

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

O-24 AY YAŞ GRUBU ÇOCUK İSHALLERİNDE
ROTAVİRUSUN YERİ,

UZMANLIK TEZİ /

DR.HİKMET GÜNDOĞDU
ESKİŞEHİR-1990

ESKİŞEHİR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

99763

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
Kısaltmalar	
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
BULGULAR	28
TARTIŞMA	39
SONUÇLAR	54
ÖZET	56
KAYNAKLAR	58
EK	70

KISALTMALAR

- SB: Sağlık bakanlığı
- AST:Ağızdan sıvı tedavisi
- LA:Latex aglutinasyon
- ELİSA:Enzyme-linked immunosorbentassay
- RV:Rotavirus
- IM:Işıık mikroskobu
- EM:Elektron mikroskobu
- c-AMP:Siklik adenozin monofosfat
- E.coli:Escherichia coli
- ETEC:Enterotoksijenik Escherichia coli
- EPEC:Enteropatojenik Escherichia coli
- EIEC:Enteroinvaziv Escherichia coli
- Ig:İmmunoglobulin
- CRP:C-reaktif protein
- ALT:Alanin aminotransferaz
- AST:Aspartat aminotransferaz
- BUN:Kan üre azotu
- BK:Beyaz küre

GİRİŞ

İshalli hastalıklar günümüzde ülkemizin en önemli çocuk sağlığı sorunlarından birini oluşturmaya devam etmektedir. Sağlık Bakanlığı (SB) 1987 yılı verilerine göre bütün ishal vakalarının %78'i beş yaşın altındaki çocuklarda ve bebeklerde görülmekte, her çocuk yılda ortalama iki kez ishale yakalanmaktadır. 1987 yılında beş yaşın altındaki çocuklarda en az 14.8 milyon ishal vakası görülmüş ve yılda ishalden ölen çocukların sayısı ise 30 bin olarak tahmin edilmiştir (1).

Basit bir hastalık gibi görünen ishalin beslenme bozukluğu olan çocuklarda ve aşı ile önlenebilen hastalıklarla birlikte olduğunda morbidite ve mortalitesinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle 1985 yılında SB tarafından genişletilmiş bağışıklama programı , 1986 yılında ishalli hastalıkların kontrolü programı ve 1988 yılında da anne sütü ile besleme ve büyümenin izlenmesini amaçlayan bir program başlatılmıştır (1). İshale bağlı ölüm vakalarının %60-70 kadarının dehidratasyon sonucu olduğu bilinmektedir (2-3). Bu nedenle ishale bağlı her tür dehidratasyonda ve her yaş grubunda etkinliği kanıtlanmış olan ağızdan sıvı tedavisinin (AST) kullanımı yaygınlaştırılmaya çalışılmaktadır. Ülkemizde ishalin bu kadar öldürücü olmasının nedeni çevre sağlığı

ve sosyo-ekonomik koşulların iyi olmaması yanında ishalden korunma ve tedavi ilkelerinin sağlık personeli ve aileler tarafından tam ve doğru olarak bilinmemesidir. Ayrıca antibiyotiklerin ve antidiareik ilaçların halen yüksek oranda kullanıldığı belirtilmektedir (1,4,5). Halk arasında ishal sırasında anne sütünün kesilmesi ve ishali artıracadı endişesi ile çocuklara su ve sıvı besinlerin verilmemesi de dehidratasyon ve mortalite oranını artırmaktadır.

Gelişmiş ÷lkelerde son yıllarda ishali hastalıklarda etken belirleme oranı bakteriyel patojenite testleri ve virus çalışmalarının hız kazanması ile %60 ların üzerine çıkarken bu oran ÷lkemizde henüz %30 düzeyindedir (6-10).

Basit ve ucuz virus tesbiti yöntemlerinden çok bakteri izolasyonu çalışmalarına öncelik verilmesi, pahalı ve güç olan bakteriyel patojenite testlerinin birçok yerde yapılamamasına rağmen antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılması ekonomik kaynakları son derece kısıtlı olan ÷lkemize büyük bir yük getirmektedir.

Çocukluk yaş grubu ishallerinin nedeninin %60-70 oranında viruslar olduğu belirtilmektedir, bunların içerisinde rotavirus (RV) sıklığının ise %40-80 olduğu gösterilmiştir(11,12).

Bu çalışma bölgemizde 1 yıl süre ile 0-24 ay yaş grubu çocuklarda ishal etkeni olarak RV sıklığını belirleme amacı ile yapılmıştır. Latex aglutinasyon (LA) ve enzyme-linked immunosorbentassay (ELISA) yöntemleri ile dışkıda RV belirlenmiş, rotavirus ishallerinin epidemiyolojik klinik ve laboratuvar özellikleri değerlendirilmiştir.

GENEL BİLGİLER

Dünyada ve ülkemizde ishal sorunu:

Her yıl dünyada önlenabilir hastalıklar nedeni ile ölen 14 milyon çocuğun 4 milyonu (%28) ishalden kaybedilmektedir. Son on yılda dünya genelinde çocuk sağlığı ile ilgili kurumlarca yoğun bir şekilde sürdürülen aşı ile bağışıklama yılda 1.5 milyon, ağızdan sıvı tedavisi yılda 750 bin-1 milyon çocuğun hayatının kurtulmasını sağlamaktadır (13-14).

Ülkemizde 1988 verilerine göre 0-5 yaş grubunda 6.8 milyon çocuk vardır. İshale bağlı ölümlerin 0-1 yaş grubu çocuklarda perinatal olaylar ve pnömonilerden sonra 3. sırada, 1-5 yaş grubu çocuklarda pnömonilerden sonra 2. sırada yer aldığı düşünülecek olursa, ishalin halen ülkemiz için en önemli çocuk sağlığı sorunlarından birini oluşturmaya devam ettiği açığa çıkmaktadır (1,13-15).

İshal patogenezi:

İshal barsaktan emilim ve sekresyon dengesinin bozulması sonucu alışlagelmişten daha sulu ve fazla sayıda dışkılama ile aşırı su ve elektrolit kaybıdır. Dengenin bozulması çoğu kez enfeksiyöz etkenlere bağlıdır. Bunlar başta viruslar olmak üzere bakteriler, funguslar, ve daha az sıklıkla protozoalardır (4,16,17).

Bakteriler barsakta sekresyonu artırarak veya barsak duvarına invaze olup absorpsiyonu bozarak ishale neden olurlar (16).

Sekretuar ishale neden olan enterik bakteriler bunu toksinleri aracılığı ile yaparlar. Bu nedenle bu tür ishaller enterotoksijenik ishal de denmektedir. Bir kısım bakteriler barsak içinde, bir kısmı ise vücut dışında toksin yaparak etkili olurlar. Bu toksinler barsak epitel hücrelerinde hasara neden olmaksızın hücre içi adenil siklaz enzimini aktive eder ve siklik adenozinmonofosfat (c-AMP) yapımını artırır. c-AMP'nin ise kriptalardan klor ve bikarbonat sekresyonunu artırdığı, villuslardan sodyum ve su emilimini azalttığı bilinmektedir. Bu nedenle c-AMP nin artması ishale neden olmaktadır.

Entero toksijenik *Esherichia coli* (ETEC), *Shigella dysenteriae* tip-1, *Vibrio cholera* enterotoksijenik ishale neden olan başlıca bakterilerdir (16,17).

Barsak duvarına invazyon yaparak ishale neden olan enterik bakterilerden enteroinvaziv *Esherichia coli* (EIEC) ve *Cryptosporidia* barsak epitel hücrelerinin lümene bakan yüzlerine tutunur, toksin salgılar ve epitel hücrelerinin membranlarını eritirler. Bazı salmonella suşları, *Yersinia enterocolitica*, bir kısım Shigellalar, *Camphylobacter jejuni*, *Vibrio parahemolyticus* ise barsak epitel hücrelerini geçerek lamina propriaya ulaşır, inflamatuvar yanıt oluşturur, barsak mukozasında yaygın erozyon ve ülserlere neden olurlar. Sonuçta sıvı emilimini bozarlar ve ishal oluştururlar. Görüldüğü gibi bazı bakteriler hem toksijenik hemde invaziftir (4,16,17,20).

Enterik viruslar ise özellikle ince barsak villus hücrelerinde harabiyet yaparlar ve barsakların absorpsiyon fonksiyonunu bozarlar. Kriptalardan sekresyon devam eder ve ishal oluşur (16,21). RV bu gruba girmektedir.

İshal Etiyolojisi

Çocukluk yaş grubu ishallerinde nedenin %60-70 sıklıkla viruslar olduğu bunların başında ise RV'un geldiği belirtilmektedir (Tablo-1).

Tablo-1: Çocukluk yaş grubunda ishale neden olan başlıca viruslar (12,21)

- 1-Rotaviruslar
- 2-Norwalk ve Norwalk like viruslar
- 3-Enterik adenoviruslar
- 4-Enterik coronaviruslar
- 5-Enteroviruslar
- 6-Caliciviruslar
- 7-Astroviruslar

Çocukluk yaş grubunda ishallerin %10-15 den ise bakterilerin sorumlu olduğu belirtilmektedir (17), (Tablo-2)

Tablo-2:Çocukluk yaş grubunda ishale neden olan başlıca bakteriler (10,16-19).

- 1-Escherichia coli (E.coli)
- 2-Salmonellalar
- 3-Shigellalar
- 4-Yersinia enterocolitica
- 5-Campylobacter jejuni
- 6-Vibrio parahemolyticus
- 7-Clostridium perfiringens
- 8-Staphylococcus aureus

Viral ishaller:

Viral ishaller muhtemelen ilk kez 1929 da tanımlamıştır. Zaharsky (22) süt çocuklarında görülen, sık salgın yapan, erken dönemde kusma ve hızla gelişen dehidratasyonla seyreden "Winter vomiting disease" adını verdiği hastalığı tanımlamıştır. 1943 de Light ve Hoden (23) tarafından süt çocuklarında bir ishal salgını sırasında dışkıdan filtre edilebilen bir ajanın danalarda ishal yaptığı gösterilmiştir. Bugünkü bilgilerimizle değerlendirdiğimizde bu ishal salgınlarının RV gastroenteritlerinde ki bulgularla uyumlu olduğu görülmektedir.

Önceki yıllarda ishalleri hastaların %70'inde etken bulunamazken virus kültürü tekniğinin gelişmesi ile poliovirus, adenovirus, echovirus, coxachi virus ishalleri çocukların dışkılarında üretilmektedir. 1968 yılında Ohio Norwalk da gastroenteritli okul çocuklarının dışkısında Norwalk ajanı adı verilen virus gösterilmiştir (11,21,23). Bunların gerçekten ishal etkeni olup olmadığı elektron mikroskopi (EM) tekniğinin kullanımına kadar tartışılmıştır. 1973 de yapılan bir çalışmada gastroenteritli çocukların duodenum biopsilerinde, epitel hücreleri içerisinde Orbivirus adı verilen bir virusun varlığının gösterilmesi ile viruslarla ishal arasındaki ilişki belirlenmiştir (11,21,23). Daha sonra yapılan çalışmalar küçük çocukların gastroenteritlerinden %60-70 oranında virusların sorumlu olduğunu göstermiştir (21,23,24).

Viruslara bağlı gastroenteritlerin genellikle ani başlayan , kusma, hafif ateş, sulu dışkı, dehidratasyonla seyreden ve sıklıkla kendiliğinden düzelen özellikler gösterdiği belirtilmiştir (21-28).

Viruslara bağlı gastroenteritler gelişmiş ülkelerde gelişmekte olan ülkelere daha sık görülmekle birlikte, sağlık hizmetlerinin

etkinliği nedeni ile önemli bir sorun yaratmamaktadır. Beslenme bozukluğu oranının yüksek, sağlık hizmetlerinin yetersiz olduğu gelişmekte olan ülkelerde ise malabsorpsiyona, malnutrisiyona ve ölümlere neden olabilmektedir (21,24,29).

Gastroenterite neden olan virusların küçük çocuklarda sıklıkla rinit, konjonktivit, tonsillit, otit, pnömoni gibi bulgularla seyretmesi ve virusların bu bölgelerden izole edilmesi, önceleri kabul edilen parenteral ishal kavramının değişmesine neden olmuştur (11,21). Akut gastroenterit nedeni olarak bilinen viruslar içerisinde en çok görüldüğu bildirilen RV'un, geri kalmış ülkelerde, küçük çocuklarda her yıl 5 milyon ishal vakasına neden olduğu tahmin edilmektedir (13,14,21,23).

Rotavirus

Tanım ve sınıflandırma:

RV Uluslararası Virusları Sınıflandırma Komitesi tarafından RNA viruslarından REOViridae (Respiratory-Enterik-Orphan Virus) familyası içinde ayrı bir grup olarak tanımlanmıştır. Bu grubun üyeleri sferik yapıda, 60-90 nm çapında, çift katlı kapsidli, 10-12 segmentli çift sarmallı RNA içeren, etere ve aside dirençli viruslardır (11,21,30).

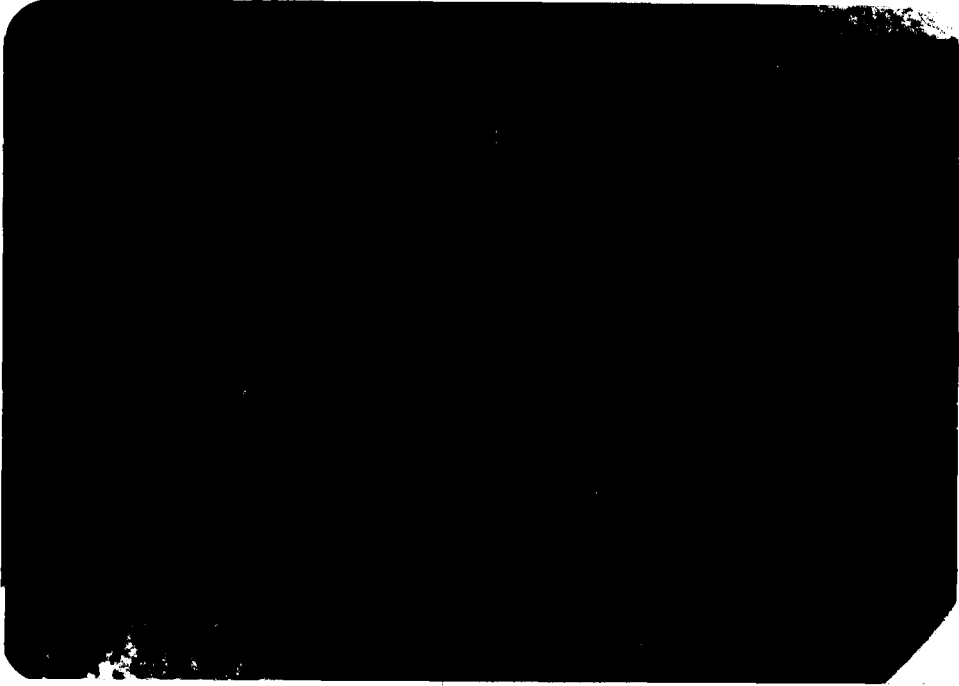
RV 70 nm çapındadır. 11 segmentli, çift sarmallı lineer RNA içerir. Çift katlı kapsidi, çubuk şeklinde ve içeridekinden dışarıya doğru ışınsal dağılım gösteren tahmini 32-320 kapsomerden oluşur (11,21).

RV'a önceleri orbivirus, reovirus, duovirus, reo-like ajan ve infantil gastroenterit virus gibi farklı isimler de verilmiştir. EM yapısı, geniş göbek kısmından ince kenar kısmına doğru ışınsal dağılım

gösteren kısa çubuklar içeren bir tekere benzemektedir (Resim-1).Bu nedenle Latince tekerlek anlamına gelen "Rota" kelimesi ile tanımlanmıştır.

(11,21,30).

Resim-1: Rotavirusun elektron mikroskopik görünümü.



