

İSTANBUL AMERİKAN HASTANESİ'NE BAŞVURAN GASTROENTERİTLİ ÇOCUKLARDA ADENOVİRUS, NOROVİRUS VE ROTAVİRUS SIKLIĞI

Sinan Mahir KAYIRAN¹, Tuğba GÜRSOY², Erhan PALAOĞLU³, Berkan GÜRAKAN¹

¹Amerikan Hastanesi, Pediatri Bölümü, İSTANBUL

²Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, İSTANBUL

³Amerikan Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Biyokimya Laboratuvarı, İSTANBUL

ÖZET

Çocuklardaki gastroenterit vakalarının çoğunluğunun etiolojisinde rotavirus, norovirus, astrovirus ve adenovirus rol almaktadır. Rotavirus aşılması sonrasında ülkemizde ve bölgemizde değişiklik olduğu düşüncesiyle, çalışmamızda hastane-mizde akut gastroenterit vakalarının etiolojisinde virusların sıklığı değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan 474 hastanın taze dışkımasının analizinde 17 hastada rotavirus (% 3.6), 18 hastada adenovirus (% 3.8), 27 hastada norovirus (% 5.7) antijeni pozitif bulunmuştur. Toplamda çocukların % 13'ünde (n=62) viral antijen tespit edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 3.2±0.7 olarak bulunmuştur. Tüm çocuklara rotavirus aşısı yapıldığı tespit edilmiştir. Viral antijenlerin pozitifliğinde yaş gruplarına göre ve cinsiyete göre anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p>0.05). Sonuç olarak akut pediatrik gastroenterit vakalarında etiolojide en sık etkenin rotavirustan norovirusa değiştiğini gözlemekteyiz.

Anahtar sözcükler: adenovirus, akut gastroenterit, norovirus, rotavirus

SUMMARY

Adenovirus, Norovirus and Rotavirus in Etiology of Children with Acute Gastroenteritis Applying to Istanbul American Hospital

The most common etiologic agents of gastroenteritis in children are rotavirus, norovirus, astrovirus and adenovirus. In the light of the opinion of etiological changes in the frequency of etiology after rotavirus vaccination, cases with viral gastroenteritis in our region and country in our hospital were evaluated. The analyses of the fresh stool of the study group (474 patients) revealed rotavirus in 17 (3.6%), adenovirus in 18 (3.8%) and norovirus in 27 (5.7%) of the patients. Viral antigens were detected in 62 (13%) of all children tested. The mean age of the cases were 3.2±0.7 years old. There was no significant relation between the frequency of the viral agent, age and gender (p>0.05). As a result, we are observing the most common etiological agent in cases with acute gastroenteritis changing from rotavirus to norovirus.

Keywords: adenovirus, acute gastroenteritis, norovirus, rotavirus

GİRİŞ

Akut gastroenterit, tüm dünyada pediatrik morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir. Çocuklardaki gastroenterit vakalarının çoğunluğunun etiolojisinde dört farklı virus rol almaktadır: Rotavirus,

norovirus, astrovirus ve adenovirus⁽¹⁶⁾. Human rotavirus dünya genelinde çocuklarda akut ishalin en sık nedeni olarak bilinmektedir⁽¹⁴⁾. Ancak rotavirus aşılarının kullanılmaya başlandığı yaklaşık 10 yılı geçen sürede, rotavirus enfeksiyonunda azalma olduğu gözlenmekle birlikte, aşıla-

