalprotektin düzeyi, bu çalışmada viral gastroenterit etkeni saptanan hastalarda yüksek bulunmuş olup, viral gastroenteritlerde inflamatuvar cevabın irdelenmesine yönelik daha fazla sayıda çalışmanın yapılmasının faydalı olacağı düşünülmektedir.

Anahtar kelime: Viral gastroenterit, kalprotektin, hızlı test

ABSTRACT

THE USE OF GAITA CALPROTECTIN LEVEL IN THE DIAGNOSIS OF GASTROENTERITES

İbrahim Hayri ÖZKAYA

Master of Science, Department of Medical Microbiology

Supervisor: Prof. Dr. Yasemin ZER

June 2021, 60 pages.

Calprotectin is a calcium binding cytoplasmic neutrophil protein and stimulates the immunomodulation and antibacterial effects of the neutrophil. The presence of calprotectin levels in stool is a good indicator of inflammation. It is elevated in a number of inflammatory conditions such as bacterial enteritis and inflammatory bowel disease. Although it is accepted in the classical sense that there is no inflammation in viral gastroenteritis, this study was conducted with the aim of questioning the evidence of inflammation in viral gastroenteritis with a sensitive parameter. Samples sent to Gaziantep University Şahinbey Research and Application Hospital Microbiology Laboratory between June-November 2020 for the purpose of diagnosing *Adenovirus*, *Rotavirus* and *Norovirus* were included in the study. Cassette tests, which work with the principle of immunochromocographic method in detecting viral agents in stool samples, were studied in accordance with the manufacturer's recommendations. *Rotavirus* and *Adenovirus* tests (Biomedica Diagnostic, Spain) were studied on a single cassette and the RIDA QUICK *Norovirus* test (Biopharm, Germany) on a separate cassette. With a prevalence of 5%, the minimum number of samples that should be included in the study was 73. 73 samples with positive viral parameters (test group) and 73 samples with negative viral parameters were included in the study. The calprotectin level in all samples was studied with the immunochromotagraphic Call Fast (Eurospital, Italy) kit, where quantitative results were obtained by reading the reaction in the test cassettes on a reader. Test result $<70 \mu\text{g} / \text{gr}$ was considered negative. Of the patients included in the study and positive in any of the viral parameters, 34 were female (46.6%), 39 (53.4%) were male, and 68 (93.2%) were <18 years old. In the negative group of virological parameters taken as the control group, the gender and age distribution was found to be 32 (43.8%) female, 41 (56.2%) male and 63 (87.7%) <18 years, respectively. There was no statistical difference between them. Calprotectin was found to be positive in 33 samples (45.2%) in the test group and 12 samples (17.8%) in the control group. A statistically significant difference was found between positive and negative calprotectin levels between the test group and the control group ($p < 0.05$). Calprotectin level was found to be high in patients with viral gastroenteritis in this study, and it is thought that more studies should be conducted to examine the inflammatory response in viral gastroenteritis. Keywords: Package chicken, *Campylobacter*, *Salmonella*, Public Health, Food Safety.

Key words: Viral gastroenteritis, calprotectin, rapid test

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Akut enfeksiyöz gastroenterit, tüm dünyada görülen yaygın bir hastalıktır. Vakaların çoğunluğu viral patojenler ile oluşmakla beraber, bakteri ve parazitlere bağlı gastroenterit tablosu da yaygındır. Enfeksiyöz ishaller, gelişmekte olan ve geri kalmış ülkelerde hijyen ve alt yapı sorunları nedeni ile daha sık rastlanırken, gelişmiş ülkelerde kısmen daha az rastlanmaktadır. İshal olgularında özellikle uç yaşlarda (çocuklar ve yaşlılar) sıvı elektrolit kaybına bağlı artmış mortalite, hastanede kalış gerekliliği, ek tedavi ve sağlık hizmetlerine bağlı ekonomik kayıplar gibi ciddi sorunlar oluşmaktadır. Az gelişmiş ülkelerde bebeklerde özellikle viral etkenlere bağlı ishal olgularında mortalite oldukça yüksektir. İshalli hastalıklar 1980'lerde her yıl 5 milyondan fazla çocuğun ölümüne sebep olurken, günümüzde bu sayı tanı ve tedavi yöntemlerinde gelişmelere bağlı olarak ortalama 3 milyona indirgenmiştir. Ölüm sebeplerinin başında akut dehidratasyon gelmektedir.

Viral gastroenterit klinik olarak, mide bulantısı, kusma, ishal, iştahsızlık, kilo kaybı ve dehidrasyonla seyreder. İzole vakalar meydana gelebilir, ancak viral gastroenterit daha çok günlük bakım merkezleri, kreş, yaşlı bakım evleri ve yolcu gemileri gibi kalabalık topluluklardaki salgınlarda görülür (1,2). Genel olarak viral gastroenteritler non invaziv nitelikte olup, barsak lümen hücrelerinin harap edilmesine bağlı emilim bozukluğu sonucu ishale neden olurlar ve kendi kendini sınırlayan bir klinik seyir gösterir. Bununla beraber küçük çocuklar, yaşlı hastalar ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda uzamış ishal tablosu, sistemik semptomların baskın olduğu ciddi bir tablo olarak seyredebilir (3,4).

İnsanlarda en sık gastroenterit etkeni olan virüsler Rotavirüs, Norovirüs, *Astrovirüs* ve Adenovirüs'tür (5). Norovirüs, *Caliciviridae* ailesinin bir üyesidir. Lineer, pozitif polariteli, tek iplikli RNA virüsüdür. Epidemik viral gastroenteritin tüm dünyada en sık nedenidir. ABD'de her yıl 23 milyondan fazla insanı etkilemektedir (6). Rotavirüs, *Reoviridae* ailesinden çift iplikli, segmentli RNA virüsüdür. Özellikle iki yaşın altındaki çocuklarda en sık rastlanan ishal nedenidir. Rotavirüs enfeksiyonlarına bağlı her yıl tüm dünyada yaklaşık 2 milyon çocuk hastaneye yatmakta, 450.000 çocuk ise hayatını kaybetmektedir (7). Adenovirüs, *Adenoviridae* ailesinden, çift iplikli DNA genomu içeren, zarfsız, ikozahedral simetrik bir virüstür. 50'den fazla serotipi tanımlanmıştır. Enterik Adenovirüsler (Tip 40, 41) ishal nedeni olmaktadır (8). Viral gastroenteritlerde

tanı konması, gereksiz antibiyotik kullanımını engellemek açısından önemlidir. Özellikle hızlı tanı sağlayan immünokromatografik testler yaygın olarak kullanılmaktadır. Viral gastroenteritin non-inflamatuvar olduğu bilinmekle beraber özellikle uzamış vakalarda inflamasyonun olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu çalışma polimorf nüveli lökositlerin hücre içi enzimlerinden olan kalprotektinin viral gastroenteritlerde düzeyinin saptanması ve viral gastroenterit tanısında kullanımının irdelenmesi amacı ile yapılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanımlar

Gastroenterit; Genellikle karın ağrısı, ishal, mide bulantısı ve kusmanın bir kombinasyonu ile karakterize, mide ve ince bağırsağın kendi kendini sınırlayan enfeksiyöz bir hastalığıdır. Bakteriler veya bakteriyel toksinler nedeniyle oluşabilir de en yaygın viral etkenler tarafından oluşturulur (1).

İshal (Diyare); Genellikle ishal tablosuna mide bulantısı ve kusma gibi bulgular eşlik etmez. Farklı tanımlar yapılmaktadır. Dışkıdaki su oranının artması ve kıvamının yumuşaması, sıklığının artması (≥ 3 kez/gün), miktarının artması ($>200/250$ gram/günden fazla) şeklinde tanımlanabilir. Klinik tablonun seyrine göre akut (15 günden kısa süren), persistan (15-30 gün süren) ve kronik (30 günden uzun süren) ishaller olarak da tanımlanır. İshal kesinlikle bir hastalık değil, birçok nedene bağlı bir semptomdur. Dünyada ishal beş yaşından küçük çocuklarda ikinci sıklıkla rastlanan mortalite nedenidir. Gelişmekte olan ve geri kalmış ülkelerde alt yapı yetersizlikleri ve güvenli su kaynaklarına ulaşamaması nedeniyle daha sık rastlanmakta olup, yılda 1.5 milyon bebeğin ishal nedeni ile öldüğü raporlanmaktadır. İshal enfeksiyöz olmayan (C vitamini veya magnezyumun fazla miktarda alınması gibi) nedenlere bağlı da oluşabilir. Non-enfeksiyöz ishal olguları daha iyi bir klinik seyir gösterirler (1, 2).

Akut ishallerde sınıflandırma (3-5):

- 1. Sulu ishaller:** Gaita önce şekilli ve yumuşak daha sonra bol sulu çıkar. Enterotoksinler (ETEC, kolera toksini), virüsler (*Rotavirus*, *Adenovirus*, *Norwalk* virüs), parazitler (*giardia*, *kriptosporidium*) veya bilinmeyen mekanizmalar ile oluşabilir.
- 2. Dizanterik ishal:** Kanlı ve çoğunlukla müküslüdür. Kan genellikle bozulmamış yapıda, kırmızı renklidir. İnvaziv bakteriler, bakteri sitotoksinleri (*Salmonella* türleri, *Camphylobacter* türleri, enteroinvaziv *Escherichia coli* (EİEC), enterohemorajik *E. coli* EHEC) ve parazitler (*Entamoeba histolitica*) bu türde ishal etkenleridir.

3. **Mukoid ishal:** Sümüksü sarı-yeşil renktedir. Sulu veya kanlı ishal yapan etkenler neden olabilir. *E. histolytica* mukoid ishal etkenlerindedir.
4. **Antibiyotiğe bağlı ishaller:** Sulu, bazen hemorajik niteliktedir. En sık *Clostridium difficile* ile oluşur.

Kalprotektin: Kalprotektin, inflamatuvar süreci gösteren lökosit kaynaklı bir proteindir. Moleküler olarak kalsiyum ve çinko bağlayıcı proteinler S100A8 ve S100A9'dan oluşan bir heterokomplekstir. Dışkıda kalprotektin araştırılması, noninvaziv olarak barsak inflamasyonunda bir biomarker olarak kullanılmakta olup, organik ile fonksiyonel gastrointestinal hastalıkları ayırt etmede sıklıkla kullanılmaktadır (9).

2.2. Gastroenteritlerin Epidemiyolojisi

Akut viral gastroenterit en çok 5 yaş ve altındaki çocuklarda görülür . Cinsiyet dağılımı yaklaşık olarak benzerdir. 5 yaşından küçük çocuklar baz alındığında, sanayileşmiş ülkelerde ortalama kişi başı yılda 2.2 ishal vakası yaşamaktadır ve bu oran gelişmekte olan ülkelerde önemli ölçüde daha yüksektir. Dünya çapında akut viral gastroenterit, özellikle gelişmekte olan ülkelerde çok sayıda çocuk ölümüne neden olmaktadır (10).

Akut viral gastroenterit salgınları en sık kış aylarında ortaya çıkar. Viral patojenlerin çoğu, kişiden kişiye temas, kontamine yiyecek, su ve dışkı-oral yolla bulaşır. Bazı salgınlarda Norovirüs, Rotavirüs ve SARS-koronavirüsün havadan bulaştığı tespit edilmiştir (10).

2.3. Gastroenterit Etkenleri

İshal; virüsler, bakteriler ve parazitler dahil olmak üzere birçok patojenden kaynaklanabilir. *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Aeromonas*, *Escherichia coli* suşları, *Vibrio cholerae* gibi, barsak patojeni bakteriler enfeksiyöz gastroenterit etkenleri arasında sayılabilir. Gastroenterit etkenlerinin birden fazla olması, etkenlerin tümünün günümüz koşullarında bile rutin laboratuvar testleri ile tespit edilememesi, ampirik antibiyotik kullanımında artışa sebep olmaktadır (11, 12).

2.3.1 Bakteriyel Gastroenterit Etkenleri

Bakteriyel gastroenteritler çoğu *Enterobacteriaceae* ailesinde yer alan bakteriler olmak üzere başlıca altı bakteri cinsi tarafından oluşturulur. Bakteriyel gastroenteritlerin majör sorumlularından toksijenik *E. coli*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia* spp., *Enterobacteriaceae* ailesinde yer alırken, *Campylobacter* spp. ve *V. cholerae* farklı bakteri ailelerinde yer alan bakterilerdir (13).

2.3.2 Paraziter Gastroenterit Etkenleri

Entamoeba histolytica ve *Giardia intestinalis* gibi parazitler yer almaktadır (13).

2.3.3 Viral Gastroenterit Etkenleri

Rotavirüs, Norovirüs, Adenovirüs ve Astrovirüsler dahil olmak üzere birçok farklı virüs, çoğu akut viral gastroenterit vakasından sorumludur. Çoğu, kontamine yiyecek ve su dahil olmak üzere fekal-oral yolla bulaşır. Bulaşmanın aynı zamanda fomit, kusmuk ve muhtemelen havadan yayılan aerosollerle gerçekleştiği de gösterilmiştir. Norovirüs, klor ve etanol inaktivasyonuna diğer virüslere göre daha dirençlidir (14).

Gastroenteritin viral nedenlerinin epidemiyolojik özellikleri Tablo 2.1'de gösterilmiştir (15).

Tablo 2. 1. Viral gastroenteritlerin özellikleri (15)

| Özellik | Rotavirüs | Norovirüs | Sapovirüs | Astrovirüs | Adenovirüs |
|-----------------------------|---|---|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Sık Rastlanan Hastalık Yaşı | <5 yıl | Her yaştan | <5 yıl | <2 yıl | <2 yıl |
| Bulaşma Yolu | Fekal-oral yolla kişiden kişiye, fomitler | Fekal-oral ve kusmuk-oral, fomitler, yiyecek veya su yoluyla kişiden kişiye | Fekal-oral yolla kişiden kişiye | Fekal-oral yolla kişiden kişiye | Fekal-oral yolla kişiden kişiye |
| İnkübasyon Süresi | 1-3 gün | 12-48 saat | 12-48 saat | 1-4 gün | 3-10 gün |
| İshal | Patlayıcı, sulu | Akut başlangıçlı, sulu | Sulu; Rotavirüsten daha hafif | Sulu; Rotavirüsten daha hafif | Sulu; Rotavirüsten daha hafif |
| Kusma | %80-90 | >%50-genellikle baskın semptom | Rotavirüsten daha az yaygın | Rotavirüsten daha az yaygın | Rotavirüsten daha az yaygın |
| Ateş | Sık | Daha az yaygın, genellikle hafif | Daha az yaygın, genellikle hafif | Daha az yaygın, genellikle hafif | Daha az yaygın, genellikle hafif |
| Hastalık Süresi | 2-8 gün | 1-5 gün | 1-4 gün | 1-5 gün | 3-10 gün |

2.3.3.1. Rotavirüs

Rotavirüsler, tüm dünyada beş yaşından küçük çocuklarda meydana gelen ishallerin, özellikle de ağır geçen gastroenteritin en önemli nedenidir. Rotavirüsler *Reovirus* ailesi içinde yer alan çift sarmallı, 11 segmentli, zarfsız RNA virüsleridir (16). Rotavirüs elektron mikroskopundan bakıldığında, tekerleğe benzetildiğinden dolayı Latince'de tekerlek anlamına gelen Rota ismiyle adlandırılmıştır. Rotavirüs'ler dış kapsid, iç kapsid ve çekirdek şeklinde üç katmandan oluşur. Dış kapsid yapısal 2 proteinden meydana gelmiştir (P proteini olarak adlandırılan VP4 ve G proteini olarak adlandırılan VP7). VP4 ve VP7 doğal enfeksiyon sırasında nötralizan antikor cevabını uyarır ve serotip belirlenmesinde kullanılır. İç kapsid VP6 proteininden meydana gelmiştir. Bu protein virionun en çok bulunan, en immünojenik proteindir. A'dan F'ye kadar tanımlanan grupları vardır. İnsanlarda sadece A, B ve C grupları gözlemlenmiştir. İshal salgılarına en sık sebep olan A grubu Rotavirüslerdir. Bunların 14 serotipi olup, 1-4 arası serotipler insan hastalıklarının başlıca sebeplerindedir. Rotavirüsler zarfsız oldukları için dayanıklı bir yapıya sahiptir. Sabunlara ve dezenfektan maddelere göreceli olarak direnç gösterirken, klor ve klor dioksit içeren bileşiklere duyarlıdır. Mide asidi ile enfekte etme özelliklerini kaybederler (17).

2.3.3.1.a. Epidemiyoloji

Rotavirüsler her yerde bulunur; Dünya çapındaki çocukların % 95'i 3 ila 5 yaş arasında enfekte olmaktadır. Yenidoğanlarda Rotavirüs enfeksiyonunun yaygınlığı sistematik olarak incelenmemiştir, ancak Hindistan'daki altı hastanede yenidoğanlarda yüksek enfeksiyon oranları bildirilmiştir (18). Çoğunlukla asemptomatik olan bu enfeksiyonlara olağan dışı Rotavirüs suşları neden olmuştur. Klinik hastalık insidansı 4 ila 36 aylık çocuklar arasında zirveye ulaşır ve bunlar aynı zamanda hastaneye yatmayı gerektiren ciddi hastalıklar için en büyük risk grubudur. Yetişkinlerin Rotavirüs enfeksiyonları genellikle subklinikdir, ancak bazen Rotavirüs ishali çocukların ebeveynlerinde, immün sistemi baskılanmış hastalarda (HIV'li olanlar dahil), yaşlılarda ve gelişmekte olan ülkelere seyahat edenlerde hastalığa neden olur. Ilıman iklimlerde, Rotavirüs ishali ağırlıklı olarak sonbahar ve kış aylarında ortaya çıkar; tropikal ortamlarda ve gelişmekte olan ülkelerde mevsimsellik daha az belirgindir (19). Rotavirüs hastalığına daha çok nadir görülen Rotavirüs suşları neden olur ve düşük gelirli ülkelerde yüksek gelirli ülkelere göre daha genç yaşta ortaya çıkar (20). Örneğin, 8 aylıktan küçük bebeklerde meydana gelen tüm Rotavirüs vakalarının hastanelere yatışların oranı Afrika'da % 43 iken Avrupa'da sadece %27'dir (21). Ek olarak, yüksek gelirli ülkelerde düşük gelirli ülkelere göre daha mevsimsel hastalık görüldüğünden, mevsimsellik bir ülkenin gelir düzeyiyle ilişkilidir (22).