Rotavirusun kapsidinde 6 yapısal ve 4 yapısal olmayan protein vardır.Bunlar 11 segmentli RNA tarafından kodlanır. 4,8 ve 9 numaralı genler dış kapsid proteinini kodlar. Bu protein serotipe spesifik antijen özelliğindedir. Nötralizan antikor yapımına ve hemaglutinasyona neden olur. RV serotiplerinin ayırımında önemlidir. Bu dış kapsid ayrıca RV'un enfektivitesinden sorumludur. Tripsinle temas edince ikiye bölünür ve enfektivitesi artar. Bunun

gastrointestinal sistemde de olabileceği düşünülmektedir. Dış kapsid proteini olmayan virus 55 nm çapında ve enfektif değildir (11,21,30). İç kapsid proteini 1,2 ve 6 numaralı genler tarafından kodlanır. Bu protein subgruba spesifik antijenik özellik gösterir. İnsan, dana, domuz, tay, tavşan, fare, kuzu ve maymunda çapraz reaksiyon gösteren antijeniteye sahiptir. Monoklonal antikolar kullanarak subgrup tayini yapılabilir (11,21,30-36).

Şimdiye kadar nötralizasyon yöntemi ile yedi farklı RV serotipi belirlenmiştir. Bunlardan dörtü insanlardan elde edilmiştir. Serotip-1 ve serotip-2 yalnız insanlarda bulunurken serotip-3 insan, köpek ve at suşlarını, serotip-4 ise insan ve domuz suşlarını içerir, (Tablo-3) (11,21,30-36).

Tablo-3: İnsan ve hayvanlarda ki rotavirus serotip ve subgrupları.

<u>Tip</u>	<u>Serotip</u>	<u>Subgrup</u>	<u>Suş</u>
İnsan	1	2	Wa,kU,K8,D8
	2	1	DS-1,S2,KUN,HN-126,390
	3	2	M,P,YO,McM2,MO,ito,Wolk 57/14,15
	4	1	St Thomas 3 ve 4,Hochl,Hosokawa
Hayvan	1	-	Tanımlanmamış
	2	-	Tanımlanmamış
	3	1	Simian SA11,MMU 18806,Canine CU-1,Feline
	4	1	Porcine SB-2
		2	Porcine SB-1A,Gottfried
	5	1	Porcine OSU,EE, A580, Equine H-1
	6	1	Bovine NCDV, UK, B 641,B 720,B 14,11-2
	7	-	Bovine B 223, chicken Ch 2
	8	-	Turkey (Tyl) 1 ve 3
9	-	Chiecken (Chl) 1	

RV dayanıklı bir virusdur. Enfektivitesi pH 3.5-10 arasında devam eder. Eter, cloroform, fluorocarbonlar, proteazla temasla ve dondurulma ile inaktive olmaz. 2 M MgCL₂, CaCL₂, EDTA ile ve NaCL içerisinde 50⁰C da 15 dakikada enfektivitesini kaybeder. RV için en etkili dezenfektanın %95 lik etanol olduğu belirtilmiştir. Lyzol, formalinin de etkili olduğu, sodyum hipokloritin çok etkili olmadığı ve standart klorlu kullanım sularında yaşayabildiği belirlenmiştir (30).

Bulaşma:

RV'un bulaşması büyük oranda fekal-oral yolla olmaktadır. Klinik yakınmalar ortaya çıkmadan önce ve klinik bulgular geçtikten sonra 1-2 hafta süre ile dışkıda RV gösterilmiştir. Bu dönemde önlem alınmadığından bulaşma daha kolay olmaktadır (21,37). Enfeksiyonun yayılmasında kontamine yiyecek ve içecekler önemlidir. İnsan elinin bulaşmada en önemli faktör olduğu gösterilmiştir (38). Bu nedenle hastane ve çocuk yuvalarında salgınlar şeklinde görülmektedir (39-42). Solunum yolu sekresyonunda RV antijeni ve farengeal sekresyonda RV'a spesifik IgA gösterilmiştir. RV enfeksiyonunun sıklıkla solunum sistemi semptomları ile birlikte olması ayrıca kış aylarında sık görülmesi ve çabuk yayılması bu yolla bulaşmanın da olabileceğini göstermektedir (30,43). Hayvanlardan insana bulaşmanın doğal koşullarda olmadığı, laboratuvar şartlarında ise olabileceği belirlenmiştir (21 30,44).

Patoloji ve patogenezi:

İnsan RV enfeksiyonuna ilişkin histopatolojik bulgular, süt çocukları ve küçük çocuklardan, akut ishal döneminde elde edilen az sayıdaki biopsi örneğine dayanmaktadır. Duedonum bipsisinde Işık mikroskopunda (IM), mukozal yüzeyde kısmi düzensizlik, villuslarda kısalma ve küntleşme, lamina propriada mononükleer hücre infiltrasyonu görülmüştür. EM da epitel hücrelerinde endoplazmik retikulum sisternaları içinde virus partikülleri, absorptif epitel mikrovilluslarında düzensizlik ve diğer hücre mitokondrilerinde şişme belirlenmiştir. Ayrıca bazı hastalarda epitel hücrelerinde disakkaridazlarda (laktaz,sükraz,maltaz) azalma gözlenmiştir (11,21). Duedonal biopsinin immunflorosan çalışmaları RV'a ait antijenlerin villus epitel hücreleri sitoplazması içinde görüldüğünü fakat kripta yada lamina propria hücreleri içinde olmadığını göstermiştir. Bazı otopsi materyallerinde de duedonumda virus varken mide, rektum ve mezenterik lenf nodlarında görülmediği belirtilmiştir (21).

Hayvan çalışmalarında elde edilen histopatolojik bulgular çocuklarda ki bulgulara çok benzemektedir. Hayvanlarda ağızdan RV verilmesinden sonra farklı zamanlarda alınan biopsi örnekleri hastalığın gelişimine ışık tutmuştur. Bunda ağızdan RV verilmesinden 1.5 saat sonra incebarsak üst kısımlarında morfolojik değişikliklerin başladığı, 7 saat sonra ince barsak alt kısımlarında da tipik morfolojik değişikliklerin olduğu , ishalin 24 saat sonra başladığı belirlenmiştir. İshalin başlamasından 48 saat sonra ise incebarsak epitelinin kısmen normale döndüğü tesbit edilmiştir (11). Yine hayvanlarda yapılan çalışmalarda RV enfeksiyonunda glukozla hızlandırılmış sodyum taşınımının bozulduğu, net iyon

akımının değişmediği, bu nedenle c-AMP aktivasyonunun patogeneizde rol oynamadığı belirtilmiştir (11).

İnsan RV enfeksiyonunda ishal oluşumundan olgun enterositlerin harabiyeti sonucu absorpsiyon yüzeyinin bozulması ve disakkaridaz seviyesinin azalmasının rol oynadığı belirtilmektedir. Ayrıca harap olan olgun enterositlerin yerini alan genç kripta hücrelerinin glukozla hızlandırılmış sodyum absorpsiyon yeteneğinin yetersiz olmasının da önemli olduğu belirtilmiştir (11,21). Sonuçta absorpsiyon azalması ishale neden olurken sekresyonda artmanın önemli olmadığı gösterilmiştir.

Epidemiyoloji:

RV birçok farklı coğrafi bölgede gösterilmiş, dünyada önemli ve yaygın bir patojen olarak kabul edilmiştir. RV'un akut ishal ile ilişkisini gösteren çalışmalar ilk kez hastanede yatan çocuklarda yapılmıştır. 1975 yılında Avustralya da yapılan geniş çaplı araştırmada çocuklarda gastroenterit etkeni olarak %52 oranında bulunması ilgi uyandırmıştır (21). Başlangıçta tanıda kullanılan EM tekniğine son yıllarda kolay elde edilebilen ,ucuz ve çabuk sonuç veren yöntemlerin eklenmesi çok sayıda epidemiyolojik çalışmanın yapılmasına olanak sağlamıştır.

RV Washington da 1974-1982 yılları arasında ve 1537 çocuğu kapsayan çalışmada %34.5, yeni ve iki yıl süreli diğer bir çalışmada ise %63 oranında ishal etkeni olarak tesbit edilmiştir. Bangladeş'de bu oran %46, İsveç'de bir yıl süreli bir çalışmada % 44, Güney Hindistan'da üç yaş altındaki çocuklarda %18, Guetelama'da ise %1.1 oranında bulunmuştur. Ayrıca RV gastroenteriti sıklığı Costa-Rica'da %38, Kore'de %47, Taylant'da %20 olarak belirlenmiştir Türkiye'de

Ankara'da bir yıl süreli bir çalışmada %16, İzmir'de %17, Bursa'da 8 ay süreli bir çalışmada ise %41 oranında bulunmuştur. Araştırmaların birçoğu RV gastroenteritinin 6-24 ay yaş grubunda en sık olduğunu göstermektedir (11,21,45-52).

Yenidoğan dönemini kapsayan çalışmalarda, dışkıda RV görülme oranının yüksek olmasına rağmen semptomatik RV enfeksiyonu oranı %8-28 olarak belirtilmektedir (11,21). Erişkinlerde yapılan epidemiyolojik çalışmalar daha çok çocuklarında RV'a bağlı gastroenteriti olanları ve RV enfeksiyonu olan çocuk servislerinde çalışan personeli içermektedir. Çalışmalarda, erişkinlerde klinik bulgu veren RV gastroenteriti sıklığı %13-42 oranında değişmektedir (11,21). Hastane enfeksiyonu olarak sıklığı konusunda çok fazla çalışmaya raslanılmamış, oran Atlanta'da %17, Washington'da %22 bulunmuştur (28,39).

RV gastroenteriti çocuk yuvalarında, okullarda, kışlalarda salgın şeklinde görülebilmekte ,yolcu ishali olarak ise önemli olmadığı belirtilmektedir (11,39-42). RV gastroenteriti sıklığının ılıman iklimlerde kış aylarında %70-80 oranına çıkarken yaz aylarında %0 lara kadar düştüğü, tropikal iklimlerde ise mevsimsel farklılık göstermediği saptanmıştır (11,21).RV gastroenteriti sıklığının her iki cinste, siyah¹ ve beyaz ırkta önemli farklılık göstermediği belirtilmektedir (11,21) Bir epidemik çalışmada, iki yaş altındaki çocuklarda RV gastroenteritine bağlı olarak hastaneye yatma insidansı 2.9/1000¹ olarak bulunmuştur (50). Çocukluk yaş grubunda daha çok serotip-1 salgınlar oluştururken, erişkinlerde serotip-3'ün salgınlar yaptığı gösterilmiştir(11,40).

Bağıışıklık:

RV'a karşı konağın immün yanıt şekli ve immünitenin RV enfeksiyonundan koruyucu süresi tam olarak bilinmemektedir. 38 süt çocuğunda yapılan bir çalışmada, RV gastroenteritini takiben iki hafta içinde hastaların hepsinde, nötrale edici antikor (IgG ve IgM yapısında) yanıtı olduğu gösterilmiştir (53). Antikor titresindeki artış serotipe spesifik ve başlangıçtan en az dört kat fazla olmuştur (53). Nötrale edici antikor gelişen bazı hastalarda tekrar enfeksiyon gelişmesi antikor titresinin düzeyi ile enfeksiyon arasındaki ilişkiyi akla getirmiştir. Yenidoğan döneminde semptomu olmayan 81 bebekte ilk 14 günde 44'ünün dışkısında RV bulunmuştur. Bu bebeklerin serumunda değişik oranlarda anneden geçen anti RV'al IgG tesbit edilmiş ve bunun enfeksiyonun asemptomatik geçmesinde rol oynadığı düşünülmüştür. Bu bebeklerin izlemlerinde anneden geçen antikorların çocukları RV enfeksiyonundan korumadığı fakat yenidoğan döneminde RV enfeksiyonu geçiren bebeklerin 2. enfeksiyonu hafif geçirirken diğerlerinin daha ağır geçirdiği belirlenmiş ayrıca RV serotip-1 ve 2 ye karşı 1/100 dilusyondan daha yüksek nötrale edici antikor düzeyinin koruyucu olduğu belirtilmiştir (21). Erişkinlerde yapılan yeni bir çalışmada RV enfeksiyonu geçirdikten sonra oluşan IgG yapısındaki antikorların yaklaşık 9-12 ay süre ile aynı serotipe karşı koruma sağladığı, bunda ise serum anti-RV'al IgG düzeyinin önemli olduğu belirtilmiştir (54) Yaşamın ilk haftasında ağızdan anti-RV'al antikor verilen bebeklerde enfeksiyon bulgularının daha hafif seyrettiği ve dışkı ile RV atılımının daha geç olduğu gözlenmiştir. Bu çalışma pasif korumanın olabileceğini düşündürmüştür.. İntrauterin dönemde dana RV'u ile enfeksiyona maruz bırakılan

domuz ve buzağuların , doğum sonu enfeksiyona dirençli oldukları gözlenmiştir (21).

Klinik bulgular:

RV enfeksiyonunun klinik seyri asemptomatik enfeksiyondan ağır ve fatal seyirli enfeksiyona kadar değişebilir. Çoğunlukla kendiliğinden düzelen hafif semptomlarla seyreder (21,30). İmmun yetmezliği olan hastalarda kronik RV enfeksiyonu da bildirilmiştir (55).

Yenidoğan ve erişkinlerde asemptomatik enfeksiyon sık iken 6-24 ay yaş grubunda semptomatik enfeksiyon daha fazladır (11,21,27,30). İnkübasyon süresi 48-72 saat kadardır. Kusma genellikle ilk semptomdur ve ani başlar.Kusma sıklığı farklı çalışmalarda %86-100 olarak bulunmuştur. Ateş genellikle 39°C 'in altındadır ve %60-100 oranında görülür (12,22). Bir çalışmada ateş hiç tesbit edilmemiştir (47). Başlangıçta %20-40 oranında üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları (öksürük,buruk akıntısı) olabilir.Bu oran bir araştırmada %75 olarak belirlenmiştir (11,12,22). Kusma ve ateş genellikle 1-2 gün içerisinde düzelir. İshal sıklıkla kusmadan bir gün sonra başlar. Günde ortalama 9-12 kez sulu dışkılama olduğu belirlenmiştir (12,21,24,47).Dışkı sıklıkla yeşil renklidir, mukus içerebilir, kan görülmesi ise nadirdir. İshal genellikle 3-9, ortalama 4-5 gün sürer (11,47). RV gastroenteritlerinde dehidratasyon görülme sıklığı diğer nedenlere bağlı gastroenteritlerden daha fazladır. Dehidratasyon oranı değişik çalışmalarda %47-83 arasında bulunmuştur (22,51). Sıklıkla hafif yada orta derecede ve isonatremiktir (12,22). RV'a bağlı gastroenteritli çocuklarda görüldüğü belirtilen diğer bulgular farenjit, irritabilite, letarji,

otit, wheezing ve döküntüdür (12,21,22).İnsan RV subgrupları ile oluşan gastroenteritlerde klinik özellikler karşılaştırılmış, subgrup,1 de ateş, subgrup-2 de ise solunum sistemi semptomlarının fazla olduğu belirlenmiştir. Diğer epidemiyolojik ve klinik özelliklerde farklılık saptanmamıştır (45).

RV enfeksiyonu sırasında, salgınlarda yada izole vakalarda bildirilen komplikasyonlar; İnvajinasyon, reye sendromu, hemolitik üremik sendrom, ensefalit, aseptik menenjit, gastrointestinal sistem kanaması, yaygın damar içi pıhtılaşma , ani bebek ölümü, exanthem subitum, Kawasaki sendromu, nekrotizan enterokolit, pnömoni, hepatik apse, transaminazlarda artma, hiperfosfatemi ve abortusdur (21,56-58).

RV gastroenteritine bağlı ölüm gelişmiş ülkelerde nadirdir. Kanada da 5 yılda 21 vaka bildirilmiştir (21). Gelişmekte olan ülkelerde ise sosyo-ekonomik koşulların ve sağlık hizmetlerinin yetersizliğine bağlı olarak dehidratasyon, şok ve elektrolit imbalansı nedeni ile fatal seyir daha sık görülmektedir (11,21).

