



Çiğdem Eda Balkan Bozlak

Kafkas University, cigdemedabalkan@gmail.com, Kars-Turkey

Hayrunnisa Bekis Bozkurt

İstanbul Medeniyet University, hayrunisabekis@hotmail.com,
İstanbul-Turkey

DOI	http://dx.doi.org/10.12739/NWSA.2021.16.2.1B0117	
ORCID ID	0000-0003-3922-7758	0000-0001-8642-4872
Corresponding Author	Çiğdem Eda Balkan Bozlak	

ROTAVİRÜS İSHALİ NEDENİ İLE HASTANEYE YATIRILAN ÇOCUKLARDA; KLİNİK VE LABORATUVAR VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZ

Dünya genelinde çocukluk çağı ishallerinde Rotavirüs vakaları oldukça yüksek bir mortalite ve morbidite ile karşımıza çıkmaktadır. Hastaların klinik olarak yönetiminde laboratuvar belirteçleri ile korelasyonlu sonuçlarını bildiren çalışmalar sınırlı sayıdadır. Bu çalışmada rotavirüs pozitif hastaların çeşitli biyokimyasal ve klinik parametrelerle arasında olan ilişkiyi araştırmayı hedefledik. Retrospektif olarak dizayn edilen çalışmada hastanemize başvuran gaitada Rotavirüs antijeni pozitif tespit edilmiş ve yatırılarak tedavi edilmiş 297 çocuk olgu dahil edildi. Hastalar klinik değerlendirmeye göre 2 gruba ayrıldı. Klinik şiddeti hafif olan (skor<5, grup1) grup ile klinik şiddeti ağır olan grup (skor>5, grup 2) beyazküre(WBC), nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, nötrofil/ lenfosit oranı (NLR), trombosit/MPV, lenfosit/monosit (LMR), WBC/lenfosit (WLR) açısından değerlendirildi. Hastaların yaş ve cinsiyetleri arasında anlamlı farklılık yoktu. Vaka sayıları yaz aylarında anlamlı şekilde yüksek bulundu. Grup 2'de Grup 1'e göre istatistiksel anlamlı şekilde lenfosit ve LMR oranının azaldığı, WLR ve NLR oranının arttığı tespit edildi. Rotavirüs öntanısı ile takip edilen hastalarda klinik skorda WLR, NLR, LMR oranları ve lenfosit sayısı yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: Rotavirüs, Klinik, Nötrofil/lenfosit Oranı, Lenfosit, Nötrofil

CHILDREN HOSPITALIZED FOR ROTAVIRUS DIARRHEA; EVALUATION OF CLINICAL AND LABORATORY DATA

ABSTRACT

Rotavirus cases in childhood diarrhea are encountered with a very high mortality and morbidity worldwide. On the number of reporting results correlated with laboratory results markers in the clinical management of patients. In this study, we aimed to investigate the relationship with biochemical and clinical parameters of rotavirus disease diagnosed 297 pediatric patients who were admitted to our hospital, which was designed retrospectively and had positive rotavirus antigen in stool and were hospitalized were included the study. Patients were divided into 2 groups according to clinical evaluation. The group with mild clinical severity (score <5, group1) and the group with severe clinical severity (score > 5, group 2) white blood cell (WBC), neutrophil count, lymphocyte count, neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), thrombocyte/MPV, lymphocyte/monocyte (LMR), WBC/lymphocyte (WLR) distribution was evaluated. It was not significant between the age and gender of the patients. The number of cases was found to be high In Group 2, it was determined that the lymphocyte and LMR ratio decreased and the WLR and NLR ratio increased in a statistically significant way compared to Group 1. WLR, NLR, LMR mean and lymphocyte count may guide the clinical score followed by rotavirus pre-diagnosis.

Keywords: Rotavirus, Clinic, Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Lymphocyte, Neutrophil

How to Cite:

Balkan Bozlak, Ç.E. ve Bekis Bozkurt, H., (2021). Rotavirüs İshali Nedeni İle Hastaneye Yatırılan Çocuklarda; Klinik Ve Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi. Medical Sciences, 16(2):151-158, DOI: 10.12739/NWSA.2021.16.2.1B0117.