Rotavirüsler, ishal epizodları sırasında çok sayıda yayılır ve genellikle enfeksiyondan sonra bir haftaya kadar antijen enzim immünolojik testleri (EIA) ile veya immün sistemi baskılanmış hastalarda 30 günden fazla süreyle saptanabilir. Yapılan bir araştırmada, şiddetli Rotavirüs diyaresi olan immünokompetan bebeklerin %30 kadarında, hastaneye yattıktan sonra 25 günden fazla bir süre polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile tespit edilebilen virüse sahip olabileceğini göstermiştir. Rotavirüs, Rotavirüs ile ilişkili ishal atakları sırasında dışkıda büyük miktarlarda saçılır (23). En yaygın Rotavirüs bulaşma şekli fekal-oralıdır. Hayvan suşları ile yüksek derecede genetik homolojiye sahip insan Rotavirüs suşları tanımlanmış olmasına rağmen, hayvandan insana bulaşma yaygın görünmemektedir. Rotavirüsün hayvan türleri, insanları enfekte edenlerden farklıdır (24).

2.3.3.1.b. Sınıflandırma

On türü insanlarda görülen on dört G Rotavirüs serotipi vardır, poliklonal hayvan serum numuneleri ile çapraz nötrleştirme çalışmaları ile tanımlanmıştır; bu serotipler, VP7 glikoproteininin antijenik özgünlükleri ile ilişkilidir. P serotiplerinin karakterizasyonu güç olmuştur, çünkü yeterli reaktifler mevcut değildir. İnsan Rotavirüslerinin yirmi P serotipi karakterize edilmiştir. Teorik olarak; 80 farklı Rotavirüs suşu, insan Rotavirüslerinin bilinen 10 G ve 20 P serotiplerinin çeşitli kombinasyonlarından kaynaklanabilir. Tüm dünyada hakim olan G1P(8) olup bunu G3P(8), G2P(4), G4P(8) ve G9P(8) takip eder. Bu beş Rotavirüsü dünya genelinde görülen suşların %50-90'nını oluşturur (25). Bununla birlikte, Rotavirüs suşlarının prevalansı bir coğrafi bölgeden diğerine önemli ölçüde değişir ve gelişmekte olan birkaç ülkede olağandışı suşlar yaygındır (örn. Serotip G9 özgüllüğü olanlar dahil olmak üzere alışılmadık P [6] suşları, Hindistan'daki çok merkezli bir koleksiyondaki tüm Rotavirüslerin %9.5'ini oluşturduğu gösterilmiştir (26).

2.3.3.1.c. Patogenez

Rotavirüs, bağırsak villus enterositlerini ve enteroendokrin hücrelerini enfekte eder; kript hücreleri korunur. Rotavirüs enfeksiyonu ile ilişkili ishal enflamatuvar değildir ve hem emilim bozukluğu hem de salgı mekanizmalarını içerir. Malabsorpsiyon, absorptif enterositlerin virüs aracılı yıkımı, absorptif enzimlerin ekspresyonunun aşağı regülasyonu ve enterositler arasındaki sıkı bağlantılarda paraselüler sızıntıya yol açan fonksiyonel değişikliklerden kaynaklanır. Rotavirüs enfeksiyonu ile ilişkili ishale salıyıcı bir bileşeni, Cl⁻ salgılanmasının uyarılması için önemli olan, hücre içi Ca²⁺ konsantrasyonunun yükselmesini içerir. Enterositlerde ve enteroendokrin hücrelerde Rotavirüs replikasyonu, insan enterokromaffin hücrelerinden serotonin salınımını uyarır ve bulantı ve kusma ile ilişkili beyin bölgelerini aktive eder. Değişen plazma-protein fonksiyonu ve sodyum-hidrojen değiştirici aktivitesinin inhibisyonu yoluyla azalmış Na⁺ emilimi de ishale katkıda bulunur (27).

Şiddetli Rotavirüs gastroenteriti olan çocukların büyük bir kısmında kısa bir viremi dönemi meydana gelebilir ve immünokompetan olanların bağırsak dışı dokularında virüs tespit edilebilir (28).

2.3.3.1.d. Klinik Belirtiler ve Bulgular

Gastrointestinal Semptomlar: Bakteriyel patojenlerin neden olduğu gastroenteritin aksine, Rotavirüs enfeksiyonları, nispeten kısa bir süre devam eden ve sınırlı bir inflamatuvar yanıt ile ilişkili olan kanlı olmayan ishale neden olur. Aslında, serum C-reaktif protein ve dışkıda kalprotektin gibi inflamatuvar belirteçler, Rotavirüs enfeksiyonu olan çocuklarda neredeyse değişmez. Bu nedenle, Rotavirüs kaynaklı diyare inflamatuvar değildir ve önerilen iki mekanizmaya sahiptir: malabsorbsiyona bağlı ozmotik diyare (enterosit hasarına veya ölüme veya azalmış epitelyal absorptif fonksiyona ikincil) ve NSP4'ün (yapısal olmayan protein 4) etkileri ve aktivasyonuna bağlı sekretuar diyaredir. Buna ek olarak, 5-hidroksitriptaminin (5-HT; serotonin olarak da bilinir) Rotavirüs enfeksiyonu aracılı sekresyonu, ishal ve kusmaya neden olabilecek sinyal yollarını aktive edebilir (29).

Azaltılmış Epitel Emici Fonksiyon: Rotavirüse bağlı ishale katkıda bulunan epitel emilim fonksiyonunun azalmasının altında yatan birkaç mekanizma önerilmiştir. Bu mekanizmalar, enfekte enterositlerin kaybını ve fizyolojik koşullar altında büyük hacimlerde suyun yeniden emiliminde rol oynayan sodyumla birleşmiş çözünen simporterlerin NSP4 aracılı bozulmasını içerir. Bununla birlikte, azalan epitelyal absorptif fonksiyonun Rotavirüs kaynaklı ishale katkısı, ciddi Rotavirüs kaynaklı diyare olan çocuklarda elektrolit ve su kaybını hızla düzelteren oral rehidrasyon tedavisinin etkinliği nedeniyle belirsizdir. Bu gözlem, yeterli sayıda enterositin sağlam sodyum-glukoz birlikte taşıyıcı fonksiyonuna sahip olduğunu gösterir ve Rotavirüsün tüm enterositleri enfekte etmediğini göstergesidir (30).

NSP4 (Nonsutruktural Protein 4): NSP4 enterotoksininin ilk olarak farelerde ishale neden olduğu gösterilmiştir (29). Rotavirüs ile enfekte olmuş hücrelerden salgılanan NSP4, kalsiyum bağımlı klorür kanallarını aktive eden sitoplazmik kalsiyum seviyelerini artırmak için bağırsak epitel hücrelerine bağlanır ve fosfolipaz C aracılığıyla sinyal verir (31). Bu kanalların aktivasyonu, klorür iyonlarının bağırsak lümenine aşırı salgılanmasına neden olarak, suyun lümenine taşınmasını kolaylaştıran ozmotik bir gradyan oluşturarak sekretuar ishale yol açar. Kalsiyumla aktive olan klorür kanalı inhibitörleri, yenidoğan farelerde Rotavirüs kaynaklı ishali önleyerek, diyarenin gelişiminde NSP4'ün rolünü ispatlamaktadır (32).

Sinir Sisteminin Aktivasyonu: Rotavirüs enfeksiyonu ve hücre içi kalsiyum düzeylerindeki NSP4 aracılı artış, insanlarda ve farelerde enteroendokrin hücrelerden 5-HT salgılanmasına neden olabilir, bu da ince bağırsağa zarar veren enterik sinirleri aktive edebilir ve nihayetinde bağırsak hareketliliğinin artmasına neden olabilir (33).

2.3.3.1.e. Tanı

Klinik olarak Rotavirüs enfeksiyonu düşünülen hastalarda, dışkıda rota virüs antijeni enzime bağlı immünosorbent testi (ELISA) veya immünokromotografik testler kullanılarak saptanabilir. Aşı ve epidemiyolojik çalışmalarda, genellikle daha duyarlı olan virüs izolasyonu ve virüs izolatlarının genotiplenmesine izin veren ters transkripsiyon PCR (RT-PCR) tabanlı testler kullanılır. ELISA testlerinde etken hastalığın başlangıcında itibaren bir hafta içerisinde negatifleşirken, moleküler testlerde etken daha uzun süreler için saptanabilir. Aslında, viral bulaşma 4 ila 57 gün arasında değişir. Kantitatif moleküler testlerde, saptanan RNA miktarı ile çocuklarda, ishalin şiddeti korelasyon gösterirken, yenidoğanlarda klinik tablo ile RNA miktarı arasında korelasyon yoktur. Daha önemlisi, bir yaşın altındaki sağlıklı çocukların %29 kadarında RT-PCR kullanılarak tespit edildiğinde asemptomatik Rotavirüs enfeksiyonu vardır. Buna göre tanıyı doğrulamak için kullanılan viral RNA miktarı dikkatlice değerlendirilmelidir. Ek olarak, Rotavirüs hastalığı olan çocuklarda Rotavirüs ile ilişkili kusma, dehidrasyon veya bağırsak dışı patoloji ile ilgili olabilen anormal enzim seviyeleri gözlenmiştir. Örneğin, kandaki alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) seviyelerinin hafifçe artması, bazen Rotavirüs enfeksiyonu sırasında gözlemlenebilir ve Rotavirüs kaynaklı hafif hepatite bağlı olabilir (29).

2.3.3.1.f. Tedavi

Rotavirüs enfeksiyonu için antiviral ajanlara ihtiyaç yoktur. Kaybedilen sıvı yerine oral ve intravenöz sıvı replasmanı yapılması yeterlidir. Hastalığın sürecini, probiyotik ajanların kısaltabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. *Lactobacillus GG*, *Bifidobacterium bifidum* ve *Streptococcus thermophilus* özellikle formül mama ile beslenen süt çocuklarında kullanılabilir. Oral immünglobülin uygulanması sadece altta yatan başka hastalığın varlığında ciddi enfeksiyonlu hastalara uygulanmalıdır (34).

2.3.3.1.g. Bağışıklık ve Korunma

İnsan Rotavirüslerine karşı ilk bağışıklık düzeyi, kısmen bir bireyin fukosiltransferaz 2 (FUT2) genotipine dayanan enfeksiyona karşı doğuştan gelen bir duyarlılık veya dirençtir. FUT2, fukosilasyon ve bağırsak mukozasında ABH histo-kan grubu antijenlerinin (HBGA'lar) ekspresyonunu kontrol eder. Bu karbonhidratlar, bağlayıcı ligandlar olarak işlev görür ve Rotavirüsün konakçı hücelere bağlanması için gereken ilk reseptörler oldukları düşünölmektedir. Belirli bir Rotavirüs suşuna duyarlılık veya direnç, bağırsaktaki hücre yüzeyinin uygun bağlayıcı glikanı ifade edip etmediğine bağlıdır. İnsan Rotavirüsleri HBGA'lara bağlanırken çoğu hayvan virüs suşu sialoglikanlara bağlanır. HBGA türlerinin farklı insan popöasyonlarındaki dağılımı, dünya genelinde yaygın Rotavirüs genotiplerinin yaygınlığını ve bazı hayvan kökenli suşlara duyarlılığı etkiler (35-37). İnterferonu düzenleyen ve interferon uyarılmış genlerin indüksiyonunu düzenleyen doğuştan gelen bağışıklık, in vitro ve hayvan modellerinde Rotavirüs enfeksiyonunun modöle edilmesinde de önemli bir role sahiptir, ancak bunun insanlardaki rolü tam olarak anlaşılmayı beklemektedir (38). Ek olarak, kazanılmış bağışıklık, hem tekrarlayan hastalığı hem de daha az ölçüde birincil enfeksiyonu takiben yeniden enfeksiyonu önlemek için önemlidir (39). Koruma genel olarak anti-Rotavirüs intestinal immünoglobulin (Ig) A, enterik Rotavirüs reaktif antikor salgılayan hücreler ve IgA hafıza hücreleri konsantrasyonları dahil olmak üzere mukozal immünite belirteçleri ile pozitif olarak ilişkilidir. Farelerde yapılan çalışmalar, B hücrelerinin yeniden enfeksiyondan birincil koruma görevi gördüğünü, CD8 T hücrelerinin ise birincil enfeksiyonun seyrini kısaltmaktan sorumlu olduğunu göstermiştir (40). CD4 T hücreleri genellikle CD8 T hücrelerine ve B hücrelerine yardım sağlanması da rol oynar ve ayrıca virüsteki ana yapısal protein olan rekombinant VP6 ile bağışıklılaştırmadan sonra interferona bağlı bir yol ile aktif korumaya aracılık edebilirler (41). Lenfosit hedef hücreleri ayrıca Rotavirüs bağışıklığını düzenlemede önemli bir role sahiptir ve bağırsakta B hücresi trafiği, kronik olarak enfekte olmuş bir fare modelinde optimal koruma sağlamak için önemli görünmektedir (42). VP4 veya VP7'yi hedefleyen nötrale edici antikor, homotipik veya heterotipik korumayı aktarabilir. VP6'yı hedefleyen nötürleştirici olmayan IgA antikorları da, görünüşe göre transitoz sırasında ortaya çıkan bir hücre içi antiviral etki yolu ile korumaya aracılık edebilir (43).

Hijyen veya sanitasyondaki iyileştirmeler, Rotavirüs hastalığının yükünü önemli ölçüde azaltmamaktadır; Yüksek gelirli veya düşük gelirli ülkelerde Rotavirüs aşılarının kullanılmaya başlanmasından önce ishale bağlı hastaneye yatış insidansı ~% 40 idi (44). Dolayısıyla Rotavirüse karşı aşılama Rotavirüs hastalığını önlemek için en iyi önlemdir.

Günümüzde iki Rotavirüs aşısı dünya çapında yaygın olarak kullanılmaktadır: RV5 aşısı, RotaTeq (Merck, ABD) ve RV1 aşısı, Rotarix (GlaxoSmithKline, Belçika). RV5 aşısı, Rotavirüs G1, G2, G3, G4 ve P1A[8] suşlarından insan VP4 veya VP7 eksprese eden beş sığır-insan çeşitlemesinden Rotavirüsünden oluşan canlı, zayıflatılmış, beş değerlikli bir aşıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde, RV5 aşısı 2. , 4. ve 6. aylarda üç doz halinde verilmektedir. RV1 aşısı, başlangıçta G1P [8] Rotavirüs kaynaklı gastroenteritli bir çocuktan izole edilen 89-12 Rotavirüs suşu içeren monovalent, canlı zayıflatılmış insan virüsü aşısıdır. Bu aşı 2. ve 4. aylarda iki doz halinde verilir. Her iki aşı için, dünya çapındaki çoğu ülkede benzer doz programları ve yaş programları kullanılmaktadır, ancak klinik çalışmalarda alternatif programlar değerlendirilmiştir. Her iki aşı da yüksek gelirli ülkelerde şiddetli Rotavirüs hastalığını önlemede oldukça etkilidir. Düşük gelirli ülkede şiddetli Rotavirüs hastalığı insidansını ~%50-60 oranında azaltır. Az gelişmiş ülkelerde azalan etkinliği belirleyen faktörler tam olarak anlaşılmasa da, her iki aşı da düşük gelirli ülkelerde bu ülkelerdeki yüksek Rotavirüs hastalık yükü ve ölüm oranı nedeniyle daha fazla hayat kurtarmaktadır. Gana ve Pakistan'da bağırsak mikrobiyom bileşimi, RV1 aşısının azalan etkinliğiyle ilişkilendirilmiştir. Çevresel enteropati (bazı düşük gelirli ülkelerde, gastrointestinal bağırsıklığın azalmasıyla ilişkili olan çocuklarda yaygın bir bozukluk), gelişmekte olan ülkede aşı etkinliğinin azalmasında da rol oynayabilir. Gerçekte, çevresel enteropatinin biyobelirteçlerinin varlığı, bebeklerde RV5 aşısı serokonversiyonunun azalması ile ilişkilendirilmiştir. Ek olarak, oral çocuk felci aşısı uygulayan düşük gelirli ülkelerde bu aşının oral Rotavirüs aşlarıyla birlikte uygulanması Rotavirüs aşılarının immünojenikliğini azaltır. Rotavirüs aşılarının immünojenitesini değiştirebilecek diğer faktörler arasında maternal antikorların varlığı ve konakçı genetik farklılıklar yer alır. Rotavirüs aşı yanıtında maternal antikorların rolü belirsizdir. Bazı çalışmalar aşı immünojenitesinde bir azalma bildirirken diğerleri hiçbir etki bildirmemektedir. Ek olarak, anne sütünde Rotavirüse özgü IgA antikorlarının varlığı, RV1 aşısı serokonversiyonunun azalması ile ilişkilendirilmiştir. Bununla beraber aşılama önceden önce

emzirmenin kesilmesinin, aşı immünojenliğini artırdığı gösterilmemiştir. Aşı alıcılarında HBGA'yı kodlayan genlerdeki farklılıklar, aşı immünojenitesindeki farklılıklara da katkıda bulunabilir. Düşük gelirli ülkelerde uygulanan aşı dozlarının sayısını artırmanın aşı immünojenitesini artırıp artırmayacağını incelemek kolay olmamıştır ve muhtemelen ilave pazarlama sonrası etkinlik çalışmaları gerektirmektedir (29).

İlk lisanslı Rotavirüs aşısı (RotaShield, Wyeth, ABD), Rotavirüs enfeksiyonu ile invajinasyon arasında nedensel bir ilişki olduğunu düşündüren, bağışıklamanın ardından artan invajinasyon riski (5.000-10.000 aşılınmış çocuk başına birden fazla vaka) nedeniyle üreticisi tarafından geri çekilmiştir (29).

Hem RV1 aşısı hem de RV5 aşısı iyi bir güvenlik siciline sahiptir, ancak bu aşılarda ilgili de artmış barsak invajinasyonu bildirimleri bulunmaktadır. Yabani tip Rotavirüs ve Rotavirüs aşılarının invajinasyonu nasıl indüklediğini belirlemek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Rotavirüs aşılamaının faydaları düşük invajinasyon riskinden daha ağır olsa da, replike olmayan, daha güvenli ve daha immünojenik aşı formülasyonları üzerinde çalışılmaktadır. Oral ve parenteral aşılardan (inaktive edilmiş veya rekombinant canlı olmayan aşılardan) veya sadece parenteral aşılardan bir kombinasyonu bu bağlamda faydalı olabilir. Aslında, parenteral olarak uygulanan bir rekombinant VP8 aşısı çocuklarda güvenli ve immünojenik olarak bulunmuştur (29).