Laboratuar bulguları:

RV gastroenteritinin spesifik laboratuar bulgusu yoktur. Bulguların çoğu dehidratasyon ve gelişen diğer komplikasyonlara bağlıdır (11,21). Beyaz küre sayısı genellikle normaldir. Plazma bikarbonat seviyesinde azalma ve kompanse metabolik asidoz olabilir (11,51). Serum sodyum konsantrasyonu çoğu kez normaldir, hiponatremi çok nadir, hipernatremi %5 sıklıkla görülebilir. Hipopotasemi ve serum klor seviyesinde orta derecede artma olabilir. Kan üre azotunda, kreatininde, ürik asitte ve idrar dansitesinde dehidratasyona bağlı olarak artma olabilmektedir (11,12). Alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz

(AST) önemli sayılabilecek sıklık ve değerinde artmaktadır (59,60). Dışkı suludur, dışkıda ortalama sodyum miktarı 37.2mM/L, klor miktarı 16.6 mM/L dir. Bu değerler normal değerlerden önemli derecede fazla iken kolera ve ETEC ye bağlı ishallerde belirlenen değerlerden düşüktür (61). Sekonder disakkaridaz eksikliği ve absorpsiyon bozukluğuna bağlı olarak dışkı ile şeker ve yağ kaybı artar, bunların tanısal değeri önemsizdir (11,51). Dışkıda lökosit %16-31 oranında görülürken kan görülmesi nadirdir (11,22,24,47).

Tanı yöntemleri:

RV enfeksiyonunda spesifik klinik bulguların olmaması laboratuvar tanısını gerekli kılmaktadır. Özellikle 6 aylıktan büyük çocuklarda dışkıda RV bulunması büyük oranda semptomlarla birlikte olduğundan, dışkıda RV belirlenmesi tanı için yeterli olmaktadır (21,30). Başlangıçta epidemiyolojik çalışmalarda büyük oranda EM tekniği kullanılmıştır. Tanı değerinin çok yüksek olması nedeni ile yeni geliştirilen yöntemlerin standartizasyonunda da kullanılmaktadır (21). EM de, hazırlanan dışkı suspansiyonu boyanıp, 30.000-50.000 büyütmede değerlendirildiğinde tipik virus partikülleri görülebilir. Tanı için dışkının mililitresinde 100.000 virus partikülü olması yeterlidir. Semptomatik hastaların dışkısında bunun çok üzerinde virus partikülü olduğu belirlenmiştir (21,22,62). Bazı araştırmacılar dışkı ile RV antiserumunu karıştırarak immun EM tekniğini kullanmışlardır (63). Başlangıçta EM ve solid-phase immun EM tekniği, RV serotiplerinin görünüm farklılığı nedeni ile tip tayininde diğer morfolojik yöntemlere göre üstünlüğe sahipti. Ancak antijen tayinine dayanan ve benzer etkinlikte yöntemlerin gelişmesi ile bu konudaki önemi azalmıştır.

ELİSA yöntemi tanı değeri EM kadar yüksek, daha ekonomik ve kolay uygulanabilir olması, kısa sürede sonuç vermesi ayrıca serotip ve subgrup tayininde de kullanılabilmesi nedeni ile son yıllarda epidemiyolojik çalışmalarda sık kullanılmaktadır (64-70). ELİSA yöntemi ile dışkıda RV tayini için en ideal süre ilk beş gün olarak belirlenmiştir (12,21).

Serotip tayininde sıklıkla kullanılan diğer yöntemler virus RNA jel elektroforezi ve virus nötralizasyonudur. Daha sık kullanılan jel elektroforez tekniği, dışkıdan değişik yöntemlerle elde edilen virus RNA sının, özel içerikli agar jel üzerine belirli noktalara eklenip, elektrik akımı ile hareket etmesine dayanmaktadır RV RNA'sının farklı serotiplerde karakteristik elektroforetik özelliği sayesinde enfeksiyon tanısı tip tayini yapılarak konabilmektedir. Jel elektroforez tekniğinin tanı değeri de EM kadar yüksektir (71-74). Bir çalışmada ELİSA'dan daha duyarlı olduğu belirtilmiştir (75). ELİSA yönteminin tanı değeri gel elektroforez kadar yüksek olmasa da . kolay uygulanması, kısa sürede sonuç vermesi ve ucuz olması yaygın olarak kullanımını sağlamıştır (76,77).

RV enfeksiyonunun tanısında sıklıkla kullanılan diğer bir yöntem ise latex aglutinasyonudur.

Farklı ticari kit'lerle yapılan çalışmalarda ELİSA yönteminin sensitivitesi %82-98 ve spesifitesi %71-99, LA yönteminin ise sensitivitesi %71-97 ve spesifitesi %72-99 olarak bulunmuştur (77).

RV enfeksiyonunun tanısında daha az sıklıkla kullanılan yöntemler compleman fiksasyon, counter-immunelectrophoresis, counter-immunosmophoresis, immunfluorescence, radioimmunoassay ve virus kültür yöntemleridir (11,21,30). RV gastroenteritlerinin

tanısında dışkı kokusunun ve görünümünün de önemli olabileceği belirtilmiştir (78).

Antijen tesbitine dayanan yöntemlerde dışkı elde edilemediği zaman, anal bölge, dışkı bulaşmış bez, dermatit bölgeleri ve diğer dışkı bulaşmış bölgelerden elde edilen sürüntü kullanılabilir. Alınan materyal hemen çalışılmayacaksa oda ısısında 1 gün, +4°C da birkaç gün saklanabilir. Daha uzun dönemde çalışılacaksa -70°C da saklanmalıdır (11,21).

Tedavi:

RV enfeksiyonuna etkili spesifik antiviral tedavi henüz bulunamamıştır. Ribavirinin hayvan RV larını in vitro inhibe ettiği gösterilmiş fakat sıçanlarda in vivo etkisiz olduğu belirlenmiştir (30). Son samanlarda RV antikoru içeren inek sütlerinin akut RV gastroenteriti tedavisinde kullanımı denenmiştir. Bir çalışmada etkisiz bulunurken, diğer bir çalışmada konsantre anti-RV antikoru içeren inek sütlerinin tedavide etkili olabileceği belirtilmiştir (79,80). Başka bir çalışmada da immünyetmezliği ve kronik RV enfeksiyonu olan çocuklarda, anti RV antikoru içeren insan sütü ve kolostrumun verilmesinin tedavide etkili olduğu belirtilmiştir (55). Tedavide temel prensip gastroenterite bağlı gelişen sıvı kaybının önlenmesi ve dehidratasyonun düzeltilmesidir. Dehidratasyonun düzeltilmesinde WHO nun önerdiği formüle (Na: 90 mEq/L, K: 20 mEq/L, Cl: 80 mEq/L, HCO₃: 30 mEq/L, glukoz 111mM/L) göre hazırlanmış oral rehidratasyon sıvılarının etkin olduğu belirlenmiştir (11,21,30,81,82). İntravenöz tedavi yalnız ağızdan alamayan ve ağır dehidratasyonu olan yada şok tablosunda olan çocuklarda gerekmektedir. Antibiyotiklerin ve antidiareiklerin ise tedavide yeri yoktur (21,30).

Korunma:

Anne sütü almayan bebeklerde gastroenterit geliŒme sıklığıнын anne sütü alan bebeklerden daha fazla olduğu yıllardır bilinmektedir. RV enfeksiyonunun yaygın olduğu bölgelerde anne sütü alan bebeklerin almayanlara göre enfeksiyona daha az yakalandığı, enfeksiyon geliŒenlerde klinik bulguların daha hafif seyrettiği ve dıŒkılarında daha az virus partikülü çıktığı belirlenmiŒtir (11). Bir alıŒmada kolostrumda total IgA nın %0.6 sı kadar anti RV IgA olduğu, bunun ilk hafta sonunda altı kat azaldığı fakat süt miktarının artması ile bebeğe geçen total IgA düzeyinin çok deėiŒmediėi belirlenmiŒtir (83). BaŒka bir alıŒmada anne sütünde serotipe spesifik nötralizan antikrlar olduğu, RV epidemileri sırasında anne sütündeki nötralizan antikrların arttığı belirlenmiŒtir. Yine aynı alıŒmada bu antikrların RV'a bağlı gastroenterit geliŒimini tamamen önlemediği fakat enfeksiyonun daha hafif ve kısa sürede geçmesinde etkili olduğu saptanmıŒtır (84). Yeni bir alıŒmada ise kord kanında ve yenidoğan bebeğin serumunda RV'a karŒı antikrlar olduğu, bunların dŒtė dönemde RV enfeksiyonunun görülme sıklığıнын arttığı, anti RV antikru olan bebeklerin enfeksiyonu hafif yada asemptomatik olarak geçirdikleri grlmŒtir (85).

RV enfeksiyonunun yayılımında fekal-oral yolun önemli olduğu, bunda ise baŒlıca aracının insan eli olduğu gsterilmiŒtir. Bu nedenle enfeksiyondan korunmada, özellikle hastane enfeksiyonlarının önlenmesinde el yıkamanın önemli olduğu belirtilmektedir (21,38).

RV gastroenteritlerinde dehidratasyonun sık görülmesi, dehidratasyon nedeni ile hastaneye yatırılan çocukların % 50 den

fazlasının RV enfeksiyonuna bağlı olması ve gelişmekte olan ülkelerde mortalitenin yüksek olması aşı ile korunma çalışmalarını ön plana çıkarmıştır. Canlı aşı elde edebilmek için hayvan ve insan RV serotip ve subgrupları arasındaki antigenik yapı benzerliğinden yararlanılmıştır. İlk kez RIT 4237 yada Nebraska calf diarrhea virus (NCDV) olarak tanımlanan suş'un insan RV subgrup-1 ile antigenik benzerliğinden yararlanılarak aşı hazırlanmıştır. Ağızdan verilen bu aşının klinik uygulamada antikor oluşturma değerinin % 50 olduğu, koruma etkinliğinin 4 hafta sonra yeterli düzeye ulaştığı ve koruyuculuğunun %82-88 oranında olduğu belirlenmiştir, hazırlanan suş dışındaki RV lara karşı etkili olmadığı. fakat diğer suşlarla gelişen gastroenteritlerin daha hafif seyrettiği gözlenmiştir. Bu etkinin, aşının anti RV antikor oluşturmasının yanında GIS de antikor yapımını ve hücresel immün sistemi de uyararak kısmi koruma sağlamasına bağlı olabileceği belirtilmiştir (86,87). WC3 suş'u ile hazırlanan aşının da benzer etkinliğe sahip olduğu görülmüştür (88). Maymun RV suşlarından (MMU 18006) hazırlanan aşının koruyuculuğu %38-67 arasında bulunmuş fakat bu aşının virulansının yüksek olması nedeni ile semptomatik RV enfeksiyonu geliştirebildiği belirlenmiştir (30,89). İnsan RV'na karşı antikor içeren inek kolostrumu ile ocukların RV enfeksiyonuna karşı pasif immunizasyonunun olabileceği gösterilmiştir (90). Bir çalışmada da enfeksiyöz olmayan RV suşları ile koruyucu bir immün yanıt oluşturulabilmiştir (91). Yeni bir çalışmada ise inek tükrük msininde bulunan asetillenmiş sialic asidin RV çoğalmasını in vivo ve in vitro olarak azalttığı, bunda RV enfeksiyonundan korunmada düşünülebileceği belirtilmiştir (92).

Bütün bu bilgiler henüz ideal aşı elde edilemediğini, ideal aşının

başta serotip-1 olmak üzere diğer insan serotiplerine karşı etkili olması gerektiğini göstermektedir. Buna rağmen eldeki aşıların ağır RV enfeksiyonunu önlemesi nedeni ile gelişmekte olan ülkelerde ve RV enfeksiyonunun sık görüldüğü ülkelerde kullanılabileceğini göstermektedir (30).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine 1 ağustos 1989 ile 31 temmuz 1990 tarihleri arasındaki bir yıllık sürede ishal yakınması ile başvuran ve yakınma süresi 5 günü geçmeyen, yaşları 0-24 ay arasında değişen 39'u kız 79'u erkek toplam 118 çocuk çalışma kapsamına alındı.

Olguların başvuru tarihi, yaşadığı yer, beslenme şekli, ishal yakınmasına eşlik eden diğer semptomlar, günlük dışkılama sayısı, dışkının görünümü bütün hastalara daha önceden belirlenen protokole göre (Ek-1) sorularak kaydedildi.

Olguların fizik incelemesi yapılarak patolojik bulgular kaydedildi. Başvuruda tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kan üre azotu (BUN) çalışıldı. Dışkı kültürü, gerektiğinde boğaz, idrar, kan kültürleri alındı. Dışkı kültüründe E.coli üreyen hastalarda EPEC çalışıldı. Dışkıda parazit arandı ve direk mikroskopisine bakıldı. Gerektiğinde Gruber-Widal aglutinasyon testi yapıldı. Tüm olgularda dışkıda latex aglutinasyon (LA) ve ELİSA yöntemleri ile RV arandı. Dışkıda RV tesbit edilen (RV +) ve RV saptanamayan (RV -) olgular semptomlar, klinik ve laboratuvar bulguları yönünden karşılaştırıldı.

Dehidratasyonu olmayan ve hafif dehidratasyonu olan olgular ayaktan izlenirken orta ve ileri derecede dehidratasyonu olan olgular yatırılarak izlendi. Dehidratasyon tedavisinde AST ni alamayan ve ağır dehidratasyonu olanlara İ.V. tedavi uygulandı.

Tam kan sayımı elektronik coulter counter S 770 aleti ile yapıldı. CRP Rapitex-CRP (İnstitut Behring) latex CRP reaktifi kullanılarak kantitatif olarak ölçüldü. Dışkı örnekleri eozin-metilen-blue (EMB) ve selenit-F besiyerine ekildi. Bir gecelik inkübasyondan sonra salmonella-shigella (SS) besiyerine pasaj yapıldı. Gerektiğinde salmonella, shigella yönünden ileri biokimyasal testler ve serotiplendirme yapıldı. EPEC tayini Bacto-E.coli OK antisera set A ve B-Difco antiserumları kullanılarak yapıldı. Dışkıda parazit suda çöktürme yöntemi kullanılarak arandı. Lugol damlatılarak hazırlanan dışkı direk mikroskopi ile hücre yönünden değerlendirildi.

Dışkıda RV, Rota Screen® M80 (Mercia Diagnostics) latex aglutinasyon testi ve Rota Screen® M430 (Mearcia Diagnostics) enzyme immunoassay testi ile araştırıldı.

Latex aglutinasyon yöntemi ile rotavirus araştırılması.

Kullanılan gereçler:

- 1-Rota Screen latex ayıracı
- 2-Rota Screen kontrol latex ayıracı
- 3-Rota Screen pozitif rotavirus kontrol ayıracı
- 4-Tampon çözelti
- 5-Cam test tüpleri
- 6-Pasteur pipetleri (cam pipetler)
- 7-Santrifüj

8-Aglutinasyon lamı

9-Disposable karıştırıcı çubuklar

Yöntemin esası; Dışkıdaki RV antijeninin, virus antikoru ile kaplanmış latex partikülleri ile aglutinasyon oluşturmaya dayanmaktadır.

Yapılan işlem: Dışkı örnekleri aşağıda anlatıldığı şekilde çalışıldı. Hemen çalışılmayanlar -20°C da saklandı. Çalışmadan önce çözünene kadar oda ısısında bekletildi.

1-0.1 ml yada 0.1 mg dışkı örneği ile 1 ml tampon çözelti bir tüpe kanarak iyice karıştırıldı

2-1000 devir/dakika da 10 dakika süre ile santrifüj edildi. Çalışmada süpernatant kullanıldı.

3-Lamın üzerine ayrı yerlere 1 damla latex ayırıcı ve 1 damla pozitif kontrol latex ayırıcı kondu. Üzerlerine birer damla hazırlanan dışkı örneğinden eklendi.

4-Her biri için ayrı çubuk kullanılarak karıştırıldı.

5- Lam'a rotatuar hareketler yaptırılarak 2 dakika içinde aglutinasyon olup olmadığı gözlemlendi. Latex ayırıcı ile aglutinasyon olup, pozitif kontrol latex ayırıcı ile aglutinasyon olmayan durumlar RV için pozitif sonuç olarak değerlendirildi.

ELİSA yöntemi ile rotavirus araştırılması.

Kullanılan gereçler:

1-RV antikoru ile kaplanmış "U" tabanlı plastik kaplar.

2-RV pozitif kontrol ayırıcı.

3-Biotinle işaretli tavşan anti-RV ayırıcı.