1. GİRİŞ (INTRODUCTION)

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ishali; günde üç veya daha fazla, normale göre daha yumuşak veya sulu dışkılama olarak tanımlamaktadır [1]. İshalin çocuk yaş grubunda bilinen en yaygın nedeni rotavirüslerdir [2]. 2003 yılında, küresel olarak 5 yaşın altındaki çocuklarda 114 milyon rotavirüs enfeksiyonu vakası bildirilmiştir. 2013 yılında ise rotavirüs küresel olarak 18 yaş altı çocuklarda tahmini >200.000 ölümle ilişkilendirilmiş vaka bulunmaktadır [3]. Rotavirüsler, 11 segmentli, zarfsız, çift sarmallı RNA (dsRNA) içeren virüslerdir. Rotavirüsler ince bağırsakta enteroendokrin hücrelerde ve villusların ucundaki bölünmeyen enterositlerde tutunmakta ve çoğalmaktadırlar [4]. Virüsün özellikle bu hücrelere tutunmasının sebebinin bu hücre türlerinin rotavirüs enfeksiyonu ve replikasyonu için gerekli faktörleri içermesi nedeni ile olduğu düşünülmektedir [5]. Bakteriyel patojenlerin neden olduğu gastroenteritin aksine, rotavirüs enfeksiyonları nispeten kısa süren ve sınırlı bir enflamatuar yanıtla ilişkili kanlı olmayan ishale neden olmaktadır [6]. Rotavirüs ishaliinde, serum C-reaktif protein ve fekal kalprotektin gibi inflammatuar belirteçlerin düzeyi genellikle değişmemektedir [7 ve 8]. Bu nedenle, rotavirüsün neden olduğu ishal enflamatuar olmayan ishal olarak kabul edilmektedir [9]. Özellikle rotavirüs nedenli ishaller hafif vakalardan çok ağır dehidratasyona kadar geniş bir skalada ilerleyebilir [10]. Sadece Amerika'da 5 yaş altı çocuklarda rotavirüs kaynaklı ishaller ile her yıl ortalama yetmişbin vakanın ev bakımına, ikiyüzbin vakanın acillere başvurusuna ve yine ortalama dört yüzbin civarı hastanın da hastane yatışına karar verilmektedir. Yine Amerika'da ortalama yılda 60 vakada ölümle sonuçlanmaktadır [11]. Rotavirüs vakalarında aşısız çocukların sayısının daha fazla olduğu yapılan çalışmalarla desteklenmiştir. Oral rotavirüs aşısı yapılmayan bölgelerde dönemsel salgınların çokluğu göze çarpmaktadır [12]. Rotavirüs aşıları henüz ülkemizde aşı takvimine alınmamış olmakla beraber yakın gelecekte dahil olacağı düşünülmektedir [13].

2. ÇALIŞMANIN ÖNEMİ (RESEARCH SIGNIFICANCE)

Her ne kadar günümüzde retrospektif çalışmalar popülaritesini yitirse de mikrobiyolojik ve biyokimyasal belirteçlerin hastalıklar ile ilişkisinin saptanması oldukça önemlidir. Belirli bir hasta grubunda ortak parametrelerin bulunup bulunmadığının araştırılması belki de düşük ya da yüksek düzeyli bir belirtecin hastalığa zemin hazırlama olasılığının olduğunu göstermesi açısından faydalıdır. Bizde çalışmamızda mikrobiyoloji laboratuvarında immünokromatografik yöntemler ile tanısı konulmuş rotavirüs pozitif hastaların erken dönemde bazı hemogram parametrelerinin klinik şiddet ve prognoz üzerindeki etkisini incelemeyi hedefledik.