RV1 ve RV5 aşılardan ek olarak, bazı ülkelerde diğer canlı zayıflatılmış oral Rotavirüs aşılardan kullanılırken, diğerleri geliştirme aşamasındadır. Yenidoğanlarda spesifik Rotavirüs suşları ile asemptomatik enfeksiyonlar, yaşamın sonraki dönemlerinde hastalığa karşı koruma ile ilişkili olduğundan, bu suşlara dayalı aşılardan geliştirilmiştir. Bunlar arasında 116E Rotavirüs suşuna dayanan ve şu anda Hindistan'da lisanslı olan ROTAVAC (Bharat Biotech) ve Avustralya'da geliştirilen ve bebeklerde klinik denemelerde bulunan RV3 (PT Bio Farma, Endonezya / Murdoch Çocuk Araştırma Enstitüsü, Avustralya) bulunmaktadır. Diğer canlı oral aşılardan Çin'deki Lanzhou kuzu Rotavirüs aşısı (Lanzhou Biyolojik Ürünler Enstitüsü, Çin) ve Vietnam'daki Rotavin-M1 (Aşı ve Biyolojik Araştırma ve Üretim Merkezi) zayıflatılmış insan aşısı bulunmaktadır. Aşı maliyetlerini düşürmek için NIH tarafından geliştirilen sığır Rotavirüs beş değerli aşısı (BRV-PV), düşük gelirli ülkelerdeki üreticiler tarafından

üretilmektedir. Üç doz BRV-PV aşısı Nijer'deki bebeklerde şiddetli Rotavirüs gastroenterit insidansını %66.7 azalttığı gösterilmiştir (29).

2.3.3.2. Adenovirüs

Bebekler ve çocuklardaki gastroenteritlerin Rotavirüslerden sonra diğer sık görülen nedenlerinden biri de Adenovirüslerdir. Adenovirüsler çift zincirli, zarfsız DNA virüsleridir (45).

Adenovirüslerin 51 farklı serotipi vardır ve üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında ve sonrasında dışkıda bulunabilirler ancak sadece serotip 40 ve 41, daha nadir olarak da serotip 31 gastroenterite neden olur (46-48).

Avrupa, Asya, Kuzey ve Güney Amerika'da yapılan çalışmalar sonucunda enterik Adenovirüslerin çocukluk çağı gastroenteritlerinin %3.1-13.5'inde etken olduğu gösterilmiştir (49, 50).

Yılın büyük bir bölümünde ortaya çıkabilir, yaz aylarında biraz daha sık görülür (46, 47, 51). Başlıca 4 yaşın altındaki çocukları etkiler. Başta 6 ay-2 yaş arasındaki çocuklar olmak üzere küçük çocuklara gruplar halinde bakılan kreşler gastroenterit bakımından daha yüksek risk taşır. Reinfeksiyon görülebilir. İnkübasyon süresi 3-10 gündür (46, 47). Adenovirüs enteriti sıklıkla 10-14 gün gibi uzun süren ishale neden olur (47, 51).

Adenovirüsler 70-90 nm çapında, orta boyutlu, zarfsız, ikozahedral kapsidli virüslerdir. Her bir partikül 36 kb büyüklüğünde çift sarmallı lineer DNA içerir (52). Protein yapılı kapsidi 252 adet kapsomerden oluşmaktadır. Kapsomerlerin 240'ını yüzeyde yer alan heksonlar, 12'sini ise köşelerde yer alan pentonlar oluşturur (53). Hekzonlar kapsidin toplam 20 adet olan eşkenar üçgen yüzeylerini oluştururken, pentonlar köşelerde yerleşmiş halde bulunur. Hekzonlar tüm insan Adenovirüslerinde ortak olan antijenik yapıya sahiptir (52). Penton kapsomerleri ise tipe özgül antijeniteyi verir ve virüsün hücre kültüründe oluşturduğu erken sitopatik etkiden sorumludur. Pentonların her birinde birer adet penton bazı ve bu baza bağlı birer uzantı halinde fiber yapısı bulunur. Fiber antijeninin uzunluğu tiplere göre farklılık göstermektedir. Fiber ve penton bazı birlikte konak hücreleri ile viral kapsid arasındaki etkileşimden sorumludur (54).

Viral kapsidin çevrelemekte olduğu kor yapısı; viral DNA, polipeptid V, polipeptid VII, Mu polipeptidi ve terminal proteinden oluşmaktadır (55). Viral DNA, ortalama 35-36

kilobaz uzunluğundadır ve 30 kadar virion ve virüse özgül protein kodlamaktadır. Adenovirüs serotip 2, 5 ve 7'nin bütün, diğer serotiplerin ise kısmen DNA dizilim verileri mevcuttur. Viral DNA replikasyonu öncesinde genomun 5 farklı bölgesinden erken mRNA'lar sentezlenir. Bunlardan E1 proteini, enfeksiyonun başlaması ve gelişimi açısından çok önemlidir. Bir diğer erken viral protein olan E1A, viral genler ve birtakım konakçı hücre genleri için transaktivatör görevi yapmaktadır. E1B, viral geç mRNA transportunu sağlamakta ve hücrel mRNA'nın sitoplazmaya ulaşmasını engellemektedir. E2A, replikasyon için zorunlu olan DNA bağlayıcı bir proteindir. E2B ise DNA polimeraz sentezinden sorumludur. E3 erken proteinlerinin makrofajlarda MHC polipeptidlerinin plazma zarına taşınmasını önlediği ve enfekte hücreleri Tumor nekroz faktörü (TNF) tarafından lizise karşı koruduğu tespit edilmiştir. E4 erken proteinleri E1B proteinleri ile birlikte transformasyonda yer almaktadır (54).

Erken bölge transkripsiyon ürünlerinin belirgin olarak azalması ile eş zamanlı şekilde geç bölge proteinleri sentezlenir. Sentezlenen geç proteinler (L1-L5) virüsün yapısal proteinleri olan hekson, penton, fiber ve kor proteinleridir. Adenovirüsler replikasyon ve olgunlaşma için gereken RNA polimeraz ve nükleer faktör 3 gibi enzim ve proteinleri de kullanmaktadırlar (54).

2.3.3.2.a. Epidemiyoloji

Adenovirüs enfeksiyonları insan popülasyonlarında kolayca yayılır. Salgınlar genellikle nozokomiyal tesisler (örneğin hastaneler ve bakım evleri) askeri üsler ve okullar gibi kalabalık popülasyonlarda görülür. İnsan Adenovirüsleri (HAdV) ishal salgınlarına ve gastroenterite, faringokonjunktival ateşe ve/veya keratokonjunktivite neden olabilir. HAdV ile enfekte olan bir kişi, tipik olarak 4–8 gün arasında değişen ancak HAdV serotipine bağlı olarak 24 güne kadar sürebilen inkübasyon süresi boyunca aşırı derecede bulaşıcıdır (56).

ABD'de HAdV salgınları sık görülmez, bununla beraber salgın oluşur ise yayılımın hızlı olduğu görülmektedir. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) Ulusal Adenovirüs Tipi Raporlama Sistemine göre, verilerin mevcut olduğu en son dönem olan 2006 ile 2016 arasında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ~ 2400 HAdV vakası rapor edilmiştir. Bununla birlikte, 2016'dan beri, ABD'de Eylül ve Kasım 2018 arasında son zamanlarda HAdV ile ilişkili bir dizi salgın raporlanmıştır. Eylül 2018'de, HAdV-7

salgını, Wanaque, New Jersey'deki Wanaque Hemşirelik ve Rehabilitasyon Merkezi'nde meydana gelmiştir (56).

2.3.3.2.b. Sınıflandırma

Adenovirüsler, *Adenoviridae* ailesinin dört cinsinden birisi olan *Mastadenovirus* cinsi içerisinde yer almaktadır (55). Diğer üç cins ise *Aviadenovirus*, *Atadenovirus* ve *Siadenovirus* cinsleridir. *Aviadenovirus* cinsleri kuşları infekte eden virüslerden oluşmaktadır. *Atadenovirus* cinsi genomunda yüksek oranda adenin ve timin içerdiği için bu şekilde adlandırılmış olup; kuşlardan, sürüngenlerden, keseli hayvanlardan ve geniş getiren hayvanlardan izole edilmiştir. *Siadenovirus* cinsi ise sialidaz homolog geni olarak varsayılan genin tanımlanmasıyla bu ismi almıştır ve kuşlar ile iki yaşayışlı canlılardan izole edilen virüsleri içermektedir (57).

Mastadenovirus cinsi, adını Latince “mastos” (meme) kelimesinden almış olup, içlerinde insanların da bulunduğu memelileri enfekte eden virüslerden oluşmaktadır (57). İnsan Adenovirüsleri bu cins içinde yer almaktadır. Bugüne kadar tanımlanmış olan toplam 57 serotipten oluşmaktadır ve bu serotipler yedi tür içinde (A-G) toplanmış durumdadır (58,59). Bu türlerin ayrımı genom büyüklüğü, kompozisyon ve organizasyonu, DNA homolojisi, hemaglutinasyon özellikleri, nötralizasyon ve onkojenik özellikleri göz önünde bulundurularak yapılmıştır (60, 61).

2.3.3.2.c. Patogenez

Doku Tropizmi:

En büyük türlerin üyeleri olan D türü, okülerden gastrointestinal (GI) ve solunum dokularında değişen dokularda büyüme ile tropizmlerinde büyük değişkenlik gösterir. Doku tropizminin temeli hala tam olarak belirlenmemiştir. Oküler morbiditenin önemli bir nedeni olan adenoviral keratokonjonktivit; en yaygın olarak, tip 8, 19 ve 37 dahil olmak üzere D türünün temsilcilerinden oluşur ve HAdV-E4, -C5, -B3, -B7, -B11 ve -B14 subtiplerle oluşur. Gastrointestinal belirtiler esas olarak HAdV-F40 ve F41 ile ilişkilidir, ancak HAdV-G52 ve en son tanımlanan türlerin bazıları (tip 65 ve 67) dahil olmak üzere D türünün farklı üyeleri de gözlenmiştir. Solunum yolu tutulumu esas olarak HAdV-B3, -B7, -B16, -B21 ve -E4 ve C türünün çeşitli üyeleri ile ilişkilendirilmiştir (56).

Birincil Enfeksiyon ve Kalıcılık

HAdV bulaşın takiben, inkübasyon süresi viral tip ve edinme mekanizmasına bağlı olarak 2 gün-2 hafta arasında değişir ve klinik belirtilerin spektrumu geniştir. HAdV enfeksiyonlarının çoğu genç yaşta ortaya çıkar ve salgın hastalıklar hem sağlıklı çocuklar hem de yetişkinler için kapalı veya kalabalık ortamlarda, özellikle askerler dahil olmak üzere daha sık rastlanır. Bağışıklık sistemi yeterli olmayan bireylerdeki HAdV salgınlarının çoğu kış aylarında ve ilkbaharın başlarında görülür, ancak bağışıklığı baskılanmış hastalarda enfeksiyonlar yıl boyunca ortaya çıkar. Epidemiyolojik veriler, birincil HAdV enfeksiyonlarının çoğunun, humoral bağışıklık eksikliği nedeniyle yaşamın ilk 5 yılında meydana geldiğini göstermektedir. Çocuklarda HAdV enfeksiyonları, üst solunum yollarının %15'ini ve alt solunum yolu enflamatuvar hastalıklarının yaklaşık %5'ini oluşturur. İmmün sistemi yeterli olmayan kişilerde enfeksiyonlar çoğunlukla hafiftir ve kendi kendini sınırlar, ancak şiddetli ve hatta ölümcül seyirler de bildirilmiştir. Genetik heterojenlikleri nedeniyle, HAdV'ler geniş doku tropizmini sergiler ve birkaç hücre tipini enfekte edebilir. Bu nedenle, şu anda mevcut kanıtlar, birincil enfeksiyonu takiben çeşitli duyarlı hücrelerde latent bir durumda kalabileceklerini göstermektedir. Gecikme, viral proteinlerin, tam bir virüsün replikasyonu olmaksızın konakçı hücre tarafından ekspresyonu ile karakterize edilir. Latent Adenovirüs enfeksiyonu formunun araştırıldığı çocukların yaklaşık %80'inde tonsiller lenfositlerde virüsün varlığı ve lenfoid hücre başına adenoviral genom sayısının yaşla birlikte azaldığı görülmüştür. Ayrıca bağırsak T lenfositlerinde ve akciğer epitel hücrelerinde genomun persiste olması ve latent HAdV enfeksiyonlarının, tıkaçıcı hava yolu hastalığının patogeneğinde bir rol oynadıkları tarif edilmiştir. Merkezi sinir sisteminin de adenoviral persistans için bir bölge olabileceğini göstermiştir. Son bulgular, tüm GI kanalının çocuklarda HAdV kalıcılığının ortak bir yeri olduğunu ortaya koymuştur. Bağışıklık sürveyansından kaçınma, izin veren hücre ve dokularda kalıcı enfeksiyonların oluşması için bir ön koşuldur. Adenovirüslerin immün kaçışına farklı mekanizmalar aracılık edebilir. Spesifik viral proteinler; anti-enflamatuvar ve sitolitik sitokinlere, intrinsik hücresel apoptoza ve doğuştan gelen ve uyarılabilir hücresel immün tepkilere verilen tepkileri bloke edebilir. Ayrıca viral protein E3, majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf I moleküllerini aşağı regüle edebilir, böylece antijen sunumunu etkileyebilir ve enfekte olmuş hücrelerin T-hücresi saldırısını azaltabilir (56).

2.3.3.2.d. Bağışıklık

Diğer virüslere benzer şekilde HAdV, doğuştan gelen ve uyarlanabilir bağışıklık tepkileri ile kontrol edilir (62). Gama interferon (IFN- γ), TNF, interlökin-1 (IL-1), IL-2 ve makrofaj enflamatuar protein gibi, antiviral sitokinlerin hızlı salgılanması HAdV tarafından tetiklenir ve viral yaşam döngüsündeki farklı adımları hedefler, virüsün amplifikasyonunu ve yayılmasını sınırlar. Ayrıca, virüsle enfekte olmuş hücreleri spesifik olmayan bir şekilde yok edebilen doğuştan gelen efektör hücreler, özellikle doğal öldürücü hücreler toplanır ve aktive edilir (56, 62). Enfeksiyonla indüklenen sitokinlerin etkisi, HAdV kodlu E1B 55-kDa proteini gibi viral ürünlerle dengelenir. Bu protein, IFN ile indüklenebilir genlerin transkripsiyonel baskılanmasına aracılık eder, böylece viral replikasyonu kolaylaştırır. İlk savunma hattını sağlamaya ek olarak, doğuştan gelen bağışıklık sistemi, T ve B hücrelerinin aracılık ettiği adaptif bağışıklık tepkisinin çoğalmasını ve farklılaşmasını destekler. HAdV'ye özgü T hücrelerinin üretimi, perforine bağımlı bir mekanizma ile enfekte olmuş hücrelerin parçalanmasını kolaylaştırır. Mevcut HAdV tiplerinin çok sayıda olması, potansiyel T hücresi hedeflerini temsil eden antijenlerin ekspresyonunun oldukça polimorfik olmasının beklenebileceğini ima etse de, CD4 ve CD8 alt grupları dahil HAdV'ye karşı üretilen T hücrelerinin, farklı adenoviral türlerle çapraz reaktivite sergilediği gösterilmiştir. Bu gözlemler, bu tür T hücrelerinin, HAdV'nin yapısal bir proteininden korunmuş amino asit kalıntıları dizilerini tanıdığını gösterir. Aslında, en önemli, immünodominant T-hücresi hedeflerinden biri, tüm adenoviral türlerde ortak olan jenerik antijenik bileşenleri içeren adenoviral hekson proteini. Bu nedenle, çocukluk döneminde Adenovirüslere maruz kalmanın ve bunu takip eden çapraz reaktif sitotoksik T hücrelerinin oluşumunun yetişkinlerde geniş HAdV bağışıklığına yol açtığına inanılmaktadır. Sağlıklı bireyler genellikle, gama interferon salgılama deneyleri, sitokin akış sitometrisi veya MHC sınıf I multimerlerinin tespiti gibi çeşitli yöntemlerle tanımlanabilen HAdV'ye özgü T hücrelerini taşır. HAdV'ye özgü T hücrelerinin yokluğu, HAdV enfeksiyonlarının seyri üzerinde olumsuz bir etkiye sahiptir ve tersine, HAdV'ye özgü T hücre yanıtının yeniden oluşturulması viral klirens ile ilişkilidir (62).

2.3.3.2.e. Klinik Belirtiler ve Bulgular

Ateş ve kusma ile seyreden, 8-10 gün süren kansız ishallere sebep olurlar (63).

2.3.3.2.f. Tanı

Tüm Adenovirüs serotipleri, kültürde 2-28 gün sonra karakteristik bir sitopatik etki yaratarak iyi büyür. Ancak kültür ve emek yoğunluğundan, daha uzun geri dönüş süreleri ve steril olmayan bölgelerde potansiyel bakteriyel kontaminasyon olasılığı nedeniyle klinik açıdan pratik değildir. İmmünofloresan testleri, solunum örnekleri kullanılarak hızlı tanı için ticari olarak temin edilebilirken, enzim immünolojik testleri, immünokromatografi ve lateks aglütinasyon testleri dışkı örnekleri kullanılarak hızlı tanı için kullanılır. Histopatoloji, invaziv hastalığı teşhis etmek için altın standart yöntem olmaya devam etmektedir. Etkilenen organlardan alınan biyopsi örnekleri viral enfeksiyonu, reddi veya diğer eşlik eden patolojileri ayırt etmeye yardımcı olabilir. Biyopsi örneklerinde Adenovirüsün varlığından, ince bir sitoplazma kenarı ile çevrelenmiş büyük bazofilik çekirdekli hücreler olan ve immünoperoksidaz ve / veya in situ hibridizasyon boyama ile doğrulanmış "leke hücreleri" nin tanımlanmasından şüphelenilmektedir (53). Elektron mikroskobu, tübüler epitel hücrelerinin çekirdeği ve sitoplazması içinde 70-80 nm çapında tipik adenoviral partikülleri gösterir ve doku istilası, immünoperoksidaz boyama ile doğrulanabilir (64).

Kalitatif ve kantitatif PCR, Adenovirüs enfeksiyonlarının tanısı ve yönetimi için klinik uygulamada muhtemelen en yaygın kullanılan teşhis yöntemidir. PCR'nin hassasiyeti çok yüksektir ve Adenovirüs serotipinden bağımsız olarak genellikle 100 kopya/mL kadar düşük miktarları tespit eder. Standartlaştırılmamış evde hazırlanmış PCR testleri olabileceğinden, sonuçların laboratuvarlar arasında yorumlanması zordur (56, 62). Vireminin aynı testle izlenmesi önerilir. Hastalığı asemptomatik yayılım/viremiden ayırmak için PCR sonuçları klinik bulgular ve histopatoloji ile birleştirilmelidir. Klinik uygulamada tedaviye ne zaman başlayacağına karar vermek ve tedaviye yanıtı izlemek için seri kantitatif PCR kullanılır. Hastalığa yayılma veya ilerleme olasılığını belirleyen net bir viral yük kesintisi yoktur. Sürekli olarak yüksek veya artan viral yükler (0.5-1.0 log artış), müdahaleye ihtiyaç duyulduğunun bir göstergesi gibi görünürken, viral yüklerin azalması klinik iyileşme ile ilişkilidir (62).