4-Horseradish peroksidaz (HRP)-streptavidinli ayıraç

5-Yıkama solusyonu

- 6-Dilusyon solusyonu
- 7-Substratı dilue edici solusyon
- 8-Tetrametylbenzidine (TMB) substratı
- 9-Örneği dilue edici solusyon
- 10-Disposable mikropipetler
- 11-2 M sülfirik asit
- 12-37°C lık inkübatör
- 13-Otamatik yıkayıcı
- 14-Okuyucu

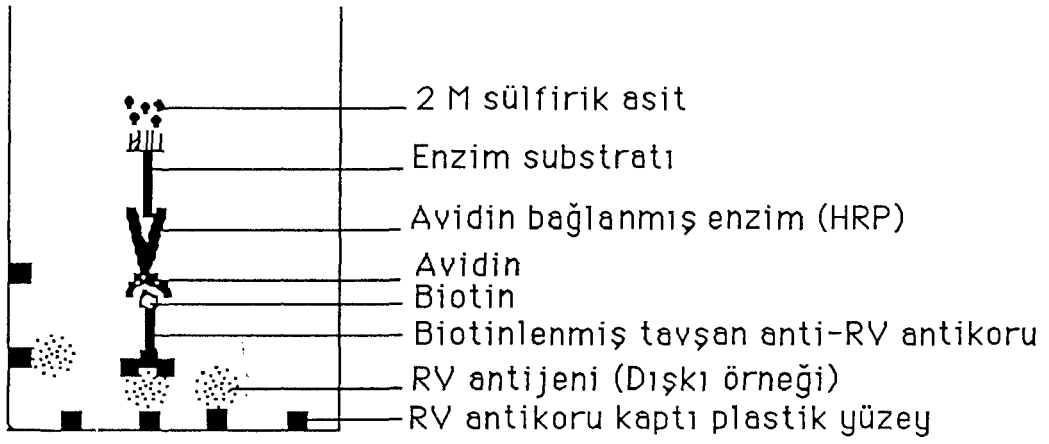
Yöntemin esası; Antijen ve antikörlerin immünolojik özellikleri bozulmadan plastik gibi sert yüzeylere tutunabilmelerine ve antijen yada antikora immünolojik özelliği bozulmadan enzim bağlanabilmesine dayanmaktadır,(şekil-1).

Yapılan işlem:

- 1-Latex aglutinasyonunun 1.ve 2. basamağındaki işlem ELİSA için hazırlanmış örnek dilusyon solusyonu kullanılarak yapıldı.
- 2-RV antikoru ile kaplanmış "U" tabanlı plastik kaplara 100 ul hazırlanan dışkı örneğinden kondu. 37°C da 1 saat inkübe edildi.
- 3-Otamatik yıkayıcı ile özel yıkama solusyonu kullanılarak 5 kez yıkandı.
- 4-HRP, biotinle işaretli tavşan anti-RV antikoru ve dilusyon solusyonu belirlenen oranlarda karıştırılıp plastik kaplara 100 uL kondu ve 37°C da 1 saat inkübe edildi.
- 5-Otamatik yıkayıcı ile yıkama yapıldı.
- 6-TMB, substratı dilue etmek için hazırlanmış solusyonla belirli oranlarda karıştırılarak plastik kaplara 100 ul kondu. Oda ısısında 30 dakika bekletildi.
- 7-Makine ile okumak için üzerine 2 M sülfirik asitten 25 mL ilave

edildi ve kit için belirlenen dalga boyunda okundu.

8-Aynı işlemlerin yapıldığı pozitif ve negatif kontrollerin ortalamaları alınarak , negatif kontrolx3'ün üzerindeki değerler RV için pozitif olarak kabul edildi.ELİSA+ olgular RV+ olarak kabul edildi.



Şekil-1: Yapılan işlemin şematik gösterimi.

İstatistiki olarak aritmetik ortalama, standart sapma, düzeltilmiş (Yates) ki kare, Fisher tam olasılık, frekans dağılımı, Kolmogorov-Simirnov tek ve çift örneklem testleri yapıldı (93).

BULGULAR

Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine 1 ağustos 1989 ile 31 temmuz 1990 tarihleri arasındaki 12 aylık sürede ishal yakınması ile başvuran, yakınma süresi 5 günü geçmeyen ve yaşları 0-24 ay arasında değişen 39'u kız, 79'u erkek toplam 118 hasta çalışmaya alındı.

Olguların 48'i 0-6 ay, 46'sı 7-12, 24'ü 13-24 ay yaş grubunda idi LA'u pozitif (+) olan tüm olgularda ELİSA (+) iken, LA'u negatif (-) olan 13 olguda ELİSA (+) idi.

Olguların 42'sinde (%35.59) ELİSA ile RV+, 76'sında (%64.41) ise RV- bulundu, Tablo-4.

Tablo-4 RV+ ve RV- olguların oranları.

<u>Grup</u>	<u>sayı</u>	<u>%</u>
RV+	42	35.59
RV-	76	64.41

Olguların sıklığı 0-6 ay ,7-12 ay ve 13-24 ay yaş gruplarına ayrılarak değerlendirildiğinde , RV+ olguların en çok 7-12 ay yaş grubunda (%45.24) olduğu bunu sırası ile 0-6 ay yaş grubunun (%40.48) ve 13-24 ay yaş

grubunun (%14.28) izlediği görüldü. RV+ olguların %85.72'si ve RV- olguların %76.32'si 12 ay altında idi. Gruplar arasında ishal görülme sıklığının yaş gruplarına dağılımı yönünden fark saptanmadı($P > 0.05$. Tablo-5).

Tablo-5: RV+ ve RV- olguların yaş gruplarına göre dağılımı.

<u>Yaş grubu</u>	<u>RV+</u>		<u>RV-</u>		<u>Toplam</u>	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
0-6 ay	17	40.48	31	40.79	48	40.68
7-12 ay	19	45.24	27	35.53	46	38.98
Toplam	36	85.72	58	76.32		
13-24 ay	6	14.28	18	23.68	24	20.34
Toplam	42	100.00	76	100.00	118	100.00

$P > 0.05$

Olguların cinslere göre dağılımı değerlendirildiğinde RV+ grupta kızlar %42.85, erkekler %57.15, RV- grupta ise kızlar %27.63, erkekler %72.37 oranlarında bulundu. İshal görülme sıklığı cinslere göre gruplar arasında istatistiksel fark göstermiyordu ,($P > 0.05$, Tablo-6)

Tablo-6: RV+ ve RV- grupta olguların cinslere göre dağılımı.

<u>Cins</u>	<u>RV+</u>		<u>RV-</u>		<u>Toplam</u>	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Kız	18	42.85	21	27.63	39	33.05
Erkek	24	57.15	55	72.37	79	66.95
Toplam	42	100.00	76	100.00	118	100.00

p>0.05

İshalli olgular yerleşim yerine göre değerlendirildiğinde %62.71 nin şehirde %37.29 nun şehir dışında yaşadığı belirlendi,(Tablo-7).

Tablo-7: Olguların yaşadığı yere göre dağılımı

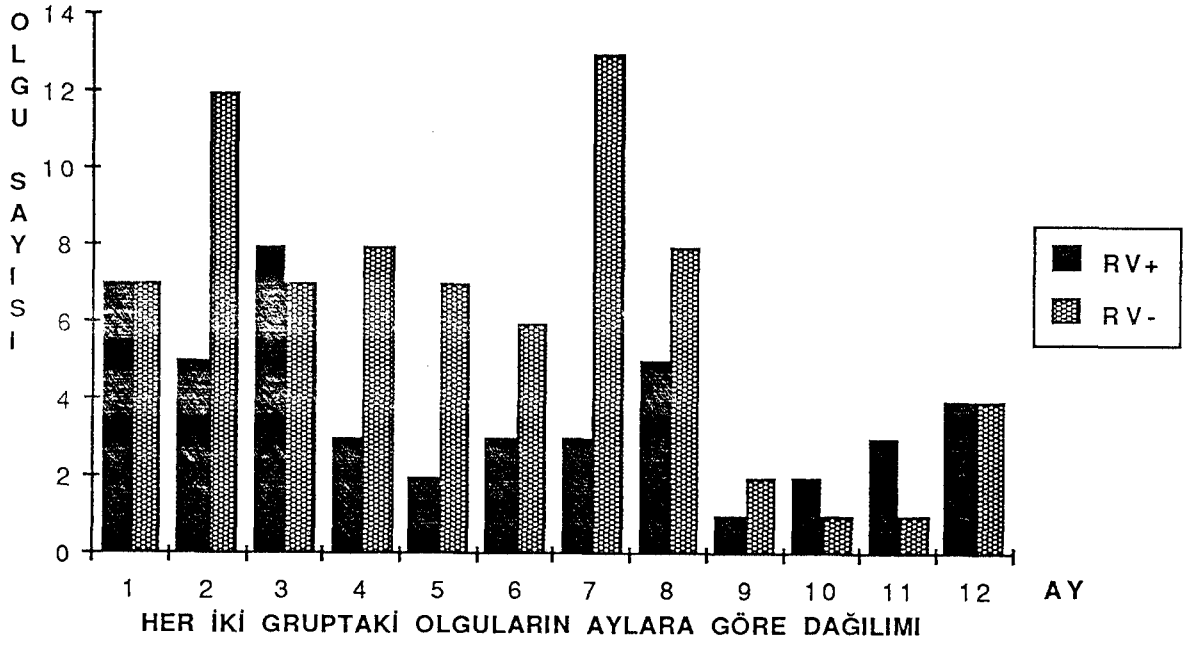
<u>Yer</u>	<u>Sayı</u>	<u>%</u>
Şehir	74	62.71
Şehir dışı	44	37.29

Her iki grupta ishalleri olguların aylara göre dağılımı değerlendirildiğinde RV+ olguların en çok %75.00 ile kasım ayında, RV- olguların ise %88.89 ile ağustos ayında görüldüğü saptandı. Gruplar arasında ishal sıklığının aylara göre dağılımı yönünden istatistiksel önem saptanamadı,(P>0.05.) Ayrıca RV+ olguların aylara göre dağılımı değerlendirildiğinde ağustos ayında görülme oranı %11.11 ile en düşük, kasım ayında %75.00 ile en yüksek olarak bulundu fakat istatistiksel olarak RV gastroenteriti sıklığının aylara göre fark göstermediği belirlendi(P>0.05,Tablo-8, Grafik-1,Grafik-2)

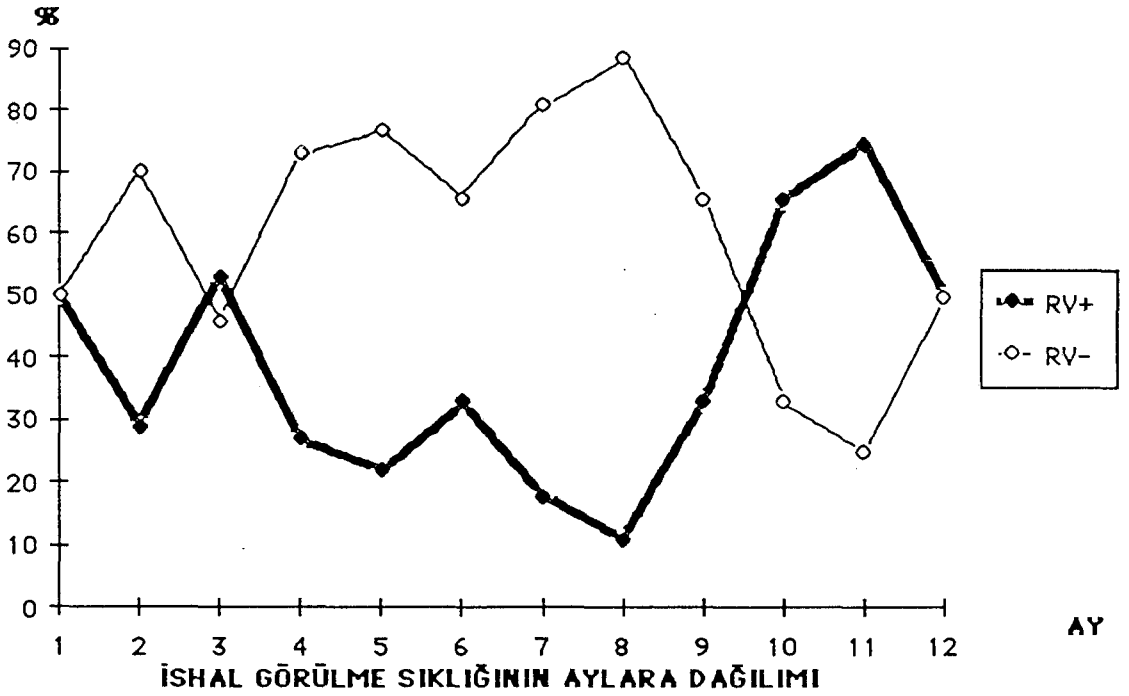
Tablo-8: RV+ ve RV- olguların aylara
göre dağılımı

<u>Ay</u>	<u>RV+</u>		<u>RV-</u>	
	Sayı	%	Sayı	%
Ocak	7	50.00	7	50.00
Şubat	5	29.41	12	70.59
Mart	8	53.33	7	46.67
Nisan	3	27.27	8	72.73
Mayıs	2	22.22	7	77.78
Haziran	3	33.33	6	66.67
Temmuz	3	18.75	13	81.25
Ağustos	5	11.11	8	88.89
Eylül	1	33.33	2	66.67
Ekim	2	66.67	1	33.33
Kasım	3	75.00	1	25.00
Aralık	4	50.00	4	50.00

P>0.05



Grafik-1:Her iki gruptaki olguların sayı olarak aylara göre dağılımı.



Grafik-2:Her iki gruptaki olguların yüzde olarak aylara göre dağılımı.

Olgular 0-6 ve 7-12 ay yaş gruplarına göre, başvurduğu dönemde anne sütü alıp almama yönünden değerlendirildiğinde 1 yaş altındaki ishallerli olguların %42.54'nün anne sütü aldığı, %57.46'nin ise almadığı, RV+ grupta anne sütü alma oranı 0-6 ay yaş grubunda % 29.41, 7-12 ay yaş grubunda %47.37 iken bu oranlar RV- grupta sırası ile % 48.39 ve %40.74 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında anne sütü ile beslenme oranlarının yaşlara göre istatistiksel olarak fark göstermediği belirlenmiştir ($P>0.05$, Tablo-9.)

Tablo-9:RV+ ve RV- olguların yaş gruplarına göre beslenme şekilleri

Beslenme şekli	yaş	RV+		RV-		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Anne sütü +	0-6 ay	5	29.41	15	48.39	20	21.27
	7-12ay	9	43.37	11	40.74	20	21.27
	Toplam	14	73.78	26	89.13	40	42.54
Anne sütü -	0-6 ay	12	70.59	16	51.61	28	29.79
	7-12 ay	10	52.63	16	59.26	26	27.67

$P>0.05$

Olgular başvurudaki yakınmalarına göre değerlendirildiğinde; RV+ ve RV- grupda ishale eşlik eden en sık yakınmalar olarak sırası ile ateş %80.95 ve %77.63; kusma %88.10 ve % 60.52 oranında belirlenmiştir. Ateş ve kusma yakınmalarının sıklığı konusunda gruplar arasında önemli bir fark yok iken kusmanın başlama zamanı değerlendirildiğinde; RV+ grupta %78.57 olguda ishalden önce başladığı, bu oranın RV- grupta %30.26 olduğu ve

gruplar arasında istatistiksel olarak önemli derecede farklılık olduğu belirlendi ($P<0.005$,Tablo-10).

RV+ grupta öksürük ve burun akıntısı yakınmalarının oranı sırası ile %61.91 ve %54.76 idi. Bu oranlar RV- grupta sırası ile %50.00 ve %52.63 olarak bulundu. Gruplar arasında üst solunum yolu enfeksiyonuna ilişkin bulgularda istatistiksel olarak fark saptanamadı ($P>0.05$,Tablo-10).

Aile içinde diğer kişilerde ishal yakınması olup olmadığı araştırıldığında, RV+ grupta %16.67 ve RV- grupta %18.42 olguda başka bir aile bireyinde de ishal olduğu öğrenilmiş, gruplar arasında önemli bir farklılık belirlenememiştir ($P>0.05$, Tablo10).