ma sonrasında viral enfeksiyonların prevalansı ve mevsimsel değişimi hakkında net bir bilgi bulunmamaktadır⁽¹²⁾. Ayrıca rotavirus aşılama oranları arttığından, ülkemizde ve bölgemizde de oranlarda değişiklik olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle çalışmamızda hastanemizde akut gastroenterit tanısı alan sosyoekonomik düzeyi yüksek ailelerin çocuklarında etiyojide rotavirus, norovirus ve adenovirus sıklığının mevsimsel, yaş ve cinsiyete göre belirlenmesi hedeflenmiş olup bu doğrultuda tedavi yaklaşımının daha rasyonel yapılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, çoğunlukla yüksek sosyoekonomik düzeydeki ailelerin başvurduğu Amerikan Hastanesi'nde, 1 Ocak 2016-31 Aralık 2016 tarihleri arasında ishal yakınması ile pediatri polikliniğine ve acil polikliniğe getirilen ve akut gastroenterit tanısı ile taze dışkı tetkikinde rotavirus, adenovirus ve norovirus antijeni araştırılan 0-15 yaş arasındaki 474 çocuk alınmış ve dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmamız Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul onayı (2017.147.IRB2.053) alınarak yapılmıştır. Çalışmada dışkı örnekleri immünokromatografik yöntemle VIKIA® Rotavirus/Adenovirus Antijen kiti ve RIDA® QUICK Norovirus Antijen kiti kullanılarak test edilmiştir. Tüm istatistiksel değerlendirme Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programında yapılmıştır. Virüslerin sıklığının mevsimlere ve yaşa göre dağılımı ki-kare testi kullanılarak değerlendirilmiş, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Akut gastroenterit tanısı almış olan 260'ı erkek (% 54.9), 214'ü kız (% 45.1) olmak üzere toplam 474 hastanın taze dışkısının analizinde 17 hastada rotavirus (% 3.6), 18 hastada adenovirus (% 3.8), 27 hastada norovirus (% 5.7) antijeni pozitif bulunmuştur. Toplamda 474 hastanın 62'sinde (% 13) viral antijen tespit edilmiştir. Kız/Erkek oranları tüm grupta 214/260 iken, rotaviruslu hastalarda 7/10, adenoviruslu hastalarda 6/12 ve noroviruslu hastalarda 14/13 olarak bulunmuştur.

Yıl içinde aylık değerlendirme yapıldığında, rotavirus en fazla (n=7) ilkbahar mevsiminde, en az (n=3) sonbahar ve yaz mevsimlerinde, adenovirus en fazla (n=6) kış mevsiminde, en az (n=3) ilkbaharda görülmüştür. Norovirus yıl boyunca tüm mevsimlerde aynı dağılımı (sonbahar ve kış aylarında altı, yazın yedi, ilkbaharda sekiz vaka) göstermiştir. Sadece bir hastada hem adenovirus hem de rotavirus antijeni pozitif bulunmuştur.

Rotavirus enfeksiyonu geçiren çocukların yaş dağılımına bakıldığında en küçük hastanın 2 yaşında, en büyük hastanın 13 yaşında olduğu ve hastaların medyan (25-75p) yaş değerlerinin 6 (4-8,5) olduğu görülmüştür. Aynı şekilde adenovirus ve norovirus için sırasıyla bu değerler 4 (2-5) ve 4.5 (2-8) olarak bulunmuştur. Hastaların ortalama yaşı 3.2 ± 0.7 idi. Çalışma grubundaki tüm çocuklara rotavirus enfeksiyonu geçiren 17 çocuk da dahil olmak üzere postnatal 2 ve 4. aylarında toplam iki doz rotavirus aşısı yapıldığı belirlenmiştir. Yaşa göre değerlendirildiğinde tüm etkenlerin en sık 2-4 yaş aralığında görüldüğü tespit edilmiştir. Viral antijenlerin pozitifliğinde yaş gruplarına göre ve cinsiyete göre anlamlı bir

farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Akut gastroenterit tüm dünyada yaygın olarak görülen bir halk sağlığı sorunu olup, tüm çocuklar yıllık ortalama 3.2 ishal atağı geçirmektedir⁽¹²⁾. Artan sosyoekonomik gelişme, kişisel hijyen kuralları ve geliştirilen rotavirus aşuları viral gastroenteritlerin prevalansını değiştirmiştir⁽⁶⁾.