2.3.3.2.g. Önleme ve Tedavi

Sağlık hizmeti ortamında potansiyel bulaşma ve salgınlar nedeniyle, Adenovirüs enfeksiyonu olan hastalarda hastalık süresi boyunca sıkı temas ve damlacık izolasyonu

önerilir. Bağışıklığı baskılanmış konakçılar genellikle uzun süreli virüs yayılımına sahip olduklarından, temas süresi ve damlacıklar ile ilgili önlemler uzatılmalıdır (62).

Allojenik HSCT (Hematopoyetik Kök Hücre Nakli) alıcılarında, yüksek hastalık riski taşımayanlarda viral izleme önerilmez. Yüksek riskli hastalar (en az bir risk faktörüne sahip olanlar), immün yeniden yapılandırma oluşana kadar haftada bir kez kanda Adenovirüs PCR izlenmelidir. Otolog HSCT alıcılarında rutin izleme önerilmez (62).

SOT (Solid Organ Plantasyonu) alıcılarında rutin Adenovirüs izleme de önerilmez (62).

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastaların çoğunda, bağışıklık sistemini baskılayıcı tedavide bir azalma ile birlikte destekleyici bakım, tedavinin en önemli bileşenidir, çünkü bunlar tek başına enfeksiyonun çözülmesine yol açabilir. Bu yaklaşım, özellikle hastalık nakilden sonra erken ortaya çıktığında ve greft reddi riski en yüksek olduğunda her zaman uygulanabilir olmayabilir. Bazı durumlarda antiviral tedavi düşünülmektedir.

Mevcut antiviral ajanlardan sidofovir, ribavirin ve gansiklovir, Adenovirüse karşı in vitro aktiviteye sahiptir. Plazmada veya dokuda Adenovirüse karşı inhibe edici aktiviteye ulaşmak için gereken ribavirin konsantrasyonları toksik aralıktadır ve kullanımını sınırlar. Gansiklovir aktivitesi şüphelidir çünkü Adenovirüsde bulunmayan (herpesvirüslerin aksine) viral kinazlar tarafından fosforile edilmesi gerekir ve ayrıca standart dozlama ile elde edilebilenlerden çok daha yüksek plazma konsantrasyonları gerektirir. Birçok nakil merkezinde, kullanımı ileriye dönük randomize klinik çalışmalarla desteklenmese de, sidofovir standart tedavi olarak kabul edilir. Sidofovir, Adenovirüs enfeksiyonlarının tedavisi için FDA tarafından onaylanmamıştır ve önemli nefrotoksisite ve kemik iliği toksisitesi ile ilişkilidir. Ardışık iki hafta boyunca haftada 5 mg/kg veya haftada üç kez 1 mg/kg ve ardından her iki haftada bir 5 mg/kg diyeti önerilir. Bu rejimler doğrudan karşılaştırılmamıştır, ancak haftada üç kez 1 mg/kg cidofovir uygulamasının daha az nefrotoksik olması mümkündür, ancak sitomegalovirüs (CMV) ve herpes simpleks virüsü enfeksiyonu ve sidofovir direncinin ortaya çıkması riskinde artış olabilir. Semptomlar tamamen ortadan kalkıncaya kadar tedaviye devam edilmesi önerilir ve başlangıçta pozitif olan alanlardan 1 hafta ayrı toplanan üç negatif ADV örneğinin negatif olduğu belgelenir. Kreatinin klirensi <0.3 mL/dak/ kg olan hastalarda, doz haftada üç kez 0.5 mg/kg'a düşürülmelidir. Hemodiyaliz veya hemofiltrasyon tedavisi gören hastalarda, sidofovirin hücre içi dağılımını sağlamak için

prosedür ilaç uygulamasından 1 saat önce ve en az 4 saat sonra durdurulmalıdır. 0.5-1.25 g/m² probenesid, nefrotoksisiteyi önlemek için cidofovir uygulamasından 3 saat önce ve uygulamadan 2-3 saat ve 8 saat sonra ön muamele ve tedavi sonrası hidrasyon (normal salin solüsyonu 5 mL/kg/saat) ile birlikte uygulanmalıdır. Plazma Adenovirüs PCR izleme, sidofovire virolojik yanıtı değerlendirmek için yararlı olacaktır ve klinik değişikliklerle ilişkilendirilmelidir (62).

HSCT alıcılarında antiviral ilaçlarla profilaktik tedavi önerilmemesine rağmen, viremi ve hastalık için en az bir risk faktörü ile başvuran hastalarda 2-3 hafta süreyle ve sonrasında her 2 haftada bir 3-5 mg/kg preemtif cidofovir önerilmektedir. Kanıtlanmış veya muhtemel hastalık, 2-3 hafta boyunca haftada 5 mg / kg ve idame için 2 haftada bir sidofovir ile tedavi edilmelidir. Hidrasyon ve probenesid ile böbrek koruması da kullanılmalıdır (62).

2.3.3.3. Norovirüs

Daha önce Norwalk virüsü olarak bilinen insan Norovirüsü, ilk olarak Norwalk'ta bir gastroenterit salgını sırasında toplanan dışkı örneklerinde tanımlanmış ve gastroenterite neden olduğu gösterilen ilk viral etken olmuştur (65). Bu virüse bağlı hastalık ilk olarak 1929 yılında mevsimsel tercihi ve birincil semptom olarak kusma hastalarının sık görülen ağırlığından dolayı “kış kusma hastalığı” olarak tanımlanmıştır (66). Virüsün tanımlanmasına yol açan 1968 salgını, Norwalk'taki bir ilkokuldaki öğrencilerin %50'sini etkilemiş olduğu ve öncelikle bulantı, kusma, ishal ve düşük dereceli ateş şeklinde kendini göstermiştir (67). Norwalk salgınında herhangi bir patojen tespit edilememiş olmasına rağmen, Jessup tarafından., MD'deki Maryland House of Correction'daki etkilenen bireylerden sağlıklı yetişkin erkek mahkumlara rektal sürüntülerden hazırlanan filtratların oral yoldan verilmesi sonu 3 deneğin 2'sinde belirtiler olduğu gözlenmiştir (68).

İndeks salgını ve bunu izleyen insan gönüllü çalışmaları, etiyolojik ajanın bilinmediği bir zamanda, önceden sağlıklı çocuklarda ve yetişkinlerde Norovirüs enfeksiyonunun seyrini göstermemekte idi. Bu incelemede daha sonra tartışılan diğer gözlemler, enfeksiyonun daha karmaşık ve detaylı bir görünümünü sağlamıştır. İnsan Norovirüsleri, tüm yaş gruplarında salgın gastroenteritin önde gelen nedenidir. Hastaneler, bakım evleri, yolcu gemileri ve ordudaki yüksek profilli salgınlarla

ilişkilendirilmiştir (69). Norovirüslerin her yıl hastaneye yatmayı gerektiren 64.000 diyare vakasından, sanayileşmiş ülkelerdeki çocuklar arasında 900.000 klinik ziyaretinden ve gelişmekte olan dünyada 5 yaşından küçük çocukların ~200.000 ölümünden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir (70).

2.3.3.3.a. Temel Viroloji ve Viral Çeşitlilik:

Norwalk virüsü ajanı (orijinal prototip virüsü, bu incelemede Norwalk virüsü olarak anılır) orijinal olarak immünoelektron mikroskobu kullanılarak görselleştirilmiş ve 27 nm virüs benzeri partiküller ortaya çıkarılmıştır. (65). Patojenin hücre kültüründe üretilmesi ve bir hayvan modeli geliştirme çabaları başarısız olmuştur; bu nedenle gelişen literatür, klinik örneklerde bu küçük, yuvarlak yapılı virüsün fiziksel özelliklerini tanımlamaya ve enfeksiyondaki serolojik yanıtı odaklanmıştır (71, 72). Viryon morfolojisinin yanı sıra protein ve nükleik asit bileşimi, *Caliciviridae* ailesinin üyelerininkine benzer olmasına rağmen, tüm genom dizisinin elde edilmesi ve diğer Calicivirüsler'din diziler ile karşılaştırılana kadar, açık taksonomik sınıflandırma elde edilememiştir (73-76).

Küçük, zarfsız, pozitif sarmallı RNA virüslerinden oluşan *Caliciviridae* ailesi artık Norovirüs, Sapovirüs, Lagovirüs, Nebovirüs ve Vesivirüs dahil olmak üzere beş türden oluşmaktadır (77).

İnsan Norovirüs genomu, uzunluğu 7.6 kb olan doğrusal, pozitif bir RNA'dan oluşur (75). Genom, 5' ucunda viral protein genomuna (VPg) kovalent olarak bağlanır ve 3' ucunda poliadenile edilir (78). Sekiz viral proteini kodlayan, ORF-1, ORF-2 ve ORF-3 olarak adlandırılan üç açık okuma çerçevesi (ORF) vardır. ORF-2 ve ORF-3, sırasıyla virion, viral protein 1 (VP1) ve VP2'nin yapısal bileşenlerini kodlar. Olgun virion, ikosahedral simetri ile birleştirilmiş ve virüs yüzeyinde oyuklar veya kupa benzeri yapılar oluşturacak şekilde düzenlenmiş 90 VP1 dimeri içerir. Bu nedenle calici, Latince kaliks veya "cup" kelimesinden türemiştir (77). ORF-1, Norovirüs proteaz ve RNA'ya bağımlı RNA polimeraz dahil olmak üzere 6 yapısal olmayan proteine proteolitik olarak işlenen bir poliproteini kodlar (78). Norovirüs, biçimini veya varlığını değiştirebilen efsanevi bir yaratık olan "şekil değiştiren" e benzetildi (79). Bu açıklama, VP1 amino asit dizisi tarafından belirlendiği üzere, en az 6 genogrup (genogrup I [GI] ila GVI) ve > 40 genotip ile çeşitliliğine atıfta bulunmaktadır (79, 80). İnsan Norovirüs

enfeksiyonlarına, azalan sıklıkta GII (çoğunlukla GII.4), GI ve çok sınırlı ölçüde GIV (bazı genotipleri de domuzları enfekte eden) neden olur (81, 82). Ek olarak, bir sığır Norovirüsü olan GIII'e karşı antikolar, insanların %22'sinde tespit edilmiştir (83). Küçük hayvan veteriner hekimlerinin %22.6'sında ve yaş uyumlu kontrollerin %5.8'inde GVI'ya (sadece köpeklerde tanımlanan bir genogrup) antikolar tespit edilmiştir (84).

2.3.3.3.b. Epidemiyoloji

Norovirüs, çok çeşitli coğrafi bölgelerde hem yetişkin hem de pediatrik popülasyonlarda iyi tanımlanmış bir epidemik gastroenterit nedenidir, ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (CDC), Norovirüsün her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde akut gastroenterit vakalarının (bilinen bir nedene sahip) %60'ından veya 21 milyon vakadan sorumlu olduğunu tahmin etmektedir. Moleküler yöntemlerin eklenmesiyle Norovirüs, sporadik hastalıkta giderek daha fazla rol oynamaktadır. Reverse transkriptaz PCR (RT-PCR) ile tespit edilen tüm Norovirüs raporlarının sistematik bir incelemesi, hastanede yatan hastalarda gastroenterit vakalarının %5 ila 31'ini ve ayakta tedavi değerlendirmesi isteyen tüm hastalarda ek olarak %5 ila 36'sını Norovirüse bağladı. CDC, Norovirüsün yılda 400.000 acil servis ziyareti ve 71.000 hastaneye yatıştan sorumlu olduğunu tahmin ediyor, ancak bu sayılar viral gastroenterit semptomları için tıbbi yardım arayan sınırlı sayıda hasta nedeniyle olduğundan düşük tahmin ediliyor olabilir (85).

Genel popülasyon, tüm yaş gruplarında hastalığa karşı geniş ölçüde savunmasızdır. Ancak morbidite ve mortalitenin çoğu, yaşın uç noktalarında meydana gelir. Fekal-oral yol ana bulaşma şeklidir, ancak birkaç başka yol da tespit edilmiştir. Bu yöntemler; kusmukta aerosol haline getirilmiş viral partiküller, yiyecek, su ve çevresel kontaminasyon yolu ile bulaşmayı içerir. Bazı çalışmalar, belirli Norovirüs genotiplerini belirli bulaşma modları ile ilişkilendirmiştir. Norovirüsün çevresel dayanıklılığı, klinik ortamlarda ve diğer kapalı alan ortamlarında patojenin kalıcı olmasına yol açarak tam dezenfeksiyonu karmaşıktır ve tekrarlayan salgınlara izin verir (85).

Su kaynaklı salgınlar: Norovirüs ilk olarak 1982'de Kaplan ve ark. tarafından su kaynaklı bir gastrointestinal hastalık salgınının nedensel ajanı olarak rapor edilmiştir. Salgın, Gürcistan'daki küçük bir toplulukta yaklaşık 1.500 kişiyi etkiledi ve en yüksek kontamine oranları endüstriyel ve belediye su sistemleri arasındaki ara bağlantı noktalarına en yakın coğrafi alanlarda meydana gelmiş ve endüstriyel suyun koliform

kirliliği içerdiği kaydedilmiştir. Norovirüsün kanıtı, hasta serumunda Norwalk virüsüne karşı artan antikör titreleri ile belirlenmiştir. Norovirüs salgınlarında yer alan su kaynaklı kaynakların çeşitliliği, virüsün her yerde yaygın olarak dağıldığını gösterecek şekilde geniş bir aralıkta değişmektedir. Salgınlar; rafting ve yüzme sırasında kamplardaki içme suyu kaynakları, belediye su sistemleri, ticari buz tüketimi ile ilişkilendirilmiştir. Su kirliliğinin çoğunun atık suyun nehirlere, akarsulara ve diğer su kütlelerine boşaltılmasından kaynaklandığı düşünülse de, Norovirüslerin su sistemlerindeki doğal dağılımı tam olarak araştırılmamıştır. Norovirüsün çevresel dağılımını karakterize etmedeki zorlukların çoğu, çeşitli çevresel kaynaklar üzerindeki sınırlamaları test etmeye bağlıdır. İstiridyeye ve diğer kabuklu deniz hayvanları gibi çift kabuklular, bu yumuşakçaların virüsleri ve diğer mikropları yoğunlaştırdığı düşünüldüğünden, genellikle çevresel su kirliliği ile gıda kaynaklı salgınlar arasındaki bağlantıyı temsil eder (85).

Kanalizasyon arıtmasına rağmen Norovirüs ile su kontaminasyonu, soğuk aylarda zirve yapan viral konsantrasyonlarla belgelenmiştir. Su sistemlerindeki Norovirüslerin yükünü ortadan kaldırmak ve azaltmak için, atık stabilizasyon havuzlarının kullanımı, aktif çamur uygulaması veya batık membranlı biyoreaktör arıtımlarının kullanımı dahil olmak üzere birkaç farklı yöntem kullanılır. Bu yöntemler, virüsleri atık sudan uzaklaştırma yetenekleri açısından değerlendirilmiştir. Yetersiz klorlama bazı salgınlara bağlanmıştır (85).

Yemek, restoran ve yemek servisleri; Gıda, Norovirüs iletimi için iki farklı model vardır. Birincisi, üretim noktasında gıdaya doğrudan Norovirüs bulaşması, ikincisi ise hazırlık sırasında gıdanın kirlenmesidir. Rapor edilen birkaç yüz Norovirüs salgınının gözden geçirilmesinde, gıda kaynaklı bulaşma (362/666; %54) ve gıda hizmeti ortamları (294/830; %35) en yaygın şekilde suçlanmıştır. Meyveler, sebzeler ve kabuklu deniz ürünleri çiğ olarak tüketildikleri ve su kaynaklarından Norovirüs kontaminasyonuna maruz kalabilecekleri için hastalık bulaşması için önemli bir risk oluşturmaktadır. Norovirüs, istiridyeden marul, ahududu ve diğer ürünlere kadar çeşitli gıda ürünlerinden elde edilmiştir. Ek olarak, gıda ürünlerini yeniden yapılandırmak için kirli su kullanımı, yaygın salgınlarda (örneğin, Bristol, Birleşik Krallık'ta muhallebi) suçlanmıştır. Kirlenmiş sularda kabuklu deniz hayvanlarının neden olduğu Norovirüs yükünü azaltmak için kabuklu deniz hayvanlarının kızırtılması ve yüksek sıcaklıklarda

saflaştırılmış deniz suyu ile arıtılması kullanılmıştır. Sodyum bikarbonat ve klor ile işlem dahil olmak üzere ürün güvenliğini artırmak ve viral bulaşmayı azaltmak için çeşitli gıda yüzey dekontaminasyon stratejileri araştırılmıştır. Gıda kaynaklı salgınlar genellikle hazırlık sırasındaki hijyen ihlalleri ile bağlantılıdır ve genellikle hasta gıda işleyicilerine ve ortak kaynak üreticilerine bağlıdır. Yiyeceklerle çalışanların hasta aile üyeleri, hastalık için bir rezervuarı olabilmektedir. Restoranlar ve kantinlerdeki Norovirüs salgınları belgelenmiş ve birkaç izole vakadan, büyük çok devletli olaylara kadar değişen salgınların kapsamı ile toplu yemek hizmeti sunan firmalarla ilişkilendirildi. ABD CDC tarafından araştırılan bir salgında, 333 kişi arasında 13 eyaletteki hastalıklar, bir dizi araba galerisine "kutulu öğle yemeği" sağlayan tek bir yemek şirketindeki işçilere bağlandı. Yiyecek hazırlama ortamı, viral kalıcılık rezervuarları ve bulaşmayı azaltmak için gelişmiş temizleme yöntemleri için değerlendirilmiştir (85).

Sporadik Hastalık; Kalisivirüsler, özellikle Norovirüsler, sporadik gastrointestinal hastalığın önemli nedenleridir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, Norovirüsü, çok hedefli bir PCR analizinin bir parçası olarak sporadik gastroenteritte en yaygın nedensel ajan olarak tanımladı (86). Bu sporadik vakalar, bireylerde veya küçük bir aile kümesinde meydana gelebilir ve pediatrik popülasyonlarla sporadik hastalığı belgeleyen birkaç çalışma yapılmıştır (87-91).

2.3.3.3.c. Patogenez

Norovirüs patogenezi, patolojisi ve bağışıklığı hakkındaki bilgiler öncelikle gönüllü çalışmalardan elde edilmiştir, çünkü insan Norovirüsleri 2016 yılına kadar bağırsak epitel hücrelerinde kültürü yapılamamıştır ve hiçbir hayvan modeli oral aşılardan sonra insan hastalığını tam olarak özetlememektedir.