Tablo-10:Olguların başvuru yakınmalarının değerlendirilmesi

<u>Yakınma</u>	<u>RV+</u>		<u>RV-</u>	
	Sayı	%	Sayı	%
Ateş	34	80.95	59	77.63
Kusma	37	88.10	46	60.52
-ishalden önce*	33	78.57	23	30.26
-ishalden sonra	4	9.53	23	30.36
Öksürük	26	61.91	38	50.00
Burun akıntısı	23	54.76	40	52.63
Ailede başka ishali olan	7	16.67	14	18.42

* $P<0.005$, Diğerleri $P>0.05$

Olgular öyküdeki dışkı özelliklerine göre değerlendirildiğinde, dışkı renginin RV+ grupta %45.24 olguda sarı,%30.95 olguda yeşil,

%23.81 olguda sarı-yeşil, RV- grupta ise olguların %34.21'de sarı, %38.16'da yeşil, %21.05'de sarı-yeşil olduğu öğrenildi. RV+ grupta dışkıda kan hiç görülmezken RV- grupta %7.89 oranında dışkıda kan olduğu, dışkıda mukus görülme oranının ise RV+ grupta %50.00, RV- grupda ise %67.10 olduğu saptandı. Gruplar arasında bu dışkı özellikleri yönünden istatistiksel fark yoktu ($P>0.05$, Tablo-11). Ortalama günlük dışkılama sayısı RV+ grupta 10.54, RV- grupta ise 9.18 idi.

Tablo-11:RV+ ve RV- olguların öyküdeki dışkı özelliklerine göre değerlendirilmesi

<u>Dışkı özelliği</u>	<u>RV+</u>		<u>RV-</u>	
	Sayı	%	Sayı	%
Dışkı rengi				
sarı	19	45.24	26	34.21
yeşil	13	30.95	29	38.16
sarı-yeşil	10	23.81	16	21.05
kahverengi	0	0	5	6.58
Dışkıda kan	0	0	6	7.89
Dışkıda mukus		21	50.00	51
		67.10		
		$P>0.05$		
Ort.günlük dışkılama say.	10.54		9.18	

Olgular başvuruadaki fizik inceleme bulgularına göre değerlendirildiğinde RV+ grupta dehidratasyon %40.48 oranında bulundu,bunun %16.67'si hafif derecede %23.81'i orta derece dehidratasyondur.Ağır dehidratasyon RV+ olgularda gözlenmedi. RV-

grupta dehidratasyon oranı %27.63 idi, bunun %10.53'ü hafif,%13.16'sı orta %3.94'ü ise ağır derecede dehidratasyondur. Dehidratasyon yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılık yoktu ($P>0.05$). Olgular ateş yönünden iki gruba ayrılarak değerlendirildiğinde ise, 37.5,38.9°C arasında ateş belirlenenlerin oranı RV+ grupta %33.33, RV- grupta %32.89 bulundu. 39°C üstü ateş oranı ise RV+ grupta %4.76, RV- grupta %6.57 idi. Ateş yönünden de gruplar arasında önemli farklılık saptanmadı ($P>0.05$). Kulak zarında hiperemi, farenkste hiperemi ve AC enfeksiyonu bulguları sırası ile RV+ grupta %21.42,%54.76,%21.42 ve RV- grupda %10.52, %50.00,%21.05 oranlarında bulundu. Bu bulguların sıklığı yönünden de gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanamadı ($P>0.05$, Tablo-12).

Tablo-12:Olguların başvurudaki fizik inceleme bulgularının değerlendirilmesi .

<u>Bulgu</u>	<u>RV+</u>		<u>RV-</u>	
	Sayı	%	Sayı	%
Dehidratasyon	17	40.48	21	27.64
hafif	7	16.67	8	10.53
orta	10	23.81	10	13.16
ağır	0	0	3	3.94
Ateş	16	38.09	30	39.47
37.5-38.9°C arası	14	33.33	25	32.89
39°C üstü	2	4.76	5	6.57
Kulak zarında hiperemi	9	21.42	8	10.52
Farenkste hiperemi	23	54.76	38	50.00
AC enf.bulgusu	9	21.42	16	21.05

$P>0.05$

Laboratuvar bulguları gruplara göre değerlendirildiğinde 15.000/mm³'ün üzerinde beyaz küre sayısı RV+ grupta %26.19, RV- grupta %26.31 oranında bulundu. CRP RV- olguların hepsinde, RV+ olguların 39'da çalışılabilir. 6mg/dl nin üzerinde CRP değeri RV+ ve RV- grupta sırası ile %21.42 ,%38.15 oranında bulundu. Normalden yüksek AST ve ALT değerleri RV+ grupta sırası ile %28.57, %28.94 iken RV- grupta ise %30.95, %22.36 oranında bulundu. BUN değerleri RV+ grupta 10 olguda (%23.80), RV- grupta 13 olguda (%17.10) normalin üzerinde idi. RV+ grupta dışkıda lökosit ve eritrosit görülme oranları sırası ile %26.19 %9.52 idi, bu oranlar RV- grupta ise sırası ile %23.68 ve%7.89 bulundu. Dışkıda parazit RV+ grupta hiç görülmezken RV- grupta 6 olguda (%7.89) giardia lamblia saptandı.RV+ olguların dışkı kültürlerinde patojen bakteri saptanmazken RV- olguların %2.63'de S.typhimirium, %5.62'de EPEC belirlendi. Bu laboratuvar bulgularının hiçbirisinde gruplar arasında istatistiksel yönden önemli bir fark belirlenemedi (P>0.05, Tablo-13).

**Tablo-13:Olguların laboratuvar bulgularının
değerlendirilmesi**

<u>Laboratuvar bulgusu</u>	<u>RV+</u>		<u>RV-</u>	
	Sayı	%	Sayı	%
Kan				
BK>15000/mm ³	11	26.19	28	26.31
CRP>6mg/dl	9	21.42	29	38.15
AST>Normal	12	28.57	22	28.94
ALT>Normal	13	30.95	17	22.36
BUN>Normal	10	23.80	13	17.10
Dışkı mikroskopisi				
Lökosit	11	26.19	18	23.68
Eritrosit	4	9.52	6	7.89
Parazit (Giardia)	0	0	6	7.89
Dışkı kültürü				
S.typhimirium	0	0	2	2.63
EPEC	0	0	4	5.62

P>0.05

TARTIŞMA

Çocukluk yaş grubunun en önemli sağlık sorunlarından biri olan ishallerde etkenin sıklıkla RV olduğu bilinmektedir (17,21,23).

RV enfeksiyonu ile ilişkili olduğu düşünülen ilk klinik ve epidemiyolojik çalışma 1929 yılında Zaharorsky (22) tarafından yapılmıştır. EM ve diğer tanı yöntemlerinin henüz kullanılmadığı bu dönemde süt çocuklarında, kışın olan, kusma ile başlayan ve hızla dehidratasyon gelişen klinik tablo tanımlanmış ve "Winter vomiting disease" adı verilmiştir (22). 1973 yılında yapılan bir çalışmada ishallerde çocukların duodenum biopsilerinde virus gösterilmiştir (19,22).

RV'un etken olarak yüksek oranda tesbit edilmesi araştırmacıları kolay ve ekonomik tanı yöntemleri kullanmaya yönlendirmiştir. Yeni geliştirilen yöntemlerin sonuçları EM ile karşılaştırılmış, duyarlılık ile özgüllükleri belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda ELİSA yöntemi LA yönteminden daha duyarlı ve özgül olarak belirtilmektedir (77,94-96). Bu nedenle çalışmamızda LA ile (-) fakat ELİSA ile (+) bulunan olgular RV(+) olarak kabul edilmiştir.

Toplam 118 olgunun %35.59 da RV(+) olarak bulunmuştur. Bu oran Ceyhan (48) ve arkadaşlarının RNA gel elektroforez yöntemini kullanarak yaptıkları, 2 yaş altında 375 olguyu içeren ve 1 yıl süreli prospektif çalışmalarında % 16.3 olarak belirlenmiştir. Aksu'nun

(97) İzmir'de 0-14 yaş grubunda ve 194 olguluk çalışmasında %17.6, Okan'ın (98) Bursa'da 6-36 ay yaş grubundaki 145 olguyu içeren çalışmasında ise %41.4 olarak belirtilmiştir. Son iki çalışmada tanı yöntemi olarak sadece LA kullanılmıştır. RV gastroenteriti sıklığı Hindistan'da Brown (46) ve arkadaşlarının çalışmasında %17.8, Kenya'da Chiba (73) ve arkadaşlarının çalışmasında %25 oranında bulunmuştur. Yeni Gine'de iki farklı bölgede Albert (72) ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda %50 ve %86 oranında bulunurken, Erheveria (52) ve arkadaşlarının Taylant'da 5 yaşından küçük ve 1230 çocuğu içeren bir yıllık çalışmasında %20, İsveç'de Unhoo (45) ve arkadaşlarının çalışmasında ise %44 oranında etken olarak RV saptanmıştır. Amerika da RV gastroenteriti sıklığı Los Angeles da bir yıl süreli ve 86 olguluk çalışmada %41, Washington'da 2 yaş altındaki çocuklarda %63, Texas'da ise 19 ay süreli ve 195 çocuğu kapsayan bir çalışmada ise %15 olarak belirlenmiştir (12,50,97). Kore'de ise Hee Kim (49) ve arkadaşları 231 olguluk ve 14 ay süren çalışmalarında ishallerde RV sıklığını %47 olarak bulmuşlardır. Çalışmalarda değişik sonuçların elde edilmesi çalışma yapılan yer, çalışılan yaş grubu ve çalışma yönteminin farklılıklarına bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Bütün bu bilgiler RV'un 2 yaş altındaki çocuk ishallerinde, diğer ülkelerde olduğu gibi ülkemizde önemli bir etken olduğunu düşündürmektedir.

Olgular 0-6, 7-12, ve 13-24 ay yaş gruplarına ayrılarak değerlendirildiğinde ishal görülme oranının gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark göstermediği saptandı ($P>0.05$). Literatür bilgilerine uygun olarak RV gastroenteritinin 7-12 ay yaş grubunda daha sık ve büyük oranda 1 yaş altında görüldüğü belirlendi.

Kovacs (12) ve arkadaşları yaşları 1-22 ay arasında değişen 86 olguluk çalışmalarında RV+ ve RV- grupları yaşlarına göre 6 ay altı, 6-12 ay ve 12 ay üstü olmak üzere ayırmışlar, RV+ ve RV- grupta ishal görülme sıklığının yaşla istatistiksel bir ilişkisi olmadığını belirtmişlerdir. Pickering (99) ve arkadaşları 20 çocuk yuvasında ishal etkeni olarak Shigella, RV ve giardia sıklığını araştırmışlar, 3 yaş altındaki 195 çocuğu içeren bu çalışmada RV ve belirtilen diğer etkenlerin görülme oranının 0-3 yaş arasında belirgin bir fark göstermediğini saptamışlardır. Lewis (100) ve arkadaşları ise ishal nedeni olarak RV ve diğer etkenlerin görülme oranlarının 6-18 ay arasında önemli bir farklılık göstermediğini saptamışlardır. RV gastroenteriti sıklığının 1 yaş altında en yüksek olduğu, 2 yaşından sonra bu oranın belirgin şekilde düştüğü ve 2 yaşını tamamlamış çocukların %90'ından fazlasında anti RV antikolar olduğu belirtilmektedir (11).

Araştırmamızda RV+ ve RV- grupta olguların sıklığının cins'e göre fark göstermediği belirlendi ($P>0.05$). Benzer şekilde gastroenteritli olguları RV+ ve RV- olarak iki gruba ayıran ve her iki grupta da kız/erkek sıklığını belirleyen Kovacs, Okan ve Lewis çalışmalarında ishal sıklığının cinsler arasında fark göstermediğini belirtmişlerdir (12,98,100).

Yerleşim yeri açısından çalışma kapsamına alınan olgular şehir ve şehir dışı olarak değerlendirildiğinde ishal sıklığı yönünden fark belirlenememiştir. Ülkemizde daha önce yapılan çalışmalarda da ishal morbiditesinin köysel ve kentsel bölgeler arasında önemli bir fark göstermediği belirtilmiştir (6,7).

RV gastroenteriti sıklığının kış aylarında arttığı, yaz aylarında ise daha az olduğu belirtilmektedir. Değişik iklimlerde ve

1 yıl süre ile yapılan çalışmalar bu özelliğin daha çok ılıman bölgelerde olduğunu göstermektedir. Hieber (47) ve arkadaşları ılıman iklime sahip Dallas'da soğuk ve yağışlı dönem olan kasım-ocak aylarında RV'u %60 oranında saptarken yaz aylarında %0 düzeyine düştüğünü, tropikal iklimde olan Costa-Rica'da ise mayıs hariç bütün aylarda RV sıklığının %30-40 oranında görüldüğünü belirlemişlerdir. Brown (46) ve arkadaşları Güney Hindistan'da 24 ay süreli çalışmalarında soğuk dönem olan aralık, şubat aylarında ve nemli dönem olan haziran, ağustos aylarında RV'a bağlı gastroenteritin en yüksek düzeyde bulunduğunu belirtmişlerdir. Hee Kim (49) ve arkadaşları Kore'de 14 ay süreli çalışmalarında RV gastroenteritinin yıl boyunca görülmekle birlikte soğuk olan ekim ve kasım aylarında daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Londra'da yapılan bir çalışmada RV enfeksiyonunun yılın ilk 6 ayında görüldüğü ve şubat ile haziran ayında pik yaptığı saptanmıştır (100). Güney Afrika Cumhuriyeti'nde George (9) ve arkadaşlarının 1197 çocuğu içeren çalışmalarında RV gastroenteriti sıklığının aylara göre farklılık göstermediği belirlenmiştir. Ceyhan (48) ve arkadaşlarının Ankara'da yaptıkları 1 yıl süreli çalışmada haziran-ağustos ayları arasında RV hiç saptanmazken, ekim-mart ayları arasında sık görüldüğü ve aralık ayında ise %58 oranı ile en yüksek olduğu gösterilmiştir. Okan (98) ise Bursa'da 1 aralık-31 temmuz arası 8 aylık dönemi kapsayan çalışmasında RV görülme sıklığı yönünden aylara göre istatistiksel farklılık saptamamıştır.

1 yıl süreli çalışmamızda RV+ ve RV- grupta aylara göre ishal görülme sıklığının istatistiksel olarak fark göstermediği ($P>0.05$), RV gastroenteriti sıklığının ekim-mart arası dönemde yüksek olmakla birlikte aylara göre istatistiksel olarak önemli bir farklılık göstermediğini saptandı ($P>0.05$).

Olgular 0-6 ve 7-12 ay yaş gruplarına ayrılarak beslenme yönünden değerlendirildiğinde; RV+ ve RV- grupta ishal döneminde anne sütü ile beslenme sıklığı yönünden gruplar arasında farklılık saptanmadı. Yapılan çalışmalarda anne sütünde yüksek titrede IgA yapısında anti-RV antikorları olduğu, ayrıca E.coli ve colera vibrionunu nötralize eden antitoksin, Stafilokokus epidermitis, E.coli, giardia lamblia ve birçok virüsü inaktive eden lipidlerin olduğu ve bakteri ile virüslardan koruma özelliği olan, spesifik olmayan (laktoferrin gibi) faktörler içerdiği belirtilmektedir (83,84,101,102). Anne sütü alan çocuklarda ilk 1 yılda ciddi GİS ve solunum yolu enfeksiyonu oranının hazır mamalarla beslenen çocuklardan daha az olduğu da saptanmıştır (103,104,105). Olgularımızda başvurduğu dönemde aldığı anne sütü miktarı güvenilir olarak belirlenmiştir. RV+ ve RV- gruplarda anne sütü ile beslenme ve ishal sıklığı yönünden farklılık olmaması anne sütünün yalnız RV'a karşı değil birçok patojene karşı koruyucu etkinliğinin varlığı ile açıklanabilir.

Her iki grupta olguların başvurudaki yakınmaları değerlendirildiğinde en sık yakınma olarak kusma ve ikinci sıklıkla ateşin ön planda olduğu görülmüştür. Kusmanın RV+ grupta %88.10, RV- grupta ise %62.52 oranında olduğu ve gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık göstermediği belirlenmiştir.