3. MATERYAL VE METOT (MATERIALS AND METHODS)

3.1. Araştırmanın Amacı ve Türü (Aim and Type of Research)

Çalışmamız da bu fikirden yola çıkılarak rotavirüs ishelli beş yaş altı çocuklarda laboratuvar belirteçlerinin hastalık ile ilişkisi arasında bir korelasyon olup olmadığını saptamak amacıyla "retrospektif analiz" olarak planlandı.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi (The Research of Sampling)

Çalışmamız evrenini, 1 Eylül 2017-1 Aralık 2019 tarihleri arasında Kafkas Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Kliniğine ve Polikliniğine başvuran çocuklardan, araştırmacı pediatrik tarafından rotavirüs tanısı düşünülerek laboratuvara fekal örnekleri gönderilen ve mikrobiyolojik tetkikleri

immünokromatografik yöntemler ile Rotavirüs tanısı doğrulanmış (6 aylık-18 yaş arası) 1351 çocuk sistemden taranarak çalışmaya dahil edilen ve çalışmada 297 rotavirüs pozitif hasta oluşturmaktadır.

3.3. Veri Toplama Araçları ve Verilerin Toplanması (Used Scales and Data Collection)

Her hasta için; ateş varlığı (var 1, yok 0), dehidratasyon derecesi, klinisyen değerlendirmesi, hastanede yatış süresini (her gün için 1 puan verilecek şekilde) içeren klinik skor anketi dolduruldu [14 ve 15]. Hastaların yaşı, cinsiyeti, ilk başvurudaki fizik muayene bulguları, WBC, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/MPV ve monosit/lenfosit (MLR) elektronik dosyalardan kaydedildi. Bu oranlar ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişki araştırıldı.

3.4. Verilerin Değerlendirilmesi (Data Evaluation)

Verilerin istatistiksel analizi, SPSS 22.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Nicel veriler ortalama±standart sapma ya da median [min-max değer] olarak, nitel veriler yüzde olarak ve normal dağılmayan veriler Median (IQR, Inter QuantifierRatio, 25%-75%) olarak ifade edildi. Veri analizinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri ile sürekli değişkenlerin dağılımı tespit edildi. Normal dağılıma uyan veriler için bağımsız iki grup karşılaştırılmalarında student-t testi, ikiden fazla grup karşılaştırılmalarında ise ANOVA testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan veriler için ikili grupların arasındaki ilişkinin tespitinde Man-Witney-U testi, ikiden fazla grupların karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. Sürekli verilerden oluşan değişkenler arasındaki korelasyonun tespiti için ise pearson korelasyon testi kullanılmış ve tüm analizlerde min. anlamlı değer $p < 0.05$ kabul edildi. Gerekli durumlarda demir eksikliğine bağlı anemi tanısında kullanılan markırların prediktif değerleri, öngörülen spesivite ve sensivite değerlendirilmesi ise ROC analizi ile ortaya konuldu.

4. BULGULAR (RESULTS)

Hastaların başvuru anındaki yaş, cinsiyet, dehidratasyon derecesi, eğer hastaneye yatış önerildiyse yatış süresi (gün) kaydedildi. Hastaların klinik skor puanlarına göre (toplam ≤ 5 ve > 5 den büyük olmak üzere) 2 gruba ayrıldı. Grup 1'de 146, grup 2'de 151 hasta olduğu tespit edildi.

Tablo 1. Hastalara yatış esnasında uygulanan skortlama indeksi puanlama tablosu

(Table 1. Scoring index scoring table applied to patients during hospitalization)

Bulgular	0	1	2
Ateş			
Dehidratasyon Derecesi			
Genel Görünüm			
Göz Kürelerinde Çöküklük			
Göz Yaşı Yokluğu			
Mukoza Islaklığı Yokluğu			
Bilinç Değişikliği			
Hastanede Yatış Süresi			
Toplam Puan			