Semptomatik hastalık; bağırsak villuslarının genişlemesi ve körelmesi, kript hücre hiperplazisi, sitoplazmik vakuolizasyon ve mukoza sağlam kalırken polimorfonükleer ve mononükleer hücrelerin lamina propriaya infiltrasyonu ile ilişkilidir. İnce bağırsak tutulumunun boyutu bilinmemektedir. İnce bağırsak nakillerinden sonra kronik olarak Norovirüs ile enfekte olan çocuklardan alınan bağırsak biyopsi örnekleri, artmış enterosit apoptozu ve allogreft reddinden ayırt edilmesi zor iltihaplanma gösterir. Ek olarak; insan Norovirüs antijeni, villus enterositlerinde tespit edilmiş, ancak

hematopoietik kök hücre veya ince bağırsak transplantasyonu geçirmiş kronik Norovirüs enfeksiyonu olan immün sistemi baskılanmış hastaların kriptom hücrelerinde tespit edilmemiştir. Norovirüs enfeksiyonu aynı zamanda epitelyal bariyer disfonksiyonu ile de ilişkilidir. Norovirüsler yüksek tür özgüllüğü sergilemelerine rağmen, gnotobiyotik domuz yavruları ve buzağular GII.4 insan Norovirüsü ile ağızdan enfekte edilebilir. Enfekte olduktan sonra, bu hayvanlarda hafif ishal ve bağırsakta, özellikle proksimal ince bağırsakta (duodenal ve jejunal) enterositlerde düzensiz enfeksiyon görülür (27).

Deneysel insan enfeksiyonları, ince bağırsak fırçamsı kenar enzimatif aktivitelerinin (alkalin fosfataz, sükröz ve trehalaz) azaldığını ve bunun sonucunda hafif steatore ve geçici karbonhidrat malabsorpsiyonuna yol açtığını göstermektedir. Jejunal adenilat siklaz aktivitesi yükselmez ve hidroklorik asit, pepsin ve intrinsik faktörün geçici mide salgısı meydana gelir. Mide boşalması gecikir bu veya bağırsak villusundaki geçici yapısal hasar mide bulantısı ve kusmaya katkıda bulunabilir. Semptomatik hastalık ayrıca, indüklenmiş sitokinlere yanıtlar dahil olmak üzere, konakçının viral enfeksiyona karşı doğuştan gelen bağışıklık tepkisine bağlı olabilir (27).

2.3.3.3.d. Klinik Belirtiler ve Bulgular

A. Asemptomatik Enfeksiyon:

Asemptomatik bireylerde Norovirüs enfeksiyonunun fekal atılımı, özellikle çocuklarda yaygındır. Norovirüsün asemptomatik atılımı, Nikaragua Leon'da 163 çocuğun 19'unda (%11.7) tespit edildi (92). Mexico City periurban bölgesinde asemptomatik 63 çocuktan 31'inin (%49.2) dışkı örneklerinde Norovirüs tespit edildi (93).

Norovirüsün asemptomatik atılımının tanısal sonuçları vardır. Asemptomatik taşıyıcıdaki başka bir nedene bağlı ishal, Norovirüs enfeksiyonuna bağlı olarak yanlış tanı konabilir. Bunun epidemiyolojik sonuçları da vardır. Güney Kore'de yapılan bir araştırma, semptom göstermeyen 6441 (%1.02) gıda işleyicisinden 66'sının dışkı örneklerinde Norovirüs RNA tespit etti (94). Daha küçük bir araştırmada, Güney Kore'nin Incheon kentindeki ilkokullardaki 776 asemptomatik gıda işleyicisinden 26'sının (%3.4) virüsü salgıladığını bulunmuştur (95). Asemptomatik taşımanın açık bir ters sonucu, virüsün varlığı açısından taranmamış asemptomatik donörlerden elde edilen

dışkı örnekleri kullanılarak fekal mikrobiyota transplantasyonu yolu ile Norovirüsün bulaşmasına neden olmasıdır (96).

B.Semptomatik Enfeksiyon:

İnkübasyon dönemi; semptom geliştiren çoğu enfekte bireyde nispeten kısadır. 1968'deki endeks salgında ikincil vakaların başlangıcının incelenmesi ~48 saatlik tahmini bir inkübasyonu olduğu saptandı (67). Çocukları ve gündüz bakım merkezlerindeki personeli içeren bir İsveç salgınında, gıda yolu ile bulaşmadan sonraki ortalama inkübasyon süresi 34 saat iken, hane halkına ikinci kişiden kişiye bulaşma için bu süre ~52 saat olarak bulundu (97). Literatürün yeni bir sistematik incelemesi, genotip I ve II enfeksiyonları için medyan inkübasyon süresinin 1.2 gün (%95 CI, 1.1-2.2 gün) olduğu sonucuna varmıştır (98). Bu bulguların aksine, Rockx ve ark. toplumdaki edinilen vakalarda ortalama hastalık süresinin 4 gün olduğunu bildirdi (99).

Belirtiler, semptomlar ve hastalık seyri; Norovirüs enfeksiyonunun baskın semptomları kusma ve ishaldir ve genellikle nispeten kısa sürelidir. Örneğin, Tayvan'da yatarak tedavi gören psikiyatri biriminde 172 hastayı ve 7 sağlık çalışanını etkileyen 3 yıl içinde 4 salgının analizinde, hastaların %87.5'inde ishal, %25.5'inde kusma meydana gelirken, %4.4'ünde karın ağrısı ve %2.2'sinde ateşi bulgusu tespit edilmiştir. Ortalama semptom süresi 2.1 ± 1.5 gün, aralık 1.2-2.8 gün olup, hastaların %86.4'ünde 1-3 gün içinde semptomların geçtiği raporlanmıştır (100).

Bununla birlikte, daha önce tıbbi olarak sağlıklı olan kişilerde zaman zaman daha şiddetli hastalık ortaya çıkabilir. Norovirüs enfeksiyonu olan 99 askeri stajyerin %88'inde mide bulantısı ve kusma, %76'sında karın ağrısı, %67'sinde ishal, %47'sinde ateş veya titreme ve %22'sinde baş ağrısı bildirilmiştir (101). Deneklerin %17'sinde ateş 38°C 'yi aşarken, %17'sinde lökositoz ve %37'sinde trombositopeni saptanmıştır. Daha dramatik olarak; Afganistan'a yerleştirilen 29 İngiliz askeri personelinin yer aldığı bir salgında, ilk 3 hastada sadece gastrointestinal semptomlar ve ateş değil, aynı zamanda baş ağrısı, boyun sertliği, fotofobi ve obtundasyon da tespit edilmiştir.

Komplikasyonlar

GII.4 suşlarının salgınları sırasında meydana gelen enfeksiyonlar, GII.4 dışı suşların salgınları sırasındaki enfeksiyonlardan daha ciddi sonuçlar ile ilişkilidir. İleri yaş,

ölümcül bir sonuç için risk faktörüdür. Bu nedenle Hollanda'da Norovirüs salgınları, yeni viral varyantların ortaya çıkmasıyla aynı zamana denk gelen 85 yaşın üzerindeki bireylerde aşırı ölüm oranı ile önemli ölçüde ilişkilendirilmiştir. Norovirüs, bu yaş grubundaki bireylerde 1999'dan 2007'ye kadar toplam ölümlerin %0,5'ini oluşturdu. Ortanca yaşı 77 olan, toplum kaynaklı Norovirüs enfeksiyonu olan 82 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 30 günlük toplam mortalite oranı %7 olarak bulunmuştur. Tahminler, 2001-2006 yılları arasında İngiltere ve Galler'de *Clostridium difficile* dışındaki bulaşıcı bağırsak hastalığının neden olduğu 65 yaş üstü kişilerin ölümlerinin% 20'sinin (%95 CI, %13.3 ila %26.8) Norovirüs enfeksiyonu ile ilişkili olduğunu göstermektedir (85).

Japonya'da 71 çocuğu içeren bir çalışmada, ortalama hastalık süresi 2 yaşından küçüklerde 2-4 yaşındakilere göre iki kat daha uzun olduğu (7 güne karşı 3.5 gün) ve hastalığın şiddeti daha fazla olduğu bulunmuştur. Term ve preterm yenidoğanlarda Norovirüs enfeksiyonu, diğer hasta gruplarında görülen tüm semptom ve belirtilere neden olur, ancak aynı zamanda nekrotizan enterokolit gibi çok ciddi komplikasyonlarla da ilişkili olabilir. 15-38 günlük iken Norovirüs ile ilişkili nekrotizan enterokolit geliştiren 8 yenidoğandan (ortalama gebelik yaşı, 28 hafta) 2'sinde ölüm raporlanmıştır. Retrospektif bir çalışma da ortalama gebelik yaşı 29 hafta olan ve doğum sonrası yaşı 8-92 gün arasında değişen Norovirüs enfeksiyonu olan 8 yenidoğandan 1'inin nekrotizan enterokolit geliştirdiğini bulmuştur. Diğer 7 yenidoğanın hepsinde ishal ve karın şişliği ile gastroenterit semptomları vardı (85). Ayrıca influenza benzeri üst solunum yolu hastalığı, hemolitik üremik sendrom, inflamatuvar bağırsak hastalığının alevlenmesi ve karaciğer enzimlerinde yükselme daha nadir saptanan bulgulardır (102-107).

2.3.3.3.e. Norovirüs Enfeksiyonunun Yönetimi

Semptomları devam eden hastalarda; özellikle yenidoğanlar, yaşlılar ve bağışıklığı zayıflamış hastalarda tedavi gerekebilir. Ancak hiçbir tedavinin etkili olduğu açıkça gösterilmemiştir. Bununla birlikte; viral gastroenteritli çocuklarda yapılan küçük, kör, plasebo kontrollü bir çalışmada nitazoksanit uygulamasının, Norovirüs enfeksiyonu olan bir hasta alt grubunun, hastalık süresinin azalmasıyla ilişkili olduğunu bulunmuştur (85).

İnsan immünoglobulininin enterik uygulaması ve ağızdan uygulanması yöntemleri denenmiş ancak anlamlı sonuç alınmamıştır (85).

2.3.3.3.d. Tanı

Doğrudan virüs saptamaya dayalı özellikle viral RNA saptama yöntemleri, esas olarak Norovirüs enfeksiyonunun tanısı için kullanılmaktadır. Gerçek zamanlı RT-PCR, RNA polimeraz ve ana kapsid protein kodlama bölgesini köprüleyen genomik bölgeyi hedefleyen en yaygın olarak kullanılan tanı yöntemleri arasındadır. Bu kısa büyütülmüş bölgenin sıralanması, moleküler epidemiyolojik çalışmalarda yararlı olan genotipler hakkında bilgi sağlar (27).

Pratikte gaitada antijen aranması yaygın kullanılan tanı yöntemidir. Antijen saptama testleri genellikle Norovirüse özgü antikorların bir karışımını içerir ve çok sayıda antijen türü nedeniyle duyarlılıkta bazı değişiklikler gösterir. Bakım noktası teşhisi için hızlı antijen tespit testleri ticarileştirilmiştir. Ek olarak, enzim immünoanalizleri mevcuttur. Bu testler immünokromatografi testleri ile benzer özgüllük ve duyarlılık göstermektedir (27). Genel duyarlılık düşük olsa da (genogrup GI Norovirüs için %52'ye kadar ve geçerli GII.4 Norovirüsler için %78'e kadar), test için birden fazla örneğin mevcut olduğu salgın ortamlarında bu düşük hassasiyet kabul edilebilir.

2.3.3.3.e. Tedavi

Noroviruslara özgül bir tedavi yöntemi yoktur, kaybedilen sıvı için dehidratasyon tedavisi yapılır ve genellikle oral rehidratasyon sıvısı (ORS) yeterlidir (108).

2.4. Kalprotektin

Kalprotektin, antimikrobiyal özelliklere sahip, hasarla ilişkili moleküler model proteini olarak sınıflandırılan kalsiyum bağlayıcı bir proteindir (heterodimer S100A8/A9). Nötrofil sitozolik içeriğinin %60'ını oluşturur ve ayrıca monosit ve makrofajlarda bulunur. İnflamatuar alevlenmelerin bir özelliği olan mukozada nötrofillerin birikmesi, kolaylıkla ölçülebildiği dışkıda FC (fekal kalprotektin) salınımına neden olur (109).

Kalprotektin, gaitada proteolitik bozunmaya maruz kalmaz ve oda sıcaklığında 3-7 gün stabil kalır. Kalprotektin konsantrasyonunda saptanan kantitatif değişiklikler tanısal değerini etkilemez ve düzeyi besinsel faktörler ile değişmez. Anti-inflamatuar ajanların

(NSAIDS) düzenli kullanımını bazı kişilerde FC konsantrasyonunu etkileyen enteropatiye neden olabilir. Bu nedenle, FC dışkı ölçümünden birkaç hafta önce NSAIDS'in kesilmesi önerilir. Kalprotektin, ELISA testleri ile ölçülür ve piyasada çok sayıda ticari kit mevcuttur. FC için normal aralık $<50 \mu\text{g/g}$ dışkı olarak kabul edilir; ancak, hastaların yaşına bağlı olarak sağlıklı popülasyonda büyük bir değişkenlik vardır. Pediatrik yaşta yani 5 yaşından önce (yetişkin değerlerine uymaya başladığında) kalprotektin düzeyi muhtemelen bağırsak mukozasındaki geçirgenliğin artması ve bağırsak florasındaki farklılıklar nedeniyle daha yüksektir. 2 ila 9 yaş arası çocuklar için FC $<166 \mu\text{g}$ ise normal kabul edilir. FC 10 ila 59 yaş arası yetişkinlerde $<51 \mu\text{g/g}$ ise normal kabul edilir ve 60 yaşından sonra $<112 \mu\text{g/g}$ 'a çıkar (109).

Kalprotektin, insanda inflamatuvar sürecin bir belirteci olarak kabul edilir. Nötrofillerin sitozollerindeki çözümlü proteinlerin %60'ını oluşturur. Ayrıca monositlerde, makrofajlarda ve epitel hücrelerinde dağılır. Serbest bırakılmaları, aktive monositlerin lökosit alımını artıran endotelial hücrelerle etkileşimi ve fagositik lökositlerin enfeksiyon bölgelerine ekstrasvazasyonunu daha da teşvik ettiği proinflamatuvar kemokinler aracılığıyla aktive edilir. Dışkıda ölçüldüğünde, kalprotektin, bağırsak mukozal yüzeyine ve bağırsak lümenine nötrofil infiltrasyonu ile iyi uyum sağlar ve sindirim sistemi inflamatuvar patolojisinin ayırt edici özelliğidir. Bu protein, kalsiyum, çinko ve manganez iyonlarını bağlayabilir. Bu elementler bakteriyel büyüme için hayati öneme sahip olduklarından, kalprotektin ile şelasyonları bağırsak mikrobiyotasının değişmesine katkıda bulunur ve antimikrobiyal etki gösterir. Çinko iyonlarının (Zn^{2+}) ayrılması yoluyla, kalprotektin, matris metaloproteaz gibi birçok çinkoya bağlı enzimi de inhibe edebilir, hem normal hem de dönüştürülmüş insan ve hayvan hücrelerinde bir antiproliferatif etkinin yanı sıra apoptozu indükleyebilir. Bu özellikler, kalprotektinin hücrelerin hayatta kalması ve büyümesi üzerindeki etkisiyle inflamatuvar süreçlerde önemli bir rol oynadığını düşündürür (110). Bu nedenle fekal kalprotektin (FC), pediatrik hastaların bağırsak mukozasında meydana gelen çeşitli patolojik süreçleri yansıtan invazif olmayan bir test olarak faydalıdır.

Ayrıca yapısı oda sıcaklığında 7 güne kadar çok stabildir ve bakteriyel bozulmaya karşı dirençlidir (110). Bu, kalprotektini sadece hastanede yatan hastalar için değil, aynı zamanda ayakta tedavi yönetimi için de ideal bir belirteç yapar.

Çeşitli gastrointestinal (GI) bozuklukların, özellikle inflamatuvar bağırsak hastalığının (IBD) saptanması ve izlenmesinde FC'nin yararlılığını gösteren çok sayıda çalışma yayınlanmıştır. Organik hastalıkları olan hastaları fonksiyonel bozuklukları olanlardan (yani irritabl bağırsak sendromu [IBS]) ayırt etmek klinik uygulamada zor olabilir. Gerçekten de, genellikle fonksiyonel GI bozukluklarından kaynaklanan, ancak aynı zamanda IBD'yi de gösterebilen ağrı, şişkinlik ve ishal gibi şikayetlerdir. Dışkıda ölçüldüğünde FC, özellikle IBD'yi tanımlamak için organik olmayan ve enflamatuvar bağırsak bozuklukları arasında ayırım yapmak için kullanılabilir. Bununla birlikte; yüksek FC seviyelerinin sadece IBD'de değil, aynı zamanda enfektif kolit, mikroskobik kolit, eozinofilik kolit, kolorektal kanser ve bağırsak hastalıklarının ötesinde diğer GI patolojik durumlarında da bulunabilir (110).



3. MATERYAL ve METOD

Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına Haziran-Kasım 2020 Tarihleri arasında adenovirus, rotavirus ve Norovirus tanısı amacı ile gönderilen örnekler çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma öncesinde Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 16.12.2020 tarihinde 2020/330 karar no ile çalışma onayı alınmıştır.

3.1. Dışkı örneklerinde immünokromotografik olarak viral etkenlerin araştırılması

Laboratuvarımıza virolojik etkenlerin araştırılması için gönderilmiş olan gaita örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir.

Örneklem büyüklüğünün belirlenmesi

İstatistiksel olarak, %5’lik bir prevelansı, %5 kesinlik ve %95 güven aralığında tahmin edilebilmesi için çalışmaya dahil edilmesi gereken minimum örnek sayısı 73 olarak tahmin edilmiştir (<http://sampsizе.sourceforge.net/iface/>). Çalışmaya 73 örnek viral parametrelerinde pozitiflik saptanan (test grubu), 73 örnek de kontrol grubu olarak viral parametreleri negatif saptanan örnekler dahil edilmiştir.

3.1.1. İmmünokromotografik testler

Rotavirus, adenovirus testleri (Biomedica Diagnostic, Spain) tek bir kaset üzerinde ve RIDA QUICK norovirus testi (Biophram, Germany) de ayrı bir kaset üzerinde olmak üzere çalışılmıştır.

Prensip

Tek Aşamalı Rotavirus ve Adenovirus Birlikte Kaset Test (dışkı), insan gaita numunesinde söz konusu virüslerin varlığını kalitatif tespit eden, hızlı lateral akış kromatografik immün ölçüm yöntemidir. Test kasetlerinde “T1” bölgesinde anti-Rotavirüs, “T2” bölgesinde ise anit-Adenovirüs antikorları ile kaplanmıştır. Test sırasında numune bu bölgedeki antikorlarla reaksiyona girer. Bu kompleks bölgede mavi veya kırmızı çizgi oluşuma neden olur. Renkli çizginin oluşumu pozitif sonucu, renkli çizgi oluşmaması ise negatif sonucu gösterir. Kasetlerde internal “C”(Kontrat) çizgisi testin verimli çalışması ve yeterli numune verilip verilmediğini gösterir.