Kusma sıklığı Rodriguez (19) ve arkadaşlarının 152 süt çocuğunu içeren çalışmasında %90, Hieber (45) ve arkadaşlarının Dallas ve Costa Rica'da yaptıkları iki çalışmada sırası ile %100 ve %90, Kovacs (12) ve arkadaşlarının 86 olguluk çalışmalarında %86.2 oranında ve en sık yakınma olarak belirtilmiştir. Bu çalışmalarda da

RV+ ve RV- gruplar arasında kusma sıklığı yönünden istatistiksel olarak farklılık belirlenmemiştir. İsrail'de iki RV salgını sırasında %58 ve %89 oranında, İsveç'de ise RV subgrup-1 ve 2 de sırası ile %98, %88 oranında kusma yakınması olduğu belirlenmiştir (24 43). Okan'ın (90) Bursa'da yaptığı ve 145 olguluk çalışmada ise kusma sıklığı RV+ grupta %83.3, RV- grupta %40 oranında bulunmuş ve gruplar arasında kusma sıklığı yönünden önemli farklılık olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda kusmanın başlama zamanı da, RV+ grupta %78.57 oranında ishalden önce idi, RV- grupta bu oranın %36.26 olduğu ve gruplar arasında kusmanın başlama zamanı yönünden istatistiksel olarak önemli derecede farklılık olduğu belirlendi ($P < 0.005$). Tallet (51) ve arkadaşlarının 27 olguluk küçük serisinde kusma sıklığı %100 oranında bulunmuş ve hastaların yarısından fazlasında ishalden önce başladığı belirtilmiştir. Rodriguez de (22) çalışmasında kusmanın ishalden önce başladığını ve daha kısa sürede geçtiğini saptamıştır. Kusmanın ishalden önce başlaması RV'un önce duodenumu daha sonra jejunumu etkilemesi ile açıklanabilir (11,21).

Ateş RV+ grupta %80.95, RV- grupta %77.63 sıklıkta ve ikinci en sık yakınma olarak belirlenmiş, gruplar arasında fark gözlenmemiştir. Başvuru yakınması olarak ateş sıklığı Okan'ın (98) çalışmasında RV+ olgularda %60, RV- olgularda %74.1, Kovacs (12) ve arkadaşlarının çalışmasında iki grupta sırası ile %63.6, %53.6 olarak saptanmıştır. Bu çalışmalarda da ateş yakınması sıklığının gruplar arasında fark göstermediği belirtilmiştir. Fredman (27) ve arkadaşları iki RV salgınıda ateş sıklığını sırası ile %62 ve %16 oranında bulurken 27 olguluk bir çalışmada ise bu oran %85 olarak belirlenmiştir (51).

Birçok çalışmada RV enfeksiyonu sırasında solunum sistemi ile ilgili yakınmaların da önemli olduğu belirtilmektedir. Hieber (47) ve arkadaşları solunum sistemine ait yakınma sıklığını RV+ olgularda %75, RV- olgularda %49 olarak bildirmiş fakat yakınmaların ne olduğunu açıklamamıştır. Kovacs (12) ve arkadaşları ise burun akıntısı sıklığını RV+ grupta %21.9, RV- grupta %36.8 oranında, öksürük yakınmasını gruplarda sırası ile %18.2, %21 oranında belirtmişlerdir. Solunum sistemine ilişkin yakınma sıklığı Bursa'da RV+ olgularda %16, RV- olgularda %18.8, İsveç'de yapılan bir çalışmada ise %33 oranında bulunmuştur(98,45). Çalışmamızda burun akıntısı ve öksürük yakınmaları RV+ grupta sırası ile %54.76 ve %61.91, RV- grupta %52.63ve %50.00 oranında idi ve ülkemizle benzer iklimleri olan ülkelerde ki oranlarla uyumluluk gösteriyordu.

Başvuruda hasta ile aynı yerde yaşayan kişilerde benzer yakınmaların olup olmadığını belirlenmeye çalışıldı. RV+ olgularda bu oran %16.67 RV- olgularda ise %18.42 idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($P>0.05$) Bir çalışmada RV gastroenteriti belirlenen çocukların kardeşlerinde %16, anne-baba da ise %4 oranında RV belirlenmiştir (12). RV enfeksiyonunun erişkinlerde sıklıkla asemptomatik seyrettiği ve daha çok fekal-oral yolla bulaştığı düşünülürse, enfeksiyonun yayılımını önlemek için hasta ile aynı yerde yaşayanlarda RV bakılmasının uygun olacağı düşünülebilir.

RV gastroenteritinde günde ortalama dışkılama sayısı bir çalışmada 9 kez/gün, başka bir çalışmada 12 kez/gün olarak belirlenmiştir (12,47). Çalışmamızda bu sayı 10.kez/gün sıklığında idi ve dışkılama sayısı yönünden RV- grupla istatistiksel farklılık yoktu.

Olgularımızda başvuruda dışkı rengi sorularak edinilen bilgilerden RV+ grupta %45 oranında sarı, %30.95 oranında ise yeşil olduğu belirlenmiştir. Dışkı rengi yönünden RV+ grupla RV- grup arasında istatistiksel bir fark belirlenememiştir. Hieber (47) ve arkadaşlarıda RV+ olgularda dışkı karakterini sıklıkla sarı, daha az sıklıkla yeşil olarak belirlemişler ve gruplar arasında fark saptamamışlardır.

RV gastroenteritinde dışkı tipik olarak sulu ve kansız olarak tanımlanmaktadır (30). Çalışmamızda başvuruda dışkıda kan görüldüğü belirtilen 6 olgunun 2'sinde EPEC tesbit edilmiş, diğerlerinde RV dahil herhangi bir patojen belirlenememiştir. RV+ olguların %50'sinde RV- olguların %67.10'da dışkıda mukus olduğu öğrenilmiş ve gruplar arasında fark saptanmamıştır. Hieber (47) ve arkadaşlarının çalışmasında RV+ grupta dışkıda kan hiç görülmezken mukus görülme sıklığı %50 olarak bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada RV- grupta kan görülme oranı %7, mukus görülme oranı ise %59 olarak bulunmuştur. RV gastroenteritinin patogenezi hatırlanırsa dışkıda kan görülmemesi beklenen bir sonuçtur.

Olgularımızda başvuruda ki fizik inceleme bulguları değerlendirildiğinde dehidratasyon sıklığı RV+ olgularda %40.48, RV-olgularda %27.64 oranında belirlendi RV+ grupta ağır dehidratasyon hiç görülmezken, orta derece dehidratasyon RV- gruptan daha fazla idi ancak gruplar arasında dehidratasyon sıklığı ve dehidratasyonun derecesine göre sıklığı istatistiksel olarak önemli oranda farklılık göstermiyordu ($P>0.05$). Costa-Rica'da yapılan bir çalışmada iki grup arasında dehidratasyon görülme sıklığı yönünden fark saptanmazken, aynı araştırmacının Dallas'da yaptığı çalışmada orta derece dehidratasyon oranı RV+ grupta daha

yüksek olarak belirlenmiştir(47). Rodriquez (22) ve arkadaşları RV+ olgularda dehidratasyon sıklığını %83, RV- olgularda %40 olarak belirlemiş ve RV+ grupta dehidratasyon gelişme sıklığının istatistiksel olarak belirgin oranda fazla olduğunu ve bunun %95 nin izotonik tipte olduğunu belirtmişlerdir. Kovacs (12) ve arkadaşları karşılaştırmalı çalışmalarında dehidratasyon görülme sıklığının gruplar arasında fark göstermediğini fakat orta derece dehidratasyonun RV+ olgularda daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Tallet (51) ve arkadaşları ise RV gastroenteritinde dehidratasyon sıklığını %48 olarak belirlemişlerdir. Bütün bu sonuçlar RV gastroenteritinde dehidratasyon sıklığının diğer nedenli gastroenteritlerde gözlenenden daha fazla ve büyük oranda isotonik olduğunu göstermektedir.

RV enfeksiyonunda ateş görülme sıklığı konusunda farklı sonuçlar belirtilmiştir. Hieber (47) ve arkadaşları Dallas'da ki çalışmalarında RV+ 16 olgunun hiç birinde yüksek normalin üstünde ateş belirlememişler, Costa-Rica'da ise %27 oranında ateş saptamışlardır. Rodriquez (22) ve arkadaşları RV+ grupta ateş sıklığını %77, Lewis (100) ve arkadaşları ise %62 oranında bulmuşlardır. Kovacs (12) ve arkadaşları 39°C ütü ateş sıklığını RV+ olgularda %40 olarak belirlemiş ve RV+ ve RV- gruplarda ateş sıklığı yönünden fark olmadığını belirtmiştir. İsveç'de RV subgruplarının belirlendiği bir çalışmada ateş sıklığı subgrup-1 de %98, subgrup-2 de ise %86 olarak bulunmuştur (45). Çalışmamızda ateş belirlenen hastaların oranı RV+ grupta %38.09, RV- grupta %39.47 idi. 39°C üstü ateş sıklığı yönünden de gruplar arasında farklılık yoktu ($P>0.05$). RV+ grupta pürülan menenjit ve üriner enfeksiyon tanısı konan 1 olgu bu oranlara dahil edilmemiştir.

RV+ ve RV- gruptaki olgularda kulak zarında hiperemi, farenkste hiperemi ve AC enfeksiyonu bulguları yönünden istatistiksel farklılık saptanmamıştır ($P>0.05$). 152 olguluk bir çalışmada RV+ grupta otit %19, farenkste hiperemi %49, AC enfeksiyonu %8 oranında, RV- grupta ise bu bulgular sırası ile %9, %32, %8 oranında bulunmuş ve gruplar arasında bu bulgular yönünden istatistiksel farklılık belirlenmemiştir (22). RV gastroenteriti olan çocuklarda boğaz kültüründe virus çalışması yapan fakat RV gösteremeyen Lewis (100) ve arkadaşları RV+ grupta otit sıklığını %27, farenkste hiperemiyi %41, alt solunum yolu enfeksiyonu sıklığını ise %7 oranında, RV- grupta ise bu oranları sırası ile %33, %48, %16 olarak bulmuşlardır. Okan (98) ise solunum sistemi bulgularını RV+ grupta %15, RV- grupta %24.7 oranında saptamıştır. Çalışmamızın sonuçları Rodriquez, Lewis ve arkadaşlarının çalışmaları ile uyumluluk göstermektedir. Farengal hiperemisi olan olgularımızın yalnız birinde boğaz kültüründe patojen bakteri üremiştir. Alt solunum yolu enfeksiyonu bulgusu olan olgulardan biri hariç hepsinde radyolojik olarak havalanma artımı ve retiküler infiltrasyon saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada RV+ ishelli hastalarda RV solunum yolu sekresyonunda tesbit edilmiştir (43). Bütün bunlar RV enfeksiyonu sırasında solunum sistemi bulgularının önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir. Çalışma kapsamına alınan olgularda laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde beyaz küre sayısı ($15.000/mm^3$ üstü) yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak fark belirlenmedi ($P>0.05$). RV+ olguların birinde pürülan menenjit ve üriner enfeksiyon belirlenmiş ve bu olgu beyaz küre yönünden değerlendirmeye alınmamıştır. Daha önceki çalışmalarda böyle bir ayırım yapılmamış fakat Kovacs (12) ve arkadaşlarının 86 olguluk

serisinde beyaz küre ortalama değerleri belirlenmiş, RV+ grupta $9.7+4.3 \times 10^3/\text{mm}^3$, RV- grupta $10.3+4.6 \times 10^3/\text{mm}^3$ olarak saptanmış ve gruplar arasında istatistiksel olarak fark olmadığı belirtilmiştir. Okan'ın (98) çalışmasında da beyaz küre sayısı yönünden gruplar arasında fark gözlenmemiştir. Bu sonuçlar RV enfeksiyonu seyrinde hafif lökositoz olduğunu, bunun önemli bir tanı yada ayırıcı tanı kriteri olmadığını göstermektedir.

Araştırmamızda bakteriyel enfeksiyon saptanmayan RV+ olgular ile RV- olgular CRP pozitifliği yönünden karşılaştırıldığında; RV+ grupta %38.15, RV- grupta %21.42 oranında pozitiflik bulunmuş fakat gruplar arasında önemli fark tesbit edilmemiştir ($P>0.05$). Gedik (106) ve arkadaşlarının virus çalışmasını içermeyen araştırmalarında CRP'nin gastroenteritlerde tanı kriteri olarak önemli olmadığı belirtilmiştir. Birçok çalışmada CRP pozitifliğinin ve beyaz küre sayısının $15000/\text{mm}^3$ ün üzerinde olmasının bakteriyel enfeksiyon lehine önemli kriterler oldukları belirtilmektedir (107-110). Çalışmamızda RV- gruptaki olguların %84'ünde etken belirlenememiştir. Bunların bir kısmının viral nedenlere bağlı olabileceği düşünülürse . gastroenteritlerde CRP ve beyaz küre sayısının değeri konusunda daha geniş kapsamlı çalışmalar gerektiği açığa çıkmaktadır.

Birçok çalışmada RV gastroenteriti sırasında serum AST ve ALT değerlerinde artış olduğu belirtilmektedir Kovacs (12) ve arkadaşlarının 86 süt çocuğunu içeren çalışmalarında başvuruda ALT değeri RV+ hastaların %72.2'de, RV- hastaların %19.2 de, AST değeri ise RV+ hastaların %60'da, RV- hastaların %26.2'de normalin üzerinde bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel fark belirlenmemiştir. Bir çalışmada enzim artışının ilk üç günde en yüksek olduğu, dehidratasyon ve elektrolit imbalansı ile ilişkisi

olmadığı belirtilmiştir (59). Grimwood (60) ve arkadaşları 24 RV gastroenteritli çocukta akut ve iyileşme dönemlerinde ALT, AST ve gamaglutamiltransferaz (GGT) düzeylerini çalışmışlar, akut dönemde AST düzeyinde hafif ve orta derecede bir artış görülürken ALT ve GGT düzeylerinde artış saptamamışlardır ve RV enfeksiyonu seyrinde enzim artışının KC hasarından çok enterositlerdeki harabiyete bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Bir çalışmada ise RV hepatik apse içerisinde gösterilmiş ve RV'un KC tutulumu olabileceği belirtilmiştir (58). Çalışmamızda başvuruda RV+ olguların %28.57 sinde AST ve %30.95 de ALT değerleri normalin üzerinde bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($P>0.05$).

Olgularımızda BUN yükselmesi yönünden gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. BUN yükselmesinin sıklıkla dehidratasyona eşlik ettiği, RV+ grupta BUN yüksek olanların %60 da, RV- grupta ise %61'inde dehidratasyon olduğu belirlenmiştir. Rodruquez (22) ve arkadaşları RV+ grupta %58, RV- grupta %24 olguda BUN değerinde yükselme saptamış ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada dehidratasyon sıklığı yönünden de gruplar arasında önemli farklılık olması dikkat çekicidir. Dehidratasyon oranı ve sıklığı yönünden gruplar arasında farklılık belirlenmeyen bir çalışmada BUN değerinde artış yönünden de fark bulunamamıştır (12). Tallet (51) ve arkadaşları 27 olguluk çalışmalarında 5 olguda dehidratasyon saptamış ve bunların hepsinde BUN değerini normalin üzerinde bulmuşlardır. Conway (111) ve arkadaşları da dehidratasyonu olan ve olmayan grup arasında BUN artışının istatistiksel olarak farklı olduğunu belirtmişlerdir. Bu sonuçlar gastroenterit seyrinde

gözlenen BUN artışının dehidratasyona bağlı olduğunu göstermektedir. Bu nedenle ishallerli çocuklarda en sık ölüm nedeni olarak da belirtilen dehidratasyonun oluşmasını önlemek, bunun için aileleri eğitmek birçok komplikasyonun gelişmesine engel olacaktır.

Hastalarımızdan RV+ olanların dışkılarında lökosit görülme oranı % 26.19, RV- olanlarda ise %23.68 olarak bulundu. Hieber (47) ve arkadaşları iki farklı bölgede yaptıkları çalışmalarında dışkıda lökosit görülme oranını RV+ ve RV- grup için sırası ile 1.bölgede %31,%24 ve 2. bölgede %18, %12 olarak bulmuşlardır. Bir çalışmada RV+ grupta %18, RV- grupta %12 oranında lökosit olduğu belirtilmiş, diğer bir çalışmada ise bu oranlar RV+ grup için %52, RV- grup için %31 olarak saptanmıştır (12,22). Çalışmalarda dışkıda lökosit bulunması yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamasına rağmen, RV gastroenteritlerinde de azımsanmayacak oranlarda dışkıda lökosit bulunmaktadır. Dışkıda eritrosit birçok çalışmada bildirilmemiş fakat Kovacs (12) ve arkadaşları RV+ grupta %30, RV- grupta ise %13 oranında dışkıda bol eritrosit görüldüğünü belirtmişlerdir. Çalışmamızda RV+ olguların %9.5 de, RV- olguların %7.8 de dışkıda eritrosit belirlenmiştir. Sonuçlar bu bulguların, daha önceleri düşünüldüğü gibi bakteriyel patojenlere özgü olmadığını, özellikle dışkıda lökosit belirlenen hastalarda çabuk sonuç veren RV tesbit yöntemlerinin kullanılması gerektiğini açığa çıkarmaktadır.