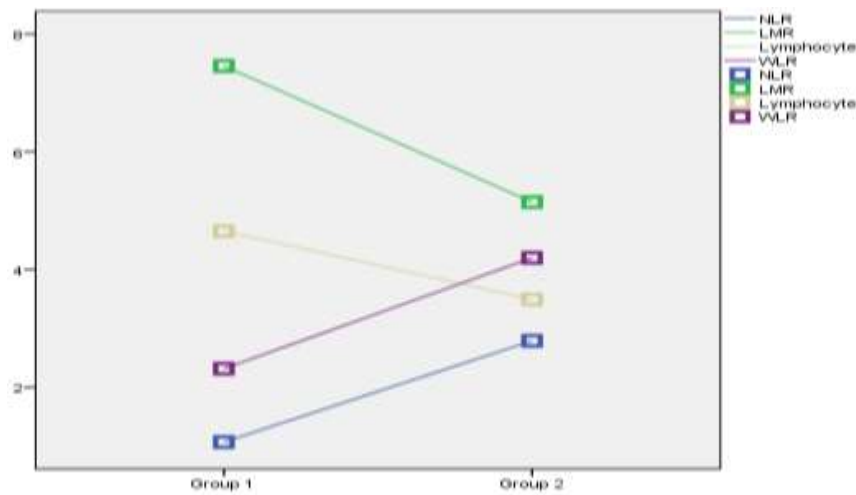
Hastaların yaşı, cinsiyeti, ilk başvurudaki fizik muayene bulguları, WBC, nötrofil/lenfosit oranı (NLR), trombosit/MPV ve lenfosit/monosit (LMR) dosyalardan kaydedildi. Bu oranlar ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişki araştırıldı. Çalışma öncesinde

yerel etik kurul onayı alınmış (80576354-050-99/47, 04/03/2020) ve çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütüldü.

Tablo 2. Hastaların hemogram parametreleri ve demografik özellikleri.
(Table 2. Hemogram parameters and demographic characteristics of the patients)

		Group 1 (Klinik Skor ≤5)	Group 2 (Klinik Skor>5)	p
Yaş (Yıl)		4.47±2.04	4.84±1.80	0.105
Cinsiyet (Erkek/Kadın)		92/54 (e)	91/60 (k)	0.626
Mevsim (n,%)	Yaz	49 (39.5)	75 (50)	0.001
	İlkbahar	40 (27.2)	12 (8)	
	Kış	17 (11.6)	18 (12)	
	Sonbahar	41 (27.9)	45 (30)	
Wbc		9.28±3.53	9.36±4.49	0.879
Hb		11.94±1.50	12.26±1.51	0.869
Htc		36.35±4.43	36.94±4.12	0.282
Plt		390.14±134.15	397.73±146.12	0.930
Lymphocyte		3.59±2.58	4.93±4.05	0.003
Neutrophil		4.61±2.29	3.44±2.38	0.711
Mpv		7.94±1.07	7.83±0.72	0.323
Mpv/plt		0.023±0.011	0.024±0.027	0.581
Neu/lym		1.05±1.21	2.83±4.26	<0.001
Lym/monosit		7.45±3.16	5.10±3.5	0.001
WBC/lym		2.31±1.29	4.19±4.54	<0.001

Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık yokken, yaz aylarında anlamlı şekilde yüksek oranda rotavirüs pozitifliği saptanmıştır. Ayrıca Şekil 1 klinik skor arttıkça lenfosit ve LMR oranının azalması, WLR ve NLR oranının arttığını göstermektedir.



Şekil 1. Grupların biomarker ortalamalarına göre kıyaslanması
(Figure 1. Comparison of groups according to biomarker averages)

5. TARTIŞMA (DISCUSSION)

Rotavirüsler, Reoviridae familyasında 11 segmentli çift sarmallı RNA'ya sahip virüslerdir [16]. Türkiye'deki rotavirüs ishallerinin %70 gibi büyük bir oranı iki yaş altı çocuklarda görülmektedir [17]. Türkiye genelinde yapılan araştırmalara bakılırsa; Biçer ve ark. 2007 yılında yaptıkları çalışmada rotavirüs pozitif hasta oranını %24 [18], Tekin ve ark. 2009 yılında %16.7 [19] olarak bulmuşlardır. Yine