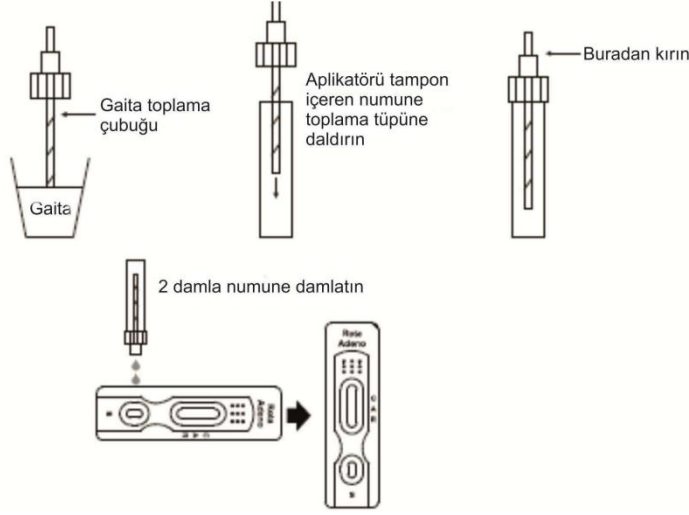
Numunenin hazırlanması;

Gaita örnekleri; deterjan, koruyucu ve transport besiyeri içermeyen, temiz, kuru ve su geçirmez kaplarda toplandı. Laboratuvara ulaştığında 15-20 dakika içerisinde işleme alındı.

Prensip

- Kullanım öncesi tüm test kasetleri, numune ve tamponu oda sıcaklığına (15-30 °C) getirilir,
- **Katı numuneler için;** numune toplama tüpü kıvrılarak açılır, aplikatörü en az gaitanın rasgele 3 farklı bölgesine daldırarak yaklaşık 50 mg (1/4 bezelye büyüklüğünde) gaitaya bulaştırılır.
- **Sıvı numuneler için;** Damlalığa dikey durumda, gaita alınır. Tüpe 2 damla (yaklaşık 50 µl) gaita damlatılır. Aplikatör kıvrılarak kapatılır ve iyice karıştırılır.
- Folyoyu açmadan önce oda sıcaklığına getirilir.
- Kaseti folyodan çıkartılır ve en kısa sürede kullanılır.
- Numune toplama tüpü dik olarak tutulur, kapağın üzerinde tepe noktasını basarak kırılır.
- Tüpün ağzı aşağıda olacak şekilde tutup, kasetin numune uygulama bölgesine “S” 2 tam damla damlatılır.
- Hava kabacığı olmamasına özen gösterilir.
- Sonucu 10 dakika içinde değerlendirilir.

Numune katılaşmış ise (partikül varsa), üretici firma önerileri doğrultusunda numune santrifüj tüpüne konularak(3000 rpm/dk, 5 dk), santrifüj edildi. Üstteki sıvıdan 80 µL alıp, kasetin numune uygulama “S” alanına pipetlenerek çalışma yapıldı (Şekil 3.1).



Şekil 3. 1. Gaita örneklerinin hazırlaması ve testin yapılışı

Değerlendirme:

Pozitif;

Rotavirüs Pozitif: “C” ve “T1” bölgelerinde renkli çizgi oluşursa.

Adenovirüs Pozitif: “C” ve “T2” bölgelerinde renkli çizgi oluşursa.

Rota ve Adenovirüs Pozitif: “C” ,”T1” ve “T2” bölgelerinde renkli çizgi oluşursa.

NOT: Bu bölgelerde oluşan renkli çizginin renk şiddeti ne olursa olsun sonuç pozitif olarak değerlendirilir.

Negatif:

Sadece “C” bölgesinde renkli çizgi oluşur diğer “T1” ve “T2” bölgesinde çizgi oluşmazsa negatif olarak değerlendirilir.

Geçersiz:

“C” bölgesinde çizgi oluşmazsa sonuç geçersizdir.

Norovirüs testi;

Norovirüs testi lateral akım immünokromotografik prensibe dayalı bir testir. Biotinlenmiş ve altın işaretli anti-Norovirüs antikorları içerir. Norovirüs için pozitif örnek, altın işaretli anti-Norovirüs antikorları ile immün kompleksler oluşur ve reaksiyon membranından geçer. Streptavidin, göç eden bağışıklık komplekslerini yakalar anti-Norovirüs antikorlarına bağlanan biyotin yolu ile test çizgisinde (T çizgisi), kırmızımsı renklenmesini sağlar. Komplekste bağlı olmayan göç eden altın işaretli antikorlar daha sonra kontrol çizgisine (C çizgisi) bağlanır. Örnekte Norovirüs antijenleri yoksa, altın işaretli immünokomplekslerin bağlanması T çizgisinde değil, sadece C çizgisinde meydana gelir. Kırmızı bir C çizgisinin varlığı, testin geçerli olduğunu gösterir.

Test prosedürü

Önce tüm test numuneleri, reaktifleri ve test kasetleri oda sıcaklığına (20-25 °C) getirilir. Bu aşamadan sonra aşağıdaki test basamakları ile işlem gerçekleştirilir.

Örneklerin hazırlanması

- Reaksiyon kabına 0.5 mL Reaktif A ve 0.5 mL Reaktif B eklenir.
- Sıvı dışkı numuneleri; 50 µL dışkı örneği tek kullanımlık bir pipete çekilir ve süspansiyon elde etmek için reaksiyon kaplarındaki reaktiflere eklenir.
- Katı ise 50 mg dışkı örneği, bir süspansiyon elde etmek için benzer şekilde işlenir.
- Bu aşamadan sonra, reaksiyon kabı dikkatlice kapatılır ve numune iyice karıştırılarak homojenleştirilir,
- Test kaseti paketinden çıkarılır ve düz bir yüzeye yerleştirilir.
- Süpernatanttan 150 µL alınarak numune kuyucuğuna dağıtılır.
- Test gerçekleştirildi ise doğru şekilde, C kontrol çizgisindeki renk bandı yaklaşık 3 dakika içinde görünmelidir. 3 dakika içinde kontrol çizgisi görünmez ise, test geçersizdir ve tekrarlanması gerekir.
- Tekrar testinde, test numune daha iyi çökeltilmelidir (isteğe bağlı olarak, 2000 g'de 2 dakika santrifüj edilerek) ve süpernatant, yeni bir test kasetinin numune kuyusuna pipetlenir.
- Numuneyi numune kuyusuna uyguladıktan sonra, 15 dakika içinde test

sonucu okunur,

- Test çizgisinde ve “C”de renk değişimi olması pozitif olarak değerlendirilir.

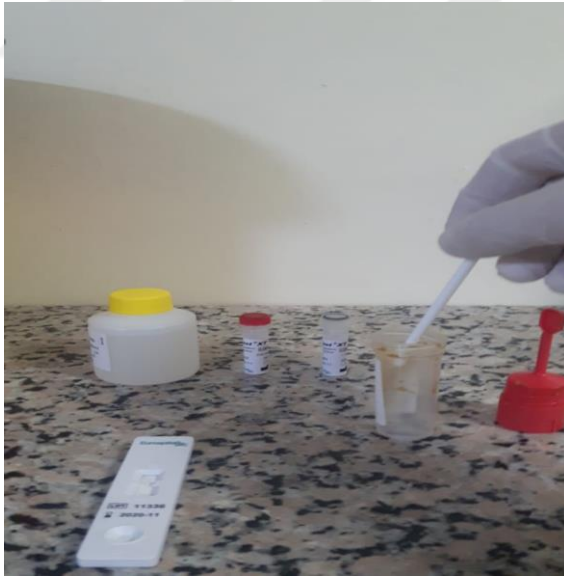
3.2. Kalprotektin düzeyinin belirlenmesi

CalFast XT (Eurospital, Italy) anti-kalprotektin poliklonal ve monoklonal antikorların karışımı olan immunokromatografik bir testtir. Kalprotektin seyreltilmiş numuneye altın konjuge antikorla bağlanır. Böylece reaksiyon şerisinde kompleks hareket oluşturulur ve kontrol bölgesinde (C) bağlı olmayan antikorları reaksiyon bölgesinde (T) mevcut olan anti-kalprotektin antikorlarına bağlar. Numunede ki kalprotektin konsantrasyonu CalFast okuyucusu ile kantitatif olarak hesaplanır. Test sonucu $<70 \mu\text{g/gr}$ negatif olarak değerlendirilir.

Gaita Kalprotektin Düzeyi alışılması:

1. **Katı Gaita:** Vidalı kapta bulunan strip yardımıyla aralıklar dolacak şekilde gaita alınır. Fazlası gaita kabına sıyrılır.

Sıvı Gaita: 50 μL sıvı gaita tüpe pipetlenir.



Resim 3. 1. Vidalı kapta bulunan strip yardımı ile gaitanın alınması

2. Numune alınan tüpler 30-60 sn vortekslenir (Resim 3.2).



Resim 3. 2. Numune alınan tüplerin vortekslenmesi

3. Tüpler çalkalayıcıda 20 dakika çalkalanır (Resim 3.3).



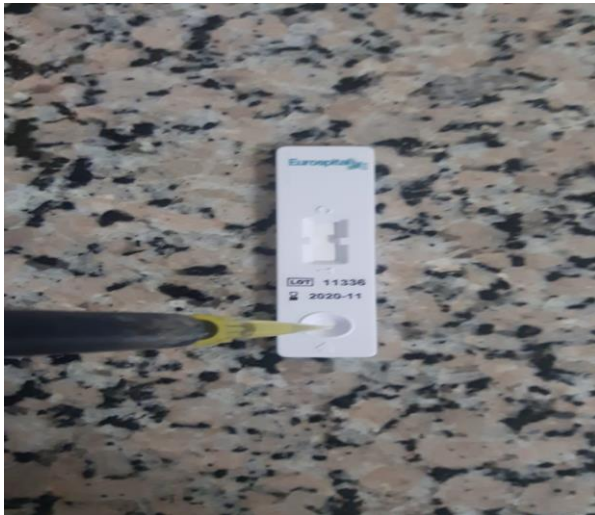
Resim 3. 3. Tüplerin çalkalayıcıda çalkalanması

4. Tüpteki çubuklu beyaz kapak ve mavi filtre çıkartılıp atılır yerine beyaz kapak takılır ve 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilir (Resim 3.4).,



Resim 3. 4. Tüplerin 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilmesi

Santrifüjden tüp çıkarılır ve boş bir tüpe 10 μ L konur, üzerine 1490 μ L diluent buffer konarak 10 sn vortekslenir. Vortekslenen karışımdan 100 μ L kasete aktarılır (Resim 3.5).



Resim 3. 5. Vortekslenen karışımdan 100 μ L kasete aktarılması

5. Oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edilir.
6. Kaset cihaza yerleştirilir ve Clint reader programından sonuç ölçülür



Resim 3. 6. Kasetin Cihaza yerleştirilip okutulması

3.3. İstatistik Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin analizinde SPSS 22 (Statistical Package for Social Sciences) Paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler olarak ortalama ve yüzde dağılımları verilmiştir. Bunların yanı sıra kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında Ki-Kare testi uygulanmıştır. İkili değişkenlerin sayısal verilerle karşılaştırılmasında Bağımsız Değişkenler t-testi kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar %95 ($P < 0,05$) anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma süresince laboratuvarımıza Adenovirus, Rotavirus ve Norovirus tanısı amacıyla gönderilen 146 gaita örneği çalışmaya alınmıştır. Çalışmada viral parametreleri pozitif olan 73 örnek (Grup I; çalışma grubu), viral parametreleri negatif 73 örnek (Grup II; kontrol grubu) değerlendirilmiştir. İki gruba ait demografik özellikler Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 1. Çalışma ve kontrol grubunun demografik özellikleri

| Özellik | Grup I Sayı (%) | Grup II Sayı (%) | Toplam Sayı (%) |
|----------|-----------------|------------------|-----------------|
| Kadın | 34 (46.6) | 32 (43.8) | 66 (45.2) |
| Erkek | 39 (53.4) | 41 (56.2) | 80 (54.8) |
| 0-2 yaş | 52 (71.2) | 32 (45.8) | 84 (57.5) |
| 3-5 yaş | 14 (19.1) | 25 (34.2) | 39 (26.7) |
| 6-18 yaş | 2 (2.7) | 6 (8.2) | 8 (5.4) |
| >18 yaş | 5 (6.8) | 10 (12.3) | 15 (10.3) |

Çalışmaya alınan hastaların 66’sı (%45.2) kadın, 80’i (%54.8) erkekler hastalar olarak bulunmuştur. Grup I’de hastaların %71.2’sinin 0-2 yaş arasında olduğu saptanmıştır. Toplam olarak tüm çalışma grubunun 131’inin (%89.7) 18 yaşından küçük olduğu saptanmıştır. Grup I ve Grup II arasında cinsiyet ve yaş dağılımı açısından iki grup arasında istatistiksel fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Örneklerin geldiği kliniklere göre dağılımı Tablo 4.2. ‘de verilmiştir.

Tablo 4. 2. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların geldiği klinikler

| Klinik | Grup I Sayı (%) | Grup II Sayı (%) | Toplam Sayı (%) |
|------------------------------------|-----------------|------------------|-----------------|
| Çocuk Acil | 53 (72.6) | 49 (67.1) | 102 (69.8) |
| Çocuk Hematoloji ve Onkoloji | 10 (13.6) | 9 (12.3) | 19 (13) |
| Çocuk Gastroenteroloji | 2 (2.7) | 2 (2.7) | 4 (2.7) |
| Nöroloji | 3 (4.1) | 2 (2.7) | 5 (3.4) |
| Gastroenteroloji | 2 (2.7) | 3 (4.1) | 5 (3.4) |
| İç Hastalıkları | - | 3 (4.1) | 3 (2) |
| Nefroloji Organ | - | 2 (2.7) | 2 (1.3) |
| Çocuk İmmünoloji | 1 (1.3) | 1 (1.3) | 2 (1.3) |
| Çocuk Endokronoloji ve Metabolizma | 2 (2.7) | 2 (2.7) | 4 (2.7) |
| Toplam | 73 | 73 | 146 |

Örneklerin en fazla çocuk acil kliniğinden gelmiş olduğu saptandı. Grup I’de yer alan 5 ve Grup II’de yer alan 10 hastanın erişkin olduğu saptanmıştır. Kontrol grubunda erişkin hastanın daha çok olduğu bulunmuştur.

Grup I’de viral parametrelerinden en az biri pozitif saptanan hastaların dağılımı Tablo 4.3’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 3. Grup I’deki hastaların viral pozitifliklerinin dağılımı

| | 0-2 Yaş Sayı (%) | 3-5 Yaş Sayı (%) | 6-18 Yaş Sayı (%) | >18 Yaş Sayı (%) | Toplam Sayı (%) |
|------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------|
| Rotavirüs | 34 (72.3) | 12 (25.5) | 1 (2.1) | - | 47 (64.3) |
| Adenovirüs | 11 (78.5) | 2 (14.2) | 1 (7.1) | - | 14 (19.1) |
| Norovirüs | - | - | - | 5 (100) | 5 (6.8) |
| Rota-Adeno | 7 (100) | - | - | - | 7 (9.5) |
| Toplam | 52 (71.2) | 14 (19.1) | 2 (2.7) | 5 (6.8) | 73 |

Norovirüs pozitif saptanan hastaların tümünün erişkin hastalar olduğu saptanmıştır. Rotavirüs saptanan hastaların %72.3’ü 0-2 yaş aralığında bulunmuştur.

Test grubu ve kontrol grubunda saptanan kalprotektin sonuçları Tablo 4.4’de gösterilmiştir.

Tablo 4. 4. Grup I ve Grup II’de saptanan kalprotektin sonuçları

| | Kalprotektin pozitif Sayı (%) | Kalprotektin negatif Sayı (%) | Toplam |
|---------|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------|
| Grup I | 33 (45.2) | 40 (54.8) | 73 |
| Grup II | 12 (16.4) | 61 (83.5) | 73 |
| Toplam | 45 (30.8) | 101 (69.2) | 146 |

Test grubunda 33 (%45.2) ve kontrol grubunda 12 (%16.4) örnekte kalprotektin düzeyi pozitif olarak saptanmış ve iki grup arasında istatistiksel fark bulunmuş Grup I’de anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.001$). (Tablo 4.5).

Tablo 4. 5. Grup I ve Grup II saptanan kalprotektin düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması

| | | Sonuç | | Toplam | χ^2 | P | |
|--------|--------|---------|---------|--------|----------|--------|------|
| | | Pozitif | Negatif | | | | |
| Grup | Grup 1 | N | 33 | 40 | 73 | 14.166 | .000 |
| | | % | 45,2 | 54,8 | 100,0 | | |
| | Grup 2 | N | 12 | 61 | 73 | | |
| | | % | 16,4 | 83,6 | 100,0 | | |
| Toplam | | N | 45 | 101 | 146 | | |
| | | % | 30,8 | 69,2 | 100,0 | | |

Tablo 4. 6. Kalprotektin pozitifliğinin viral etkenlerine göre dağılımı

| | Kalprotektin Pozitif Sayı (%) | Kalprotektin Negatif Sayı (%) | Toplam |
|----------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------|
| Rotavirüs | 22 (46.8) | 25 (53.2) | 47 |
| Adenovirüs | 5 (35.7) | 9 (64.3) | 14 |
| Norovirüs | 3 (60) | 2 (40) | 5 |
| Rotavirüs-Adenovirüs | 3 (42.8) | 4 (57.2) | 7 |
| Toplam | 33 (45.2) | 40 (54.8) | 73 |

Kalprotektin pozitifliğinin viral etkenlere göre dağılımında en yüksek oran Norovirüs'te saptanmış olmasına rağmen istatistiksel bir fark bulunmamıştır.

5. TARTIŞMA

Bulaşıcı hastalıklar az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı problemidir. Tüm dünyada sık rastlanan hastalıklardan olan solunum yolu enfeksiyonlarından sonra ikinci sırada ishal ile seyreden hastalıklar yer alır. Alt yapı kaynaklarının yetersiz olduğu ve buna bağlı olarak güvenli olmayan su ve gıda kaynakları (özellikle oral-fekal bulaşan) tüm hastalıklar için en önemli risk faktörüdür. Geri kalmış veya az gelişmiş ülkelerdeki eğitim yetersizliği sonucu yaşam alışkanlıkları ve hijyen kurallarının uygulanmaması göz önünde bulundurulduğunda bu hastalıkların sık rastlanması kaçınılmaz olmaktadır (111).

Gastroenteritler, en fazla çocukluk çağında görülmektedir. Bu nedenle çocuklarda en çok sıvı ve elektrolit kaybına neden olmaktadır. Sıvı ve elektrolit kaybı sonucu ise çocuklarda morbidite ve mortalite oranı artmaktadır. İshalli hastalıklar 1980'lerde her yıl 5 milyondan fazla çocuğun ölümüne sebep olurken, günümüzde bu sayı 3 milyona kadar inmiştir (112).