Çalışmamızda, tüm gaita örneklerinin % 13'ünde viral antijen tespit edilmiştir. Bu değer, literature bakıldığında değişik yayınlarda % 31.5-% 59 arasında değişmektedir^(8,24,25). Bu farkın özellikle, çalışmanın yapıldığı gruplardaki hasta sayısından ve aşılama oranlarından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Tüm grupta etiyolojide gözlenen en sık ajan norovirus, daha az adenovirus, en az da rotavirus olmuştur. Bozkurt ve ark.⁽⁸⁾ nın 240 hasta üzerindeki yaptıkları çalışmada, PCR yöntemi ile yapılan tetkiklerde en çok norovirus sonra da rotavirus viral etiyolojide görülmüştür. Özdemir ve ark.⁽¹⁷⁾ ise yaptıkları çalışmada etiyolojide en sık rotavirus ve adenovirus bildirmişlerdir. Yurt dışında yapılan çalışmalarda da farklılıklar olmakla birlikte Nakanishi ve ark.⁽¹⁵⁾ rotavirusu en sık etiyolojik ajan olarak bildirmekle birlikte, daha yeni tarihli bir çalışmada Jin ve ark.⁽¹²⁾ en sık görülen etkeni norovirus olarak bildirmişlerdir. Ülkemizde henüz ulusal aşı takviminde yer almasa da rotavirus aşısının uygulanmaya konması ile birlikte, norovirus vakaları kısmi olarak rotavirus vakalarından daha fazla görülmeye başlamıştır^(8,11). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, farklı çalışma gruplarında, norovirus prevalansı % 3.7-42.3 arasında değişmektedir^(3,4,8,18,22). Rotavirus üzerinde en fazla çalışılan viral gastroenterit etkeni olup ülkemiz

ulusal aşı programında olmasa da hastanemizde aileler bilgilendirilerek ailelerin onayı doğrultusunda rotavirus aşısı uygulanmaktadır. Hastalarımızın tümüne rotavirus aşısı yapılmış olması nedeniyle ülkemizde yapılan çalışmalardan farklı olarak rotavirus oranının (% 3,6) düşük bulunduğu görüşündeyiz^(1,7,9,26). Dünyada adenovirusa bağlı gastroenterit prevalansı % 3-17 arasında bildirilmektedir⁽⁶⁾. Bu değer, çalışmamızdaki oran (% 3.8) ile uyumludur. Ülkemizdeki çalışmalarda da literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu sonuçlar bildirilmiştir (% 5-14)^(5,21). Gastroenterit olgularında etiyolojide farklı mikroorganizmalar birlikte bulunabilir ancak en fazla gözlenen virüslerin birlikteliğidir⁽¹⁰⁾. Sadece bir hastamızda adenovirus-rotavirus birlikteliği görülmüştür. Özdemir ve ark.⁽¹⁷⁾'nin yaptıkları çalışmada farklı viruslerin birlikteliği % 0.6-9.6 arasında bildirilmiş olup en sıklıkla rotavirus ve adenovirus birlikteliği gözlenmiştir. İspanya'da yapılan bir çalışmada ise rotavirus-astrovirus koenfeksiyonu daha çok bildirilmiş (% 1.6), rotavirus-adenovirus koenfeksiyonu ise vakaların % 1.2'sinde saptanmıştır⁽¹⁹⁾.

Rotavirus enfeksiyonunun mevsimsel dağılımı coğrafi farklılıklar göstermekle birlikte genellikle kış aylarında artış göstermektedir^(1,8,13,26). Çalışmamızda çoğunlukla ilkbahar mevsiminde görülmüştür. Adenovirus enfeksiyonlarının yıl içinde dağılımı değişmekle birlikte yaz aylarında daha çok olduğunu gösteren çalışmalarla birlikte, mevsimsel değişiklik olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur^(5,8). Çalışmamızda adenovirus vakaları en fazla kış mevsiminde görülmüştür. Norovirus vakalarının dağılımı ile ilgili olarak yaz veya kış aylarında artış bildirilmiştir^(5,19,21). Ancak Bozkurt ve ark.'nın⁽⁸⁾ yaptığı çalışma ile uyumlu ola-

rak, norovirus enfeksiyonu geçiren hastalarımızın aynı mevsimsel dağılım içinde olduğunu görülmüştür.

Erkeklerde adenovirusun, kızlarda rotavirusun daha sık bulunduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte, çoğunlukla virüslere bağlı olarak gelişen gastroenterit vakalarında cinsiyet farklılığı olmadığı bildirilmiştir^(2,11,20). Çalışmamızda da cinsiyet farklılığı olmadığı gözlemlenmiştir (p>0.05). Literatüre bakıldığında, yurt dışında yapılan çalışmalarda da, rotavirus aşılmasıyla birlikte diare ve rotavirus spesifik hospitalizasyon yapılan vakalarda dramatik bir düşüş olduğu bildirilmektedir^(23,27).

Çalışmamızda gastroenterit etkenleri en sık olarak 2-4 yaş arasında görülmektedir. Adenovirus, norovirus ve rotavirus pozitifliği ile yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (p>0.05). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da, Tekin ve ark.⁽²⁰⁾ ve İnan ve ark.⁽¹¹⁾ istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirtmemiştir.

Çalışmamızın bir takım kısıtlayıcı yönleri bulunmaktadır. Öncelikle çalışmamız retrospektif olup, ülke geneli değerlendirildiğinde rotavirus aşısı yaptırabilen, sosyoekonomik düzeyi yüksek, temizlik ve beslenme koşulları çok daha iyi olan az sayıda vaka ile yapılmıştır. O nedenle ulaşılan sonuçların ülke genelinde daha geniş sayıda vaka ile prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak değişen mevsimler, sosyoekonomik koşullar ve etkili rotavirus aşılması ile birlikte akut pediatrik gastroenterit vakalarında etiyojide en sık etkenin rotavirustan norovirusa değiştiğini gözlemekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Akdoğan D, Çınar S, Şahin İ, Per H, Kılıç H. 0-5 yaş çocuk ishallerinde rotavirüs araştırılması, *İnfek Derg* 2001;15(1):291-4.
2. Akıncı N, Erener Ercan T, Yalman N ve ark. Akut gastroenteritli çocuklarda Adenovirus ve Rotavirus, *J Pediatr Inf* 2007;1(2):98-101.
3. Altay A, Bozdayı G, Meral M, et al. Investigation of norovirus infection incidence among 0-5 years old children with acute gastroenteritis admitted to two different hospitals in Ankara, Turkey, *Mikrobiyol Bul* 2013;47(1):98-108. <https://doi.org/10.5578/mb.4082>
4. Altindis M, Bányai K, Kalayci R et al. Frequency of norovirus in stool samples from hospitalized children due to the acute gastroenteritis in Anatolia, Turkey, 2006-2007, *Scand J Infect Dis* 2009;41(9):685-88. <https://doi.org/10.1080/00365540903071342>
5. Biçer S, Tunca Şahin G, Koncay B ve ark. Çocuklarda adenovirus gastroenteritis olgularının sıklığı, *Bakırköy Tıp Derg* 2009;5(1):6-10.
6. Borrow CL, Turner PC. Seasonal screening for viral gastroenteritis in young children and elderly hospitalized patients: is it worthwhile? *J Hosp Infect* 2014;87(2):98-102. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2014.02.011>
7. Bozdayı G, Dogan B, Dalgic B et al. Diversity of human rotavirus G9 among children in Turkey, *J Med Virol* 2008;80(4):733-40. <https://doi.org/10.1002/jmv.21120>
8. Bozkurt D, Selimoğlu MA, Otlu B, Sandıkçaya A. Eight different viral agents in childhood acute gastroenteritis, *Turk J Pediatr* 2015;57(1):68-73.
9. Doğan N, Akgün Y. 0-6 yaş grubu gastroenterit olgularında rotavirus varlığı, *İnfek Derg* 1998;12(2):493-95.
10. Granado-Villar D, Cunill-De Sautu B, Granados A. Acute gastroenteritis. *Pediatr Rev* 2012;33(11):487-94. <https://doi.org/10.1542/pir.33-11-487>
11. İnan N, Kabakoğlu E, Demirel A, Mamçu D, Sönmez E, Arısoy A. Akut viral gastroenterit ön tanılı vakalarda rotavirus, adenovirus ve norovirus sıklığının araştırılması, *ANKEM Derg* 2014;28(1):14-9. <https://doi.org/10.5222/ankem.2014.014>
12. Jin HI, Lee YM, Choi YJ, Jeong SJ. Recent viral pathogen in acute gastroenteritis: a retrospective study at a tertiary hospital for 1 year, Korean, *J*

- Pediatr* 2016;59(3):120-5.
<https://doi.org/10.3345/kjp.2016.59.3.120>
13. Karadag A, Acikgoz ZC, Avcı Z et al. Childhood diarrhoea in Ankara, Turkey: epidemiological and clinical features of rotavirus-positive versus rotavirus negative cases, *Scand J Infect Dis* 2005;37(4): 269-75.
<https://doi.org/10.1080/00365540410020983>
 14. Leshem E, Tate JE, Steiner CA, Curns AT, Lopman BA, Parashar UD. Acute gastroenteritis hospitalizations among US children following implementation of the rotavirus vaccine, *JAMA* 2015; 313(22):2282-4.
<https://doi.org/10.1001/jama.2015.5571>
 15. Nakanishi K, Tsugawa T, Honma S et al. Detection of enteric viruses in rectal swabs from children with acute gastroenteritis attending the pediatric outpatient clinics in Sapporo, Japan, *J Clin Virol* 2009;46(1):94-7.
<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2009.06.014>
 16. Olives JP, Mas E. Viral acute diarrhea: clinical and evolutive aspects, *Arch Pediatr* 2007;14(Suppl 3):S152-5.
[https://doi.org/10.1016/S0929-693X\(07\)80019-4](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(07)80019-4)
 17. Ozdemir S, Delialioğlu N, Emekdaş G. Investigation of rotavirus, adenovirus and astrovirus frequencies in children with acute gastroenteritis and evaluation of epidemiological features, *Mikrobiyol Bul* 2010;44(4):571-8.
 18. Ozkul AA, Kocazeybek BS, Turan N et al. Frequency and phylogeny of norovirus in diarrheic children in Istanbul, Turkey, *J Clin Virol* 2011;51(2):160-4.
<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.03.004>
 19. Román E, Wilhelmi I, Colomina J et al. Acute viral gastroenteritis: proportion and clinical relevance of multiple infections in Spanish children, *J Med Microbiol* 2003;52(3):435-40.
<https://doi.org/10.1099/jmm.0.05079-0>
 20. Tekin A. Mardin'deki akut gastroenteritli çocuklarda rotavirüs ve enteric adenovirus sıklığı, *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Derg* 2010;1(1):41-5.
 21. Topkaya AE, Aksungar B, Özakkaş F, Çapan N. Examination of rotavirus and enteric adenovirus in children with acute gastroenteritis, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2006;36(3):210-13.
 22. Uyar Y, Carhan A, Ozkaya E, Ertek M. Evaluation of laboratory diagnosis of the first norovirus outbreak in Turkey in 2008, *Mikrobiyol Bul* 2008; 42(4):607-15.
 23. Wandera EA, Mohammad S, Bundi M et al. Impact of rotavirus vaccination on rotavirus and all-cause gastroenteritis in peri-urban Kenyan children, *Vaccine* 2017;35(38):5217-23.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.096>
 24. Wiegering V, Kaiser J, Tappe D, Weissbrich B, Morbach H, Girschick HJ. Gastroenteritis in childhood: a retrospective study of 650 hospitalized pediatric patients, *Int J Infect Dis* 2011;15(6): e401-7.
<https://doi.org/10.1016/j.ijid.2011.02.006>
 25. Wu TC, Liu HH, Chen YJ, Tang RB, Hwang BT, Yuan HC. Comparison of clinical features of childhood norovirus and rotavirus gastroenteritis in Taiwan, *J Chin Med Assoc* 2008;71(11):566-70.
[https://doi.org/10.1016/S1726-4901\(08\)70170-9](https://doi.org/10.1016/S1726-4901(08)70170-9)
 26. Zarakolu P, Levent B, Gözalan A. İshalli çocuklarda rotavirüs ve enteric adenovirus sıklığının araştırılması, *Flora* 1999;4(3):64-7.
 27. Zlamy M, Kofler S, Orth D et al. The impact of Rotavirus mass vaccination on hospitalization rates, nosocomial Rotavirus gastroenteritis and secondary blood stream infections. *BMC Infect Dis* 2013;13(1):112.
<https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-112>