Erzurum'da Balkan ve ark. 2011 yılında rotavirüs pozitifliğini tüm aylarda saptanmakla beraber pozitiflik oranı %26 olarak saptanmıştır, çalışmada soğuk aylarda istatistiksel olarak anlamlı olmayan piklere rastlandığı görülmektedir [20]. Doğan ve arkadaşları %12.1 [21], Karagün ve ark. %26 [22], Özer ve ark. 2010-2013 yılları arasında bu oranı %31.2 [23] olarak bulurken Demiray ve ark. 2015 yılında bu oranı %5.7 olarak [24], Gülbudak ve ark. ise bu oranı 2012-2017 yılları arasında %10.5-%28.5 olarak bulmuştur [25]. Yine 1987 ve 2016 yıllarını kapsayan geniş bir rotavirüs analiz çalışmasında ise bu oran 31.8% olarak bulunmuştur [26]. Genel olarak bakıldığında Türkiye verileri %5.7'den %31.2'ye kadar bölgesel farklılıklar göstermektedir. Çalışmamızda da bu oran benzer olarak bulunmuştur (Tablo 2). Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2006 yılından itibaren iki rotavirüs aşısı ruhsatlandırılmıştır. İshalden ölümlerin ve hastane yatışlarının çok olduğu ülkelerde aşuların ulusal aşı takvimine eklenmesi önerilmektedir [1]. Ülkemizde de şu an aşı ebeveynlerin kendisi tarafından satın alınarak yapılmaktadır.

Dünya üzerinde bilinen pek çok hastalığa yatkınlığın vücuttaki yüksek ya da düşük biyokimyasal belirteçlerin etkisi olduğu bilinmektedir. Yakın geçmişte yapılan çalışmalarda D vitamini düzeyinin düşüklüğünün bazı viral hastalıklara yatkınlık oluşturabileceğine dair yayınlar bulunmaktadır [27]. Bu bağlamda beş yaş altı çocuklarda bu denli sık ishal etkeni olarak saptanan rotavirüslerde de hastalığa yatkınlığa bazı parametrelerin sebep olabileceği düşünülebilir. Belki de yakın gelecekte daha fazla retrospektif çalışmaların yapılması ile gerekli takviyelerle çocukların hastalığa yakalanma riski en aza indirilecektir.

Rotavirüs enfeksiyonu özellikle gelişmekte olan ülkelere göre her yıl ekonomiye ciddi bir mali yük oluşturmaktadır. Ülkelere göre yatış oranları farklılık gösterse de her yıl rotavirüsle enfekte hastaların ülkeye maliyetlerinin ortalama; Yeni Zelanda'da 7 milyon Yeni Zelanda doları, ABD'de 890 milyon dolar, İtalya'da 27 milyon dolar ve Hindistan'da yaklaşık 40-70 milyon dolar arasında olduğu tahmin edilmektedir [28, 29, 30 ve 31]. Türkiye için ise bu oran tüm ülkeyi kapsayacak şekilde 5 yaş altı çocuklarda; poliklinik başvurusu, rotavirüs pozitifliği ve hastane yatışı ile ilgili sağlıklı kayıtlar olmadığından kapsamlı bir maliyet analizi yapılamamaktadır [32].

Yapılan araştırmalar göstermektedir ki Türkiye'de Rotavirüs enfeksiyonu sıklığı çalışmalarda genel olarak %20-53 arasında bildirilmiştir [17, 18, 20 ve 33] Çalışmamızda rotavirüs antijen pozitifliği %22 ile literatüre benzer şekilde saptanmıştır. Gastroenteritli çocuklarda en önemli tedavi yaklaşımı sıvı elektrolit kaybının yerine konması esasına dayanır ve bu tedavi her vakada gerekmemektedir. Rotavirüs tedavisi, hastaya oral olarak verilebilecek rehidratasyon sıvıları ile yapılabileceği gibi, hastaneye yatırılarak parenteral olarak da yapılabilir. Eğer hasta kusuyorsa, oral alımı düşük ise ORS tedavisinin etkinliği düşmektedir. Bu nedenle klinik olarak şiddetli seyreden vakalarda erken müdahale ile parenteral olarak uygulanacak olan sıvı elektrolit desteği hayat kurtarıcı olabilirken, hafif vakalarda damar yolu açılması, hastane yatışı, gereksiz tedavi gibi invaziv ve maliyet etkin olmayan bir yöntemdir [5, 12 ve 20].

Çalışmamızda rotavirüs pozitifliği saptanan gastroenteritli çocuklarda erken dönemde hematolojik parametrelerin hastalığın klinik seyrindeki ve şiddetine olan etkinliğini araştırıldı. Çalışmamızda klinik şiddeti yüksek olan grupta lenfosit ve LMR oranını anlamlı az, WLR ve NLR oranının ise anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Yorulmaz ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınladığı 210 rotavirüslü olgunun dahil edildiği bir çalışmada, rotavirüs ile ilişkili gastroenteritli

hastalarda nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacmi değerleri sağlıklı çocuklara göre daha yüksek bulunduğu görülmektedir [35]. Çubuk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP, hematolojik ve biyokimyasal parametreler arasında anlamlı bir fark bulunamazken, Asena ve arkadaşlarının çalışmasında ise hemoglobin, platelet, eozinofil, bazofil, glukoz, kreatinin, total protein, albumin, sodyum, potasyum, kalsiyum, klor ve CRP arasında fark bulunmamıştır [36]. Zhang ve arkadaşlarının çalışmasında ise rotavirüslü çocuklarda lenfosit ve MPV oranlarında azalma, nötrofil ve monosit oranlarında artış olduğu, LMR oranının düşüklüğü ve NLR oranının yüksekliğinin diğer gastroenterit etkenlerinden ayrımda kullanılabileceği ileri sürülmüştür. Ancak bizim çalışmamı gibi klinik şiddet skorlaması ve klinik şiddete etki ile ilgili veriler oldukça kısıtlıdır [37]. Gastroenterit kliniği ile başvuran çocuk olgularda rotavirüs ağı her zaman ve her yerde çalışılmayabilir. Böyle durumlarda ve özellikle laboratuvar yetersizliği olan bölgelerde klinik şiddeti öngörmede ve erken ve uygun maliyet etkin tedavi kararını verdirmede lenfosit, LMR, WLR ve NLR oranlarının eğer klinik semptomlarla uyuyorsa tanıya öncülük edebileceğini düşünmekteyiz. Konu ile ilgili veriler özellikle ülkemizde kısıtlı olduğundan, daha geniş popülasyonlarda, daha ayrıntılı analizlerin yapılacağı kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

TEŞEKKÜR

Çalışmaya olan veri katkısından dolayı Kafkas Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Dr.Öğr.Üyesi Fatih Kara'ya teşekkürlerimizi sunarız.

ARAŞTIRMANIN SINIRLILIKLARI (LIMITATIONS OF THE RESEARCH)

Ülkemizden konu ile ilgili bildirilen veriler kısıtlı olduğundan ve bölgemiz hasta sayısının azlığından dolayı, ilgili konuyu tartışmak için daha geniş popülasyonlarda laboratuvar ve klinik skorların karşılaştırıldığı daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulması çalışmanın sınırlılıkları arasındadır.

ÇIKAR ÇATIŞMASI (CONFLICT OF INTEREST)

Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

FİNANSAL AÇIKLAMA (FINANCIAL DISCLOSURE)

Yazarlar bu çalışma için herhangi bir mali destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

ETİK STANDARTLAR BEYANI (DECLARATION OF ETHICAL STANDARDS)

Bu çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan (80576354-050-99/47, 04/03/2020) alındı ve çalışma Helsinki Bildirgesi ilkelerine uygun olarak yürütüldü.

KAYNAKLAR (REFERENCES)

- [1] World Health Organization, (2005). The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers.
- [2] Florez, I.D., Niño-Serna, L.F., and Beltrán-Arroyave, C.P., (2020). Acute infectious diarrhoea and gastroenteritis in children. *Curr Infect Dis Rep*, 22(2):4.
- [3] Crawford, S.E., Ramani, S., Tate, J.E., Parashar, U.D., Svensson, L., Hagbom, M., Franco, M.A., Greenberg, H.B., O'Ryan, M., Kang, G., Desselberger, U., and Estes, M.K., (2017). Rotavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*, 9(3):17083.
- [4] Lundgren, O. and Svensson, L., (2001) .Pathogenesis of rotavirus diarrhoea. *Microbes Infect*, 3:1145-1156.

- [5] Saxena, K., et al., (2015). Human intestinal enteroids: a new model to study human rotavirus infection, host restriction, and pathophysiology. *J. Virol*, 90:43-56
- [6] Morris, A.P. and Estes, M.K., (2001). Microbes and microbial toxins: paradigms for microbial-mucosal interactions. VIII. Pathological consequences of rotavirus infection and its enterotoxin. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 281:G303-G310.
- [7] Chen, C.C., et al., (2012). Fecal calprotectin as a correlative marker in clinical severity of infectious diarrhea and usefulness in evaluating bacterial or viral pathogens in children. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr*, 55:541-547.
- [8] Wiegering, V., et al., (2011). Gastroenteritis in childhood: a retrospective study of 650 hospitalized pediatric patients. *Int. J. Infect. Dis*, 15:401-e407.
- [9] Ball, J.M., et al., (1996). Age-dependent diarrhea induced by a rotaviral nonstructural glycoprotein. *Science*, 272:101-104.
- [10] Payne, D.C., Selvarangan, R., Azimi, P.H., et al., (2015). Long-term consistency in rotavirus vaccine protection: RV5 and RV1 vaccine effectiveness in US Children, 2012-2013. *Clin Infect Dis*. 61:1792-9.
- [11] <https://www.cdc.gov/rotavirus/surveillance.html> (Erişim Tarihi: 24.03.2021).
- [12] Burke, R.M., Tate, J.E., Barin, N., Bock, C., Bowen, M.D., Chang, D., Gautam, R., Han, G., Holguin, J., Huynh, T., Pan, C.Y., Quenelle, R., Sallenave, C., Torres, C., Wadford, D., and Parashar, U., (2018). Three Rotavirus Outbreaks in the Postvaccine Era - California, 2017. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 67(16):470-472.
- [13] Gündeşlioğlu, Ö.Ö., Kocabaş, E., Haytoğlu, Z., Dayar, G.T., Çil, M.K. ve Durmaz, R., (2018). Özgün çalışma/original article mikrobiyol bul. 52(2):156-165.
- [14] Bailey, B., Gravel, J., Goldman, R.D., Friedman, J.N., and Parkin, P.C., (2010). External validation of the clinical dehydration scale for children with acute gastroenteritis. *Acad Emerg Med*, 17(6):583-588.
- [15] Gravel J., Manzano S., Guimont C., Lacroix L., Gervais A., and Bailey, B., (2010). Multicenter validation of the clinical dehydration scale for children. *Arch Pediatr*, 17(12):1645-1651.
- [16] Desselberger, U., (2014). Rotaviruses. *Virus Res* 190:75-96.
- [17] Ceyhan, M., Alhan, E., Salman, N., Kurugol, Z., and Yildirim, I., Çelik, U., (2009). Multicenter prospective study on the burden of rotavirus gastroenteritis in Turkey, 2005-2006: a hospital-based study. *J Infect Dis*. 1:234-8.
- [18] Biçer, S., Şahin, G.T., Koncay, B., ve ark., (2008). Çocuk acil servisinde saptanan rotavirüs gastroenteriti olgularının sıklığı. *Çocuk Enf Derg*, 3:96-9.
- [19] Tekin, A., (2012). Mardin'deki akut gastroenteritli çocuklarda rotavirüs ve enterik adenovirüs sıklığı. *Klin Den Ar Derg*, 2010(1):41-5.
- [20] Balkan, Ç.E., Çelebi, D., Çelebi, Ö. ve Altoparlak, Ü., (2012). Erzurum'da 0-5 yaş arası çocuklarda rotavirus ve adenovirus sıklığının araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 42:51-54.
- [21] Doğan, Y., Ekşi, F., Karslıgil, T. ve Bayram, A., (2014). Akut Gastroenteritli hastalarda rotavirüs ve adenovirüs varlığının araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 44:18-22.
- [22] Karagün, B.Ş., Gürsu, H.A., Korkmaz, Ö., Bozdağ, İ. ve Hasbek, M., (2014). Beş yaşın altında akut gastroenteritli çocuklarda

- rotavirüs ve enterik adenovirüs sıklığının araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg, 44(2):70-4.
- [23] Özer, B., Jenedi, K., Pehlivanoğlu, C. ve Göçmen, M., (2014). Akut gastroenteritli hastaların dışkı örneklerinde rotavirüs ve adenovirüs sıklığı. Mustafa Kemal Üniv Tıp Derg, 5:1-10.
- [24] Demiray, T, Topcu, M, Aydemir, O., et al., (2016). Prevalence of rotavirus and adenovirus in children with acute gastroenteritis. J Immunol Clin Microbiol, 1(2).
- [25] Gülbudak, H., Kurnaz, N., Tezcan-Ülger, S., Vural-Taşdemir, E., Bozlu, G., Türkegün, M. ve Delialioğlu, N., (2019). Akut Gastroenteritli Hastalarda Rotavirus ve Enterik Adenovirus sıklığının araştırılması. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, 185.
- [26] Tapisiz, A., Bedir Demirdag, T., Cura Yayla, B.C., Gunes, C., Ugraş Dikmen, A., Tezer, H., ... and Ozkan, S., (2019). Rotavirus infections in children in Turkey: A systematic review. Reviews in Medical Virology, 29(1):e2020.
- [27] Ilie, P. C., Stefanescu, S., and Smith, L., (2020). The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. Aging Clinical and Experimental Research, 1-4.
- [28] Milne, R.J. and Grimwood, K., (2009). Budget impact and cost-effectiveness of including a pentavalent rotavirus vaccine in the new zealand childhood immunization schedule. Value in Health, 12:888-98.
- [29] Giammanco, M.D., Coniglio, M.A., Pignato, S., and Giammanco, G., (2009). An economic analysis of rotavirus vaccination in italy. Vaccine, 27:3904-11.
- [30] Widdowson, M.A., Meltzer, M.I., Zhang, X., et al., (2007). Cost-Effectiveness and Potential Impact of Rotavirus Vaccination in the United States. Pediatrics, 119:684-97.
- [31] Tate, J.E., Shobha, C., Esposito, D.H., et al., (2009). Disease and economic burden of rotavirus diarrhoea in india. Vaccine. 27:18-24.
- [32] Sanear, M., Dalgıç, N., Haşim, Ö. ve Pullu, M., (2011). Bir eğitim ve araştırma hastanesindeki rotavirüslü çocuklarda yatış maliyeti. Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi, 5(1).
- [33] Karadag, A., Acikgoz, Z.C., Avci, Z., et al., (2005). Childhood diarrhoea in Ankara, Turkey:epidemiological and clinical features of rotavirus-positive versus rotavirusnegative cases. Scand J Infect Dis, 37:269-75.
- [34] Qadori, M., Flem, E., Bekkevold, T., et al., (2018). Hypoglycaemia was common in acute gastroenteritis in a prospective hospital-based study, but electrolyte imbalances were not. Acta Paediatr. Aug; 107:1455-60.
- [35] Yorulmaz, A. and Yücel, M., (2017). Rotavirüs enfeksiyonuna bağlı çocukluk çağının selim akut miyoziti: olgu sunumu. Journal of Clinical and Analytical Medicine, 1:53.
- [36] Asena, M., Canan, A., Öztürk, Ü., Öztürk, P.A. ve Pirinçcioğlu, A.G. (2019). Gastroenterit nedeniyle yatırılan pediatrik hastaların rotavirüs/adenovirüs açısından değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi, 46(4):799-806.
- [37] Zhang, Z., Zou, J., Shi, Z., Zhang, B., Etienne-Mesmin, L., Wang, Y., and Gewirtz, A.T., (2020). IL-22-induced cell extrusion and IL-18-induced cell death prevent and cure rotavirus infection. Science Immunology, 5(52).