İshal yakınması ile başvuran ve RV- olan hastaların %5.26 da etken olarak EPEC, %2.63 de S.typhimirium %7.89 da ise giardia lamblia saptandı. %84.22 de ise etken belirlenemedi.RV+ olgularda başka patojen saptanmadı 152 olgu içeren ve geniş kapsamlı bir çalışmada 2 yaş altı çocuklarda ishal etkeni olarak %63 RV, %10

Shigella, %6 Salmonella, %7 EPEC, %19 adenovirus, %12.5 enterovirus belirlenmiştir(22). Bu çalışmada RV+ olguların %13 de başka bir enteropatojen de saptanmıştır. Lewis (100) ve arkadaşları 152 olguyu içeren çalışmalarında %15 patojen bakteri, %17 RV dışı virus belirlemişler,olguların %17 de etken belirleyememişlerdir. Echeveria (52) ve arkadaşları 5 yaş altında ve 1230 olguyu içeren çalışmalarında gastroenterit etkeni olarak %20 RV, %13.3 campylobacter, %12.6 Shigella, %12.3 Salmonella, %9.1 ETEC, %2.8 EPEC, %1.5 EIEC,%4.4 adenovirus, %2 giardia saptamışlardır.(52). George (9) ve arkadaşları Atlanta da 15 yaş altında 197 ishali çocukta RV- olgularda etken olarak %2.7 Shigella, %1.4 S.typhimurium, %12.1 EPEC, %3.4 ETEC, %10.7 Campylobacter jejuni, %3.9 giardia, %5.5 entamoeba histolytica belirlenmiş, hastaların %35.8 de ise etken saptanamamıştır. Ceyhan (48) ve arkadaşlarının 375 olguluk serisinde %7.5 Salmonella, %4.3 Shigella, %2.6 Campylobacter jejuni belirlenmiş, RV- olguların %85.6 da etken saptanamamıştır. Bu bilgiler çocukluk yaş grubu ishallerinden büyük oranda virusların sorumlu olduğunu, bunların başında da RV'un geldiğini göstermektedir. Yeterli laboratuvar olanaklarına sahip olan gelişmiş ülkelerde bile %17-35 oranında etken belirlenemediği, ülkemizde bu oranın %60-70 kadar olduğu açığa çıkmaktadır. Bu da pahalı ve güç bakteriyel patojenite testlerinden çok basit ve ucuz RV tesbit yöntemlerine önem verilmesi gerektiğini göstermektedir. Çalışmamızda 0-24 ay yaş grubunda ishal etkeni olarak %53.59 oranında RV saptandı. RV+ olguların %85.72'si 1 yaş altında idi. RV gastroenteritinin soğuk aylarda daha sık olduğu görüldü. Anne sütü almayan bebeklerde RV gastroenteriti sıklığı alanlardan daha yüksek oranda idi. Ateş ve kusma ishale eşlik eden en sık yakınmalardı. Kusmanın ishalden önce başlıyor olması istatistiksel olarak anlamlı

bulundu. RV gastroenteritinde dehidratasyon görülme oranı diğer nedenlerle oluşan gastroenteritlerden daha yüksekti ve genellikle orta derece dehidratasyon şeklinde idi. Solunum sistemine ilişkin bulgular olguların yaklaşık 1/3'de saptandı. Bulgularımız daha önce ülkemizde ve benzer iklim koşullarındaki diğer ülkelerde yapılan, benzer yaş gruplarını içeren çalışmaların sonuçları ile uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamız 0-24 ay yaş grubu ishallerinde büyük oranda RV'un sorumlu olduğunu, bu nedenle tanıda basit ve ucuz RV tesbit yöntemlerine öncelik verilmesi gerektiğini göstermektedir.

SONUÇLAR

İshal yakınması ile başvuran ve 0-24 ay yaş grubunda ki 39'u kız 79'u erkek toplam 118 olguyu içeren 1 yıl süreli prospektif çalışmada RV sıklığı araştırılmıştır.

1-Olguların 42'sinde (%35.59) RV+ , 76'sında (%64.41) ise RV- bulundu.

2-RV gastroenteritinin %85.72 oranında 1 yaş altında olduğu, RV+ ve RV- gruplarda 0-6, 7-12, 13-24 ay yaş gruplarına göre ishal görülme sıklığının istatistiksel olarak farklılık göstermediği belirlendi ($P>0.05$).

3-Cinslere göre ishal görülme sıklığı yönünden RV+ ve RV- olgularda istatistiksel olarak önemli farklılık saptanmadı ($P>0.05$).

4-İshalli olgular şehir ve şehir dışı yerleşim yeri yönünden benzerlik gösteriyordu.

5-RV+ ve RV- olguların aylara göre dağılımı karşılaştırıldığında gruplar arasında önemli fark saptanmadı ($P>0.05$). RV+ olgular kendi içinde değerlendirildiğinde RV gastroenteritinin kış aylarında yüksek olmakla birlikte aylara göre sıklığı istatistiksel olarak önem göstermiyordu ($P>0.05$).

6-Anne sütü ile beslenme yönünden 1 yaş altındaki hastalarda gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($P>0.05$). Her iki grupta da 1 yaş altındaki olgularda anne sütü almayanların oranları alanlardan yüksekti.

7-Olgularda başvuruda ishale eşlik eden en sık yakınmalar ateş ve kusma idi. Öksürük ve burun akıntısı yakınmaları RV+ ve RV- olgularda benzer sıklıkta bulundu. Bu yakınmalar gruplar arasında istatistiksel önem göstermiyordu ($P>0.05$). RV+ olgularda kusmanın ishalden önce başlaması RV- olgulara göre istatistiksel olarak önemli derecede farklılık gösteriyordu ($P<0.005$).

8-RV+ olgularda öyküde dışkıda kan belirtilmezken, mukus görülme sıklığının %50 olduğu öğrenildi. Dışkı rengi, dışkıda kan, mukus görülme sıklığı ve ortalama günlük dışkılama sayısı yönünden gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı ($P>0.05$).

9-RV+ olgularda dehidratasyon görülme oranı RV- olgulardan daha yüksek idi. RV+ grupta orta derecede dehidratasyon daha sık iken ağır dehidratasyon hiç saptanmadı. Dehidratasyon sıklığı, derecesi yönünden gruplar arasında önemli fark yoktu ($P>0.05$). Ateş, kulak zarında hiperemi, farenkste hiperemi ve AC enfeksiyonu bulguları yönünden de gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı ($P>0.05$).

10-Olgularda $15000/\text{mm}^3$ üstünde BK, 6mg/dl üstünde CRP ve normalin üstünde AST,ALT,BUN değerleri yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık belirlenemedi ($P>0.05$). RV+ olgularda dışkıda %26.19 oranında lökosit görüldü, RV- olguların %7.89'da giardia saptandı. Dışkıda lökosit, eritrosit ve parazit görülme sıklığı yönünden de gruplar arasında fark yoktu ($P>0.05$). RV+ olgularda dışkı kültürlerinde patojen bakteri üremezken RV- olguların %2.63'de S.typhimirium, %5.62'de EPEC belirlendi.

ÖZET

Anadolu Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalına ishal yakınması ile başvuran, yaşları 0-24 ay arasında değişen ve ishal süresi 5 günü geçmeyen toplam 118 hasta 1 yıl süreli prospektif çalışmada değerlendirildi.

Olguların yaşı, cinsi, yaşadığı yer, ishalle birtikte olan yakınmaları, klinik ve laboratuvar bulguları daha önceden belirlenen protokole göre (Ek-1) belirlendi. RV tesbitinde LA ve ELİSA yöntemleri kullanıldı.

Olguların %35.59 da etken olarak RV saptandı. RV+ olguların %85.12 si 1 yaş altında idi. RV gastroenteriti sıklığının soğuk aylarda daha fazla olmakla birlikte aylara göre önemli bir farklılık göstermediği belirlendi. RV gastroenteritinde kusma ishale eşlik eden en sık (%88) yakınma idi ve ishalden önce başlama özelliği gösteriyordu. Ateş'in 2. sıklıkta yakınma nedeni olduğu ancak RV gastroenteriti seyrinde 39°C'in üzerindeki ateşin sık olmadığı belirlendi. Dehidratasyon görülme oranının RV gastroenteritinde diğer nedenlerden daha fazla olduğu, büyük oranda orta derece olduğu gözlemlendi. 15000/mm³'ün üstündeki BK sayısı, 6mg/dl üstündeki CRP'nin ve ALT, AST'nin normal değerlerden yüksek oluşunun RV gastroenteritinde , diğer nedenli gastroenteritlerden daha yüksek

olmadığı, BUN yükselmesinin sıklıkla dehidratasyona eşlik ettiği belirlendi. RV+ olguların %26'sında dışkıda lökosit, %9'da eritrosit saptandı. RV- olguların % 7.8'de giardia, %5.2'de EPEC, %2.6'da S.typhimirium etken olduğu belirlendi.

Çalışmamızın sonuçları, özellikle 1 yaş altında kusma ile ani başlayan, dehidratasyon ve ateşin eşlik ettiği ishallerde RV gastroenteritinin düşünülmesi gerektiğini göstermektedir. RV gastroenteritinde dışkıda lökosit ve mukus görülme oranının azımsanmayacak oranda olması nedeni ile, bu bulguların sadece bakteriyel etkenleri akla getirerek hemen antibiyotik başlanmaması gerektiğini düşündürmektedir. Süt çocukluğu döneminde ishallerden büyük oranda RV'un sorumlu olması, ülkemizde bakteriyel etken belirleme oranının düşük olması, patojenite testlerinin her yerde yapılamaması, pahalı olması ve zaman gerektirmesi nedeni ile basit, ucuz ve hızlı sonuç veren RV belirleme yöntemlerine öncelik verilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- 1-Türkiye'de bağışıklama ve ishaller hastalıklarının kontrolü programları.Hacettepe Toplum Hekimliği Bülteni, 3:2-8,1988.
- 2-World Health Organization/UNICEF. The management of diarrhea and use of oral rehydration therapy. Geneva: World Health Organization, 1983.
- 3-World Health Organization. A manuel for treatment of acute diarrhea. WHO/CDD/Ser/80.2 Rev.1. Geneva: World Health Organization, 1984.
- 4-Yurdakök M.İshal.Ankara: Öztürk matbaası,1983.
- 5-Büyükgebiz B, Çevik N, Büyükgebiz A. Ankara ilinde halkın ishal sağlığı ve ağızdan sıvı tedavisi konusundaki bilgilerinin değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 30:307-314,1987.
- 6-Eker L, Egemen A. Adıyaman ilinde ishal sorunu ve ağızdan sıvı tedavisi. Çocuk Hastalıkları Dergisi 2:96-100,1987.
- 7-Egemen A. Kırsal bölge koşullarında çocuk ishallerinde ağızdan sıvı tedavisinin değeri. Hacettepe Ün.Tıp Fak. Toplum Hekimliği Bilimdalı.Doçentlik Tezi, 1977.

- 8-Mutlu G, Kundalı A, Sağdıç K. Çocukluk çağı yaz ishallerinde *Campylobacter jejuni* ve diğer patojen bakterilerin araştırılması. *Mikrobiol Bült* 20:120-123,1986.
- 9-Georges MC, Wachsmuth IK, Meunier DM. Parasitic,bacterial and viral enteric pathogens associated with diarrhea in the Central African Republic. *J.Clin. Microbiol.* 19:571-575,1984.
- 10-Taylor DN, Echeverria R, Pal T. The role of shigella spp., enteroinvasive *E.coli* and other enteropathogens as causes of childhood dysentery in Thailand. *J.Infect. Dis.* 153:1132-1138,1986.
- 11-Steinhoff MC. Rotavirus: The first five years.*J.Pediatr.*96:611-622,1980.
- 12-Kovacs A, Chan L, Hotrakitya C. Rotavirus gastroenteritis. *Am.J.Dis.Child.* 141:161-166,1987.
- 13-UNICEF/Dünya çocuklarının durumu 1989.Oxford:Oxford University press.1989.
- 14-UNICEF/The state of the world's children 1990.Oxford:Oxford University press.1990.
- 15-Tezcan S. Türkiye'de bebek ve çocuk ölümleri. Hacettepe Ün.Tıp Fak.Halk Sağ. Anabilim Dalı Yayın no:26, Ankara: Üçbilek Mat,1985.
- 16-Field M, Rao MC, Chang EB. Intestinal electrolyte transport and diarrheal disease. *N.Engl.J.Med.*321:879-883,1989.
- 17-Hamilton JR. Infections of the intestine.in: Nelson Textbook of Pediatrics (13th ed). Philadelphia: WB Saunders Co,1987, pp 792-793.

- 18-Honda SI, Goto I, Minematsu I. Gastroenteritis due to Kanagawa negative vibrio para haemolyticus. *Lancet* 8528;(1):331-332,1987.
- 19-Broczyk A, Thompson S, Smith D. Water-Borne outbreak of campylobacter bridis-associated gastroenteritis. *Lancet* 8525;(1):164-165,1987.
- 20-Rudoy CR, Nelso JD. Enteroinvasive and enterotoxigenic *Escherichia coli*. *Am.J.Dis. Child.* 129:668-672,1975.
- 21-Wyatt RG, Kapikian AZ. Viral gastrointestinal infections.in: Fergin RD, Cherry JD. *Texbook of Pediatric Infectious Disease*. Philadelphia:WB Saunders Co 1987; pp 699-708
- 22-Rodriguez WL, Kim HW, Arrobia JO. Clinical features of acute gastroenteritis associated with human reovirus-like agent in infants and young children. *J.Pediatr.*91:188-193,1977.
- 23-Krugman S, Katz SM, Gershon A, Wilfert C. *Infectious diseases of children*. St. Louis: Mosby Company 1985; pp.78-102.
- 24-Ceyhan M. Akut viral gastroenteritler. *Katkı* 6:261-270,1985.
- 25-Adrian T, Wigand R, Richter J. Gastroenteritis in infants associated with a genome type of adenovirus 31 and with combined rotavirus and adenovirus 31w infection. *J.Pediatr.*146:38-40,1987.
- 26-Katloff KL, Losonsky GFA, Morris JG. Enteric adenovirus infections and childhood diarrhea; An epidemiologic study in three clinical setting. *Pediatrics* 84:219-225,1989.
- 27-Friedman MG, Galil A, Sarow B. Two sequential outbreaks of rotavirus gastroenteritis; Evidence for symptomatic and asymptomatic reinfections. *J.Infect.Dis.*158:814-822,1988.
- 28-Ryder RW, Mc Gowan JE, Hatch MH. Reovirus like agent as a cause of nosocomial diarrhea in infants. *J.Pediatr.*90:698-702,1977.
- 29-Rettig PJ, Altshuler GP. Fatal gastroenteritis associated with coronavirus like particles. *Am.J.Dis.Child.*139:245-248,1985.

30-Herrmann JE, Blacklow NR. Rotavirus in: Mandell GI, Douglas RG, Bennett JE. Principles and practice of infectious disease. New York:Churchill Livingstone 1990;pp.1234-1240.

31-Wyatt RG, James HD, Pittman AL. Direct isolation in cell culture of human rotaviruses and their characterization into four serotypes. *J.Clin.Microbiol.*18:310-317,1983.

32-Theil KW, Saif LJ, Moorhead PD. Porcine rotavirus-like virus (Group B rotavirus): Characterization and pathogenicity for gnotobiotic pigs.*J.Clin.Microbiol.*21:340-345,1985.

33-Urasawa T, Urasawa S, Chiba Y. Antigenic characterization of rotaviruses isolated in Kenya. *J.Clin.Microbiol.*25:1891-1896,1987.