Akut gastroenteritlerde özellikle beş yaşın altındaki çocukların en fazla etken görülen hasta grubu olduğu gözlenmektedir. Gastroenterite bağlı morbidite hızı, en fazla beş yaşından küçük çocuklarda görülmektedir (113). Ağızdan gıda ve su alınmaması, ishal ve kusma sonucu sıvı ve elektrolit kaybı kısa sürede hipovolemik şok tablosu ile dolaşım bozukluklarına, nörolojik komplikasyonlara ve hemokonsantrasyona bağlı birçok sistemik komplikasyonun oluşmasına neden olabilir.

Viral gastroenteritlerde tanı konması, gereksiz antibiyotik kullanımını engellemek açısından önemlidir. Özellikle hızlı tanı sağlayan immünokromatografik testler yaygın olarak kullanılmaktadır. Viral gastroenterin non-inflamatuvar olduğu bilinmekle beraber, özellikle uzamış vakalarda inflamasyonun olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu çalışma polimorf nüveli lökositlerin hücre içi enzimlerinden olan kalprotektin düzeyinin viral gastroenteritlerde düzeyinin saptanması ve viral gastroenterit tanısında kullanımının irdelenmesi amacı ile yapılmıştır.

Rotavirüs, Norovirüs, Adenovirüs ve Astrovirüsler dahil olmak üzere birçok farklı virüs, çoğu akut viral gastroenterit vakasından sorumludur. Çoğu, kontamine yiyecek ve

su dahil olmak üzere fekal-oral yolla bulaşır. Bulaşmanın aynı zamanda fomit, kusmuk ve muhtemelen havadan yayılan yöntemlerle gerçekleştiği de gösterilmiştir (114).

Çalışmada viral gastroenterit etkeni saptanmış olan Grup I'de hastaların %46.6'sı kadın olarak bulunmuştur. Viral gastroenterin cinsiyetler arasında fark olmadığı saptanmıştır.

Genel olarak viral gastroenterit sıklığında cinsiyet açısından bir fark olmadığı ülkemiz dahil olmak üzere çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (115). Benzer bir çalışmada, 1154 örneğin 327'sinde (%28.3) viral antijen tespit edilmiştir. Antijen pozitif örneklerin 180'i (%55.1) erkek, 147'si (%44.9) kızlara ait olarak bulunmuştur. Viral antijenite en sık erkek çocuklarda görülmesine rağmen, cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (116).

Çalışmada viral gastroenterit etkeni saptanmış olan, Grup I'de hastaların %93.2'si 18 yaşından küçük pediatrik grupta yer alan hastalar olarak saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise rotavirus sıklığı 18 yaş altında % 15.5; beş yaşın altındaki çocuklarda ise % 86 olarak bildirilmiştir (117). Bicer ve ark. yaptığı bir araştırmaya göre toplam 422 Rotavirüs pozitif vakanın %43'ü 12 ay altı, %27'si 13-24 ay arası, %5.5'i 37-48 ay, %6'sı 49-60 ay arasında ve %5'i 5 yaşın üzerindedir. Bu oranlar ayrıca Rotavirüs ve Adenovirüs gastroenterit insidansının çoğunun 2 yaşın altında meydana geldiğini gösterilmektedir (118).

Bu çalışmada gruplar, viral antijenleri pozitif ve negatif gruplar oluşturulmuş olup, toplam örnek sayısına dayalı viral gastroenterit oranı saptanmamıştır. Viral gastroenterit etkeni saptanan Grup I'de hastaların %64.3'ünde Rotavirüs var olduğu ve bunların da %72.3'ünün 0-2 yaş grubuna ait olduğu bulunmuştur. Ülkemizde çeşitli bölgelerde yapılan çalışmalarda Rotavirüs sıklığı %9.8-39.8 oranında saptanmıştır (119). Avrupada yapılan çalışmalarda rotavirüs %20-60 oranında tespit edilmiştir (120). Rotavirüs Gastroenteritis Epidemiology and Viral Types in Europe Accounting for Losses in Public Health and Society (REVEAL)'nin verilerine göre 2004-2005'te 7 Avrupa ülkesinde birinci basamak veya acilde tıbbi bakım gerektiren beş yaş altı çocuklarda akut gastroenteritlerin %40.6 (%27.8-52)'sına Rotavirüsün neden olduğu gösterilmiştir (121). Çalışmamızda Rotavirüs pozitiflik oranı daha yüksek görülmekle birlikte; mevcut literatürlerin tüm gastroenteritler içerisindeki oranı, bizim çalışmamız ise pozitif örnekler içerisindeki oranı içermesine bağlanmıştır.

Grup I'de ikinci sıklıkla saptanan viral etken, hastaların %19.1'inde saptanan adenovirüs olmuştur. Hastaların %9.5'unda adonevirüs ve rotavirüs birlikte saptanmış olup hepsinin 5 yaş altı çocuklarda olduğu görülmüştür. Bebek ve çocuklardaki viral gastroenteritlerin rotavirüslerden sonra sık görülen nedenlerinden biri de Adenovirüslerdir. Avrupa, Asya, Kuzey ve Güney Amerika'da yapılan çalışmalar sonucunda Adenovirüslerin çocukluk çağı gastroenteritlerinin %3.1-13.5'inde etken olduğu gösterilmiştir. En sık olarak da dört yaş altındaki çocukları etkilediği bildirilmektedir (122).

Grup I'de norovirüs saptanmış olduğumuz 5 (%6.8) hastanın tümünü 18 yaşından büyük hastalar oluşturmuştur. Norovirüs gastroenteritlerinin her yaş grubunda görülebileceği belirtilmektedir. Norovirüs enfeksiyonları epidemik veya sporadiktir. Farklı çalışmalarda saptanma oranı %6.9-12 oranında pozitiflik bildirilmekte olup bulgumuzun literatür ile yakın olduğu saptanmıştır (123, 124).

Kalprotektin, ağırlıklı olarak nötrofiller ve monositlerden türetilen kalsiyum ve çinko bağlayıcı bir proteindir. Kalprotektin vücut sıvılarında, dışkıda ve doku örneklerinde saptanabilir ve crohn hastalığı ve ülseratif kolit gibi yaygın olarak inflamatuvar gastroenterolojik hastalıkların tanısı ve izlenmesi için ELISA ile hızlı bir şekilde ölçülebilir. FC konsantrasyonu, nötrofillerin bağırsak lümenine göçünün iyi bir göstergesidir ve bağırsak enflamasyonu ile ilişkilidir (125). Son yıllarda daha önce tanımlanan özellikleri nedeni ile kalprotektin klinisyenlerin ilgisini çekmiştir.

Ciddi bir bağırsak enfeksiyonunda, kolon mukozasının epitel katmanında ve lamina propriasında nötrofillerin, lenfositlerin, makrofajların ve diğer inflamatuvar hücrelerin yoğun infiltrasyonu görülür. Nötrofiller, *Salmonella* ve *Shigella*'nın neden olduğu akut enfeksiyonlarda bağırsaktaki inflamasyonun bir belirtisi olarak gösterilmiştir. Literatürde gastroenterit ile FC arasındaki ilişkiyi gösteren 3 çalışma bulunmaktadır. Weh ve ark., yetişkinlerde bakteriyel ve viral gastroenteriti ayırt etmede C-Reaktif Protein, serum interferon gama ve dışkı proteinleri laktoferrin ve FC'nin yararlı olabileceğini göstermişlerdir. Sykora ve ark., FC'nin 3 yaşından önce çocuklarda akut glomerülo nefritin bakteriyel ve viral nedenleri arasındaki ayrımı kolaylaştırdığını bildirmiştir. Başka bir çalışmada, yazarlar *Campylobacter jejuni/coli* gastroenteritli hastalarda yüksek konsantrasyonda FC bulduklarını raporlamışlardır (125).

Fekal kalprotektin seviyeleri; diyare, kusma, ateş ve dehidrasyonu içeren klinik şiddet ile ilişkili olabilir. Chen ve ark. bakteriyel enfeksiyon sırasında ve hastalık şiddeti arttıkça FC düzeylerinin arttığını ve ilk değerlendirme ve takip ziyaretindeki düzeylerinin klinik şiddet ile korele olduğunu yayınlamıştır. FC konsantrasyonları, hafif hastalık aktivitesine sahip olanlara kıyasla şiddetli veya orta hastalık aktivitesi olan hastalarda önemli ölçüde yükselmiştir (29).

Campylobacter, *Salmonella*, *Shigella*, *E.coli* gibi invaziv nitelikte olan gastroenteritlerde FC düzeyinin yükselmiş olması fizyolojik olarak beklenen bir sonuçtur. Bu çalışmada viral patojenlerin ishal etkeni olduğu hastalarda anlamlı bir FC artışı saptanmıştır. Klasik olarak non-inflamatuvar viral gastroenteritlerde saptanan bu bulgu beklenenden farklıdır. Bu durum, uzamış klinik seyirlerde eklenen başka faktörlere veya bakterilerle oluşmuş olan, ko-enfeksiyona bağlı olabilir. Bu çalışmada ko-enfeksiyon araştırılmamış olmasına rağmen, bundan sonraki çalışmalarda bu durumun da irdelenmesinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, Langley JM, Wanke C, Warren CA, Cheng AC, Cantey J, Pickering LK. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin Infect Dis*. 2017; 65 (12): 1963-1973.
2. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C., Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri. Çocuklarda akut gastroenteriti yönetmek: oral rehidrasyon, idame ve beslenme tedavisi. *MMWR Tavsiye Raporu* 2003; 52 (RR-16): 1-16.)
3. Thielman NM, Guerrant RL. Klinik uygulama. Akut bulaşıcı ishal. *N Engl J Med*. 2004; 350 (1): 38-47.
4. Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS, Thielman NM, Slutsker L, Tauxe RV, Hennessy T, Griffin PM, DuPont H, Sack RB, Tarr P, Neill M, Nachamkin I, Reller LB, Osterholm MT, Bennish ML, Pickering LK., Infectious Diseases Society of America. Bulaşıcı ishali yönetimi için uygulama yönergeleri. *Clin Infect Dis*. 2001; 32(3): 331-51.
5. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA. Klinik Mikrobiyoloji, 9. Baskı, Cilt 2; Bölüm 94: 1453-69.
6. Park K S, Baek KA, Kim DU, Kwon KS. Evaluation of a New Immunochromatographic Assay Kit for the Rapid Detection of Nörovirus in Fecal Specimens. *Ann Lab Med* 2012; 32: 79-81.
7. Liu L, Oza S, Hogan D, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet* 2015; 385: 430-440.
8. La Rosa AM, Champlin R, Mirza N, Gajewski J. Adenovirus Infections in Adult Recipients of Blood and Marrow Transplants *CID* 2001; 32: 871-6.
9. Mumolo MG, Bertani L, Ceccarelli L, et al. . From bench to bedside: fecal calprotectin in inflammatory bowel diseases clinical setting. *World J Gastroenterol*. 2018; 24: 3681–3694.
10. Leung AK, Hon KL. Paediatrics: how to manage viral gastroenteritis. *Drugs Context*. 2021; 10: 2020-11-7.
11. Nguyen T V, Van P L, Huy CL, Gia KN, Weintraub A. Etiology and epidemiology of diarrhea in children in Hanoi, Vietnam. *International Journal of Infectious Diseases* 2006; 10(4): 298-308.
12. Yazıcı V, Gültekin B, Aydın N, Aral YZ, Aydoğdu A, Karaoğlu AÖ. Akut gastroenteritli olguların dışkı örneklerinde bazı bakteri ve virüslerin araştırılması. *Ankem Derg*. 2009; 23(2): 59-65.
13. Çaylan R. Bakteriyel İshaller. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (eds.) *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 3. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul 2008: 1051-1064.

14. Parashar UD, Nelson EA, Kang G. Diagnosis, management, and prevention of rotavirus gastroenteritis in children. *BMJ*. 2013; 347: f7204.
15. Modified from Peck, A. J., Bresee, J. S. Viral gastroenteritis. In: McMillan, J. A., Feigin, R. D., De Angelis, C. D., Jones, M. D. Jr. (eds). *Oski's Pediatrics*, 4th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, pp. 1288–1294.
16. Ramsay M, Brown D. Epidemiology of group A rotaviruses. In: Gray J, Desselberger U, (Eds.). *Rotaviruses: Methods and Protocols*. Totowa, NJ: Humana Press Inc, 2000; p. 217-36.
17. Mithell DK, Pickering LK. Gastroenteritis. In: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ (Eds.). *Krugman's Infectious Diseases of Children*. 10th.ed. Missouri: Mosby Year Book 1998; p.116-139.
18. Cicirello HG, Das BK, Gupta A, Bhan MK, Gentsch JR, Kumar R, et al. High prevalence of rotavirus infection among neonates born at hospitals in Delhi, India: predisposition of newborns for infection with unusual rotavirus. *Ped Infect Dis J* 1994; 13: 720-4.
19. Cook SM, Glass RI, LeBaron CW, Ho M-S. Global seasonality of rotavirus infections. *Bull World Health Organ* 1990; 68: 171-7.
20. Tate JE, Burton HA, Boschi-Pinto C, Parashar UD. Global, regional, and national estimates of rotavirus mortality in children <5 years of age, 2000–2013. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 62 (Suppl. 2): S96–S105.
21. Sanderson C, Clark A, Taylor D, Bolanos B. Global review of rotavirus morbidity and mortality data by age and region(2011).
22. Patel MM, Pitzer V, Alonso WJ, Vera D, Loopman B, Tate J, Viboud C, ParasharUD. Global seasonality of rotavirus disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32: e134–e147.
23. Ward RL, Bernstein DI, Young EC, Sheerwood JR, Knowlton DR, Schiff GM. Human rotavirus studies in volunteers: determination of infectious dose and serological response to infection. *J. Infect. Dis.* 1986; 154: 871–880 .
24. Nakagomi O, Nakagomi T. Genetic diversity and similarity among mammalian rotaviruses in relation to interspecies transmission of rotavirus. *Arch Virol* 1991; 120: 43-55.
25. Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M, Das BK, Leite JP, Alfieri A, et al. Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implication for vaccine development. *J Infect Dis* 1996; 174: S30-6.
26. Ramachandran M, Das BK, Vij A, Kumar R, Bhambal SS, Kesari N, et al. Unusual diversity of human rotavirus G and P genotypes in India. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 436-9.
27. Bányai K, Estes MK, Martella V, Parashar UD. Viral gastroenteritis. *Lancet*. 2018; 392(10142): 175-186.

28. Blutt SE, Kirkwood CD, Parreño V, et al. Rotavirus antigenaemia and viraemia: a common event? *Lancet* 2003; 362: 1445–49. , Blutt SE, Conner ME. Rotavirus: to the gut and beyond! *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 39–43.
29. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, Parashar UD, Svensson L, Hagbom M, Franco MA, Greenberg HB, O’Ryan M, Kang G, Desselberger U, Estes MK. Rotavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17083.
30. Svensson L, Desselberger U, Greenberg HB, Estes MK. *Viral gastroenteritis: molecular epidemiology and pathogenesis* (Elsevier, 2016).
31. Hyser JM, Collinson-Pautz MR, Utama B, Estes MK. Rotavirus disrupts calcium homeostasis by NSP4 viroporin activity. *mBio* 2010; 1: e00265-10.
32. Ko EA, Jin BJ, Namkung W, Ma T, Thiagarajah JR, Verkman AS. Chloride channel inhibition by a red wine extract and a synthetic small molecule prevents rotaviral secretory diarrhoea in neonatal mice. *Gut* 2014; 63: 1120–1129.
33. Bialowas S, Hagbom M, Nordgren J, Karlsson T, Sharma S, Magnusson KE, Svensson L. Rotavirus and serotonin cross-talk in diarrhoea. *PLoS ONE* 2016; 11: e0159660.
34. Pickering LK, Bartlett AV, Reves RR, Morrow MA. Asymptomatic excretion of rotavirus before and after rotavirus diarrhea in children in day care centers. *J. Pediatr.* 1998; 112: 361–365.
35. Richardson S, Grimwood K, Gorrell R, Palombo E, Barnes G, Bishop R. Extended excretion of rotavirus after severe diarrhoea in young children. *Lancet* 1998; 351: 1844–1848.
36. Kang G, Iturriza-Gomara M, Wheeler JG, Crystal P, Monica B, Ramani S, Primrose B, Moses PD, Gallimore CI, Brown DW, Gray J. Quantitation of group A rotavirus by real-time reverse-transcription-polymerase chain reaction: correlation with clinical severity in children in South India. *J. Med. Virol.* 2004; 73: 118–122.
37. Amar CF, East CL, Gray J, Iturriza-Gomara M, Maclure EA, McLauhlin J. Detection by PCR of eight groups of enteric pathogens in 4,627 faecal samples: re-examination of the English case-control Infectious Intestinal Disease Study (1993–1996). *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2007; 26: 311–323.
38. Teitelbaum JE, Daghistani R. Rotavirus causes hepatic transaminase elevation. *Dig. Dis. Sci.* 2007; 52: 3396–3398.
39. Akelma AZ, Kütükoğlu İ, Köksal T, Çizmeci MN, Kanburoglu MK, Çatal F. Serum transaminase elevation in children with rotavirus gastroenteritis: seven years’ experience. *Scand. J. Infect. Dis.* 2013; 45: 362–367.
40. 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. WB Saunders Co, 1998; p.567-601.

41. Hu L, Crawford SE, Czako R, et al. Cell attachment protein VP8* of a human rotavirus specifically interacts with A-type histo-blood group antigen. *Nature* 2012; 485: 256–59.
42. Nordgren J, Sharma S, Bucardo F, et al. Both Lewis and secretor status mediate susceptibility to rotavirus infections in a rotavirus genotype-dependent manner. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 1567–73.
43. Böhm R, Fleming FE, Maggioni A, et al. Revisiting the role of histo-blood group antigens in rotavirus host-cell invasion. *Nat Commun* 2015; 6: 5907.
44. Lin JD, Feng N, Sen A, et al. Distinct roles of type I and type III interferons in intestinal immunity to homologous and heterologous rotavirus infections. *PLoS Pathog* 2016; 12: e1005600.
45. Roman E, Wilhelmi I, Colomina J, et al. Acute viral gastroenteritis: proportion and clinical relevance of multiple infections in Spanish children. *J Med Microbiol* 2003; 52: 435-440.
46. Summaries of Infectious Diseases, Adenovirus Infections. In: Pickering LK(Ed). *American Academy of Pediatrics Red Book*: 2003
47. Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL; 2003; p. 190-192
48. Bass DM. Rotavirus and Other Agents of Viral Gastroenteritis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds). *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th ed, WB Saunders Co: Philadelphia; 2004; p. 1081- 1083.
49. Brown M. Laboratory identification of adenoviruses associated with gastroenteritis in Canada from 1983 to 1986. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1525-1529.
50. Uhnöo I, Wadell G, Svensson L, Johansson ME. Importance of enteric adenoviruses 40 and 41 in acute gastroenteritis in infants and young children. *J Clin Microbiol* 1984; 20: 365-372 .
51. Boyce TG. Viral Gastroenteritis. In: *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th Edition (Centennial Edition)*, MH. Beers, R Berkow (Eds). 1999; p 289-290.
52. Echavarria M. Adenoviruses. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Schoub BD, Griffiths PD, Mortimer P (eds), *Principles&Practice of Clinical Virology* (6th ed) Wiley-Blackwell Press, UK 2009; pp.463-89.
53. Echavarria M. Adenoviruses in immunocompromised hosts. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21(4): 704-15.
54. Tuncer S. Adenovirüsler. Kitabında: Ustaçelebi Ş (ed), *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Güneş Kitabevi, Ankara 1999 ; (1).

55. Shenk T. Adenoviridae: The Viruses and Their Replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds), *Fields Virology* (3rd ed) Lippincott-Raven Press, Philadelphia 1996.
56. Lion T. Adenovirus infections in immunocompetent and immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev.* 2014; (3): 441-62.
57. Echavarría M. Adenoviruses. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Schoub BD, Griffiths PD, Mortimer P (eds), *Principles & Practice of Clinical Virology* (6th ed) Wiley-Blackwell Press, UK 2009; pp.463-89.
58. Buckwalter SP, Teo R, Espy MJ, Sloan LM, Smith TF, Pritt BS. Real-time qualitative PCR for 57 human adenovirus types from multiple specimen sources. *J Clin Microbiol* 2012; 50(3): 766-71.
59. Ishiko H, Aoki K. Spread of epidemic keratoconjunctivitis due to a novel serotype of human adenovirus in Japan. *J Clin Microbiol* 2009; 47(8): 2678-9.
60. Lebeck MG, McCarthy TA, Capuano AW, et al. Emergent US adenovirus 3 strains associated with an epidemic and serious disease. *J Clin Virol* 2009; 46: 331-6.
61. Lenaerts L, Naesens L. Antiviral therapy for adenovirus infections. *Antiviral Research* 2006; 71: 172-80.
62. Sandkovsky U, Vargas L, Florescu DF. Adenovirus: current epidemiology and emerging approaches to prevention and treatment. *Curr Infect Dis Rep.* 2014; (8): 416.
63. Medici MC, Martinelli M, Arcangeletti MC, Pinardi F, De Conto F, Dodi I, Viridis R, Abelli LA, Aloisi A, Zerbini L, Valcavi P, Calderaro A, Bernasconi S, Izzi GC, Dettori G, Chezzi C. Epidemiological aspects of human rotavirus infection in children hospitalized with acute gastroenteritis in an area of northern Italy. *Acta Biomed Ateneo Parmense.* 2004; 75(2): 100-6.
64. Florescu MC, Miles CD, Florescu DF. What do we know about adenovirus in renal transplantation? *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28(8): 2003–10.
65. Kapikian AZ, Wyatt RG, Dolin R, Thornhill TS, Kalica AR, Chanock RM . Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *J Virol* 1972; 10: 1075–1081.
66. Zahorsky J. Hyperemesis hiemis or the winter vomiting disease. *Arch Pediatr* 1929; 46: 391–395.
67. Adler JL, Zickl R. Winter vomiting disease. *J Infect Dis* 1969; 119: 668- 673.
68. Dolin R, Blacklow NR, DuPont H, Formal S, Buscho RF, Kasel JA, Chames RP , Hornick R, Chanock RM . Transmission of acute infectious nonbacterial gastroenteritis to volunteers by oral administration of stool filtrates. *J Infect Dis* 1971; 123: 307–312.

69. Goodgame R. Norovirus gastroenteritis. *Curr Infect Dis Rep* 2007; 9: 102–109.
70. Patel MM, Widdowson MA, Glass RI, Akazawa K, Vinje J, Parashar UD. Systematic literature review of role of noroviruses in sporadic gastroenteritis. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 1224–1231.
71. Kapikian AZ. The discovery of the 27-nm Norwalk virus: an historic perspective. *J Infect Dis* 2000; 181(Suppl 2): S295–S302.
72. Cukor G, Blacklow NR. Human viral gastroenteritis. *Microbiol Rev* 1984; 48: 157–179.
73. Blacklow NR, Greenberg HB. Viral gastroenteritis. *N Engl J Med* 1991; 325: 252–264.
74. Matsui SM, Kim JP, Greenberg HB, Su W, Sun Q, Johnson PC, DuPont HL, Oshiro LS, Reyes GR. The isolation and characterization of a Norwalk virus-specific cDNA. *J Clin Invest* 1991; 87: 1456–1461.
75. Jiang X, Wang M, Wang K, Estes MK. Sequence and genomic organization of Norwalk virus. *Virology* 1993; 195: 51–61.
76. Lambden PR, Caul EO, Ashley CR, Clarke IN. Sequence and genome organization of a human small round-structured (Norwalk-like) virus. *Science* 1993; 259: 516–519.
77. Green KY. *Caliciviridae: the noroviruses*, 2013; p582–608.
78. Thorne LG, Goodfellow IG. Norovirus gene expression and replication. *J Gen Virol* 2014; 95: 278–291.
79. Donaldson EF, Lindesmith LC, Lobue AD, Baric RS. Viral shape-shifting: norovirus evasion of the human immune system. *Nat Rev Microbiol* 2010; 8: 231–241.
80. Zheng DP, Ando T, Fankhauser RL, Beard RS, Glass RI, Monroe SS. Norovirus classification and proposed strain nomenclature. *Virology* 2006; 346: 312–323.
81. Noel JS, Fankhauser RL, Ando T, Monroe SS, Glass RI. Identification of a distinct common strain of “Norwalk-like viruses” having a global distribution. *J Infect Dis* 1999; 179: 1334–1344.
82. Lindesmith LC, Donaldson EF, Lobue AD, Cannon JL, Zheng DP, Vinje J, Baric RS. Mechanisms of GII.4 norovirus persistence in human populations. *PLoS Med* 2008; 5: e31.
83. Widdowson MA, Rockx B, Schepp R, van der Poel WH, Vinje J, van Duynhoven YT, Koopmans MP. Detection of serum antibodies to bovine norovirus in veterinarians and the general population in the Netherlands. *J Med Virol* 2005; 76: 119–128.

84. Mesquita JR, Costantini VP, Cannon JL, Lin SC, Nascimento MS, Vinje J. Presence of antibodies against genogroup VI norovirus in humans. *Virology* 2013; 10: 176.
85. Robilotti E, Deresinski S, Pinsky BA. Norovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2015; (1): 134-64.
86. Pang XL, Preiksaitis JK, Lee BE. Enhanced enteric virus detection in sporadic gastroenteritis using a multi-target real-time PCR panel: a one-year study. *J Med Virol* 2014; 86: 1594–1601.
87. Monica B, Ramani S, Banerjee I, Primrose B, Iturriza-Gomara M, Gallimore CI, Brown DW, Fathima M, Moses PD, Gray JJ, Kang G. Human caliciviruses in symptomatic and asymptomatic infections in children in Vellore, South India. *J Med Virol* 2007; 79: 544–551.
88. Bon F, Fascia P, Dauvergne M, Tenenbaum D, Planson H, Petion AM, Pothier P, Kohli E. Prevalence of group A rotavirus, human calicivirus, astrovirus, and adenovirus type 40 and 41 infections among children with acute gastroenteritis in Dijon, France. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3055–3058.
89. O’Ryan ML, Mamani N, Gaggero A, Avendano LF, Prieto S, Pena A, Jiang X, Matson DO. Human caliciviruses are a significant pathogen of acute sporadic diarrhea in children of Santiago, Chile. *J Infect Dis* 2000; 182: 1519–1522.
90. Dove W, Cunliffe NA, Gondwe JS, Broadhead RL, Molyneux ME, Nakagomi O, Hart CA. Detection and characterization of human caliciviruses in hospitalized children with acute gastroenteritis in Blantyre, Malawi. *J Med Virol* 2005; 77:522–527.
91. Malasao R, Maneekarn N, Khamrin P, Pantip C, Tonusin S, Ushijima H, Peerakome S. Genetic diversity of norovirus, sapovirus, and astrovirus isolated from children hospitalized with acute gastroenteritis in Chiang Mai, Thailand. *J Med Virol* 2008; 80: 1749–1755.
92. Bucardo F, Nordgren J, Carlsson B, Kindberg E, Paniagua M, Mollby R, Svensson L. Asymptomatic norovirus infections in Nicaraguan children and its association with viral properties and histo-blood group antigens. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 934–939.
93. Garcia C, DuPont HL, Long KZ, Santos JI, Ko G. Asymptomatic norovirus infection in Mexican children. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2997–3000.
94. Jeong AY, Jeong HS, Lee JS, Park YC, Lee SH, Hwang IG, Kim YJ, Kim YJ, Jo MY, Jung S, Kim K, Cheon DS. Occurrence of norovirus infections in asymptomatic food handlers in South Korea. *J Clin Microbiol* 2013; 51: 598–600.
95. Yu JH, Kim NY, Lee EJ, Jeon IS. Norovirus infections in asymptomatic food handlers in elementary schools without norovirus outbreaks in some regions of Incheon, Korea. *J Korean Med Sci* 2011;26: 734–739.

96. Schwartz M, Gluck M, Koon S. Norovirus gastroenteritis after fecal microbiota transplantation for treatment of *Clostridium difficile* infection despite asymptomatic donors and lack of sick contacts. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1367.
97. Gotz H, Ekdahl K, Lindback J, de Jong B, Hedlund KO, Giesecke J. Clinical spectrum and transmission characteristics of infection with Norwalk-like virus: findings from a large community outbreak in Sweden. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 622–628.
98. Lee RM, Lessler J, Lee RA, Rudolph KE, Reich NG, Perl TM, Cummings DA. Incubation periods of viral gastroenteritis: a systematic review. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 446.
99. Rockx B, De Wit M, Vennema H, Vinje J, De Bruin E, Van Duynhoven Y, Koopmans M. Natural history of human calicivirus infection: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 246–253.
100. Tseng CY, Chen CH, Su SC, Wu FT, Chen CC, Hsieh GY, Hung CH, Fung CP. Characteristics of norovirus gastroenteritis outbreaks in a psychiatric centre. *Epidemiol Infect* 2011; 139: 275–285.
101. Arness MK, Feighner BH, Canham ML, Taylor DN, Monroe SS, Cieslak TJ, Hoedebecke EL, Polyak CS, Cuthie JC, Fankhauser RL, Humphrey CD, Barker TL, Jenkins CD, Skillman DR. Norwalk-like viral gastroenteritis outbreak in U.S. Army trainees. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 204–207.
102. Esposito S, Daleno C, Scala A, Senatore L, Ascolese B, Principi N. Detection of norovirus in respiratory secretions in children with respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 33: 314–316.
103. Armbrust S, Kramer A, Olbertz D, Zimmermann K, Fusch C. Norovirus infections in preterm infants: wide variety of clinical courses. *BMC Res Notes* 2009; 2: 96.
104. Sugimoto T, Ogawa N, Aoyama M, Sakaguchi M, Isshiki K, Kanasaki M, Uzu T, Nishio Y, Eguchi Y, Kashiwagi A. Haemolytic uraemic syndrome complicated with norovirus-associated gastroenteritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2098–2099.
105. Zenda T, Miyamoto M, Kaneko S. Norovirus gastroenteritis accompanied by marked elevation of transaminases. *Hiroshima J Med Sci* 2011; 60: 41–43.
106. Khan RR, Lawson AD, Minnich LL, Martin K, Nasir A, Emmett MK, Welch CA, Udall JN. Gastrointestinal norovirus infection associated with exacerbation of inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 328–333.
107. Kolho KL, Klemola P, Simonen-Tikka ML, Ollonen ML, Roivainen M. Enteric viral pathogens in children with inflammatory bowel disease. *J Med Virol* 2012; 84: 345–347.

- 108.Çelebi S, Ayyıldız A, Babacan M, Tuncel ME. İvegen ishali 0-2 yaş grubu çocuklarda enteropatojenlerin bulunma oranları. İnfeksiyon dergisi 1992; 6: 31-4.
- 109.D'Angelo F, Felley C, Frossard JL. Calprotectin in Daily Practice: Where Do We Stand in 2017? *Digestion*. 2017; 95(4): 293-301.
- 110.Jeong SJ. The role of fecal calprotectin in pediatric disease. *Korean J Pediatr*. 2019; (8): 287-291.
- 111.Urbina D, Arzuza O, Young G, Para E, Castro R, Puello M. Rotavirus Type A and Other Enteric Pathogens in Stool Samples from Children with Acute Diarrhea on the Colombian Northern Coast. *Int. Microbiol*. 2003; 6: 27-32.
- 112.Güven Ş, Ergüven M, Erdoğan M, Akova S, Parlak Hİ ve Özer R. Çocuklarda Akut Gastroenterit Prevalansı ve Risk Faktörleri. *Ümraniye Tıp Dergisi*. 2008; 1: 1-4.
- 113.Olesen B, Neimann J, Böttiger B, Ethelberg S, Schiellerup P, Jensen C, Helms M, Scheutz F, Olsen KE, Kroghfelt K, Petersen E, Molbak K, Gerner-Smidt P. Etiology of diarrhea in young children in Denmark: A case-control study. *Journal of Clinical Microbiology*. 2005; 3636-3641.
- 114.Parashar UD, Nelson EA, Kang G. Diagnosis, management, and prevention of rotavirus gastroenteritis in children. *BMJ*. 2013; 347: f7204.
- 115.TEKİN A. Mardin'deki akut gastroenteritli çocuklarda Rotavirüs ve Enterik Adenovirüs sıklığı. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*, vol.1, no.1, 2010; ss.37 – 40.
- 116.Ozsari T, Bora G, Kaya B, Yakut K. The Prevalence of Rotavirus and Adenovirus in the Childhood Gastroenteritis. *Jundishapur J Microbiol*. 2016 Apr 27; 9(6): e34867.
- 117.İlkaç M, Şahin A, Nazik H, Öngen B. Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus sıklığının araştırılması ve rotavirus sezonunun takibi:beş yıllık sonuçların değerlendirilmesi, *ANKEM Derg* 2012; 26(1): 25-29.
- 118.Bicer S, Bezen D, Sezer S. Rotavirus and adenovirus infections in acute gastroenteritis cases in pediatric emergency service. *J ANKEM*. 2006; 20(4): 206–9.
- 119.Akıncı N, Erener Ercan T, Yalman N, Eren A, Severge B, Ercan G. Akut Gastroenteritli çocuklarda adenovirüs ve rotavirüs. *Çocuk Enf Dergisi* 2007; 1: 98-101.
- 120.Magalhaes GF, Nogueria PA, Grava AF, Penati M, Hildebrando L, Orlandi P, Rotavirus and adenovirus in Rondonia. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2007; 102: 555-7.
- 121.Plosker GL, Pentavalent rotavirus vaccine (Rota Tegl): A review of its use in the prevention of rotavirus gastroenteritis in Europe, *Drugs* 2010; 70: 1165-88.

122. Biçer S, Şahin GT, Koncay B, Gemici H, Engerek N, Ulucaklı Ö, Türkmen S, Özlü N, Erkal S, Şiraneci R. Çocuklarda adenovirüs gastroenteriti olgularının sıklığı. Bakırköy Tıp dergisi 2009; 5: 6-10.
123. Uyar Y, Çarhan A, Özkaya E, Ertek M. Türkiyede 2008 yılında ortaya çıkan ilk norovirüs salgının laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul 2008; 42: 607-615.
124. Çelik AY, Melike M, Kurtoğlu MG, İnci A, Odabaş D. Akut gastroenteritli 0-5 yaş arası çocuklarda viral etkenlerin sıklığının araştırılması. Türkiye Çocuk Hastalıkları Dergisi 2016; 2: 101-106.
125. Duman M, Gencpinar P, Biçmen M, Arslan N, Özden Ö, Üzüm Ö, Çelik D, Sayıner AA, Gülay Z. Fecal calprotectin: can be used to distinguish between bacterial and viral gastroenteritis in children? Am J Emerg Med. 2015; (10): 1436-9.




7. EKLER

Etik kurul raporu

| GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU | | | | |
|--|--|---|--|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Gaita Kalprotektin Düzeyinin Gastroenteritlerin Tanısında Kullanımı | | | |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 330 | | | |
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu | | |
| | AÇIK ADRESİ: | Gaziantep Üniversitesi Hayvan Deneyleri Araştırma Merkezi Binası (GAÜNDAM) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 27310 Şehitkamil/Gaziantep | | |
| | TELEFON | 0342 360 12 00-Dahili 4800 | | |
| | FAKS | - | | |
| | E-POSTA | etikkurul@gantep.edu.tr | | |
| BAŞVURU BİLGİLERİ | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | Prof.Dr.Yasemin ZER | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI | Tıbbi Mikrobiyoloji | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi | | |
| | VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI | | | |
| | DESTEKLEYİCİ | | | |
| | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) | | | |
| | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ | | | |
| | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ | FAZ 1 | <input type="checkbox"/> | |
| | | FAZ 2 | <input type="checkbox"/> | |
| | | FAZ 3 | <input type="checkbox"/> | |
| FAZ 4 | | <input type="checkbox"/> | | |
| Gözlemsel ilaç çalışması | | <input type="checkbox"/> | | |
| Tıbbi cihaz klinik araştırması | | <input type="checkbox"/> | | |
| İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları | | <input type="checkbox"/> | | |
| İlaç dışı klinik araştırma | <input checked="" type="checkbox"/> | | | |
| Diğer ise belirtiniz : | | | | |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> | ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/> ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> | |
| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | Belge Adı | Tarihi | Versiyon Numarası | |
| | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ | | | |
| | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | | | |
| | OLGU RAPOR FORMU | | | |
| | ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ | | | |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı | Açıklama | | |
| | SİGORTA | <input type="checkbox"/> | | |
| | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ | <input type="checkbox"/> 28.09.2020 İmza Tarihi | | |
| | BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU | <input type="checkbox"/> | | |
| | İLAN | <input type="checkbox"/> | | |
| | YILLIK BİLDİRİM | <input type="checkbox"/> | | |
| | SONUÇ RAPORU | <input type="checkbox"/> | | |
| | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ | <input type="checkbox"/> | | |
| DİĞER: | <input type="checkbox"/> | | | |
| Etik Kurul Başkanı Unvanı/Adı/Şoyadı: Prof. Dr. Aysun BARANSEL İŞİR | | | | |
| Not: Etik kurul başkanı, imzasının ver almadığı her sayfaya imza atmalıdır. | | | | |

8. ÖZGEÇMİŞ

 doğdu. 2014-2018 yılları arası Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümünde okudu. 2019 yılında Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Mikrobiyoloji Anabilim Dalında yüksek lisans programına başladı.

