

# ÇOCUKLARDA AKUT İNFEKSİYÖZ GASTROENTERİTLERE GENEL YAKLAŞIM\*

Ahmet GÜLEN<sup>1</sup>, Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bursa Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, BURSA

drahmetgulen@gmail.com

<sup>2</sup>Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, BURSA

mkemal@uludag.edu.tr

## ÖZET

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), ishali günde üç veya daha fazla sayıda ve normale göre daha yumuşak veya sulu dışkılama olarak tanımlanmıştır. Akut ishal tipik olarak beş gün veya daha az devam eden ishal olarak tanımlanır. Akut gastroenterit (AGE) ise mide ve bağırsakların (ince veya kalın bağırsaklar) inflamasyonu ile birlikte giden akut kusma ve ishal ataklarıyla karakterize bir sendromdur. Sağlık Bakanlığı ve Hacettepe Nüfus Etütleri Enstitüsü tarafından yapılan ve tüm Türkiye verilerinin değerlendirildiği Ulusal Hastalık Yükü çalışmasına göre, AGE Türkiye'de 0-14 yaş grubunda ölüme yol açabilen hastalıkların % 8.4'ünü oluşturmakta olup, bunlar arasında dördüncü sırayı almaktadır.

AGE kreş çocuklarında aynı yaştaki ev bakımı alan çocuklara göre iki-üç kat daha sık görülür ve daha fazla salgına yol açar. Bu etkenler genellikle kişiden kişiye geçerler. Çevreyi kontamine edebilir, bazen çevreden bulaşabilir. Seyahat ishalleri özellikle gelişmekte olan ve geri kalmış ülkelere seyahat eden kişilerde (çocuklar dahil) görülen en sık hastalıktır. Etkenler sıklıkla bakteriyel (enterotoksijenik *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp. ve *Shigella* spp.), daha az sıklıkla parazitlerdir (*Giardia* spp.). Son yıllarda norovirusların da önemli bir seyahat ishali etkeni olduğu belirtilmektedir. Gıda veya su kaynaklı AGE'ler bizzat enfeksiyona (bakteri, parazit, virus özellikle norovirus) veya enfeksiyöz ajanların oluşturduğu toksinlere bağlı olarak gelişebilir. Akut otitis media, üriner sistem enfeksiyonu, pnömöni gibi ekstraintestinal enfeksiyonlar genellikle hafif ve kendiliğinden geçen AGE'ye yol açabilir. Shigella dışında asemptomatik enfeksiyonlar siktir ve bulaşta rolü olabilir.

Virüsler AGE'nin en sık nedenidir. Çocuklarda en sık gastroenterite yol açan virüsler rotavirus, insan kalısivirüsü (norovirus ve sapoviruslar), adenovirus 40/41, astrovirus olarak sayılabilir. Beş yaş altındaki çocuklarda hastaneye yatan viral AGE etkenleri arasında rotavirus (% 25-50), norovirus (% 5-30), toplum kaynaklı viral AGE etkenleri arasında ise gene rotavirus (% 5-40), Norovirus (% 10-25), en sık görülür. Rotavirus aşısının rutin uygulandığı ülkelerde norovirus en sık görülen AGE etkeni olarak dikkati çekmektedir. Viral gastroenteritlerde ekstraintestinal hastalık nadirdir.

Akut gastroenteritli bir çocukta öncelikle ciddi veya hayati risk oluşturan bir durum olup olmadığı değerlendirilmeli ve ekarte edilmelidir. Bunlar arasında ağır dehidratasyon (> % 10 volüm kaybı) ve/veya şok durumu, invajinasyon, hemolitik üremik sendrom, psödomembranöz ülseratif kolit, apandisit sayılabilir. Fizik muayenede dehidratasyon bulgularının klinik kanıtları aranmalıdır. AGE'li bir çocuğun değerlendirilmesinde ateş, dışkı niteliği (kanlı veya mukuslu ishal), dışkı mikroskopisinde kan ve lökosit varlığı ayrıca tanıda önemlidir. Viral gastroenterit genellikle kusmayla başlar, sıklıkla bol, sulu, mukussuz, kansız ishal ile karakterizedir. Ateşli kansız ve mukussuz gastroenteritlerin çoğu viral kökenlidir. Ateşli, kanlı ve/veya mukuslu AGE'ler tipik olarak bakteriyel AGE'ye bağlıdır, dışkıda eritrosit ve gizli kan pozitif olabilir. Dışkıda lökosit sıklıkla saptanır. Bazen amip gibi parazitler de benzer tablo yapabilir. Ateşsiz kanlı ishal invajinasyon, HÜS ve psödomembranöz enterokolite bağlı olabilir ve hastanın dikkatli şekilde değerlendirilerek etkenin belirlenmesi gerekir. Çocuklarda AGE genellikle izotonik dehidratasyona yol açar, sıklıkla laboratuvar tetkiki gerektirecek önemli bir elektrolit dengesizliği gelişmez.

**Anahtar sözcükler:** akut gastroenterit, çocukluk çağı, değerlendirme

## SUMMARY

### General Evaluation of Acute Gastroenteritis in Children

World Health Organization (WHO), defines diarrhea as three or more and watery or loose passage per day. Acute diarrhea is typically defined diarrhea lasting for five days or less. Acute gastroenteritis (AGE) is a syndrome characterized as gastric and intestinal inflammation with acute vomiting and diarrhea. According to the National Diseases Burden Study conducted and evaluated by Ministry of Health and Hacettepe University Institute of Population Studies, AGE constitutes 8.4 % of the diseases causing mortality in 0-14 age group ranking 4th of top.

AGE is two to three times more frequent in children in childcare facilities than home-care children; these children have more AGE epidemics as well. The agents usually are transmitted person to person, can contaminate the environment and acquisition of infection can be possible from environmental transmission. Travel AGE is the most frequent infection in people traveling especially developing or undeveloped countries. The etiologic agents are usually bacterial (enterotoxigenic *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp. and *Shigella* spp.), and less frequently parasitic (*Giardia* spp.). Recently, it has been reported that noroviruses are one of the most frequent agents of travel AGE. Food and water-borne AGE can develop due to direct infections (bacteria, parasites or viruses especially noroviruses), and/or toxins produced by bacteria. Extraintestinal infections such as acute otitis media, urinary tract infection, and pneumonia can cause mild acute gastroenteritis resolving usually spontaneously. Asymptomatic infections are frequent except *Shigella* and these asymptomatic infections can have a role in the transmission of the disease.

Viruses are the most frequent agents of AGE. The most frequent viral agents causing AGE in children are rotavirus, human calicivirus (norovirus, sapovirus), adenoviruses 40/41 and astrovirus. Rotaviruses are encountered in 25-50 % of all hospitalized children less than five years due to AGE, and norovirus 5-30 %. Again, of community based AGE in children, 25-50 % is rotavirus and 10-25 % is norovirus. In countries where routine rotavirus vaccines are employed, noroviruses are usually the most frequent AGE agents. Extraintestinal diseases are rare in viral AGE.

It should be evaluated and ruled out if there is a severe or life threatening status in a child with AGE. These include severe dehydration (> 10 % weight loss) and/or presence of shock, intussusception, hemolytic uremic syndrome, pseudomembranous ulcerative colitis, and appendicitis. In physical examination, the evidence of dehydration should be searched. In differential diagnosis, it is important to detect the presence of fever, nature of stool (bloody stool, presence of mucus), blood in the stool (macroscopic or microscopic, presence of hemoglobin), leukocyte in the stool. Viral AGE usually begins with vomiting; usually there is usually a remarkable watery diarrhea without mucus and blood. The most of AGE with fever however without mucus and blood in stool (and with normal stool microscopic appearance) is due to viral etiologies. AGE with fever and mucus and/or blood in stool and presence of leukocytes in the stool are usually due to bacterial AGE and sometimes parasites such as amoebas. Bloody diarrhea with mucus and without fever can usually be seen due to hemolytic uremic syndrome and pseudomembranous enterocolitis, and the agent should be searched after a detailed evaluation. AGE in children usually causes isotonic dehydration and there is no routine need of evaluation for electrolytes or other biochemistry tests.

**Keywords:** acute gastroenteritis, childhood, evaluation

\*28. ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi Kahvaltılı Oturum-1 Sunumu (22-26 Mayıs 2013, Antalya)

## GİRİŞ

Bu yazıda çocuklarda akut infeksiyöz gastroenteritlere genel yaklaşımdan bahsedilecek, bu çerçevede en sık etkenler olan viral akut gastroenteritler üzerinde daha fazla durulacak, ancak akut gastroenterit tedavisine girilmeyecektir.

Çocukluk çağı ishalleri, çocuklardaki en sık görülen infeksiyonlardan olup dünya genelinde beş yaş altı ölüm sıralamasında perinatal hastalıklar ve alt solunum yolu infeksiyonlarından sonra üçüncü sırada yer almaktadır<sup>(72)</sup>. Gelişmekte olan ülkelerde beş yaş altındaki çocukların yılda üç-dokuz ishal atağı geçirdiği bildirilmektedir. Buna karşın, gelişmiş ülkelerde de ufak çocuklarda yılda ortalama iki ishal atağı görülebilmektedir<sup>(53)</sup>. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) beş yaşın altında ishal nedeniyle yılda yaklaşık 170,000 çocuğun hastaneye yatırıldığı bildirilmektedir<sup>(21,22)</sup>. ABD rakamlarının sadece nüfus değişkeni dikkate alınarak kabaca ülkemize yansıtacak olursak beş yaş altı çocuklarda Türkiye'de yılda yaklaşık 40,000 ishal olgusu yatışı olacağı söylenebilir. Sağlık Bakanlığı ve Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü tarafından yapılan ve tüm Türkiye verilerinin değerlendirildiği Ulusal Hastalık Yüklü çalışmasına göre, AGE Türkiye'de 0-14 yaş grubunda ölüme yol açabilen hastalıkların % 8.4'ünü oluşturmakta olup, bunlar arasında dördüncü sırayı almaktadır<sup>(27)</sup>.

İshal sulu veya yumuşak ve sık dışkılama olarak tanımlanır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ishali günde üç veya daha fazla sayıda ve normale göre daha yumuşak veya sulu dışkılama olarak tanımlanmıştır<sup>(32)</sup>. Aslında ishilde çocuğun normal bağırsak alışkanlığına göre normal dışı bir sululuk ve sıklık söz konusudur. Örneğin; anne sütü alan bir bebekte günde yedi-sekiz defa sulu kıvamda dışkılama çocuğun genel durumunu, büyüme ve gelişme ve genel sağlığını bozmayan bir durumda ishal değilken, daha önceleri günde bir-iki kez normal kıvamda dışkılayan bir çocukta genel bir rahatsızlıkla birlikte günde üç-dört defa sulu kıvamda dışkılama ise ishal olarak kabul edilebilir. Bu çerçevede dikkatli bir öykü tanı koymakta önemlidir. İshal akut veya kronik olabilir. Akut ishal olguları çok

daha fazla görülmekte olup, tipik olarak beş gün veya daha az devam eden ishal olarak tanımlanır. Gelişmiş ülkelerde akut ishal ataklarının çoğu akut infeksiyöz (viruslar, bakteriler ve/veya bakteri toksinleri, parazitler gibi) gastroenteritlere bağlı olarak gelişir. Akut gastroenterit (AGE) mide ve bağırsakların (ince veya kalın bağırsaklar) inflamasyonu ile birlikte giden akut kusma ve ishal ataklarıyla karakterize bir sendromdur<sup>(37)</sup>. Gelişmiş ülkelerde AGE'ler akut ishallerin en önemli bölümünü oluşturur.

Viral akut gastroenteritler gelişmiş ülkelerde akut ishallerin en sık görülen nedenidir. Viral AGE ABD'de yılda 1.5 milyondan fazla ayaktan hasta muayenesine ve yaklaşık 200,000 hastaneye yatışına yol açabilmiştir<sup>(32)</sup>. Akut AGE'lerde en sık etken viruslardır. Bir çalışmada iki ay-iki yaş arasında bütün ishal etkenleri arasında % 60 virüs saptanmış ve orta ve ciddi atakların % 85'inde viral etiyoloji gözlenmiştir<sup>(48)</sup>.

Okul öncesi kreş ve yuvaya giden çocuklarda bulaşıcı hastalıklar özellikle gastrointestinal sistem ve solunum sistemi infeksiyonları sıklıdır. Özellikle kreşe yeni başlayan çocuklarda risk daha yüksektir. ABD'de 2007 yılında 325,000'nin üzerinde lisanslı kreş ve benzeri kurumda 9.5 milyon çocuğun bakım aldığı ve 1.2 milyon kişinin bu kurumlarda çalıştığı belirtilmiştir<sup>(61)</sup>. Kreş ve benzeri kurumlardaki gastroenteritlerde en sık viral etkenler olarak rotavirus, enterik adenovirus, norovirus, astrovirus; bakteriyel etkenler olarak *Shigella*, *Escherichia coli*; ve parazitik etken olarak *Giardia* saptanmış olup bunlar genellikle salgınlar yapmaya meylederler. *Campylobacter*, *Salmonella*, *Clostridium difficile* gibi bakteriler ise salgın yapmaya daha az meyleden ve daha az görülen etkenler arasındadırlar<sup>(61)</sup>.

AGE, kreş çocuklarında aynı yaşta ev bakımı alan çocuklara göre iki-üç kat daha sık görülür<sup>(1,6,56)</sup>. İshal, kreşlerde altı bezlenen çocuklarda, tuvalet alışkanlığını kazanmış çocuklara kıyasla 17 kat daha fazla görülür<sup>(65)</sup>. Çok merkezli bir çalışmada kreş çocuklarındaki *Shigella sonnei* salgınında en yüksek atak hızı, bezli çocuklarla birlikte tuvalet alışkanlığı kazanmış çocukların ortak olarak bir odada bulunduğu gruplarda (% 14 atak hızı) görülmüştür. Bu çocuklardaki atak hızı, tuvalet alışkanlığını

kazanmış olan çocukların bulunduğu odalara (atak hızı % 9) ve sadece altı bezli çocukların bulunduğu odalara (atak hızı % 5) göre daha yüksek bulunmuştur<sup>(62)</sup>. Kreşlerdeki AGE salgınları genellikle daha düşük inokulum sayısı ile infeksiyon ve klinik hastalığa yol açabilen etkenlerde daha sık görülür. Bu etkenler genellikle kişiden kişiye geçerler. Çevreyi kontamine edebilir, bazen çevre kontaminasyonundan da bulaşabilir. AGE salgınları, ABD’de kreş ve benzeri kurumlarda yılda ortalama yaklaşık üç AGE salgını/yıl/kreş olmaktadır<sup>(45,61)</sup>. Bir salgın sırasında kreşteki çocukların % 17-90’ı salgından etkilenebilir. Bu salgınlarda hastalanan kişilerin aile bireylerindeki sekonder atak hızı ise % 15-80 arasında değişebilir<sup>(40,41,61)</sup>. Bir salgın sırasında asemptomatik bir olguda etkenin dışkıdan ekskresyonu (asemptomatik infeksiyon oranı) özellikle rotavirus, enterik adenovirus, astrovirus, norovirus, *Giardia*, *Clostridium difficile* gibi etkenlerde sık, *Shigella*, *E.coli* gibi etkenlerde daha düşük saptanmıştır<sup>(61)</sup>. Rotavirus aşısının toplumsal düzeyde rutin uygulandığı ülkelerde kreşlerde norovirus artık en sık viral AGE etkeni durumuna gelmiştir.

Seyahat ishalleri özellikle gelişmekte olan ve geri kalmış ülkelere seyahat eden kişilerde (çocuklar dahil) görülen en sık hastalıktır. Ancak çoğu seyahat ishali ile ilgili çalışmalar erişkinlerde yapılmıştır. Seyahatin ilk iki haftasında seyahat edenlerin yaklaşık % 40’ında görülür. Etkenler sıklıkla bakteriyel (Enterotoksijenik *E.coli*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, *Shigella* türleri) daha az sıklıkla parazitlerdir<sup>(54)</sup>. Son yıllarda norovirusların da önemli bir seyahat ishali etkeni olduğu belirtilmektedir<sup>(9,33)</sup>. Seyahat edilen ülkede sağlıklı olmayan şartlarda hazırlanan yemekler (genellikle lokantalar) bir risk faktörüdür. Klinik bulgular etkene bağlı olarak değişken olabilir ve sıklıkla nonspesifiktir. Çoğu olgular bakteriyeldir. Bu nedenle bazı yazarlar yüksek riskli ülkeye seyahat edenleri seyahat ishalinden korumak için antibiyotik bulundurulmasını (Siprofloksasin veya levofloksasin, ve özellikle çocuklarda tercih edilen azitromisin gibi) önerirler<sup>(13)</sup>. Ancak antibiyotik profilaksisi genellikle rutin bir koruyucu önlem olarak önerilmez ancak yüksek riskli kişilerde önerilebilir<sup>(16)</sup>.

Gıda veya su kaynaklı AGE’ler bizzat infeksiyona veya infeksiyöz ajanların oluşturduğu toksinlere bağlı olarak gelişebilir. Bunlar kontamine gıdalar (süt vb.) veya kontamine su kaynaklı olabilir. Gıda zehirlenmelerine bağlı AGE’ler, bakteriyel toksinlere (*Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium botulinum*, *E.coli* enterotoksinleri gibi) ve bizzat bakteriyel infeksiyona (*Salmonella*, *Shigella*, *E.coli*, *Brucella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Vibrio*, *Listeria* gibi), viruslar (norovirus, rotavirus, kalisivirus, astrovirus gibi) ve parazitlere (*Giardia*, siklospora, kriptosporidyum, tenya, toksoplazma, trişinella gibi) bağlı olabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalara göre, viruslar artık gıda kaynaklı gastroenteritlerin özellikle gıda kaynaklı salgınların en sık nedeni olarak kabul edilmektedirler<sup>(10,54,60)</sup>. AGE dahil gıda kaynaklı hastalık salgını; iki veya daha fazla kişide genellikle alışlageldik bir gıda alınımını takiben sıklıkla gastrointestinal sistemi tutan bir hastalık olarak tanımlanır<sup>(10,60)</sup>. Kesin tanı klinik bulguların yanı sıra hasta kişinin laboratuvar testlerinin değerlendirilmesi ve söz konusu gıda veya suyun ilgili laboratuvar tarafından değerlendirilmesiyle konulur. Salgın durumu yoksa ve/veya botulizmde olduğu gibi spesifik bulgular eşlik etmiyorsa etkenin veya olayın gıda kaynaklı olup olmadığını tespit etmek zordur. Gıda zehirlenmeleri veya gıda ilişkili gastroenteritler genellikle kendiliğinden geçerler ve bu nedenle sadece destekleyici tedavi yapılır. Gıda ilişkili gıda zehirlenmelerinde genellikle gastroenterit (ancak botulizm ishalden çok kabızlık ile karakterizedir) görülür. Mideye intoksikasyonuna bağlı paraliziler, mantar zehirlenmesine bağlı klinik tablolar ve ayrıca balık ve deniz ürünlerindeki diğer toksik maddelere bağlı klinik tablolar da gıda zehirlenmeleri içinde mütalaa edilmekle birlikte çok daha nadir görülen tablolardır ve esas olarak AGE tablosu şeklinde seyretmedikleri için bu yazıda bunlardan bahsedilmeyecektir.

Akut Otitis Media (AOM), üriner sistem infeksiyonu, pnömoni gibi ekstra intestinal infeksiyonlar genellikle hafif ve kendiliğinden geçen AGE’ye yol açabilir. Bu olgularda bağırsak sesleri hiperaktivitesi primer mide bağırsak tutulumuna bağlı AGE’lerden daha az oranda

saptanabilir.

Viruslar AGE'lerin en sık nedenidir. Çocuklarda en sık gastroenterite yol açan viruslar rotavirus, insan kalisivirüsleri (norovirus ve sapoviruslar), adenovirus 40/41 ve astroviruslar sayılabilir. Beş yaş altındaki çocuklarda hastaneye yatan viral AGE etkenleri arasında rotaviruslar (% 25-50), norovirus (% 5-30), adenovirus 40-41 (% 5-12), astrovirus (% 5-10) ve sapovirus (< % <5) saptanmış olup toplum kaynaklı viral AGE etkenleri arasında ise gene rotavirus (% 5-40), norovirus (% 10-25), adenovirus 40-41 (% 5-10), astrovirus (% 5-10) ve sapovirus (% 5-10) olarak saptanmıştır. Çocuklarda gastroenterit olarak diğer virusların rolü daha önemsiz düzeydedir.

Viral AGE'ler epidemiyolojik olarak endemik veya epidemik (salgın) şeklinde hastalığa yol açabilir. Rotavirus, astrovirus, enterik adenovirus ve sapovirus AGE'leri esas olarak endemik niteliklidir, halbuki norovirus infeksiyonları endemik veya salgınlar şeklinde olabilir. Ilman iklimlerde rotavirus, astrovirus ve sapovirus gibi viral gastroenteritler genellikle kış aylarında mevsimsel artış gösterir<sup>(20,42)</sup>, norovirus kışın daha fazla olmakla birlikte tüm yıl görülebilir<sup>(7,36)</sup>, adenovirus tüm mevsimlerde görülebilir<sup>(7)</sup> ve mevsimsel özellik belirgin değildir.

Rotaviruslar (RV), rutin rotavirus aşılama-sının yapılmadığı ülkelerde bebek ve beş yaş altı çocuklarda görülen ishallerin, özellikle hastane yatışlarına ve bebek ölümlerine neden olan ciddi AGE'lerin en önemli nedenleridir<sup>(47)</sup>. Dünya da değişik ülkelerdeki çalışmalarda, AGE'lerde RV pozitifliği beş yaş altı AGE'li ayaktan olgularda % 4-20, yatan olgularda % 20-50 arasında bildirilmiştir. Ülkemizde değişik çalışmalarda ayaktan AGE'ler arasında RV pozitifliği % 16.6-36.8 arasında, yatan AGE'lerde ise yarıdan fazlasında bildirilmiştir<sup>(8,11,17,18,30,35,43)</sup>. Keza dünyada RVAGE nedeniyle hastaneye yatış insidansı beş yaş altı olgularda 250-870/100,000 arasında bildirilmiştir<sup>(47,52,64)</sup>. Ülkemizde yapılan bir çalışmada RVAGE nedeniyle hastaneye yatış insidansı beş yaş altı olgularda 293/100,000 arasında bildirilmiştir<sup>(18)</sup>. Rotavirus AGE klinik olarak bir-üç günlük inkübasyon süresini takiben ateş ve kusma ile başlar ve bir-iki gün içinde sulu, mukussuz, kansız

dışkı ve dışkı yaymasında eritrosit ve lökositin eşlik etmediği ishal eklenir, semptomlar genellikle üç-sekiz gün devam eder. RV aşıları RV ilişkili AGE'leri anlamlı olarak azaltır. Bu olumlu etki RV aşılarının aşı takvimlerine girdiği ülkelerde aşı sonrası sörveyans çalışmalarında net biçimde ortaya çıkmış, RV aşılama programı uygulanan ülkelerde RV hastalık yükünün azaldığı gösterilmiştir.

Norovirus ilk kez 1968'de ABD'de Ohio'da bir Norwalk AGE salgınında ilk kez tanımlanmıştır<sup>(29)</sup>. Bu nedenle Norwalk ajanı, Norwalk virusu, Norwalk-Like virus olarak da adlandırılmıştır. Norovirus tek zincirli zarfsız 27-38 nm boyutlarında elektron mikroskopisinde amorf yüzey yapısı gösteren bir RNA virusudur<sup>(23,58)</sup>. Norovirus genusu *Caliciviridae* ailesine aittir. *Caliciviridae* ailesinin diğer genusları arasında sapovirus (önceki adlandırması Sapporo-like virus; SLV) da vardır. Noroviruslar VP 1 majör yapısal protein aminoasit yapısına göre en az beş farklı genogruba (GI-V) gruba ayrılır. İnsanda infeksiyon yapan noroviruslar (insan norovirusları) GI, GII ve G-IV grubundadır<sup>(19)</sup>. 2001'den beri dünyada çoğu norovirus AGE'si GII grubundadır<sup>(19,63)</sup>. Bir metaanalizde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yatan ve ayaktan olgularda; norovirusların < 5 yaş çocuklardaki ciddi gastroenteritlerin yaklaşık % 10-15'ini bütün yaşlarda hafif orta ishallerin % 9-15'ini oluşturduğu tahmin edilmiştir<sup>(51)</sup>. Norovirus halen ABD'de en sık AGE nedeni olup, norovirusun her yıl yaklaşık 21 milyon AGE vakasına, 70,000 hastaneye yatışa ve 800 ölüme yol açtığı düşünülmektedir. Norovirus ayrıca gıda kaynaklı hastalık/zehirlenme salgınlarının en sık (yaklaşık bütün gıda kaynaklı salgınların % 50 si) nedenidir<sup>(25,26)</sup>. Türkiye'de yapılan değişik çalışmalarda çoğu çocuklarda olmak üzere değişik çalışmalarda AGE'li norovirus pozitifliği % 10.5-33 arasında bulunmuştur<sup>(2,3,46,70)</sup>. Norovirus her yaş grubunda akut gastroenterite yol açabilir. İnkübasyon süresi genellikle 12-24 saattir. Daha sonra akut başlangıçlı kansız sulu ishal, kusma, bulantı, karında kramp, düşük ateş (yaklaşık % 50 olguda) ve genel vücut ağrıları olabilir. Bazen sadece kusma ve ishal olabilir. Semptomlar önceden sağlıklı kişilerde tipik olarak genellikle bir-üç günde geçer. Ancak

özellikle risk gruplarında dört-altı gün hatta daha uzun süre devam edebilir<sup>(19,24)</sup>. Olguların yaklaşık % 10'u tıbbi bakım ihtiyacı (dehidrasyon ve tedavisi için gözlem veya yatış dahil) gösterir<sup>(19)</sup>. Laboratuvar bulgularının yokluğunda bir gastroenterit salgınında norovirus gastroenterit salgını tanısı için klinik ve epidemiyolojik kriterler (Kaplan kriterleri) tanımlanmıştır<sup>(24)</sup>. Bunlar; 1) semptomatik olguların yarıdan fazlasında kusma, 2) ortalama (mean veya medyan) inkübasyon süresi 24-48 saat, 3) hastalık süresi ortalama (mean veya medyan) 12-60 saat ve 4) dışkı kültüründe bakteriyel patojen üretilmemesi şeklindedir. Bu kriterler varlığında salgının norovirusa bağlı olduğu düşünülür ve yaklaşım ona göre yapılır.

Sapoviruslar genellikle küçük çocuklarda sporadik gastroenterit etkeni şeklinde görülürler<sup>(49,59)</sup>. Sapoviruslar İngiltere'de ve Finlandiya'da bütün gastroenteritlerin % 10 unda görülmüşlerdir<sup>(4,48)</sup>. Hollanda ve Finlandiya'da yapılmış çalışmalarda sapovirus AGE'lerinin esas olarak bebek ve "toddlers" yaş grubunda görüldüğü dikkati çekmiştir<sup>(49,57)</sup>. Sapovirus AGE'leri norovirustan daha hafif seyirli bulunmuş<sup>(49)</sup>, salgın yapma ihtimali daha düşük ve yaşlılarda görülmeye daha meyilli bulunmuştur<sup>(38)</sup>.

Astroviruslar 1975'te tanımlanmış olup zarfsız tek zincirli RNA viruslarıdır. Sekiz ayrı serotipi vardır, en sık serotip 1 görülür. Bir sezonda birden çok serotip aynı toplumda görülebilir. Astroviruslar bütün yaş gruplarında görülebilir. Astrovirus infeksiyonları esas olarak < 4 yaşta özellikle iki yaş altında görülür ve kış aylarında mevsimsel pik yapar. Astroviruslar küçük çocuklarda non bakteriyel ve sporadik gastroenteritlerin % 10 kadarını oluşturmuştur<sup>(15)</sup>. Başka çalışmalarda da gastroenteritli çocuklarda (ayaktan veya yatanlar) astroviruslar genellikle < % 10 oranında saptanmıştır<sup>(7,69)</sup>. ABD'de yapılan bir çalışmada altı-dokuz yaşına kadar çocukların % 90'dan fazlasında astrovirus antikoru gözlenmiştir<sup>(39)</sup>. Erişkinlerde hastalık beklenmez, ama salgın sırasında görülebilir<sup>(44)</sup>. Rotavirustan daha hafif olmaya meyleder<sup>(34)</sup>. Viral çoğalma semptomlar başladıktan sonra ortalama beş gün kadar süre devam eder, ancak asemptomatik viral "shedding" haftalarca devam edebilir. Astroviruslarda asemptomatik

infeksiyon sıklığıdır.

Adenoviruslar zarfsız çift zincirli DNA viruslarıdır. Altı subgenusta en az 51 farklı serotip vardır. AGE'ye yol açan adenoviruslar subgenus F (serotip 40 ve 41 daha az sıklıkla da enterovirus 31) tipi adenoviruslardır<sup>(12,37)</sup>. Adenovirus enterik infeksiyonları esas olarak dört yaş altında özellikle < 2 yaş çocuklarda ve bütün bir yıl boyunca görülür, erişkinlerde daha azdır<sup>(31,71,73)</sup>. Enterik adenoviruslar çocuklardaki yatan AGE'lerin yaklaşık % 5-10 unu oluşturur. Nozokomiyal AGE'lerde sık bir etken olabilir<sup>(74)</sup>. Toplum kaynaklı AGE'lerin % 1-4'ünde saptanır. Akut hastalığın özellikle ilk birkaç gününde bulaştırıcılık çok daha yüksektir ancak persistan ve intermitan "shedding" de sık görülür. Asemptomatik infeksiyonlar sıklığı ve reinfeksiyonlar görülebilir. Non-enterik adenovirusların aksine enterik adenoviral infeksiyonlarda yüksek ateş ve solunum sistemi semptomları nadirdir.

**Viral AGE Patogenezi:** Bütün enterik viruslar esas olarak yakın kişi-kişi teması ve fekal-oral yolla bulaşır. Norovirus ayrıca kontamine su ve gıda ile kolayca bulaşabilir. Bu nedenle gıda kaynaklı gastroenteritlerin önemli etkenlerindedir. Oral inokülasyon sonrası viruslar ince bağırsak matür villöz enterositlerini enfekte eder, hücre ölümüne ve sonuçta villuslarda kütleşmeye yol açarlar. Neticede enterosit absorpsiyon kaybı ishale yol açar. Rotavirus ayrıca yapısal olmayan viral protein (NSP4) etkisiyle kalsiyum kanallarının açılmasına bağlı sekretuar ishale de neden olur, bu durum hücre içine kalsiyum akışı ile su ve sodyum çıkışına yol açar<sup>(5,67)</sup>. Enterosit içi kalsiyum konsantrasyon artışı ayrıca hücre ölümüne de yol açabilir. Viral gastroenteritlerde ekstraintestinal hastalık nadirdir. Asemptomatik infeksiyon viral infeksiyonlarda (özellikle norovirusta sıklığı) ancak hastalık bulaşındaki rolü net değildir. Rotavirusa karşı bağışıklık tam değildir. Reinfeksiyonlar olabilir. Değişik serotiplere karşı çapraz korunma olabilir. Hastalık esas olarak < 5 yaş (< 2 yaşta görülür), erişkinlerde de görülür ama çok daha az orandadır. Norovirusa karşı bağışıklık kısa sürelidir (aylar-bir yıl), heterotopik immünite yetersizdir, bu nedenle hastalık büyük çocuk ve erişkinlerde de görülür<sup>(50)</sup>.

Astrovirus, adenovirus ve sapovirus AGE'leri esas olarak çocuklarda görüldüğü için bağışıklığın uzun süreli olduğu düşünülür<sup>(37)</sup>.

Viral gastroenterit patojenleri gastrointestinal sistemi enfekte eder ve gastrointestinal semptomlara yol açar. Aksine birçok enterovirus bağırsakları enfekte edebilir ancak klinik gastroenterit bulguları oluşturmaz. Bunlar esas olarak hedef organ olarak ekstraintestinal bölgelerde (orofarinks, deri, plevra, kalp, merkezi sinir sistemi gibi) semptom oluşturabilir ve bunlar (örneğin enterovirus olarak bilinmelerine rağmen) AGE etkenleri arasında yer almaz.

**Klinik bulgular:** Viral AGE'lerde kısa bir inkübasyon süresi sonrası (12 saat-birkaç gün) klinik bulgular başlar. Farklı virus tipleri klinik olarak ayrılamaz. Kusma erken bir bulgu olarak rotavirus ve norovirusta belirgindir; sapovirus, astrovirus ve adenovirusta rotavirustan daha az görülür. Ateş genel olarak olguların yarısında ve erken bir bulgu olarak görülür. Rotavirusta ateş diğer etkenlere göre daha siktir. Viral gastroenteritlerde dışkı genellikle suludur, prensip olarak dışkıda lökosit veya kan beklenmez. Tanı dışkıda EIA (rotavirus, astrovirus, adenovirus), lateks aglütinasyon (rotavirus), RT-PCR (norovirus, sapovirus) ile bakılır. Hastalık süresi rotavirusta iki-sekiz gün, adenovirusta üç-yedi gün, norovirus, sapovirus ve astrovirusta genellikle bir-beş gün kadardır.

**AGE'li bir çocuğun genel değerlendirilmesi:** Akut gastroenteritli bir çocukta öncelikle ciddi bir klinik tablo veya hayati risk oluşturan bir durum olup olmadığı değerlendirilmeli ve/veya ekarte edilmelidir. Bunlar arasında ağır dehidratasyon (> % 10 ağırlık kaybı) ve/veya şok durumu, invajinasyon, hemolitik üremik sendrom, psödomembranöz enterokolit ve apandisit sayılabilir.

**İnvajinasyon:** İnvajinasyon 6-12 aylar arası en siktir, olguların çoğu ilk iki yaşta gelişir. Sıklıkla ani başlangıçlı, intermitan şiddetli kramp şeklinde abdominal ağrı nöbetleri vardır. Bu esnada çocuk ayaklarını karnına çekerek ağlama nöbetleri gösterir. Ağrı nöbetleri genellikle 15-20 dakikalık aralarla olur, bazen kusma sonrası dikkati çeker. Absorpsiyon arttıkça safıralı kusma eklenebilir. Ağrılı ataklar arasında çocuk normal görülebilir. Bulgular ilerledikçe

letarji gelişebilir ve bu durum menenjitte karıştırılabilir. Hastalarda çilek jölesi şeklinde (kan ve mukus içeren) kanlı ishal gelişebilir. Sağ alt fizik muayenede sağ alt kadranda sosise benzer abdominal kitle hissedilebilir. Klasik invajinasyon triadı (ağrı, batın palpasyonunda sosise benzeri kitle ve çilek jölesi görünümünde dışkı); başvuru anında % 15 ve daha az hastada görülür. Dışkıda gizli kanla birlikte kanlı dışkı % 71 kadar olguda görülebilir.

**Hemolitik üremik sendrom (HÜS):** Nadir görülür, enterohemorajik *E.coli* (0157:H7 suşu) AGE'lerinin % 6-9 unda etkindir ve genellikle ishalin başlangıcından beş-on gün sonra klinik bulgular görülür. Özellikle ilk beş yaşta görülür. Hemolitik üremik sendrom triadı mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut renal yetmezlik şeklindedir. HÜS öncesi prodromal hastalıkta karın ağrısı, kusma ve genellikle kanlı ishal vardır. Bu bulgular ayrıca ülseratif kolit, apandisit ve diğer enterik infeksiyonlarla karışabilir<sup>(14)</sup>.

**Psödomembranöz enterokolit:** Nadirdir, sıklıkla antibiyotik kullanımı ile ilişkilidir ve antibiyotik kullanırken veya kesildikten kısa bir süre sonra bağırsaklarda toksin üreten *Clostridium difficile*'nin aşırı üremesiyle birliktedir. Bir çalışmada iki yaş altı ve antibiyotik kullanan çocukların % 18'inde ishal gelişmiş ancak bunların önemli bir bölümü kendiliğinden düzelen hafif ishal şeklinde seyretmiştir<sup>(68)</sup>. Tipik olarak akut sulu ishal, alt karın ağrısı, hafif ateş, lökositoz ve dışkıda lökosit varlığı ile karakterizedir. Tanınmayan veya tedavi edilmeyen olgularda toksik megakolon, şok ve fulminan seyir gelişebilir<sup>(65)</sup>.

**Apandisit:** Tipik olarak kusma sonrası difüz karın ağrısıyla başlar, sıklıkla kabızlık vardır, ancak bazen ishal olabilir. Daha sonra bulgular yerleşince sağ alt kadranda ağrısı, abdominal duvar sertliği, özellikle sağ alt kadranda hassasiyeti gelişebilir. Apandisitte batın hassasiyeti gastroenteritte beklenenden çok daha fazladır.

AGE'li çocuğun değerlendirmesinde fizik muayenede dehidratasyon bulgularının klinik kanıtları aranmalıdır. Sadece susuzluk hissi varlığı hafif dehidratasyonu (< % 5 vücut ağırlık kaybı) işaret edebilir. Fizik muayenede dehidratasyon bulgularının herhangi birinin varlığı

(turgor azalması, azalmış idrar, taşikardi, takipne, kuru mukoz membranlar, kapiller dolma zamanının iki saniyenin üzerinde olması gibi) orta derecede dehidratasyon olduğunu (% 5-9 vücut ağırlık kaybı) düşündürmelidir. Batında palpe edilebilir kitle veya peritonit (lokalize veya difüz) bulguları apandisit, invajinasyon ve daha az sıklıkla toksik megakolonu düşündürmelidir. Konvülsiyonlar *Shigella* infeksiyonlarında görülebilir, konvülsiyon bazen ishal gelişiminden önce karşımıza çıkabilir. Viral etiyojisi düşünülen AGE atağının uygun tedavi yaklaşımıyla ve/veya spontan olarak birkaç gün içinde düzelmesi beklenir. Persistan AGE'de ayrıca bakteriyel infeksiyonlar, parazitik infeksiyonlar viral gastroenterite ikincil gelişen sekonder laktaz eksikliği, uygunsuz biçimde uzun süren sıvı (ishal) diyetine bağlı açlık dışkısı (starvation stool) düşünülmelidir. Antibiyotik ishali (psödomembranöz enterokolit) dışkı kültürü ve dışkıda *C.difficile* toksini bakılmalıdır.

AGE'li bir çocuğun ilk değerlendirilmesinde ateş, dışkı niteliği (kanlı veya mukuslu ishal) ve dışkı mikroskopisinde kan/lökosit varlığı ayırıcı tanıda önemlidir. Viral gastroenterit genellikle kusmayla başlar, sıklıkla bol, sulu, mukussuz, kansız ishal ile karakterizedir. Çoğu ateşli kansız ve mukussuz gastroenteritler viral kökenlidir. Ateşsiz ve kansız AGE'ler de genellikle viral etkenlere bağlıdır ancak, antibiyotik ishali ve 6-12 ay arasında aşırı beslenme ve aşırı sıvı alımına bağlı ishallerde benzer tabloyu yapabilir<sup>(28,66,68)</sup>.

Ateşli, kanlı ve/veya mukuslu AGE'ler tipik olarak bakteriyel AGE'ye bağlıdır, dışkıda eritrosit ve/veya gizli kan pozitif olabilir. Dışkıda lökosit sıklıkla saptanır. Bazen amip gibi parazitler de benzer tabloyu yapabilirler. Psödomembranöz kolite yol açan antibiyotik ishalleri de kanlı ve/veya mukuslu AGE yapabilir, dışkı mikroskopisinde kan ve/veya lökosit görülebilir. Bazen akut inflamatuvar bağırsak hastalıklarının ilk atakları akut AGE gibi karşımıza çıkabilir, bu vakalarda kanlı, mukuslu ishal görülebilir.

Ateşsiz kanlı ishal potansiyel ciddi bir tablodur. İnvajinasyon, HÜS ve psödomembranöz enterokolite bağlı olabilir ve hastanın dikkatli şekilde değerlendirilerek etkenin belirlenmeye

çalışılması gerekir.

**Laboratuvar değerlendirmesi:** Dışkının direkt yaymasının incelenmesi dışkıda lökosit, eritrosit, ve parazit (amip, *Giardia* gibi) varlığının değerlendirilmesi açısından değerlidir. Mukuslu bölümden alınması önerilir. Büyük kuru büyütmede (x40'lık objektif veya x400'lük büyütme) her alanda ortalama > 5 lökosit varlığı dışkıda lökosit pozitif olarak değerlendirilir. Dışkıda gizli kan bakılması bazı olgularda ayırıcı tanıda yarar sağlar. Viral hızlı antijen testleri 10-15 dakikada sonuç verebilir. Rotavirus ve adenovirus için rutinde kullanılabilir, ucuz, hızlı ve tanıda güvenilirler. Bu testler norovirus için de geliştirilmektedir. Dışkı kültürü bütün AGE olgularında endike değildir; sadece kanlı, mukuslu ve ateşli ishal atağı olan çocuklarda bakteriyel patojen açısından yapılması uygundur. Antibiyotik alan çocuklardaki kanlı ishallerde dışkıda *C.difficile* toksini çalışılması uygundur. Bebek ve küçük çocuklarda üriner sisten infeksiyonları ishale yol açabilir. Bu nedenle eğer AGE nedeni saptanamadıysa tam idrar tetkiki ve idrar kültürü gönderilmesi uygundur. Çocuklarda AGE genellikle izotonik dehidratasyona yol açar ve genellikle olgularda laboratuvar tetkikini gerektirecek önemli bir elektrolit dengesizliği gelişmez. Ancak klinik açıdan kötü görünen AGE'li bir çocukta yatış veya intravenöz sıvı elektrolit tedavisini gerektirecek önemli dehidratasyon varsa serum elektrolitleri, üre ve kreatinin bakılması uygundur. Endikasyon olduğu takdirde diğer kan tetkikleri de istenir (örneğin AGE ile izah edilemeyen devam eden kusma varsa AST, ALT, sistemik bakteriyel infeksiyon düşündürülen durumlarda hemogram, CRP gibi). Görüntüleme yöntemlerinden batın ultrasonu; invajinasyon ve apandisit (özellikle kızlarda over torsiyonuyla ayırıcı tanısında yardımcı olabilir) ön tanılarında tanıyı koymada çok yardımcı olabilir. Batın tomografisi gene invajinasyon ve apandisit tanısında ve ayırıcı tanısında değerli bilgi verir. Baryumlu kontrast grafi invajinasyonun tanı ve ayrıca tedavisinde de yararlıdır.

Akut gastroenterit tedavisinden bu yazıda bahsedilmeyecektir.

## KAYNAKLAR

1. Alexander CS, Zinzeleta EM, Mackenzie EJ, Vernon A, Markowitz RK. Acute gastrointestinal illness and child care arrangements, *Am J Epidemiol* 1990;131(1):124-31. PMID:2293745
2. 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. <http://dx.doi.org/10.5578/mb.4082> PMID:23390907
3. Altindis M, Bányai K, Kalayci R et al. Frequency of norovirus in stool samples from hospitalized children due to acute gastroenteritis in Anatolia, Turkey, 2006-2007, *Scand J Infect Dis* 2009;41(9):685-8. <http://dx.doi.org/10.1080/00365540903071342> PMID:19544225
4. Amar CF, East CL, Gray J, Iturriza-Gomara M, Maclure EA, McLauchlin J. Detection by PCR of eight groups of enteric pathogens in 4,627 faecal samples: re-examination of the English case-control Infectious Intestinal Disease Study (1993-1996), *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007;26(5):311-23. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-007-0290-8> PMID:17447091
5. Ball JM, Tian P, Zeng CQ, Morris AP, Estes MK. Age-dependent diarrhea induced by a rotaviral nonstructural glycoprotein, *Science* 1996;272(5258):101-4. <http://dx.doi.org/10.1126/science.272.5258.101> PMID:8600515
6. Bartlett AV, Moore M, Gary GW, Starko KM, Erben JJ, Meredith BA. Diarrheal illness among infants and toddlers in day care centers. II. Comparison with day care homes and households, *J Pediatr* 1985;107(4):503-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(85\)80005-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(85)80005-6)
7. Bates PR, Bailey AS, Wood DJ, Morris DJ, Couriel JM. Comparative epidemiology of rotavirus, subgroup F (types 40 and 41) adenovirus and astrovirus gastroenteritis in children, *J Med Virol* 1993;39(3):224-8. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.1890390309> PMID:8385704
8. Bulut Y, İşleri L, Ağel E, Durmaz B. Akut gastroenterit ön tanılı çocuklarda rotavirüs pozitifliği, *İnönü Üniv Tıp Derg* 2003;10(3):143-5.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Updated norovirus outbreak management and disease prevention guidelines, *MMWR Recomm Rep* 2011;60(RR-3):1-18.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: incidence and trends of infection with pathogens transmitted commonly through food – foodborne diseases active surveillance network, 10 US sites, 1996–2010, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60(22):749-55. PMID:21659984
11. Ceyhan M, Kanra G, Yeniay I, Ciliv G, Vesikari T. Rotaviruses in infants with diarrhea studied by viral RNA electrophoresis in Ankara, Turkey. *Turk J Pediatr* 1987;29(3):145-9. PMID:2851886
12. Dennehy PH. Viral Gastroenteritis in Children, *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(1):63-4. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3182059102> PMID:21173676
13. DuPont HL, Ericsson CD, Farthing MJG et al. Expert review of the evidence base of self-therapy of travelers' diarrhea, *J Travel Med* 2009;16(3):161-71. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1708-8305.2009.00300.x> PMID:19538576
14. Fleisher GR. Evaluation of diarrhea in children, Teach SJ, Duryea TK, Wiley JF (eds). "http://www.uptodate.com/contents/evaluation-of-diarrhea-in-children", (Accessed on May 27, 2013).
15. Glass RI, Noel J, Mitchell D et al. The changing epidemiology of astrovirus-associated gastroenteritis: a review, *Arch Virol Suppl* 1996;12:287-300. PMID:9015126
16. Gorbach SL, Edelman R. Travelers' diarrhea: National Institutes of Health Consensus Development Conference, *Rev Infect Dis* 1986; 8(Suppl 2):S109-233. [http://dx.doi.org/10.1093/clinids/8.Supplement\\_2.S109](http://dx.doi.org/10.1093/clinids/8.Supplement_2.S109)
17. Gül M, Garipardıç M, Çıragil P, Aral M, Karabiber H, Güler İ. 0-5 yaş arası gastroenteritli çocuklarda rotavirüs ve adenovirüs tip 40/41 araştırılması, *ANKEM Derg* 2005;19(2):64-7.
18. Hacımustafaoglu M, Çelebi S, Ağın M, Özkaya G. Rotavirus epidemiology of children in Bursa, Turkey: a multicentered hospital based descriptive study, *The Turkish Journal of Pediatrics* 2011;53(6):604-13. PMID:22389982
19. Hall AJ, Vinje J, Lopman B et al. Updated norovirus outbreak management and disease prevention guidelines, *MMWR Recomm Rep* 2011;60(RR-3):1-18.
20. Hashizume M, Armstrong B, Wagatsuma Y,



- Faruque AS, Hayashi T, Sack DA. Rotavirus infections and climate variability in Dhaka, Bangladesh: a time-series analysis, *Epidemiol Infect* 2008;136(9): 1281-9.  
<http://dx.doi.org/10.1017/S0950268807009776>  
 PMid:17988426 PMCid:PMC2870922
21. Holman RC, Parashar UD, Clarke MJ, Kaufman SF, Glass RI. Trends in diarrhea-associated hospitalizations among American Indian and Alaska native children, 1980-1995, *Pediatrics* 1999;103(1): E11.  
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.103.1.e11>  
 PMid:9917491
  22. Hsu VP, Stat MA, Roberts N et al. Use of active surveillance to validate international classification of diseases code estimates of rotavirus hospitalizations in children, *Pediatrics* 2005;115(1):78-82.  
 PMid:15629984
  23. <http://en.wikipedia.org/wiki/Norovirus> (Erişim tarihi 11.02.2013).
  24. <http://www.cdc.gov/hai/pdfs/norovirus/229110-ANoroCaseFactSheet508.pdf>, (Erişim tarihi 11.02.2013).
  25. <http://www.cdc.gov/norovirus/about/overview.html>, (Erişim tarihi 11.02.2013).
  26. <http://www.cdc.gov/norovirus/downloads/foodhandlers.pdf>, (Erişim tarihi 11.02.2013).
  27. <http://www.hm.saglik.gov.tr/pdf/kitaplar/200708281545440>. Türkiye’de Sağlık Bakış Kitabı 2007web.pdf, 20.08.2008.
  28. Issenman RM, Hewson S, Pirhonen D, Taylor W, Tirosch A. Are chronic digestive complaints the result of abnormal dietary patterns? Diet and digestive complaints in children at 22 and 40 months of age, *Am J Dis Child* 1987;141(6):679-82.  
 PMid:3578195
  29. Kapikian AZ, Wyatt RG, Dolin R, Thornhill TS, Kalica AR, Chanock RM. Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis, *J Virol* 1972;10(5):1075-81.  
 PMid:4117963 PMCid:PMC356579
  30. Karadag A, Acikgoz ZA, Avci Z et al. Childhood diarrhea in Ankara, Turkey: epidemiological and clinical features of rotavirus-positive versus rotavirus-negative cases, *Scand J Infect Dis* 2005;37(4):269-75.  
<http://dx.doi.org/10.1080/00365540410020983>  
 PMid:15804663
  31. Kim KH, Yang JM, Joo SI, Cho YG, Glass RI, Cho YJ. Importance of rotavirus and adenovirus types 40 and 41 in acute gastroenteritis in Korean children, *J Clin Microbiol* 1990;28(10):2279-84.
  32. King CK, Glass R, Bresee JS et al. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy, *MMWR Recomm Rep* 2003;52(RR-16):1-16.  
 PMid:14627948
  33. Koo HL, Ajami NJ, Jiang ZD et al. Noroviruses as a cause of diarrhea in travellers to Guatemala, India and Mexico, *J Clin Microbiol* 2010;48(5):1673-6.  
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.02072-09>  
 PMid:20305012 PMCid:PMC2863947
  34. Kotloff KL, Herrmann JE, Blacklow NR et al. The frequency of astrovirus as a cause of diarrhea in Baltimore children, *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11(7):587-9.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199207000-00014>  
 PMid:1528651
  35. Kurugöl Z, Geylani S, Karaca Y et al. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in İzmir, Turkey, *Turk J Pediatr* 2003;45(4):290-4.  
 PMid:14768791
  36. Lopman BA, Adak GK, Reacher MH, Brown DW. Two epidemiologic patterns of norovirus outbreaks: surveillance in England and Wales, 1992–2000, *Emerg Infect Dis* 2003;9(1):71-7.  
<http://dx.doi.org/10.3201/eid0901.020175>  
 PMid:12533284 PMCid:PMC2873766
  37. Lopman BA, Bresee JS. Viral Gastroenteritis, “Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4.baskı” kitabında, s.377-81, Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, USA (2012).
  38. Lopman BA, Brown DW, Koopmans M. Human caliciviruses in Europe, *J Clin Virol* 2002;24(3):137-60.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S1386-6532\(01\)00243-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1386-6532(01)00243-8)
  39. Mitchell DK, Matson DO, Cubitt WD et al. Prevalence of antibodies to astrovirus types 1 and 3 in children and adolescents in Norfolk, Virginia, *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(3):249-54.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199903000-00008>  
 PMid:10093946
  40. Mitchell DK, Monroe SS, Jiang X, Matson DO, Glass RI, Pickering LK. Virologic features of an astrovirus diarrhea outbreak in a day care center revealed by reverse transcriptase-polymerase chain reaction, *J Infect Dis* 1995;172(6):1437-44.  
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/172.6.1437>  
 PMid:7594700
  41. Mitchell DK, Van R, Morrow AL, Monroe SS, Glass RI, Pickering LK. Outbreaks of astrovirus gastroenteritis in day care centers, *J Pediatr*

- 1993;123(5):725-32.  
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)80846-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(05)80846-7)
42. Mwenda JM, Ntoto KM, Abebe A et al. Burden and epidemiology of rotavirus diarrhea in selected African countries: preliminary results from the African Rotavirus Surveillance Network, *J Infect Dis* 2010;202(Suppl):5-11.  
<http://dx.doi.org/10.1086/653557>  
PMid:20684718
43. Nazik H, İlktaç M, Öngen B. Çocukluk yaş grubu gastroenteritlerinde rotavirus sıklığının araştırılması, *ANKEM Derg* 2006;20(4):233-5.
44. Oishi I, Yamazaki K, Kimoto T et al. A large outbreak of acute gastroenteritis associated with astrovirus among students and teachers in Osaka, Japan, *J Infect Dis* 1994;170(2):439-43.  
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/170.2.439>  
PMid:8035033
45. O’Ryan ML, Matson DO, Estes MK et al. Molecular epidemiology of rotavirus in children attending day care centers in Houston, *J Infect Dis* 1990; 162(4):810-6.  
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/162.4.810>  
PMid:2169496
46. Ozkul AA, Kocazeybek BS, Turan N et al. Frequency and phylogeny of norovirus in diarrheic children in Istanbul, Turkey, *J Clin Virol* 2011; 51(3):160-4.  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2011.03.004>  
PMid:21592853
47. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children, *Emerg Infect Dis* 2003;9(5):565-72.  
<http://dx.doi.org/10.3201/eid0905.020562>  
PMid:PMC2972763
48. Pang XL, Honma S, Nakata S, Vesikari T. Human caliciviruses in acute gastroenteritis of young children in the community, *J Infect Dis* 2000; 181(Suppl 2):288-94.  
<http://dx.doi.org/10.1086/315590>  
PMid:10804140
49. Pang XL, Joensuu J, Vesikari T. Human calicivirus-associated sporadic gastroenteritis in Finnish children less than two years of age followed prospectively during a rotavirus vaccine trial, *Pediatr Infect Dis J* 1999;18(5):420-6.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199905000-00005>  
PMid:10353514
50. Parrino TA, Schreiber DS, Trier JS, Kapikian AZ, Blacklow NR. Clinical immunity in acute gastroenteritis caused by Norwalk agent, *N Engl J Med* 1977;297(2):86-9.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM197707142970204>  
PMid:405590
51. Patel MM, Widdowson MA, Glass RI, Akazawa K, Vinje J, Parashar UD. Systematic literature review of role of noroviruses in sporadic gastroenteritis, *Emerg Infect Dis* 2008;14(8):1224-31.  
<http://dx.doi.org/10.3201/eid1408.071114>  
PMid:18680645 PMid:PMC2600393
52. Pickering LK. Approach to diagnosis and management of gastrointestinal tract infections, “Long S, Pickering LK, Probor CG (eds). Principles and practice of pediatric infectious diseases, 1.baskı” kitabında s.410-8, Churchill Livingstone, New York (1997).
53. Pickering LK, Cleary TG. Infections of the gastrointestinal tract, “Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds). Krugman’s Infectious Diseases of children, 11.baskı” kitabında s.210-26, Philadelphia, St. Louis Mosby (2004).
54. Pickering LK, Shane AL. Approach to the diagnosis and management of gastrointestinal tract infections, “Long SS, Pickering LK, Probor CG (eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4.baskı” kitabında s. 372-7, Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, USA (2012).
55. Prince AS, Neu HC. Antibiotic-associated pseudomembranous colitis in children, *Pediatr Clin North Am* 1979;26(2):261-8.  
PMid:379773
56. Reves RR, Morrow AL, Bartlett AV et al. Child day care increases the risk of clinic visits for acute diarrhea and diarrhea due to rotavirus, *Am J Epidemiol* 1993;137(1):97-107.  
PMid:8434578
57. Rockx B, De Wit M, Vennema H et al. Natural history of human calicivirus infection: a prospective cohort study, *Clin Infect Dis* 2002;35(3):246-53.  
<http://dx.doi.org/10.1086/341408>  
PMid:12115089
58. Said MA, Perl TM, Sears CL. Healthcare epidemiology: gastrointestinal flu: norovirus in health care and long-term care facilities, *Clin Infect Dis* 2008;47(9):1202-8.  
<http://dx.doi.org/10.1086/592299>  
PMid:18808354
59. Sakai Y, Nakata S, Honma S, Tatsumi M, Numata-Kinoshita K, Chiba S. Clinical severity of Norwalk virus and Sapporo virus gastroenteritis in children in Hokkaido, Japan, *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(9):849-53.  
<http://dx.doi.org/10.1097/00006454-200109000-00005>  
PMid:11734762

60. Scallan E, Hoekstra RM, Angulo FJ et al. Foodborne illness acquired in the United States – major pathogens, *Emerg Infect Dis* 2011;17(1):7-15. PMID:21192848 PMCID:PMC3375761
61. Shane AL, Pickering LK. Infections associated with group childcare, “Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 4.baskı” kitabında s. 24-32, Elsevier Saunders, Philadelphia, PA, USA (2012).
62. Shane AL, Tucker NA, Crump JA, Mintz ED, Painter JA. Sharing Shigella: risk factors for a multicomunity outbreak of shigellosis, *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(6):601-3. <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.157.6.601-b> PMID:12796243
63. Siebenga JJ, Vennema H, Zheng DP et al. Norovirus illness is a global problem: emergence and spread of Norovirus GII.4 Variants, 2001-2007, *J Infect Dis* 2009;200(5):802-12. <http://dx.doi.org/10.1086/605127> PMID:19627248
64. Sorinano-Gabarro M, Mrukowich MD, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of Rotavirus disease in European Union countries, *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(Suppl 1):S7-11. <http://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000197622.98559.01>
65. Sullivan P, Woodward WE, Pickering LK, DuPont HL. Longitudinal study of occurrence of diarrheal disease in day care centers, *Am J Public Health* 1984;74(9):987-91. <http://dx.doi.org/10.2105/AJPH.74.9.987> PMID:6465413 PMCID:PMC1651779
66. Surawicz CM. Antibiotic-associated diarrhea in children: how many dirty diapers? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37(1):2-3. <http://dx.doi.org/10.1097/00005176-200307000-00002> PMID:12826999
67. Tian P, Ball JM, Zeng CQ, Estes MK. The rotavirus nonstructural glycoprotein NSP4 possesses membrane destabilization activity, *J Virol* 1996;70(10):6973-81. PMID:8794341 PMCID:PMC190747
68. Turck D, Bernet JP, Marx J et al. Incidence and risk factors of oral antibiotic-associated diarrhea in an outpatient pediatric population, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37(1):22-6. <http://dx.doi.org/10.1097/00005176-200307000-00004> PMID:12827001
69. Unicomb LE, Banu NN, Azim T et al. Astrovirus infection in association with acute, persistent and nosocomial diarrhea in Bangladesh, *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(7):611-4. <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199807000-00007> PMID:9686727
70. 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. PMID:19149082
71. Wheeler JG, Sethi D, Cowden JM et al. Study of infectious intestinal disease in England: rates in the community, presenting to general practice, and reported to national surveillance. The Infectious Intestinal Disease Study Executive, *BMJ* 1999;318(7190):1046-50. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.318.7190.1046> PMID:10205103 PMCID:PMC27838
72. WHO. The Global Burden of Disease. 2004 update (2008).
73. Wilhelmi I, Roman E, Sánchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis, *Clin Microbiol Infect* 2003; 9(4):247-62. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00560.x> PMID:12667234
74. Yolken RH, Lawrence F, Leister F, Takiff HE, Strauss SE. Gastroenteritis associated with enteric type adenovirus in hospitalized infants, *J Pediatr* 1982;101(1):21-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(82\)80173-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(82)80173-X)