34-Gerna G, Passarani N, Sarasini A. Characterization of serotypes of human rotavirus strains by solid-phase immun electron microscopy.*J.Infect.Dis.*152:1143-1150,1985.

35-Tanigushi K, Urasawa T, Marita Y. Direct serotyping of human rotavirus in stools by an enzyme-linked immunosorbent assay using serotype 1-,2-,3-, and 4-specific monoclonal antibodies to VP7.*J.Infect.Dis.*155:1159-1165,1987.

36-Patton JT, Gallegos CO. Structure and protein composition of the rotavirus replicase particle. *Virology* 166:358-365,1988.

37-Pickering LK, Bartlett AV, Reves RR. Asymptomatic excretion of rotavirus before and after rotavirus diarrhea in children in day care centers.*J.Pediatr.*112:361-365,1988.

38-Ansari SA, Sattar SA, Springthorpe VS. Rotavirus survival on human hands and transfer of infectious virus to animate and nonporous inanimate surfaces. *J.Clin.Microbiol.*26:1513-1518, 1988.

39-Rodriguez WJ, Kim HW, Brandt CD. Rotavirus: A causes of nosocomial infection in the nursery. *J.Pediatr.*101:274-277,1982.

40-Tao H, Changan W, Zhaoying F. Waterborne outbreak of rotavirus diarrhea in adults in China caused by a novel rotavirus. *Lancet* 8387:(1);1139-1142,1984.

41-Keswick BH, Pickering LK, DuPont HL. Prevalence of rotavirus in children in day care centers. *J.Pediatr.*103:85-86,1983.

42-Brown DWG, Campbell L, Tankins DS. School outbreak of gastroenteritis due to atypical rotavirus. *Lancet* 8665:23(2);737-738,1989.

43-Santosham M, Yolken RH, Quiroz E. Detection of rotavirus in respiratory secretions of children with pneumonia. *J.Pediatr.*103:583-585,1983.

44-Graham DY, Estes MK. Rotavirus-like agent, rats and man. *Lancet* 8460:ii;886-887,1985.

45-Unhoo I, Svensson L. Clinical and epidemiological features of acute infantile gastroenteritis associated with human rotavirus subgroups 1 and 2. *J.Clin.Microbiol.*23:551-555,1986.

46-Brown DWG, Mathan MN, Mathew M. Rotavirus epidemiology in Vellore, South India Group, subgroup, serotype and electrophoretype. *J.Clin.Microbiol.*26:2410-2414,1988.

47-Hieber JP, Shelton S, Nelson JD. Comparison of human rotavirus disease in tropical and temperate setting. *Am.J.Dis.Child.*132:853-858,1978.

48- Ceyhan M, Kanra G, Yeniay I. Rotaviruses in infants with diarrhea studied by viral RNA electrophoresis in Arkara, Turkey. *Turkish J.Pediatr.*29:145-149,1987.

49-Kim KH, Suh IS, Kim JM. Etiology of childhood diarrhea in Korea. *J.Clin.Microbiol.*27:1192-1196,1989.

- 50-Rodriguez WJ, Kim HW, Brandt CD. Rotavirus gastroenteritis in the Washington, DC area. *Am.J.Dis.Child.*134:777-779,1980.
- 51-Tallett S, MacKenzie C, Middleton P. Clinical, laboratory and epidemiologic features of a viral gastroenteritis in infants and children. *Pediatrics* 60:217-222,1977.
- 52-Echeverria P, Taylor DN, Leksomboon U. Case control study of endemic diarrheal disease in Thai children.*J.Clin.Microbiol.*159:543-548,1989.
- 53-Zheng BJ, Han SX, Van YK. Development of neutralizing antibodies and group A common antibodies against natural infections with human rotavirus. *J.Clin.Microbiol.*26:1506-1512,1988.
- 54-Ward RL, Bernstein DI, Shukla R. Protection of adults rechallenged with a human rotavirus. *J.Infect.Dis.*161:440-445,1990.
- 55-Saulsbury FT, Winkelstein JA, Yolken RH. Chronic rotavirus infection in immunodeficiency. *J,Pediatr.*97:61-65,1980.
- 56-Rotbart HA, Nelson WL, Glode MP. Neonatal rotavirus-associated necrotizing enterocolitis: Case control study and prospective surveillance during an outbreak.*J.Pediatr.*112:87-93,1988.
- 57-Rotbart HA, Levin MS, Yolken RH. An outbreak of rotavirus associated neonatal necrotizing enterocolitis.*J.Pediatr.*103:454-458,1983.
- 58-Grunow JE, Dunton SF, Waner JL.Human rotavirus-like particles in a hepatic abscess.*J.Pediatr.*106:73-76,1985.
- 59-Kovacs A, Chan L, Hotrakitya C. Serum transaminase elevations in infants with rotavirus gastroenteritis. *J.Pediatr.Gastroenterology Nutrition* 5:873-877,1986.

- 60-Grimwood K, Coakley JC, Hudson IL. Serum aspartate aminotransferase levels after rotavirus gastroenteritis. *J.Pediatr.*112:597-600,1988.
- 61-Molla AM, Rahman M, Sarker SA. Stool electrolyte content and purging rates in diarrhea caused by rotavirus, enterotoxigenic *E.coli* and *V.cholerae* in children.*J.Pediatr.*98:835-838,1981.
- 62-Hammond GW, Ahluwalia GS, Klisko B. Human rotavirus detection by counterimmunoelectrophoresis versus enzyme immunoassay and electron microscopy after direct ultracentrifugation. *J.Clin.Microbiol.*19:439-441,1984.
- 63-Gerna G, Sarasini A, Passarani N. Comparative evaluation of a commercial enzyme-linked immunoassay and solid-phase immun electron microscopy for rotavirus detection in stool specimens. *J.Clin. Microbiol.*25:1137-1139,1987.
- 64-Knisley CV, Prashad AJB, Pickering LK. Detection of rotavirus in stool specimens with monoclonal and polyclonal antibody-based assay systems.*J.Clin Microbiol.*23:897-900,1986.
- 65-Herrmann JE, Blacklow NR, Perron DM. Enzyme immunoassay with monoclonal antibodies for detection of rotavirus in stool specimens.*J.Infect.Dis.*152:830-832,1985.
- 66-Nakata S, Estes MK, Graham DY. Antigenic characterization and ELISA detection of adult diarrhea rotavirus.*J.Infect.Dis.*154:448-455,1986.
- 67-Chernesky M, Castriciano S, Mahony J. Ability of testpack rotavirus enzyme immunoassay to diagnose rotavirus gastroenteritis.*J.Clin.Microbiol.*26:2459-2461,1988.

- 68-Chernesky M, Casttriciano S, Mahony J. Examination of rotazymell enzyme immuno assay for the diagnosis of rotavirus gastroenteritis. *J.Clin.Microbiol.*22:462-464,1985.
- 69-Gerna G, Sarasini A, Matteo A. Identification of two subtypes of serotype 4 human rotavirus by using VP7-specific neutralizing monoclonal antibodies. *J.Clin.Microbiol.*26:1388-1392,1988.
- 70-Marchlewicz B, Speikwak M, Lampinen J. Evaluation of Abbott testpack rotavirus with clinical specimens. *J.Clin.Microbiol.*26:2456-2458,1988.
- 71-Kasempimolporn S, Louisirirochanakul S, Sinarachatanant P. Polycrylamide gel electrophoresis and silver staining for detection of rotavirus in stools from diarrheic patients in Thailand *J.Clin.Microbiol.*26:158-160,1988.
- 72-Albert MJ, Bishop RF, Shann FA. Epidemiology of rotavirus diarrhea in the highlands of Papua, New Guine, in 1979, as received by electrophoresis of genome RNA. *J.Clin.Microbiol.*17:162-164,1983.
- 73-Chiba Y, Miyazaki C, Makino Y. Rotavirus infection of young children in two districts of Kenya from 1982 to 1983 as analyzed by electrophoresis of genomic RNA. *J.Clin.Microbiol.*19:579-582,1984.
- 74-Dolan KT, Twist EM, Slight PH. Epidemiology of rotavirus electropherotypes determined by a simplified diagnostic technique with RNA analysis. *J.Clin.Microbiol.*21:753-758,1985.
- 75-Pacini DL, Brady MT, Budde CT. Polyacrylamide gel electrophoresis of RNA compared with polyclonal and monoclonal antibody based enzyme immunoassay for rotavirus *J.Clin.Microbiol.*26:194-197,1988.

- 76-Hammond GW, Ahluwalia GS, Hazelton PR. Detection of human rotaviruses in fecal specimens by a commercial latex agglutination test. *J.Infect.Dis.*149:1021,1984.
- 77-Thomas EE, Puterman ML, Kawano E. Evaluation of seven immunoassay for detection of rotavirus in pediatrics stool samples. *J.Clin.Microbiol.*26:1189-1193,1988.
- 78-Poulton J, Tarlow MJ. Diagnosis of rotavirus gastroenteritis by smell.*Arch.Dis.Child.*62:851-852,1987.
- 79-Ebina T, Umezu K, Ohyama S. Prevention of rotavirus infection by cow colostrum containing antibody against human rotavirus.*Lancet*, ii:1029-1030,1983.
- 80-Hilpert H, Brüssow H, Mietens C. Use of bovine milk concentrate containing antibody to rotavirus to treat rotavirus gastroenteritis in infants.*J.Infect.Dis.*156:158-166,1987.
- 81>Listernick R, Zieserl E, Davis AT. Out patient oral rehydration in United States.*Am.J.Dis.Child.*140:211-215,1986.
- 82>Listernick R, Zieserl E, Davis AT. Oral glucose-electrolyte solutions as maintenance therapy of acute diarrhea. 571-574,1985. *Am.J.Dis.Child.*139:
- 83-Yolken RH, Wyatt RG, Mata L. Secretory antibody directed against rotavirus in human milk measurement by means of enzyme-linked immunosorbent assay.*J.Pediatr.*93:916-921,1978.
- 84-Bell LM, Clark HF, Offit PA. Rotavirus serotype-specific neutralizing activity in human milk. *Am.J.Dis.Child.*142:275-278,1988.
- 85-Zheng BJ, Lo SKF, Tam JSL. Prospective study of community-acquired rotavirus infection.*J.Clin.Microbiol.*27:2083-2090,1989.

- 86-Vesikari T, Isolauri E, Delem A. Clinical efficacy of the RIT 4237 live attenuated bovine rotavirus vaccine in infants vaccinated before a rotavirus epidemic. *J. Pediatr.* 107:189-194, 1985.
- 87-Vesikari T, Isolauri E, Hondt E. Protection of infants against rotavirus diarrhea by RIT 4237 attenuated bovine rotavirus strains vaccine. *Lancet* 8384:i;977-981, 1984.
- 88-Clark HF, Furukawa T, Bell LM. Immune response of infants and children to low-passage bovine rotavirus (strain WC3). *Am. J. Dis. Child.* 140:350-356, 1986.
- 89-Vesikari T, Rautanen T, Varis Tb. Rhesus rotavirus candidate vaccine. *Am. j. Dis. Child.* 144:285-289, 1990.
- 90-Davidson GP, Daniels E, Nunan H. Passive immunisation of children with bovine colostrum containing antibodies to human rotavirus. *Lancet* 8865:23;709-712, 1989.
- 91-Offit PA, Dutzik KL. Noninfectious rotavirus (strain RRV) induces an immune response in mice which protects against rotavirus challenge. *J. Clin. Microbiol.* 27:885-888, 1989.
- 92-Willoughby RE, Yolken RH. SA 11 rotavirus specifically inhibited by an acetylated sialic acid. *J. Infect. Dis.* 161:116-119, 1990.
- 93-Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. *Biyoistatistik*. Ankara: Çağ Matbaası, 1987.
- 94-Sambourg M, Goudeau A, Laurant C. Direct appraisal of latex agglutination testing, a convenient alternative to enzyme immunoassay for detection of rotavirus in childhood gastroenteritis, by comparison two enzyme immunoassay and two latex tests. *J. Clin. Microbiol.* 21:622-625, 1985.

95-Miatti PG, Eiden J, Yolken RH. Comparative efficiency of commercial immunoassay for the diagnosis of rotavirus gastroenteritis during the course of infection J.Clin.Microbiol.22:693-698,1985.

96-Doern GV, Herrmann JE, Henderson P. Detection of rotavirus with a new polyclonal antibody enzyme immunoassay (Rotazyme II) and a commercial latex agglutination test (Rotalex):Comparison with a monoclonal antibody enzyme immunoassay.J.Clin.Microbiol.32:226-229,1986.

97-Aksu S. Akut gastroenteritlerde latex aglutinasyon testi ile rotavirus aranması. Behçet Uz Çocuk Hastanesi. Uzmanlık Tezi,1987.

98-Okan M. Çocuk ishallerinde rotavirus gastroenteritinin sıklığı.Uludağ Ün.Tıp Fak.Çocuk Sağ.ve Hast.Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi,1988.

99-Pickering LK, Evans DG, DuPont HL. Diarrhea caused by shigella, rotavirus and giardia in day-care centers: Prospective study.J.Pediatr.99:51-56,1981.

100-Lewis HM, Parry JV, Davies HA. A Year's experience of rotavirus syndrome and its association with respiratory illness Arch.Dis.Child.54:339-346,1979.

101-Özsoylu Ş. Pediatride yenilikler.Ankara:Türkiye Sağlık ve Tedavi Vakfı,1983 ss 24.

102-Isaacs CE, Kashyap S, Heird WC. Antiviral and antibacterial lipids in human milk and infant formula feeds. Arch.Dis.Child.65:861-864,1990.

103-Brown KH, Black RE, Romana GL. Infant-feeding practices and their relationship with diarrheal and other diseases in Huascar (Lima), Peru.Pediatrics,83:31-40,1989.

- 104-Cunningham AS. Breast-feeding and health. *J. Pediatr.* 110:658-659, 1987.
- 105-Tunçbilek E, Üner S, Ulusoy M. Breast feeding in Turkey: The demographic and socio-economic aspects and relationship with infant/child mortality. *Turkish J. Pediatr.* 25:3-23, 1983.
- 106-Gedik Y, Teziç T, Kumandaş S. İshallerde oral rehidratasyon tedavisi ve C-reaktif proteinin tanıdaki önemi. *Çocuk Hastalıkları Dergisi*, 2:101-105, 1987.
- 107-Clarke D, Cost K. Use of serum C- reactive protein in differentiating septic from aseptic meningitis in children. *J. Pediatr.* 102:718-721, 1983.
- 108-Mc Carthy PL, Frank AL, Ablow RC. Value of the C-reactive protein test in the differentiation of bacterial and viral pneumonia. *J. Pediatr.* 92:454-456, 1978.
- 109-Ruuskanen O, Putto A, Sarkkinen H. C-reactive protein in respiratory virus infections. *J. Pediatr.* 107:97-100, 1985.
- 110-Koçak A. Bakteriyel pnömoni ve akut bronşiolitte C-reaktif proteinin değeri. *Anadolu Ün. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi*, 1987.
- 111-Conway SP, Phillips RR, Panday S. Admission to hospital with gastroenteritis. *Arch. Dis. Child.* 65:579-584, 1990.

EK-1

ADI : YAŞ :
SOYADI : CİNS:
PROT NO :
TARİH :
YAŞADIĞI YER : Şehir Şehir dışı
BESLENME ŞEKLİ : Anne sütü alıyor
Anne sütü almıyor

HASTADA: Var Yok

Ateş
Kusma (İÖ-İS)*
Öksürük
Burun akıntısı
Ailede başka ishali olan

*İÖ:İshalden önce, İS:İshalden sonra

DIŞKININ:

Sayısı: /gün
Süresi: /gün
Rengi:
Kan Var Yok
Mukus Var Yok

FİZİK İNCELEME:

Dehidratasyon Hafif Orta Ağır
Ateş °C
Kulak zarında hiperemi Var Yok
Farenkste hiperemi Var Yok
AC enfeksiyonu bulgusu Var Yok

Laboratuvar:

KAN BK /mm³
CRP mg/dl
ALT İÜ
AST İÜ
BUN mg/dl

DIŞKI Parazit
Lökosit yok nadir 3-10 Bol
Eritrosit yok nadir 3-10 Bol
Kültür
RV Latex
RV ELİSA

DIĞER KÜLTÜRLER: