



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

AKUT GASTROENTERİTLİ ÇOCUKLARDA ROTAVİRÜS SIKLIĞI VE
KIYASLAMALI MALİYET ANALİZİ

Dr. Mehmet AĞIN

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2010



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

AKUT GASTROENTERİTLİ ÇOCUKLARDA ROTAVİRÜS SIKLIĞI VE
KIYASLAMALI MALİYET ANALİZİ

Dr. Mehmet AĞIN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Mustafa K. HACIMUSTAFAOĞLU

BURSA – 2010

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	39
Bulgular.....	45
Tartışma ve Sonuç.....	72
Kaynaklar.....	97
Ekler.....	110
Teşekkür.....	119
Özgeçmiş.....	120

ÖZET

Prospektif ve çok merkezli bu çalışmada, Türkiye’de Bursa il merkezinde 0-14 yaş rotavirüs gastroenteritlerinin (RVAGE) epidemiyolojik ve klinik özellikleri ve maliyet analizlerinin ayaktan izlenen ve yatan olgular da dikkate alınarak değerlendirilmesi amaçlandı. RVAGE, ayaktan tüm gastroenteritlerin %21’ini, yatan tüm AGE lerin %28.5 unu oluşturdu. Beş yaş altında; RVAGE için yıllık insidans %1.5, polikliniğe başvuran RVAGE lerde yatış oranı %20, yıllık hastaneye yatış insidansı 293/100 000 bulundu. RVAGE lerinde bir yılda %5 rekürrens saptandı Hiçbir olguda mortalite saptanmadı. Ayaktan olgularda; RVAGE’de, kişi başı ortalama toplam ayaktan direkt tıbbi maliyeti; 63.5 TL (48.4 \$, 36.3 €), Bursa il merkezi; ayaktan RVAGE kümülatif maliyeti ise 104 775 TL (79 981 \$, 59 871 €) olarak hesaplandı. Yatan olgularda; RVAGE olgularda; kişi başı ortalama toplam yatan maliyet; 307.9 TL (235 \$, 175.9 €), Bursa il merkezi yatan RVAGE kümülatif maliyeti ise 113 307 TL (86 494 \$, 64 747 €) olarak hesaplandı. Bu rakamlar Türkiye’ye yansıtıldığında ayaktan ve yatan olgularda RVAGE kümülatif maliyetleri sırasıyla, 5 238 750 TL (3 999 046 \$, 2 993 571 €) ve 5 665 360 TL (4 324 695 \$, 3 237 343 €) olarak hesaplandı. Sonuç olarak RVAGE lerinin ayaktan ve yatarak sıklığı gelişmiş ülkelere göre kıyaslanabilir oranda bulundu. RVAGE’nin Bursa’da ve Türkiye’de dikkate değer epidemiyolojik ve ekonomik hastalık yükü oluşturduğu görüldü.

Anahtar kelimeler: Rotavirüs, epidemiyoloji, insidans, maliyet, Türkiye.

SUMMARY

Rotavirus Frequency and Comparative Cost Analysis in Children with Acute Gastroenteritis

In this prospective and multi-centric study, the objective was to evaluate the epidemiological and clinical features of rotavirus gastroenteritis (RVAGE) with cost analysis in both hospitalized or outpatient children aged between 0-14 in Bursa city in Turkey. RVAGE was responsible from the 21% of outpatient gastroenteritis and also responsible from 28.5% of all gastroenteritis. In children less than five years of age, the annual incidence of RVAGE was 1.5%, the hospitalization rate of children admitted to polyclinics was 20% and the annual hospitalization incidence was found to be 293/100 000. In RVAGE, 5% recurrence in one year was determined. No mortality was established. In outpatient children with RVAGE, the mean outpatient medical cost per patient was 63.5 TL (48.4 \$, 36.3 €), and the cumulative outpatient RVAGE cost for Bursa city was calculated as 104 775 TL (79 981 \$, 59 871 €). In children who were hospitalized for RVAGE, the mean outpatient medical cost per patient was 307.9 TL (235 \$, 175.9 €), and the cumulative inpatient RVAGE cost for Bursa city was calculated as 113 307 TL (86 494 \$, 64 747 €). When these costs were adjusted for Turkey, the cumulative cost of RVAGE in outpatient and inpatient children were calculated as 5 238 750 TL (3 999 046 \$, 2 993 571 €) ve 5 665 360 TL (4 324 695 \$, 3 237 343 €), respectively. In conclusion, the frequency of RVAGE in both outpatient and inpatient children were found to be similar to those in developed countries. RVAGE was found to be an important epidemiological and economical disease burden in Bursa and in Turkey.

Key words: Rotavirüs, epidemiology, incidence, cost, Turkey.

GİRİŞ

Akut gastroenteritler (AGE), her yaştan insanda görülebilen ve kişilerin günlük yaşamını en çok etkileyen hastalık grubudur. Tüm gelişmelere rağmen ve dünyanın pek çok yöresinde alınan dikkate değer sağlık tedbirlerine karşın bulaşıcı hastalıklar halen dünyada en önemli sağlık sebeplerini oluşturmaktadır. İshalli hastalıklar da bulaşıcı hastalıklar içinde önemini korumaya devam etmektedir (1).

AGE etkenleri değişik bölgelerde farklılıklar gösterebilir. Dünya da 1980'lerde her yıl 5 milyon çocuk ishalden dolayı ölmekte iken, 10 yıl sonra tedavi ve önlemlerdeki gelişmeler nedeniyle bu sayı yılda yaklaşık 3 milyona inmiştir (2). AGE her yaşta görülür, etiyolojisi ve hastalık şiddeti yaşlara göre değişiklik gösterir. Enfeksiyöz ishaller özellikle gelişmekte olan ülkelerde 5 yaşın altındaki çocuklarda yüksek morbidite ve mortaliteyle seyreder, 2 yaşın altındaki çocuklarda bu oranlar 5 kat daha fazladır (3).

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı enfeksiyöz ishallerinin büyük kısmından virüsler, az gelişmiş ülkelerde ise daha çok bakteriler sorumludur (4, 5). AGE etkenlerinin saptanması hastalığın tedavisinin ve prognozunun öngörülmesinde önemlidir. Etiyolojik etkenler göz önüne alındığında viral patojenlerin bunlar arasında %30-40'lara varan oranlarda ilk sırayı aldıkları belirtilmektedir. Sıklık sırasıyla; rotavirüsler (RV), enterik adenovirüsler, norwalk ve norwalk benzeri virüsler ve calicivirüsler iyi tanımlanmış ve klinik önem taşıyan virüslerdir (6, 7).

Rotavirüsler, bebek ve 5 yaş altı çocuklarda görülen ishallerin, özellikle hastane yatışlarına ve bebek ölümlerine neden olan ağır gastroenteritlerin en önde gelen nedenidir (8). Dünyada RV'a bağlı olarak her yıl, 111 milyon evde geçirilen ishal atağı, 25 milyonun hastaneye başvurusu ve 2 milyon hastaneye yatış gereken AGE ve 5 yaşından küçük çocuklarda 352.000-592.000 (ortalama 440.000) ölüm olduğu tahmin edilmektedir. Başka bir bakış açısıyla bakıldığında ise 5 yaşına kadar, hemen hemen bütün çocukların en az bir rotavirüs RVAGE atağı geçireceği ve bunların 5 te

1 inde doktora başvuru gerekeceği, 65 te 1 inde hastaneye yatış gerekeceği ve yaklaşık 293 te 1 nin hayatını kaybedeceği öne sürülmüştür (8). Rotavirüs hastalığının insidansı hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklarda benzerdir. Ancak ölüm oranı gelişmekte olan ülkelerde ki çocuklarda çok daha yüksektir, bunun olası nedenleri arasında daha yetersiz sıvı tedavisi ve daha çok malnutrisyon prevalansı gibi birçok sebep olabilir (8, 9). RVAGE'ye bağlı ölümlerin çok önemli bir kısmı gelişmekte olan ülkelerdedir.

Rotavirüsler, 5 yaş altı çocuklarda aşı ile korunabilir hastalık ölümleri arasında, pnömokoklardan sonra ikinci sırayı almaktadır (10). Son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde sanitasyon, güvenilir su kaynakları ve oral rehidratasyon tedavisi ile ishelli hastalıkların morbidite ve mortalitesinde önemli azalma sağlanmasına rağmen RVAGE'ye bağlı morbidite ve mortalitede azalma olmamıştır. Bakteriyel gastroenteritlerden korunmada çok önemli olan temiz içme suyu ve iyi hijyen koşullarının sağlanması RV gastroenteritlerinin önlenmesinde o kadar etkili değildir. Bu açıdan demokratik virüs olarak da tanımlanan RV'lerin neden olduğu AGE'ler, hijyen koşullarından bağımsız olarak, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde benzer sıklıkta görülür (10).

Dünya da değişik ülkelerdeki çalışmalarda AGE'ler RV pozitifliği 5 yaş altı AGE'li ayaktan olgularda % 4-20, yatan olgularda % 20-50 arasında bildirilmiştir. Keza RVAGE nedeniyle hastaneye yatış insidansı 5 yaş altı olgularda 250-870/100 000 arasında bildirilmiştir (8, 9, 11). Ülkemizde değişik çalışmalarda ayaktan AGE'ler arasında RV pozitifliği % 16.6-38.6 arasında değişebilmekle birlikte, yatan AGE'ler arasında %58.9'a varan RV pozitifliği bildirilmiştir (6, 12-17). RVAGE'lerde maliyet anaizleri değerlendirildiğinde kişi başi direkt tıbbi maliyet, Avrupa ülkelerinde ortalama olarak 5 yaş altı yatan olgularda yaklaşık 2431 TL (1855 \$, 1405.6 €, 2007 yılı T.C Merkez bankası efektif döviz alış kuru karşılığı) bildirilmiştir. Ancak ülkemizde RVAGE'lerinde gerek ayaktan gerek yatan olgularda yıllık sistematik sıklık (insidans) ve maliyetlerin değerlendirildiği çalışmaya rastlanmamıştır.

İshal ve AGE'lere Genel Bakış

Tanım ve Sınıflandırma

İshalli hastalıklar dünyanın her tarafında görülmekle birlikte az gelişmiş veya gelişmekte olan ülkelerde özellikle küçük çocuklarda son derece önemli hastalıklardandır. İshal, en basit tanımıyla sindirim kanalında sıvı ve elektrolit transportunun bozulmasına bağlı dışkı sayısının artması ve kıvamının sulu olmasıyla karakterize bir semptomdur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ; World Health Organisation; WHO); ishali 24 saatte üçten fazla sulu dışkılama veya sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde ise her zamankinden daha sık ve sulu dışkılama olarak tanımlamaktadır (1). Gastrointestinal enfeksiyonlar bakteriler, virüsler ve parazitleri içeren geniş enteropatojen türleri tarafından oluşturulur. Akut enfeksiyöz ishaller nonenflamatuar ishal ve enflamatuar olmak üzere iki grupta değerlendirilebilir. Enteropatojenler, bazı bakterilerin enterotoksin üretimi, villüs (yüzeylerinin) hücrelerinin virüslerle tahribatı, parazitlerin yapışması ve bakterilerin yapışması ve/veya translokasyonu yoluyla nonenflamatuar ishale neden olurlar. Enflamatuar ishal ise genellikle doğrudan olarak barsağı invaze eden veya toksin üreten bakteriler tarafından oluşturulur. Çocuklarda ishalin enfeksiyöz olmayan nedenleri arasında, anatomik kusurlar, malabsorbsiyon, endokrinopatiler, beslenmeye bağlı ve neoplaziler sayılabilir (18). Bu durum sindirim, emilim ve salgılama fonksiyonlarında bir bozukluk sonucunda ortaya çıkabilir. İshal toplumun her kesiminde ve her yaşta görülmesine rağmen, çocukluk yaş grubunda daha sık görülüp önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden birisidir. Gastroenteritlerin doğru tanınması, sınıflandırılması ve tedavisinin hemen başlanması ve enfeksiyöz nitelikte ise bulaş yollarının önlenerek salgınların önüne geçilmesi açısından önemlidir. Çocuklarda ishal nedenleri arasında en sık enfeksiyöz gastroenteritler görülür. Enfeksiyöz etkenler yaş gruplarına, ekonomik düzey ve bölgenin iklim özelliklerine göre değişebilmektedir. Gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde çocukların %15'i 3 yaşından önce ishal nedeniyle

kaybedilmektedir (19).

İshalle ilgili değişik kaynaklarda pek çok farklı sınıflama vardır. DSÖ; ishalleri hastalıkları basitçe klinik olarak ayrılabilen ve farklı tedavi yaklaşımları gerektiren üç gruba ayırmaktadır: Akut ishal, dizanteri ve persistan ishal (1).

DSÖ'nün bu tanımlamasında akut başlayan ve 14 günden kısa süren (çoğunlukla 7 gün içinde sonlanan) ishal akut ishal olarak tanımlanmaktadır. Dışkıda kan yoktur ve bu vakalarda ölüm dehidratasyondan kaynaklanmaktadır. En sık etken mikroorganizmalar ise; Rotavirüs (RV), Enterotoksijenik *E.coli*, Shigella türleri, *Campylobacter jejuni* ve *Cryptosporidium*dur. Bazı yörelerde *Vibrio cholerae 01*, Salmonella türleri ve Enteropatojenik *E.coli* de sık rastlanan etkenlerdir. Dizanteri kanlı dışkılama olarak tanımlanmaktadır. Bağırsakta mukozal hasar ve bakteriyel invazyon vardır. En sık etken shigella türleridir. Ayrıca *C. jejuni*, daha nadir olarak da Enteroinvazif *E.coli* veya salmonella türleri etkendir. *Entamoeba histolytica* da dizanteriye yol açabilir (1, 2). Akut başlayan ve on dört günden uzun süren ishal, persistan ishal olarak tanımlanmaktadır. Genellikle akut seyirli bir ishal etkeni de daha sonra persistan hale gelebilir. Gelişmekte olan ülkelerde beş yaş altı çocuklarda ishallerin %3-20'si persistan ishal olarak seyretmektedir. En sık etken mikroorganizmalar; Enteroadherent *E.coli*, *Cryptosporidium*, Shigella, *Aeromonas*, *Giardia* ve *Salmonella* türleridir (2, 20). Bir aydan uzun süren ishal ise kronik ishal olarak tanımlanmaktadır. Bu vakalarda çoğunlukla alta yatan başka bir hastalık bulunmaktadır (1, 2). Kronik ishaller, fizyopatolojik mekanizmalarına göre; osmotik ishal, salgısal ishal, apikal zar taşıyıcı proteinlerdeki mutasyonlar, anatomik yüzey alanındaki azalma, bağırsak motilitesindeki değişikliklere bağlı ishaller olmak üzere 5 gruba ayrılabilir (21).

Değişik enfeksiyon etkenleriyle oluşan akut ishaller genellikle akut gastroenterit (AGE) olarak tanımlanır. AGE, sporadik olgular olarak görülebileceği gibi salgınlar şeklinde de görülebilir. Hastalığın ortaya çıkışında, etkenin virulansının yanı sıra konağın yaşı, beslenme durumu, şekli ve bağışıklık sistemi gibi değişik faktörler de etkilidir. Süt çocuklarında ekstraselüler sıvının daha büyük bir kısmı vücudun günlük sıvı alışverişine

katıldığından süt çocukları dehidratasyona daha yatkındırlar. Gelişmekte olan ülkelerde anne sütü ile beslenen süt çocuklarında, anne sütü almayanlara göre 25 kez daha az ishal görülmektedir (22, 23). Toplumsal alanda incelendiğinde, ishaller hastalıkların mortalite ve morbiditesinin yüksek olduğu toplumların, sosyoekonomik koşulların kötü, halk eğitim düzeyinin ve çevre bilincinin düşük, temiz içme suyu kaynaklarının kısıtlı, kanalizasyon şebekelerinin yetersiz olduğu ülkelerde yaşadığı görülmektedir.

Patogenez

İshal özellikle gelişmekte olan ülkelerde çocuk hastalıklarının ve ölümlerinin önde gelen nedenlerindedir. Her yıl dünya genelinde, %80'ni süt çocuğu olmak üzere beş milyondan fazla kişi ishal nedeniyle hayatını kaybetmektedir (20). Manevi, sosyal ve ekonomik kayıplara neden olan ishallerin önlenmesi ve tedavi edilebilmesi için nedenleri ve patofizyolojisinin bilinmesi gerekir (2, 20). Gastrointestinal sistemin farklı bölümlerinin kontrol edebilecekleri sıvı miktarları farklıdır. İnce bağırsak yaklaşık olarak 8-9 litre sıvı absorpsiyonunu gerçekleştirirken, kalın bağırsak ince bağırsaktan kalan 1-2 litre sıvının emilimini yapar, İnce bağırsak hastalıklarından dolayı kalın bağırsağa geçen sıvı miktarının 2-3 kat artışı, kalın bağırsak sıvı emilimini artırarak kompanse edebilir, ama miktarın daha fazla artması veya kalın bağırsak hastalıkları nedeniyle kalın bağırsak sıvı emiliminin azalması ishal olarak karşımıza çıkabilir. İnce bağırsağın daha büyük miktarlarda sıvı kontrolü yapması nedeniyle, özellikle süt çocukları ince bağırsağın etkilendiği hastalıklarda daha sık ve hızlı olarak dehidratasyon geliştirir. Süt çocuklarının ishallerinde, günlük sıvı dönüşümünün ekstrasellüler sıvı komponentine oranı yetişkinlerin yaklaşık iki katı olduğundan ve süt çocuklarının gastrointestinal sistem epitel hücreleri su ve elektrolitlere daha geçirgen olduğu için dehidratasyon riskleri de daha yüksektir (12, 24, 25).

İshallerin Sınıflandırılması

İshaller klinik sürelerine göre 3 gruba ayrılır:

- Akut ishal: 14 güne kadar devam eden ishallerdir.
- Persistan ishal: 14 gün ile 21 gün arasında süren ishallerdir.
- Kronik ishal: 3 haftadan daha uzun süren ishallerdir (22).

Akut ishaller;

6 grupta incelenir (26).

- 1- Enfeksiyonlar
- 2- Besin zehirlenmeleri
- 3- Sistemik enfeksiyonlar
- 4- Antibiyotiklere bağlı ishaller
- 5- Beslenmeye bağlı
- 6- Alerjik hastalıklar ve besin intoleransı

1. Enfeksiyonlar: Çocukluk yaşlarında ortaya çıkan akut ishalleri hastalıkların en önemli nedenleri bağırsak enfeksiyonlarıdır. Bunlar sıklıkla ishallerin yanısıra kusma ile de birliktedir. Akut enfeksiyöz ishaller genellikle AGE olarak bilinir. Besin zehirlenmeleri, sistemik enfeksiyonlar, antibiyotikler de enfeksiyon ilişkili akut ishallerin neden olabilirler. AGE'ye yol açan başlıca etkenler nedenler Tablo-1 de gösterilmiştir.

Bakteriyel ishaller:

Bakteriler normalde gastrointestinal kanalın büyük bölümünde bulunarak gastrointestinal florayı oluşturmaktadırlar. Normal floranın patojen bakterilerinin kolonizasyonunu önlemede önemli bir görevi vardır ve flora bozulduğunda patojen mikroorganizmalarla ağır ishaller gelişebilir. Bakteriyel ishaller Türkiye ve benzer iklim koşullarındaki ülkelerde daha çok yaz aylarında görülürler. Bakteriyel enteropatojenler fekal-oral yolla ya da kontamine yiyecek veya su, ya da kişiden kişiye yayılma şeklinde bulaşır. Bulaşma organizmaya ve konakçının bağışıklık durumuna bağlıdır. İmmünitesi normal olan bir kişide enfeksiyonun oluşabilmesi için etkenin çok değişebilmekle birlikte büyük bir inokulum gereklidir. Ancak shigella istisna olup bulaşması ve klinik tablo için 10-100 organizma bile yeterli olabilir

(27). *S.typhi*, *S.paratyphi* ve shigella'lar sadece insan bağırsağında yerleşik olmalarına karşılık diğer bakteriyel enterik patojenlerin hayvan konakçıları da vardır ve insanlara kontamine maddelerle temas edilmesi halinde bulaşır (28). Hijyen koşullarının, temiz içme suyu kaynaklarının, kanalizasyon sisteminin ve genelde halkın sosyoekonomik düzeyinin yetersizliği bakteriyel ishallerde zemin hazırlamaktadır. İmmünsüpresyonu olan konakçılar enfeksiyona daha duyarlı olup, hastalığın daha ağır bulgularını gösterebilirler. Kreşe giden çocukların ishalleri hastalık riski kreşe gitmeyen kendi yaş gruplarındaki öbür çocuklara göre daha fazladır (28, 29). Gastroenteritler neden oldukları patogenetik mekanizmalara bakılarak iki ana grupta toplanabilirler. Sadece enterotoksinler aracılığıyla oluşan saf sekretuar bir ishallerde ateş, myalji gibi sistemik semptomlar veya bağırsak duvarının irritasyonuna bağlı tenesmus gibi semptomlar beklenmez. Dışkı çok sulu ve miktarı fazladır; kan hücreleri içermez. Etkenin bağırsak duvarına invazyonla ishallerde yol açtığı durumlarda ise, ateş, kas ve eklem ağrıları, iştahsızlık ve irritabilite gibi sistemik semptomlar ile kramp şeklinde karın ağrısı ve tenesmus görülebilir. Dışkıda az veya çok kan hücreleri vardır; bundan ötürü kanlı-mukuslu bir dışkı söz konusudur (22, 30).

***Escherichia coli* AGE'leri:** *E.coli* AGE'leri çocukluk çağlarındaki bakteriyel AGE'lerin en önemli nedenlerinden biridir. AGE'ye yol açan *E.Coli* nin değişik tipleri vardır. Bunlar farklı mekanizmalarla ishal yapabilir. Bazen bir hastada birden fazla mekanizma ile ishallerde yol açabilirler.

Enterotoksijenik E.coli (ETEC): Bunun ST (ısıya dirençli toksin) ve LT (ısıya duyarlı) olmak üzere 2 adet toksini vardır. Bu 2 toksin ince bağırsağın üst kısımlarındaki reseptörlerine bağlanırlar. LT adenilat siklazı ve ST ise Guanilat siklazı aktive ederek lümeninde klora bağlı sodyum emilimi engeller ve lümenine klor sekresyonunu aktive ederler. Bağırsak duvarında değişiklik olmaz. Bol sulu, kan ve mukus içermeyen bir ishal ortaya çıkar. Genellikle 3-5 günde kendiliğinden düzelir. Ancak süt çocuklarında dehidratasyon gelişme riski vardır.

Enteroinvaziv E. coli (EIEC): Shigella'ya benzer şekilde bağırsak duvarını invazyona uğratarak etki ederek, karın ağrısı, tenesmus, kanlı-mukuslu olabilen dizanteriform ishal oluşur.

Enteropatojenik E. coli (EPEC): Suşları adherens faktör plazmidi aracılığıyla patojenite kazanır. İleumdaki mikrovilluslarda hasara yol açar. Daha çok küçük çocuklarda görülür. Hastane enfeksiyonu yapar. Sulu, kan içermeyen, bazen mukuslu ishaller neden olur.

Enterohemorajik E. coli (EHEC): Verotoksin denen hemorajik toksini ile önce karın ağrısı, bulantı, kusma ile başlayıp daha sonra kanlı ishaller yapar. O157:H7 suşu hemolitik üremik sendromun ortaya çıkmasından sorumludur.

Enteroadheran E. coli (EAEC): Genellikle hafif seyirli persistan ishaller yol açar (9, 19, 20, 22).

Vibrio cholerae AGE'leri: *V.cholerae* tek flajelli gram negatif bir basildir. Sekretuar ishal yapar. *V.cholerae* 01 ve 0139 hızla dehidratasyon, asidoz ve ölüme doğru ilerleyen ani, şiddetli ve sulu ishale yol açar. *V.cholerae* 01'in biyotiplerinin (klasik ve Eltor) her birinin Inaba, Ogawa ve nadiren görülen Hikojima serotipleri vardır. 01 veya 0139 olarak belirlenemeyen kolera suşları ise non-01 suşları olarak (aglutinasyon yapmayan veya non-kolera vibrio) adlandırılır. Bu suşlar genellikle enterotoksin salgılamaz, büyük salgınlarla ilişkili olmayıp, nadiren sporadik hastalığa neden olurlar. *V.cholerae* 01 ve 0139, adenilaz siklazı aktive ederek siklik adenzin monofosfat (cAMP) oluşumunu katalize eden ısıya dayanıksız bir enterotoksin salgılayarak, sıvı ve elektrolitlerin bağırsak lümenine sekresyonuna yol açar. Akut ishali hastalıklarla ilişkili diğer vibrio türleri arasında *V.hollisae*, *V.paraahaemolyticus*, *V.furnissii*, *V.fluvialis* ve *V.mimicus* bulunur. *V.paraahaemolyticus* enfeksiyonunun klinik belirtileri gastroenterit (%59), yara enfeksiyonu (%34), ve septisemidir (%5) (31). *V.fulnificus* genellikle yara enfeksiyonu ile ilişkili olup, immün yetmezliği olanlarda ciddi fatal seyreden hastalığa yol açmakla birlikte, çiğ istiridye yenmesinden sonra ortaya çıkan ishallerle de ilişkilendirilmektedir (32). Endemik alanlarda kolera bir çocukluk çağı hastalığıdır, ancak bir yaşın

altındaki çocuklar genellikle hastalanmaz. Epidemiler daha önce etkilenmemiş ülkelere ulaştığında her yaştan insan enfekte olur. *V.cholerae* 01 e çocuklukta maruz kalınmış olması hayatın daha sonraki dönemlerinde 0139'a karşı olasılıkla koruma sağlamamaktadır. *V.cholerae* inkübasyon dönemi 5 güne kadar olmakla birlikte genellikle 2-3 gün kadardır (33, 34).

Shigella AGE'leri: *Shigella* dört ana serogruptan oluşur. Her grup biyokimyasal ve serolojik kriterlerle birbirinden ayrılan tipler içerir. Grup A, *S.dysenteriae*; Grup B, *S.flexnerii*; Grup C, *S.boydii* ve Grup D, *S.sonnei*. İnsan bağırsağı shigellaların doğal yaşama ortamıdır. Shigellaların bağırsak epitelyum hücre invazyonu yapabilmeleri için spesifik bir virulans plazmidine ihtiyaç vardır. *S.dysenteriae* tip 1 (shiga basili) protein sentezini inhibe eden bir toksin (shiga toksin) salgılar (35). Shigellalar kolon mukozasının invazyonu ve enterotoksin ile bağırsak hasarına yol açar. *S.dizenteriae* tarafından üretilen shiga toksinin sitotoksik ve sekretuar özellikleri var. Diğer shigella türleri ya toksin üretmezler ya da çok az üretirler. Shigellanın en önemli rezervuarı insandır. Direk temas, kontamine gıda ve suyla geçer. En yüksek *Shigella* insidansı özellikle 1 ile 4 yaş arasındaki çocuklarda ve ılık mevsimlerde görülür. Altı ay altındaki bebeklerde hastalık seyrek (36). Enfeksiyonun büyük salgınlar yapması kontamine gıda ve suyla ilgilidir veya kişisel hijyenin kötü olduğu kalabalık şartlarda, hapishaneler, çocuk bakım merkezleri ve göçmen kampları gibi yerlerde olabilir. Enfeksiyon 10 ile 100 organizmanın alınmasıyla ortaya çıkabilir. Inkübasyon dönemi bazen 7 güne kadar çıkabilmekle beraber 1 ile 4 gün kadardır. Hafif olgularda az sayıda sulu dışkılama ve hafif genel semptomlarla seyrederken, ağır olgularda dizanteri için tipik olan kramp şeklinde karın ağrısı, tenesmus, yüksek ateş, kanlı-mukuslu dışkılama şeklinde belirtiler ve kusma ortaya çıkar. Bazen konvülsiyon ya da bilinç bozuklukları, meningismus gibi nörolojik bozukluklar görülebilir. Akut dönem 1 hafta kadar sürdükten sonra bazen haftalarca uzayan bir nekahat dönemi olabilir. Dışkıda makroskopik olarak kan ve mukus, mikroskop altında da bol lökosit saptanır. Kültürde etkenin üretilmesi ile tanı konur (9, 18-20, 23, 37, 38).

Campylobacter AGE'leri: Campylobacter türleri gram negatif basillerden oluşur ve dünyada akut bakteriyel ishallerin en sık görülen nedenlerinden biri olarak bilinir (39, 40). Campylobacter türleri arasında en fazla *C.jejuni* ishal etkeni olarak saptanır. Hastalık tüm yaş gruplarında görülmekle birlikte, en yüksek insidans 5 yaş altı çocuklar ve genç yetişkinlerdedir. Çoğu çiftlik hayvanları, evde beslenen kedi ve köpekler özellikle yavru olanlar bu organizmayı barındırmaktadır. Bulaşma az pişmiş tavuk ve domuz etinin yenmesi, kontamine gıda ve su ve pastörize edilmemiş süt yoluyla olur. Ayrıca ev hayvanları ve çiftlik hayvanlarıyla temas sonucu da bulaşma olabilir. Kişiden kişiye geçiş nadir gibi görünmektedir (41). *C.jejuni*, sulu ishalden dizanteriye kadar değişebilen bağırsak hastalığı yapabilir. Kuluçka süresi 1-7 gün arasında değişmektedir. *C.jejuni* bağırsaktan sıklıkla herhangi bir semptom oluşturmaksızın atılır. Enfekte kişilerde ishal, karın ağrısı, ürperme ve ateş görülebilir. Karın ağrısı apandisit ağrısını taklit edebilir. Shigella enfeksiyonuna benzer şekilde dışkıda kan, mukus ve fekal lökositler bulunabilir. *C.jejuni* tedavi edilmeyen kişilerde 2-3 haftaya kadar dışkıdan atılabilir. Hastaların çoğu 1 haftadan daha kısa sürede iyileşir. Ancak %20'sinde relaps veya inflamatuvar bağırsak hastalığını taklit eder şekilde uzamış veya ağır hastalık tablosu olabilir. *C.jejuni* immün yetmezliği ve malnutrisyonu olan çocuklar ile yenidoğanlarda bakteriyemi yapabilir (42). *C.jejuni* komplikasyonları arasında reiter sendromu, reaktif artrit, Guillain-Barre sendromu ve eritema nodozum bulunur (43).

Yersinia AGE'leri: Yersinia genusu, *Y.pestis*, *Y.pseudotuberculosis* ve *Y.enterokolitica*'yı içerir. *Yersinia enterokolitica* nonhemolitik, aerobik ve gram negatif bir çomaktır. Hayvanlar ve özellikle domuzlar yersiniaların ana rezervuarlarıdır. Her yaş grubunda enfeksiyona neden olabilir. Daha çok ev içi bulaşmalar olur. Etken besinler ya da hayvanlarla bulaşabilir. Salmonellalarda olduğu gibi önce bağırsak mukozasını invaze eder daha sonra lamina propria ve oradan da lenfoid dokuya geçer. En sık ilk 3 yaşta enfeksiyon yapar. Kuluçka dönemi 7-10 gündür. Şiddetli karın ağrısı, ateş, kusma, sulu veya dizanteriform ishal, akut apandisit benzeri karın ağrısı yapar. Daha büyük çocuklarda terminal ileitis ve mezenterik lenfadenopati

yapabilir (19, 20, 22). Sepsis bulguları, eritema noduzum, artrit yersinia gastroenteritine eşlik edebilir. Laboratuar personelinin bu organizmanın muhtemel potansiyel bir patojen olarak düşünüldüğü ve izolasyon için uygun selektif besiyeri kullanılması gerektiği konusunda uyarılması gerekir. Bazı yayınlarda *Listeria monocytogenes* gibi diğer bazı bakterilerin de ishale neden olabileceği bildirilmiştir (44, 45).

Salmonella AGE'leri: Salmonella türleri tüm dünyada yaygın olarak bulunmaktadır. Gram negatif çomak şeklinde, sporsuz, kapsülsüz, fakültatif anaerob, peritrich kirpikleriyle hareketli mikroorganizmalardır. Gram negatif bakterilerin üretilmesinde kullanılan besiyerlerinde kolayca ürerler (46, 47). Salmonellalar gram negatif basil olan salmonellaların üç türü (*S. choleraesuis*, *S. typhi* ve *S. enteritidis*) vardır. *S. choleraesuis* ve *S. typhi*'nin yalnızca birer serotipleri varken *S. enteritidis* türü içerisinde 200 den fazla serotip yer almaktadır. Bunlar arasında en sık görülen *S. typhimurium*'dur (48). Salmonellalardan kaynaklanan hastalıklar dünyanın hemen her yerinden bildirilmektedir. İnsanlar salmonellayı genellikle et, dondurma gibi süt ürünleri, özellikle yumurta olmak üzere kümes hayvanları ürünleri, sebze ve meyvelerden alırlar (49). Hastanelerde, yaşlı ve bebek bakımevlerinde çalışan personel, kullanılan malzemeler ve aerosollerin çapraz kontaminasyonu sonucu hastane kökenli bulaşma olabilir (50). İnkübasyon süresi alınan inokulum miktarına ve hastanın sağlık ve bağışıklık durumuna bağlı olarak 3 ile 21 gün arasında değişir. Salmonellalar insanda tifo, septisemi ve asemptomatik infeksiyon ile taşıyıcılığın yanısıra, akut gastroenterite de yol açar. *S. typhi* diğer türlerin aksine sadece insanda AGE yapar. Salmonellalar etkilerini bağırsak duvarını invaze ederek ve bakteriyemiye neden olarak gösterirler. Salmonella enteriti sıklıkla 12-27 saatlik bir kuluçka döneminden sonra karın ağrısı, kusma ve ishale başlar. Dışkı kan ve mukus içerebilir. Küçük çocuklarda dehidratasyon gelişebilir ve %5'inden daha azında septisemi ortaya çıkar. Bu durumda ateş yüksekliği, splenomegali, bradikardi, peteşiyel döküntü ve meningismus görülebilir. Kan kültürü sistemik infeksiyonda pozitif görülebilir. Dışkı kültürü ise uzun süre pozitif kalabilir. Tifoda 1-2 hafta sonra serolojik testler pozitifleşir (19, 20, 38).

İmmün yetmezliklerde, 6 aylıktan küçük çocuklarda ve orak hücreli anemisi olan hastalarda hastalık daha ağır seyreder ve bu hastalarda metastatik odakların görülme olasılığı daha yüksektir (19). Salmonella bakteriyemisi riskini artıran durumlar Tablo-2’de gösterilmiştir.

Tablo-1: Akut infeksiyöz gastroenteritlerin etkenleri.

Bakteriler	Virüsler	Protozoonlar
<i>Escherichia coli</i>	Rotavirüs	<i>Giardia lamblia</i>
Salmonellae	Enterik adenovirüs (tip 40,41)	Cryptosporidium
Shigellae	Astrovirüs	<i>Entamoeba histolytica</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>	Calicivirüs	<i>isospora belli</i>
<i>Vibrio cholerae</i>	Norwalk ve benzeri virüs	Microsporidia
Diğer vibriolar	Parvovirüs	Diğer
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Coronavirüs	
<i>Clostridium difficile</i>	Pestivirüs	
<i>Aeromonas hydrophilia</i>	Bredavirüs	
<i>Pleisomonas shigelloides</i>	Diğer	
Diğer		

Tablo-2: Salmonella bakteriyemisi riskini artıran durumlar.

Yenidoğanlar ve küçük bebekler
Kronik granüloamatöz hastalık ve diğer immün yetmezlikler
Malignansiler, özellikle lösemi ve lenfoma
İmmünsüpresif tedavi ve steroid tedavisi
Hemolitik anemi
Kollajen doku hastalıkları
İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
Gastrektomi ve gastroenterostomi
Aklorhidri veya antiasit tedavisi
Bağırsak motilitesinin bozulması
Malnutrisyon

Protoozoonlar

Giardia AGE'leri: *Giardia lamblia*, trofozoit ve kist şekilleri bulunan flagellalı bir protozondur. *G. intestinalis* veya *G. duodenalis* olarak adlandırılır. Bulaştırıcı şekil olan kist çevresel şartlara nispeten dayanıklıdır. Kistler nispeten klorlanmaya ve ultraviyole ile dezenfeksiyona dirençlidir. Giardiyazis yaygın bir hastalıktır. Gelişmekte olan ülkelerde prevalansı çocukluk döneminde %25-30 kadardır. Gelişmiş ülkelerde bu oran %7'yi nadiren geçer. *G. lamblia* ile enfekte olan birçok kişi asemptomatiktir. Salgınların çoğu kontamine su kaynağından çıkar (51). Klinik hastalık gelişenlerde akut sulu dışkılama, karın ağrısı, karında yaygın gaz, karında distansiyon, iştahsızlık, kötü kokulu dışkılama ile seyreden uzun süreli, Aralıklarla ortaya çıkan ve kilo kaybı ve düşüklüğün görüldüğü bir hastalık tablosu görülebilir. Malabsorbsiyonla birlikte iştahsızlık, önemli ölçüde kilo kaybına, anemi, büyüme ve gelişme geriliğine yol açabilir. Tedavi edilmeyen hastaların %30-50'sinde persistan ishal gelişir (48). Endemik bölgeye seyahat öyküsü tanı için önemli olabilir. Doğrudan yapılan yaymalarda trofozoitler ya da kistlerin saptanması, dışkı örnekleri veya duodenal sıvıda

immünofloresan antikor (IFA) testi ya da bu örneklerde enzim immünoassay ile (EIA) *G. lamblia* antijenlerinin saptanması ile tanı konulur (51).

Amip AGE'leri: *Entamoeba histolytica*, insanda enteropatojen olan tek amiptir. Başlıca konağı insandır, ancak köpek ve maymunda da hastalık yapabilir. Kistler insandan insana direkt temas sonucu geçebileceği gibi, dışkı ile kirlenmiş gıda ve sularla da bulaşabilir. Trofozoid şekli dış koşullara dayanıklı değildir. Kişisel temizlik koşullarının bozulması ile bağlantılı olarak geçiş riski artar (52). Bulaşma fekal-oral yolla olur. Başlıca rezervuar insandır. Enfekte hastalar tedavi edilmezlerse ara ara, bazen seneler boyunca dışkıyla kist çıkarırlar. Bütün dünyada insanların yaklaşık %10'unu *E. histolytica* ile enfekte olduğu bildirilmiştir. Gelişmiş toplumlarda bu oran %5'tir (51). *E. histolytica* enfeksiyonuyla ilişkili klinik sendromlar arasında, invazif olmayıp asemptomatik olabilen bağırsak enfeksiyonu, intestinal amebiyaz, akut fulminan ya da nekrotizan kolit, ameboma ve karaciğer absesi sayılabilir. Çok küçük yaşlarda ortaya çıkan hastalık tablosu daha ağırdır. İntestinal amebiyazlı hastalarda 1-3 hafta boyunca giderek artan ishal, karın ağrısı ve tenesmusla birlikte makroskopik olarak kanlı dizanterik dışkılarına dönüşür. Kilo kaybı sıktır ve hastaların üçte birinde ateş olur. Semptomlar kronik olabilir ve enflamatuvar bağırsak hastalığının semptomlarını taklit edebilir. İntestinal enfeksiyon tanısı, dışkı örneğinde trofozoitler ya da kistlerin saptanmasına dayanır (53).

Cryptosporidium AGE'leri: Çocuklarda oldukça sık ishale neden olan bu parazit, daha çok süt çocuklarında ve immun yetersizliği olanlarda ağır ishal nedeni olurken, diğer çocuklarda çoğunlukla subklinik olarak seyreden bir enfeksiyona yol açar. Sık olarak hayvanlardan insanlara bulaşma söz konusudur. Direkt temasla ya da enfekte su ve besinlerle de bulaşabilir. İnce bağırsakta ookistlerden serbest kalan sporozoitler intestinal epitele girerek fırçamsı kenar fonksiyonunu bozarlar ve villus atrofisine, sonuçta da malabsorpsiyona neden olurlar. Sulu-sekretuar, kan ve lökosit içermeyen bir dışkı söz konusudur. Karın ağrısı, iştahsızlık ve kilo kaybı olabilir. İmmun yetersizliği ya da HIV enfeksiyonu olanlarda daha ağır ve uzun süreli bir gidiş görülür (20, 38, 54).

Viral AGE'ler

Viral AGE, çocukluk çağının en sık görülen hastalıklarındandır. Genellikle rutin ve kapsamlı viral kültür yapılamadığı yerlerde etiyolojinin belirlenemediği ishal vakalarının büyük bir kısmından sorumlu olduğu düşünülmektedir. En sık karşılaşılan komplikasyonu dehidratasyon, ateş ve buna bağlı hastaneye yatıştır. Akut viral gastroenteritler tüm yaş gruplarını etkiler, sporadik veya endemik olarak görülebilir ve etiyolojik ajanın belirlenemediği ishallerin büyük bir kısmından sorumludur. AGE, çocuklarda en sık görülen semptom, önde gelen hastalık ve ölüm nedenlerinden biri olarak görülmektedir (6, 7). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı AGE'lerinin büyük kısmından virüsler, az gelişmiş ülkelerde ise daha çok bakteriler sorumludur. AGE etkenlerinin saptanması hastalığın tedavisi ve prognozunun ön görülmesinde önemlidir. Son yıllarda, viral etkenler giderek artan oranda saptanabilmektedir (55). Viral etkenlerin saptanmasını sağlayan testlerin geliştirilmesiyle AGE etyolojisinde virüslerin önemi daha da anlaşılmıştır. AGE'ye yol açan pek çok sayıda virüs bulunduğu halde bulaşma şekli, oluşturdukları klinik formlar ve tedavi yaklaşımları açısından genelde birbirlerine benzer durumdadırlar (6, 7). Çocuklarda çok sayıda virüs bağırsak enfeksiyonu yapabildiği halde, en önemli ve en sık görülen viral AGE etkenleri rotavirüsler, adenovirüsler, calicivirüsler ve astrovirüslerdir. Bunlar arasında çocuklarda Rotavirüs (RV) en sık görülür. Burada tezin konusu olan RV AGE'lerinden geniş (bir sonraki bölümde), diğer viral AGE etkenlerinden daha kısaca aşağıda bahsedilecektir.

Enterik adenovirüs AGE'leri: Adenovirüsler çift zincirli, zarfsız DNA virüsleridir. İmmünolojik olarak farklı 51 serotipi ve 6 alt grubu (A-F) insanda hastalık yapabilir. Adenovirüsler üst solunum yolu enfeksiyonu sırasında ve sonrasında dışkıda bulunabilirler ancak sadece serotip 40 ve 41, daha nadir olarak da serotip 31 AGE'ye neden olur ve başlıca 4 yaş altındakileri etkiler. Başta 6 ay-2 yaş arasındaki çocuklar olmak üzere küçük çocuklarda gruplar halinde bakılan yuvalar, AGE bakımından daha yüksek risk taşır ve reenfeksiyon görülebilir (56, 57). Enterik adenovirüs (subgenus F; serotip 40, 41) en sık 0-3 yaş grubu çocuklarda akut ve uzamış ishal nedeni olarak

RV'den sonra ikinci sırada yer alır. Görülme sıklığı tüm ishallerin %5-15'dir. Hastalık 8-10 günlük inkübasyon süresinin sonunda ateş, ishal ve kusma ile başlar. Enfeksiyon yılın tüm aylarında görülebilir. Enterik Adenovirüs serotip 40'a bağlı ishalin süresi ortalama 8.6 gün, serotip 41'e bağlı ishal süresi ortalama 12.2 gündür. Komplikasyonları dehidratasyon, metabolik asidoz ve laktoz intoleransıdır (58, 59).

Norwalk ve Norwalk benzeri virüs AGE'leri: Bu tür virüsler, ilk kez ABD'de Norwalk kasabesindeki bir ilkokulda kusma ve ishalle giden bir salgın sırasında etken olarak saptanmıştır. Küçük, yuvarlak yapılı olan bu ve benzeri virüsler içme sularından, yüzme havuzlarından ve kabuklu deniz ürünlerinden bulaşmaktadır. Yaz kamplarında, ilkokullarda ve kreşlerde ishal salgınlarına neden olabilir. Daha çok 4 yaşından büyük çocuklarda ve erişkinlerde ishale yol açarlar. Bir-iki günlük kuluçka döneminden sonra kusmanın ön planda olduğu ve ishalin de eşlik ettiği gastrointestinal belirtiler 2 gün kadar sürer daha sonra kendi kendine iyileşir (6, 60).

Astrovirüs AGE'leri: İlk kez 1975 yılında tanımlanan astrovirüsler, 28 nanometre boyutunda ve isimlerini 5-6 köşeli yıldız benzer görünümünden alırlar ve sık AGE yaparlar. Pozitif uçlu, tek zincirli bir RNA virüsüdür. Aside ve alkole dirençlidir. İnsan astrovirüsleri en az 5 değişik serotipe sahiptirler. Hastalığa en sık serotip 1 astrovirüsleri sebep olur. Astrovirüs gastroenteritleri tüm yıl boyunca görülebilirse de kış ve ilkbahar aylarında daha sık görülür. Fekal oral yolla bulaşır ve en sık 1-3 yaş arası çocukları etkiler. Hastalığa en sık neden olanlar serotip 1 astrovirüslerdir. Bütün ülkelerde yaygın olarak bulunurlar (60, 61). Klinik olarak ishalin yanı sıra sistemik semptom ve bulgular da olabilir. Genellikle üç-dört günlük bir inkübasyon döneminden sonra ateş, baş ağrısı, halsizlik, bulantı, kusma görülebilir. Virüs sıklıkla fekal oral yolla bulaşır. İshal genellikle 2-3 gün sürer, ancak 7-14 gün kadar devam edebilir (61). Tanıda elektron mikroskobu, dışkıda immünolojik yöntemler kullanılabilir. Tedavide oral rehidratasyon sıvısı veya sistemik sıvı tedavisi desteğinde bulunulur. İmmün yetmezlikli hastalarda immünglobulin kullanılabilir (61).

Calicivirüs AGE'leri: Calicivirüsler 27-35 nanometre çapında, tek bir yapısal protein içeren RNA virüsleridir (58). Bu tür virüsler, ilk kez Amerika Birleşik Devletleri'nde Norwalk kasabası yakınlarındaki bir ilkokulda kusma ve ishale giden bir salgın sırasında etken olarak saptanmıştır (19, 20). Birbiriyle yakın ilişkili ancak varyant olan calicivirüsler ilk salgın bölgesine göre adlandırılırlar: Norwalk, Snow mountain, Montgomery County, Sapporo ve diğerleri (58). Bu grup içinde hastane yatışı gerektiren sporadik AGE'lerin başlıca sebebi Norwalk ve Sapovirüslerdir (62). Calicivirüslerin başlıca bulaşı fekal-oral yolla olur (27). İçme sularından, yüzme havuzlarından ve kabuklu deniz ürünlerinden de bulaşmaktadır (19, 20). Bu tür virüsler daha çok 4 yaşından büyük çocuklarda ve erişkinlerde ishale yol açmaktadır (19, 20, 27). Kuluçka süresi 12-48 saattir (27). Kusma, karın ağrısı ve ishalin de eşlik ettiği gastrointestinal bulgular 2 gün kadar sürer. Kusma daha ön plandadır (19,20). Yıl boyunca salgınlara yol açabilir (27).

Enterovirüs AGE'leri: Poliovirüs, coxackie virüs ve echovirüsleri kapsar. Enterovirüsler dışkıdan kolaylıkla izole edilebilmelerine karşın, ishal etkeni olarak nadiren ortaya çıkarlar. Daha çok asemptomatik enfeksiyon, ateşli hastalık, poliyomyelit, aseptik menenjit, herpanjina, el-ayak-ağız sendromu gibi çeşitli klinik tablolara neden olabilirler (60).

Parvovirüs AGE'leri: Enterovirüslerden daha küçük, DNA virüsleridir. İshalli vakaların dışkılarından izole edilen virüsler, insanda hastalık yapan parvovirüs serotipi olan B19 ile morfolojik ve genomik benzerlikler gösterir. Monoklonal antikor çalışmaları ile ishale neden olan virüsün parvovirüs B19'dan farklı olduğu ortaya konulmuştur. Parvovirüs ishalleri daha çok bazı yıllarda insidansı artan epidemiler veya besin zehirlenmeleri şeklindedir. İlk kez 1977 yılında, midye yenmesinden sonra ortaya çıkmıştır. Parvovirüs ishallerinin patogenezi tam olarak ispatlanamamıştır (60).

2. Besin zehirlenmeleri: Bir bakteri veya onun toksinleri bulaşmış bir besinin yenmesinden hemen sonra kusma ve ishal ortaya çıkarsa besin zehirlenmesinden söz edilebilir. Bu durum genellikle aynı yemeği yiyen birden fazla kişi benzer semptomları gösterir. Besin zehirlenmesine neden olan en

sık etkenler salmonella türleri, *Staphylococcus aureus* ve *Clostridium perfringens* (9, 18, 20).

3. Sistemik enfeksiyonlar: Çocuklara sistemik enfeksiyonlara akut ishal eşlik edebilir. Özellikle süt çocuklarındaki viral enfeksiyonlar GİS dahil birden fazla sistemi etkileyebilirler. Bakteriyel sepsis, solunum ve üriner sistem enfeksiyonlarına ishal eşlik edebilir (20).

4. Antibiyotiklere bağlı ishaller: Antimikrobiyal ilaçların kullanılması sırasında akut ishaller sıklıkla rastlanır. Bu genellikle ince bağırsak motilitesindeki veya kolon mikroflorasındaki değişikliklere bağlı olabileceği gibi, *Clostridium difficile* üremesine bağlı olarak ya da alerjik mekanizmaları harekete geçirerek ishal yapabilirler (19, 20). *C.difficile* tanısında duyarlılıkları farklı olan değişik klinik mikrobiyolojik metotlar kullanılır: mikroskopik incelemeler, kültür, sitotoksinite veya immunolojik metotlarla toksin A/B aranması veya moleküler metotlar bunlar arasındadır. Günlük tanıda en sık immünolojik metotlarla toksin A/B aranmaktadır.

5. Beslenme bozuklukları: Özellikle süt çocuklarında gerek nitelik ve gerekse nicelik olarak yapılan beslenme hataları ishale sonuçlanabilir. Çocuğun aşırı beslenmesi ya da yaşına uygun olmayan besinlerin verilmesi ishale yol açabilir.

Gastroenteritlerde Tedavi

Günümüzde AGE tedavisinde ilkeler, özel durumlar dışında

1- Gereksiz ilaç kullanılmaması,

2- Su ve tuz kayıplarının oral sıvı tedavisi ile karşılanması

3- Beslenmenin erken başlatılması olarak özetlenebilir (26).

4-Sadece gereken durumlarda antibiyotik verilmesi, uygun olmayan durumlarda antibiyotikten kaçınılması

1. İlaç Tedavisi: Akut ishal, vakaların büyük çoğunluğunda 2-7 gün içinde spontan iyileşme gösteren bir hastalıktır. İshalde temel tedavi, etyoloji dikkate alınmaksızın sıvı ve elektrolit kayıplarının yerine konmasıdır.

Antibiyotikler genellikle etkisiz ve gereksizdir. Ancak belirli durumlarda ve bazı enterik patojenlerle oluşan ishallerde antimikrobiyal tedavi endikasyonu vardır. Dışkılarda kan, müküs ve cerahat hücreleri varlığı veya ishalin 7 gün içerisinde düzelmemesi (uzayan ishal) durumlarında dışkı kültürleri ile etiyojoloji saptanmalı ve gerekiyorsa etkili antibiyotik verilmelidir (26).

2. Sıvı Tedavisi: Çok sayıda ve miktarca fazla sulu dışkılar akut dehidratasyona, tedavisiz bırakılırsa özellikle küçük çocuklarda ölüme yol açabilir. İshale bağlı dehidratasyonda sıvı tedavisi uygulanmasında ilkeler klasik bilgilerden farklı değildir ve tedavi;

- Rehidratasyon evresi (mevcut kayıpları yerine koymak- defisit tedavisi)

- İdame evresi (süregelen patolojik ve normal kayıpları karşılamak)

olarak düzenlenir. Özel durumlar dışında (sistemik enfeksiyon varlığı, aşırı karın gerginliği, vb.) hafif ve orta dehidratasyon gösteren ve ağızdan beslenmeyi tolere eden ishal vakalarının tümünde sıvının oral yola verilmesi öngörülmektedir (26).

3. Beslenme: İshal tedavisinin ana ilkelerinden birisi beslenmenin erken başlatılması ve anne sütü alan bebeklerde bu beslenmenin kesintisiz devam ettirilmesidir. Erken beslenme iyi bir nütrisyonel durumun devamını sağlamakta, böylece bağırsak epitelinin daha çabuk iyileşmesine katkıda bulunarak ishalin durmasını kolaylaştırmaktadır. Özellikle 6 aydan küçük bebeklerde ve malnütrisyonlu vakalarda AGE sonrası laktoz intoleransı gelişebilir. Yedi günde iyileşmeyen ishallerde, çocuğun aldığı formül süt veya inek sütü yerine laktozu azaltılmış veya laktozsuz formüller ya da soya fasulyesi proteini içeren bitkisel kaynaklı özel formüller verilebilir. Ondört günden uzun süren ishale laktoz intoleransı açısından inceleme yapılması gerekir. Kronik ishallerde tedavi etiyojolojiye yönelik olmalıdır (26).

Korunma: Anne sütü ile beslenme, ishal gelişmesini önleyen en iyi ve en etkili korunma yöntemidir. Anne sütü ile beslenen çocuğun enterik patojenlerle temas riski çok azdır. Ayrıca anne sütünün, bebeğin immünolojik yanıtını artırma ve pasif immünizasyon sağlama, bağırsağı koruyan ve uygun bağırsak florasının devamını sağlayan faktörler içerme gibi önemli koruyucu

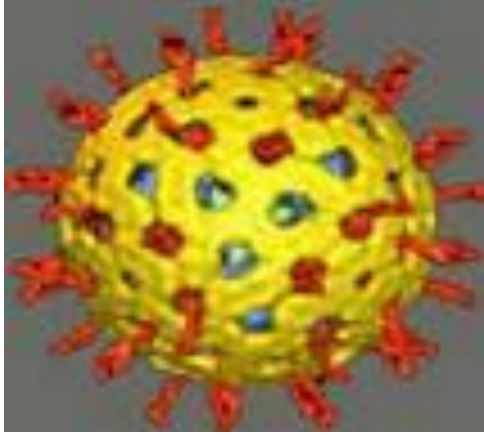
özellikleri vardır. Anne sütü ile beslenen bebeklerde genellikle ağır ishaller görülmez ve anne sütü almaya devam eden ishallerde ağır dehidratasyon gelişmesi nadirdir. Enfeksiyöz ishaller, fekal- oral yolla bulaşır. Bu zincirin kırılması çok önemlidir. Temiz içme ve kullanma suyunun kısıtlı oluşu, kanalizasyon sisteminin yetersizliği veya yokluğu bağırsak enfeksiyonlarını artıran faktörlerdir. Bununla birlikte hijyen kurallarına dikkat edilmesi ile enterik patojenlerin bulaşması engellenebilir. İçme sularının süt formüllerine ilave edilecek suların kaynatılması, biberon, tabak, bardak, tabak, kaşık gibi yiyecek kaplarının temiz yıkanması ve içlerinde süt ve yiyecek artıklarının kalmaması, çiğ yiyecek meyve ve sebzelerin iyi yıkanması, besinlerin açıkta bırakılmaması, sıcakta bekletilmemesi, sineklerden ve haşarattan korunması, dikkat edilmesi diğer koruyucu önlemlerdir. Bu önlemlerin ailelere öğretilmesi ile ishallerin sıklığının azalması sağlanabilir (26).

Rotavirüsler

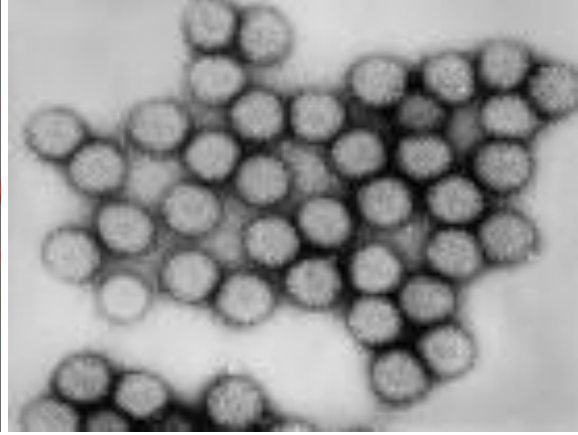
Rotavirüs ilk kez 1973 yılında Bishop ve ark. (63) tarafından ishallerde duodenal biyopsi ve dışkı örneklerinde gösterilmiş ve tekerleğe benzeyen yapısından dolayı "rotavirüs" (Latince rota: tekerlek) olarak adlandırılmıştır (Şekil-1 ve 2) (63). RV yapısı, reoviridae ailesinden 11 segmentli genomu olan çift sarmal RNA'sı olan yaklaşık 70 nanometre çaplı virüslardır. Rotavirüs insanları, evcil ve yabani memelileri ve kuşları enfekte edebilir. İnsan ve hayvan rotavirüslerinin en önemli bölümünü grup A rotavirüsleri oluşturur (64). Ancak hayvan rotavirüsleri genellikle insan rotavirüsleri için bir rezervuar oluşturmaz, ayrıca insanlara bulaştırmada da rolü yoktur.

Virüsün üç ana tabakası vardır (dış kapsit, iç kapsit ve çekirdek). Rotavirüsün dış kapsidinde yer alan 2 farklı protein (VP4 ve VP7) antijenik özellik taşırlar. Antikor yapımını uyarırlar. Serotip spesifik nötralizan antikorlar yoluyla serotip spesifik koruyucu immun yanıt oluştururlar (65-67). VP 1-2 ve 3 yapısal protein olarak viral çekirdeği oluşturur. VP 4 proteini 4 nolu gen

segmenti tarafından kodlanır. VP 4; virüs enfektivitesi için gerekli olan konak hücre proteininin proteaz olarak yıkıcı özelliği göstermesi nedeniyle P tipi protein veya antijen olarak adlandırılır (68, 69). VP 6 proteini iç kapsitte bulunur ve grup spesifik antijenik determinantları (majör subgrup antijenleri) belirler. VP 7 proteini farklı rotavirüslerde 7-8 veya 9. gen segmentleri tarafından kodlanır ve matür virüste glikolize haldedir. Bu nedenle G proteini olarak da bilinir (70). Yüzey proteinleri olan VP 4 ve VP 7 birbirlerinden bağımsız olarak farklı antijenik yapıları gösterir. Tarihsel olarak rotavirüs serotipleri esas olarak G tipi özelliklerine göre sınıflandırılmıştır. Çünkü deneysel hayvan çalışmalarında çalışılan nötralizan antikor yanıtları özellikle G antijeni kaynaklıdır (71) . RV'ün majör yüzey antijeni olan VP4 ve VP7 üç farklı serotip (fenotipik) ve genotipleri olabilir. VP4 proteinine göre 24 serotip 13 genotip tanımlanmıştır. Virüs tanımlanmasında, genotipler ek bir köşeli parantez ile gösterilir. 24 VP4 serotipinin sadece 7 kadarı insanlarda enfeksiyon yapar. VP 7 proteinine göre 15 serotip tanımlanmıştır ve bu serotiplerin hepsi genotip olarak uyumludur. Bu 15 serotipin en az 10 u insanlarda enfeksiyona yol açar. G1-4 dünyadaki G serotiplerinin %90'dan fazlasını oluşturur. P1a [8] ve P1b[4] en sık görülen patojenik P serotipleridir. Aynı virüste farklı G ve P kombinasyonları olabilir, G1P1a bütün dünyada en yaygın rotavirüs tipidir (65). Yapısal olmayan bir protein olan NSP4'ün bir enterotoksin olarak fonksiyon gördüğü gösterilmiştir (72). Diğer yapısal olmayan 4 protein (NSP1, NSP2, NSP3 ve NSP4) enfeksiyon sırasında oluşur. Rotavirüslerin yapısal ve yapısal olmayan proteinlerin yeri ve fonksiyonları Tablo-3'de gösterilmiştir.



Şekil-1: RV görünümü



Şekil-2: RV elektron mikroskop görünümü.

Tablo-3: Rotavirüslerin yapısal ve yapısal olmayan proteinlerin yerleri ve fonksiyonları.

Protein	Yeri ve Fonksiyonu
VP1	İç kor protein: RNA Polimeraz Aktivitesi
VP2	İç kor proteini: RNA'nın kapsitle kaplanması
VP3	İç kor proteini: Guanilat Transferaz, metiltransferaz aktivitesi
VP4	Dış kapsit proteini: Hücreye bağlanma, virulans, penetrasyon ve hemaglutinasyon
VP6	İç kapsit protein: Grup ve subgrup antijen
VP7	Dış kapsit protein: Yüzey glikoproteini, serotip spesifik nötralizan antijen
NSP1	Yapısal olmayan protein: İnterferon antagonisti
NSP2	Yapısal olmayan protein: Replikasyon ve paketlenme
NSP3	Yapısal olmayan protein: Translokasyon
NSP4	Yapısal olmayan protein: Viral enterotoksin
NSP5	Yapısal olmayan protein: fosoprotein
NSP6	Yapısal olmayan protein: Replikasyon?

RV genel sıklığı; RV'ler, bebek ve 5 yaş altı çocuklarda görülen ishallerin, özellikle hastane yatışlarına ve bebek ölümlerine neden olan ağır AGE'lerin en önde gelen nedenidir (8). Gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altındaki çocuklarda morbidite ve mortalitenin, gelişmiş ülkelerde de morbiditenin en önemli nedenidir. Gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altındaki çocukların yılda 3-9 ishal atağı geçirdiği bildirilmektedir. Buna karşın, gelişmiş ülkelerde de ufak çocuklarda yılda ortalama 2 ishal atağı görülebilmektedir (73). DSÖ raporunda, 2000-20004 yılları arasındaki verilere göre; dünya da 5 yaş altındaki çocukların ishal sebebiyle tahmini yıllık ölüm sayısı (1.566.000/yıl) dikkate alındığında her yıl rotavirüse bağlı ortalama 611.000 (454.000-705.000) ölüm olduğu bildirilmektedir (74). Bu ölümlerin büyük çoğunluğu (%82'si) gelişmekte olan ülkelerde görülmektedir. Ve bu çerçevede her gün yaklaşık 1.205 çocuğun rotavirüs sebebiyle hayatını kaybettiği bildirilmektedir (8, 74).

Başka bir kaynakta dünya da gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde 1986-2000 yılları arasında 5 yaş altında RV'a bağlı olarak her yıl, 111 milyon evde geçirilen ishal atağı, 25 milyonun hastaneye başvuruya neden olan ve 2 milyon hastaneye yatış gereken AGE'ye yol açtığı ve 5 yaşından küçük çocuklarda 352.000-592.000 (ortalama 440.000) ölüme neden olduğu tahmin edilmektedir. Başka bir bakış açısıyla, 5 yaşına kadar, hemen hemen bütün çocukların en az bir rotavirüs RVAGE atağı geçireceği ve bunların 5 te 1 inde hastane başvurusu gerekeceği, 65 te 1 inde hastaneye yatış gerekeceği ve yaklaşık 293 te 1 nin hayatını kaybedeceği az gelişmiş ülkelerde olabileceği öne sürülmüştür (8). Dünya bankasının kişi başı ulusal gelir düzeylerine göre sınıflandırdığı değişik ekonomik düzeydeki ülkelerde, beş yaş altı çocuklarda RVAGE'ye bağlı ölüm oranları gelir seviyesinin artması ile azalan bir eğilim göstermektedir. Bu oran az gelişmiş ülkelerde %21; gelişmekte olan ülkelerde %17; gelişmiş ülkelerde %9 ve çok gelişmiş ülkelerde %1 dolayındadır. Az gelişmiş ülkelerde genel ishalden dolayı görülen 2.1 milyon ölümün ortalama %85'i (N=1,805,000) 5 yaş altı çocuklarda görülmektedir (8, 74). Keza rotavirüs AGE bağlı ölümlerinin %80'den fazlası Güney Asya ve Afrika gibi az gelişmiş ülkelerde görülmektedir. Örnek olarak RV'e bağlı Asya

ülkelerinde yıllık ölüm sayıları yaklaşık olarak 230 000, Afrika ülkelerinde 183 000 iken, Latin Amerika ülkelerinde 15 000, Avrupa'da 9500, ABD ve Kanada'da toplam 100 000 görülmüştür. Bu RV AGE ne bağlı yıllık ölüm oranları Pakistan'da 26 000, Çin'de 34 500, Hindistan'da 100 000, Bangladeş'te 13 000, Malezya'da 140 000 dolayındadır (75).

RV patogenezi ve immunoloji: İnce bağırsakta üst villüs enterovirüsleri hem disakkaridlerin hidrolizi gibi sindirim işlevleri hem de glukoz ve aminoasit ko-transportu ile su ve elektrolitlerin taşınması gibi emilim işlevleri olan farklılaşmış hücrelerdir. Kript enterositleri fırçamsı kenarda hidrolitik enzimleri olmayan ve sıvı ve elektrolitlerin net sekresyonunu yapan farklılaşmamış hücrelerdir. Bu nedenle intestinal villusun seçici viral enfeksiyonu; bağırsakta sıvı emilimi ile atılımı arasındaki bir dengesizliğe ve özellikle laktoz olmak üzere bazı kompleks karbonhidratların emilememesine sebep olur. Çoğu kanıt birinci mekanizmanın viral ishale en önemli faktör olduğunu göstermektedir. RV'ün yapısal olmayan bir proteinin (NSP4) bir enterotoksin olarak işlev görebildiği öne sürülmüştür (58).

Doğal RV enfeksiyonu ince bağırsaklarda mukozal yüzeylerdeki matür villus epitel hücrelerini etkiler ve sadece bu hücrelerde replike olur. Replikasyon proksimalden distal ince bağırsağa doğru ilerler (65, 76, 77). RV villus kriptelerindeki immatur epitelyal hücrelerde veya peyer plaklarındaki M hücrelerinde replike olmaz (78). RV kan ve ince bağırsak dışı diğer organlarda enfeksiyon yapmaz. Deneysel fare çalışmalarında yenidoğan dönemiyle uyumlu küçük farelerde ince bağırsak epitel hücrelerinde RV spesifik bağlayıcı yüzey moleküllerinde azalma saptanmıştır. Ayrıca rotavirüsün VP 4 proteini yoluyla hedef hücrelere girişi tripsin elastaz veya pankreatik enzimler varlığında artar (79-81). RV NSP 4 proteini bir viral enterotoksin olarak gastrointestinal sistemde artmış sekresyona katkıda bulunur. Değişik çalışmalarda beslenme bozukluğu veya birlikte giden bakteriyel enfeksiyonlar RVAGE'nin ağırlığını arttırabilir (78, 82). RV doğal enfeksiyonuna karşı bağışıklık tam değildir. Reenfeksiyonlar olabilir. İlk enfeksiyondan sonra gelişen diğer enfeksiyonlar daha hafif seyredir (81, 83). Korunmada bağırsak mukozal yüzeylerinde virüs spesifik IgA gelişimi

önemlidir. Ayrıca serum veya dışkıda virüs spesifik IgA gelişebilir. Serum IgA düzeyleri intestinal mukozal Ig A düzeyleri ile koreledir (84, 85). Mukozal düzeylerdeki IgA (sIgA) genellikle kısa sürelidir. Semptomatik enfeksiyondan sonra bir yıl içerisinde saptanamaz düzeylere iner (86). RV'ün bir serotipine karşı doğal enfeksiyon ve doğal veya aşıyla sağlanan korunma farklı tiplere karşı da çapraz korunma sağlayabilir (Heterotipik korunma) (87, 88). Heterotipik korunma iç kapsit proteinlerine karşı antikor gelişimi (89), RV spesifik sitotoksik T hücre reaksiyonları veya hafıza T hücreleri tarafından oluşturulan antiviral sitokinler yoluyla olabilir (90). Ayrıca her iki dış kapsit proteinleri olan VP 4 (P tipi) ve VP 7 (G tipi) hem serotip spesifik hem de çapraz reaktif antikolar içeren antijenik determinantlar içerebilir (65).

RV epidemiyoloji: RV ishalleri, tüm dünyanın, gerek gelişmiş ve gerekse gelişmekte olan ülkelerin sorunudur. Epidemiyolojisi bazı farklılıklar göstermesine rağmen, RV ishalleri gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde benzer sıklıkta görülür. Gelişmekte olan ülkelerde mortaliteye neden olurken, gelişmiş ülkelerde morbiditeye, hastane yatışlarına ve ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Dehidratasyon tedavisi ve tıbbi bakıma ulaşmakta zorluk çeken gelişmekte olan ülkelerde RVAGE günümüzde bile önemli bir mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Gelişmekte olan ülkelere RVAGE ile malnutrisyon arasında kısır bir döngü vardır. Malnütrisyon RVAGE'nin morbiditesini artırırken, RVAGE'de malnutrisyon ile sonuçlanmaktadır (11). RV kuzey yarımkürede genellikle kış aylarında daha sık görülür. Tropikal bölgelerde tüm bir yıl boyunca enfeksiyon yapabilir. Gelişmekte olan ülkelere ilk enfeksiyon ortalama yaşı gelişmiş ülkelere olandan (2-3 yıl) daha önce görülür. Gelişmiş ülkelere RVAGE olan bir çocukta genellikle bir RV tipi görülür. Gelişmekte olan ülkelere çocukların %30'unda iki veya daha fazla virüs aynı anda bulunabilir. RVAGE özellikle 3-24 aylık çocuklarda daha ağır seyretmeye meyillidir. Tekrarlayan enfeksiyonlar olabilir. İlk birkaç enfeksiyondan sonra tekrarlayan enfeksiyonlar daha hafif olmaya meyleder. Maternal antikorların özellikle yenidoğan ve üç ayın altındaki bebeklerde koruyucu etkisi vardır. İlk üç ay içindeki enfeksiyonlar genellikle asemptomatiktir. Üç aydan sonraki enfeksiyonlar genellikle hafif veya ciddi

gastroenterit şeklindedir. Daha sonraki enfeksiyonlar daha hafif AGE veya asemptomatik enfeksiyon şeklinde olabilir (81, 83, 91). Ancak bu çocuklar da hastalığı bulaştırıcı özellik gösterir. RVAGE olan çocuklarda dışkıda bol miktarda virüs bulunur. Enfeksiyon için az sayıda virüs yeterli olabilir. Bu nedenle virüs kişiden kişiye temas veya hava yoluyla da bulaşabilir. RVAGE'i olan çocuklarda bağırsaklarda viral çoğalma iki hafta kadar sürer. İmmun yetmezliği olanlarda aylarca dışkıda virüs salınabilir. Asemptomatik enfeksiyonu olan kişiler hastalığın yayılmasında önemli rol üstlenebilir. Virüs ellerde birkaç gün canlı kalabilir. Kuru ve kuru yüzeylerde, düşük nemli ortamlarda 1-10 gün canlı kalabilir (92-95). Ancak esas bulaş şekli fekal-oral yol ve uygunsuz hijyenik şartlara bağlı olarak gelişir. Enfekte çocukların bakıcıları ve aynı evde oturan erişkin kişiler %20 oranında semptomatik hastalığa yakalanabilir (96). İnsanlar insan rotavirüsleri için tek kaynaktır. Hayvanlardan insanlara bulaş söz konusu değildir. Ancak doğada değişik virüsler bir arada bulunabilir ve aralarında genetik alışveriş (reassortment) olabilir (97, 98). Aslında çoğu RV enfeksiyonları evde doktora gitmeden geçirilecek kadar hafiftir. Evde geçirilen enfeksiyonların ortalama yaklaşık %15-20'si doktora gidişi, %1.5-2'si ise hastaneye yatışı gerektirir (99). RVAGE çocuklarda tüm AGE'ler arasında, özellikle hastaneye yatırılan olgularda en önemli etkidir. RV 5 yaş altı çocuklarda diğer nedenlere bağlı hastaneye yatan AGE'lerden üç kez daha fazla görülür (100). Gelişmiş ülkelerde RVAGE sıklığında gelişmiş hijyen koşullarına rağmen son 20 yıldır ciddi bir azalma saptanmamıştır (101, 102). Avrupa birliği ülkelerinde her yıl 5 yaşından küçük 23,6 milyon çocukta, 3,6 milyon RVAGE atağı olduğu tahmin edilmektedir (11).

Tüm RVAGE'lerinin (evde geçirilenler dahil) dünyanın değişik ülkelerine göre 1/293-54.000'i ölümle sonuçlanır. Ancak bunların çok önemli bir kısmı gelişmekte olan ülkelere aittir (99). Dünyada 140 milyon RVAGE'nin yaklaşık olarak %93'ü 5 yaş altı çocuklarda gelişir, yılda 440 bin RVAGE'ye bağlı ölümün %82'si gelişmekte olan ülkelere rastlanır (8, 92). Beş yaş altı çocuklarda yatan olgularda mortalite hızı bazı Avrupa ülkelerinde 1.1-2,5/1000 arasında değişir (99).

Türkiye’de ishali hastalıklarla mücadele programı ve ağızdan sıvı tedavisinin yaygınlaşması ile son yıllarda ishal ölümleri önemli derecede azalmıştır. Ancak günümüzde bile hala ishalden veya ishal sonucu oluşan komplikasyonlardan dolayı çocuk ölümleri olmaktadır. 2003 ulusal hastalık yükü ve maliyet etkililik çalışması sonuçlarına göre, ülkemizde 0-14 yaş grubu çocuk ölümlerinin %8,4’ünden ishal sorumludur (103).

Yapılan antikor çalışmalarında bütün çocukların 3-5 yaşına kadar rotavirüsle karşılaştıkları ve antikor oluşturdıkları görülmüştür. Çoğu RVAGE ilk üç yıl içinde görülür (96). Avrupa’da bazı prospektif çalışmalarda değişik ülkelerde (Almanya, Avusturya, İsviçre, Hollanda, Finlandiya) 2 yaş altındaki çocukların her yıl ortalama yaklaşık %4’ünün RVAGE nedeniyle doktora başvurduğu gösterilmiştir. Bu oran Almanya’da %4, Avusturya’da % 0.8, İsviçre’de %1.4, Hollanda’da %0.5, Finlandiya’da %2.8’dir (11, 100, 101, 104, 105). Avrupa’da 5 yaş altı çocuklarda ayaktan hastaneye başvuran AGE olgularının %4-20’sinden, hastaneye yatırılan AGE olgularının %20-50’sinden RV’ün sorumlu olduğu bulunmuştur (9, 11, 106). Türkiye’de yapılan çalışmalarda ayaktan AGE’li çocuklarda rotavirüs pozitifliği %16.6-36.8 arasında yatan AGE’li olgularda ise %58.9’a varan yatış oranları bildirilmiştir (12-14, 107). Türkiye’de ayaktan ve yatan olgularda sistematik çalışmaya rastlanılamamıştır.

RV viral hastane kökenli AGE’lerde de önemli bir etkidir. Genelde viral hastane kökenli enfeksiyonlar tüm hastane enfeksiyonlarının %23-34’ünü oluşturur. Virüsler tüm pediatrik hastane kökenli AGE’lerin %91-94’ünü oluşturur ve RV bunlar arasında en önemli tek ajandır (Olguların %31-87’si) (92). Gelişmiş ülkelerde RVAGE’leri hastane kökenli AGE’lerin %40 veya daha fazlasını oluşturabilir (Polonya, Avusturya, Fransa) ve hastanede atak hızı %11-15 arasında değişebilir (108-110). Çok küçük bebekler de (4 ayın altında) beklenenin aksine; kış mevsiminde yoğunlaşma genellikle saptanmaz, bu bebeklerde hastane kökenli AGE’leri bütün yıl boyunca görülür. Hastane kökenli RVAGE tüm hastaneye yatışların %0.3-27.7’sinde saptanmıştır (108, 109) Hastane kökenli RVAGE için risk faktörleri; hastanede yatış süresinin uzaması, küçük yaş, yetersiz eğitilmiş sağlık

personeli, yetersiz hijyen önlemleri, tek kullanımlık malzemelerin kullanılmaması, kalabalık hastane odaları (anne ve yakınlarının sık ziyareti), prematüre, düşük doğum ağırlığı, malnütrisyon, immün yetmezlik ve diğer hastalıkların mevcudiyeti sayılabilir. Fransa ve İtalya'da yapılmış 2 çalışmada RVAGE'lerin yaklaşık %15'inin düzeliş taburcu olduktan sonra tekrar semptomatik bulgu gösterdiği ve doktora başvurduğu saptanmıştır (108, 109). Almanya'da doktora RVAGE nedeniyle başvuran çocukların ortalama %12'si hastalıkları süresince ortalama dört defa daha doktora tekrar görünmüştür. Bu oran Avusturya ve İsviçre'de yaklaşık %2 olarak saptanmıştır (104). Hastane kökenli RVAGE'den korunmada el yıkama en etkin yöntemdir. Alkol kökenli el solüsyonları (%60-70 etanol, izopropanol) eldeki canlı virüsü azaltmada çok etkilidir (111, 112). Amerika'daki çocuk hastanelerinde ciddi el yıkama programı, hastane kökenli RVAGE'yi 5.9/100.000 hastaneye yatış oranından 2.2/1000 hastaneye yatışa düşürmüştür (113).

Klinik Bulgular: RV tipik olarak ani başlangıçlı ateş, kusma ve ardından sulu ishal ile karakterizedir. Çoğu enfeksiyonlar hafif seyirlidir. Ancak rotavirüsle enfekte olan çocukların ortalama 1/7'sinde doktora gitmeyi gerektirecek kadar klinik bulgularındandır. Enfekte çocukların ortalama %2'si hastane yatışı gerektirecek şekilde dehidratasyon ve sıvı elektrolit bozuklukları gösterir. Hastaneye yatan çocuklar genellikle komplikasyon çıkmadığı takdirde birkaç gün içinde taburcu edilir. Bu çocuklarda kusma genellikle 2-3 gün, ishal 4-5 gün devam eder (65). RVAGE ilk 1-2 gün (gastrointestinal semptomlarının başlamasından önceki süre) ateş tek bulgu olabilir ve hasta yanlış bir şekilde ciddi bakteriyel enfeksiyon olarak kabul edilebilir. Bu nedenle şüphelenilen olgularda dışkıda antijen testi yapılması özellikle RV mevsimine denk düşen zamanlarda uygundur. Hastane kökenli RVAGE genellikle hastaneye yatışın 2-6.günleri arasında gelişir (104). Tipik semptomlar, ateş, kusma ve ishaldir. Enfektif doz çok küçüktür. RV enfekte bebeklerin dışkılarında yüksek oranda bulunur (93-95).

Tanı: RV enfeksiyonlarında klinik bulgular non-spesifik olup bakteriyel genel viral veya epidemiyolojik veri eşliğinde RVAGE'yi düşündürülebilir. Genel

olarak ateş ve kusma ile başlayan bol sulu, mukus ve kan içermeyen dışkı, dışkıda lökosit ve kan saptanmayan AGE tablosu rotavirüs için tipiktir. Ancak kesin tanı için spesifik etkenin gösterilmesi gerekir. Viral kültür araştırma amaçları dışında kültürde üretilmesinin güçlüğü nedeniyle pratik uygulamada yapılmaz. Spesifik tanıda elektron mikroskopu altın standart olarak kabul edilmiştir. Elektron mikroskopisinde tekerlek benzeri viral partiküllerin görülmesi tipiktir ve tanı koydurur. Ancak çok az yerde bakılabilir. Pratikte ELISA (daha hassas) veya lateks aglütinasyon (daha az hassas) yöntemleriyle dışkıda RV antijenlerinin saptanması sık olarak kullanılmaktadır. Özellikle taze dışkı örneğinde, RV'ün grup A antijenine bakan bu yöntemlerin özgüllüğü yüksektir. Ancak bu testler yenidoğanlarda ve intestinal hastalığı olanlarda yanlış pozitiflik verebilir. RV tanısında ayrıca poliakrilamit jel elektroforezi (PAGE) yöntemi de kullanılabilir (43, 105). RV'ün değişik serotiplerinin tayini revers transkriptaz, PCR yöntemi ile yapılabilir. RV'ün dışkıda saptanması tedaviden etkilenmez, tedavi alan olgularda da dışkıda saptanabilir. Mikrobiyolojik açıdan virüs antijenini tanımlayıcı, hızlı ve güvenilir testlerin birincil taramalarda daha yaygın kullanımı, alınacak önlemler ve tedaviyi yönlendirmek açısından çok önemlidir (114).

Tedavi: RV enfeksiyonları için spesifik bir ilaç tedavisi yoktur. AGE'ye ikincil komplikasyon ve destek tedavisi (sıvı elektrolit, diyet gibi) önemlidir.

RV, 5 yaş altı çocuklarda aşı ile korunabilir hastalık ölümleri arasında, pnömokoklardan sonra ikinci sırayı almaktadır (10). Bu önemli hastalık yükü nedeniyle RVAGE'den korunma önem kazanır. AGE'den korunmada, anne sütü, el yıkama, oyuncakların dezenfeksiyonu gibi önlemlerin yeri yadsınamaz. Ancak, bakteriyel AGE'lerden korunmada önemli olan kişisel ve toplumsal hijyen kuralları, RV enfeksiyonlarının önlenmesinde çok etkili olmamaktadır. RV'in neden olduğu AGE'ler, hijyen koşullarından bağımsız olarak, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde benzer sıklıkta görülür. Bu nedenle demokratik virüs olarak da tanımlanan RVAGE'nin ve neden olduğu morbidite ve mortalitenin önlenmesinde tek yöntem RV aşılması olarak görülmektedir (81, 91). Aşılama için umut, doğal olarak geçirilen RVAGE'lerin incelendiği çalışmalarda, ilk RVAGE ile birlikte gelişen immün cevabın, daha

sonraki RVAGE'nin ağır geçirilmesini önlediğinin gösterilmesi ile ortaya çıkmıştır (81). RV'ün insanlarda patojen olduğu ilk kez 1973 yılında Avustralya'lı bir mikrobiyolog olan Ruth Bishop tarafından AGE'li bir çocuğun duodenal aspiratında elektron mikroskopisi ile gösterilmiştir (63). Bishop'un RV'ü tanımlamasından 5 yıl sonra ilk aşı çalışmaları başlamıştır.

Genellikle, ilk RV enfeksiyonu, yaşamın ilk 4-36 aylık periyodunda görülür ve ishal, kusma ve dehidratasyon ile ağır bir klinik seyir gösterir. Sıklıkla çocuklar, çok daha hafif geçirilen ikinci ve/veya daha az olasılıkla üçüncü RV enfeksiyonlarından sonra koruyucu immünite geliştirmiş olurlar (81). Dolayısıyla, ilk doğal RV enfeksiyonu, sonraki enfeksiyonların sıklığını ve şiddetini anlamlı olarak azaltır. Bu bilgilerin ışığında RV aşısı çalışmaları başlamış ve doğal RV enfeksiyonuna benzer immünite oluşturarak, orta/ciddi enfeksiyonlardan korunma, RVAGE'ye bağlı hastane yatışları ve nadir olmakla birlikte ortaya çıkan ölümleri önlemesi ve ayrıca aşılama rağmen gelişebilecek RV enfeksiyonları ile gelişen klinik tabloların süre ve klinik tablonun ağırlığının ve ekonomik kaybın azaltılması amaçlanmıştır (115). RV aşısı araştırmaları 1970'li yılların ortalarında başlamıştır. İnsan RV'nin hücre kültüründe üretilmesinin güçlüğü nedeniyle, aşı çalışmalarında değişik hayvan RV'de (sığır ve maymun gibi) atenüe edilerek ve insan virüsleriyle genetik değişim sağlanarak (reassortman) kullanılmıştır. RV doğal ve aşırıya bağlı enfeksiyonları sonrası bağırsak mukozasında oluşan IgA ve IgG tipi antikorlarla sağlanan koruyuculuk uzun süre devam edebilir ve reenfeksiyon sırasında anemnestik bir cevap olarak, hızlı bir antikor artışı oluşarak yeni gelişen enfeksiyonun daha hafif seyirli veya subklinik seyretmesini sağlar. RV aşısı canlı zayıflatılmış insan veya reassortman virüs aşısıdır. Doğal enfeksiyonda olduğu gibi aşılama sonrası kişilerde de reenfeksiyonları önlemeyebilir ama daha hafif geçirilmesini sağlar ve ağır RVAGE'den koruyucudur. Rutin RV aşılama programı uygulanan ülkelerde RV hastalık yükünün azaldığı gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde rutin RV aşılması, 5 yaş altı çocuklarda bir yılda 255 000 hekim başvurusunu, 137 000 acil servis başvurusunu, 44 000 hastane yatışını ve 113 ölümü önlemiştir. Aşılamanın çocuk başına 66 \$, aşı dozu başına 22 \$ kazanç sağlayacağı tahmin

edilmektedir (116). Avrupa'da yapılan çalışmalarda da RV aşılmasının maliyet etkin bir uygulama olduğu ve RVAGE'nin tıbbi ve ekonomik yükünü azaltacağı bildirilmiştir. (117). RV aşılı ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Aşağıda bu güne kadar uygulamaya giren 3 aşidan kısaca bahsedilecektir.

İnsan-Maymun Rotavirüs Reassortant Aşısı (Rotashield, Wyeth); Maymun tip 3 virüsü ve insan için en sık görülen serotipler olan G1, 2 ve 4 ü içeren canlı tetravalan aşıdır (118, 119). Aşı ABD'de 1998 yılında onay almıştır, oral olarak 2. 4. ve 6. aylarda olmak üzere 3 doz uygulanır. ABD de toplam 600.000 bebeğe 1.2 milyon doz aşı uygulamasından sonra 15 olguda invajinasyon gelişmesi nedeniyle bir yıl kadar sonra (Ekim 1999) ruhsatı devam etmesine rağmen *kullanımdan çekilmiştir ve halen rutin uygulanmamaktadır* (120, 121). Bu aşıda invajinasyon gelişen olguların %80'ni ilk aşı dozunu 3. aydan sonra almış oldukları saptanmıştır. Bu nedenle şu anda kullanılan yeni RV aşılamlarında ilk dozun 3. aydan önce yapılması tavsiye edilmektedir (122, 123).

İnsan-Sığır Atenüe Rotavirüs WC3 Reassortant Aşı (RotaTeq, Merck); İnsan serotip G1-G4 içeren RV ile sığır RV WC3 suşunun reassortantmanıyla geliştirilmiştir. 5 değerlidir. Aşı ABD, Finlandiya'da çoğunlukla olmak üzere 11 ülkede 70 000'den fazla çocuğa uygulanmış ve herhangi bir RVAGE'ye karşı %67, ciddi RVAGE'ye karşı yaklaşık %100 etkili olduğu bulunmuştur (87, 124). Aşı sonrası aşı grubunda gelişen invajinasyon olguları, plasebo grubundan farklı bulunmamıştır (125). Şu anda dünyada ve ülkemizde piyasada 2 ml, oral, tek kullanımlık preparat şeklinde bulunmaktadır

İnsan Atenüe Rotavirüs Aşısı (Rotarix, Glaxo Smithkline Welcome); İnsan kaynaklı serotip G1 içeren 89-12 suşundan maymun böbrek hücre kültüründe 33 kez pasajlanarak atenüe edilmiş olan ve RIX4414 kod adlı rotavirüsü içerir. Tek serotip içermesine rağmen diğer serotiplere karşı da çapraz korunma sağlar. Faz 3 çalışmalarda Avrupa, Latin Amerika ve Asya'da 60 000'den fazla çocukta aşının etkinliği değerlendirilmiştir. Aşı oral olarak; 1ml/doz, 1-2 ay arayla toplam 2 doz olarak uygulanmaktadır. Aşılardan bebeklerin %80'den fazlasında rotavirüs spesifik IgA antikorları saptanmış olup aşı ile ilgili ciddi yan etki görülmemiş, güvenilir ve immünojenik olduğu

sonucuna varılmıştır (126). Finlandiya'da 405 bebeğe 2 doz aşı uygulandığında aşının RVAGE'ye karşı etkinliği %73, ciddi RVAGE'ye karşı etkinliği %90 olarak bulunmuştur (127). Aşı sonrası plasebo ile benzer oranda invajinasyon görölmüştür (125). Aşı ilk olarak Meksika, Dominik Cumhuriyeti ve Kuveyt'te onay almıştır (128). Daha sonra birçok ölkede onam almıştır. A.B.D de Şubat 2006 da onam almıştır. Dünyada ve ölkemizde halen mevcut olan; 1ml oral tek kullanımlık bir aşıdır. Şu anda uygulanmakta olan bu 2 aşının özellikleri Tablo-4 te gösterilmiştir.

Tablo-4: Yeni rotavirüs aşıları.

	Rota Teq (PRV)	Rotarix (HRV)
Kaynak	Sığır/İnsan reassortant	İnsan zayıflatılmış suş
İçeriği	5 bileşimli (WC-3 sığır/insan G1-G4 tip ve WC-3/insan P tip reassortantı)	Tek bileşenli (insan serotip G1)
Doz sayısı	3 doz	2 doz
İnvajinasyon	70.301 bebekte yapılan çalışmada ilişki saptanmadı	63.325 bebekte yapılan çalışmada ilişki saptanmadı
Ağır rotavirüs ishaline karşı koruyuculuk	%98	%85
Avantajları	Güvenilir, immunojenitesi geniş,bağırsakta replikasyonu sınırlı	Güvenilir, tek virüs suşu olması, 2 doz uygulanması
Dezavantajları	Kompleks aşı, 3 doz uygulama	P1 dışı serotiplere karşı düşük etkinlik
Maliyet TL	114 TL/ 1 aşı 342TL/ 3 aşı 163,7 €/ 3 aşı 235.7 \$/ 3 aşı	142,3 TL/ 1 aşı 284,6TL/ 2 aşı 136.3 €/ 2 aşı 196.1 \$/ 2 aşı

*15 Ocak 2010 T.C Merkez Bankası efektif alış döviz kuruna göre hesaplanmıştır (1 \$= 1.451 TL, 1 €= 2.088 TL).

Rotavirüs aşısı için pratik uygulamalar (129):

Aşının ilk dozu 6 haftalıktan sonra verilir, ilk dozu olarak 12 haftanın üzerinde güvenlik açısından yeterli veri olmadığı için verilmez. Ancak bebek yanlılıkla 13 hafta veya daha büyükken aşılanmışsa tüm aşı serisi yine de tamamlanır. Aşının (RotaTeq), yine yeterli veri olmadığı için 32 haftadan büyük bebeklere uygulanmaması önerilir. Doğal enfeksiyonun kısmi immünite sağladığı bilinmediğinden RVAGE geçiren bebeğe de aşı başlanmalıdır.

Anne sütü aşının etkinliğini azaltmamaktadır. Diğer aşılarda olduğu gibi, aşı hafif hastalıkta ve yüksek olmayan ateş durumunda uygulanabilir. Rotavirüs aşısı DBT, DaBT, Hib, hepatit B, IPV ve konjuge pnömokok aşısı ile beraber uygulanabilir. Çocuk aşığı tükürür ya da kusarsa aşı tekrar verilmez, ancak bu konuda yeterli çalışma yoktur. Bu öneriler yeni bilgiler ışığında tekrar değerlendirilebilir. Bebek tavsiye edilen diğer dozları önerilen zaman aralıklarında alır. RV aşısı aşının herhangi bir kısmına aşırı duyarlı olan veya daha evvel bu tip reaksiyon geçiren bebeklere aşı uygulanmaz. Rotavirüs aşısının immünyetmezlikli çocuğa uygulanmasına yarar ve zarar analizi yapılarak karar verilmelidir. Konjenital immün yetmezlik hastalarında ve kemik iliği transplantasyonu veya solid organ transplantasyonu olanlarda ciddi, uzamış, hatta fatal RVAGE görülebilir. Bu grup hastalarda etkinlik ve güvenilirlik çalışması yapılmamıştır. Aynı uyarılar immünsüpresif tedavi alanlar, lösemi, lenfoma ve HIV (+) olgular içinde geçerlidir. Kan veya kan ürünleri transfüzyonu yapılan, immünglobülin preparatı verilmiş bebeklere aşı 42 gün sonra yapılır. Eğer çocuk bu süre zarfında 13 haftalıktan büyük olacaksa bu süre kısa tutulabilir. Orta ve ağır ishelli çocuklara rotavirüs aşısı uygulanamaz, bu olgulara iyileşince aşı uygulanır. Hafif ishal olgularında, özellikle bebek ilk aşı için 12 haftayı geçecekse aşı uygulanabilir. Orta ve ağır hastalık geçiren çocuklara iyileşir iyileşmez aşı uygulanır. Bu öneri hastalığın bulgularının aşısının istenmeyen etkileri sanılmasını önler. Altta kronik gastrointestinal hastalığı, konjenital malabsorpsiyon sendromları, Hirschprung hastalığı, kısa bağırsak sendromu veya nedeni bilinmeyen kusma gibi durumlar olan bebeklerde aşının olası risk ve yararları göz önünde tutulur. Daha önceden varolan gastrointestinal hastalık için

immünesüpresif tedavi gören olgular dışında bu çocukların aşından yarar görebileceği düşünülmektedir. Bu konuda çalışma henüz yoktur. Daha evvel invajinasyon geçirmiş olan olgulara, bu aşların çok geniş serilerde invajinasyon ile bir ilişkisi olmadığı gösterildiği halde, çalışmalar invajinasyon riskinin arttığını gösterdiği için verilmez.

Özel durumlarda aşılama: Preterm Bebekler (37 haftadan önce doğanlar); Prematür bebeklerinin hayatlarının ilk yılında viral AGE sebebi ile hastaneye yatmasının göreceli olarak daha fazla olabileceği kısıtlı sayıda çalışmalar ile gösterilmiştir. Şimdiye dek az sayıda bebekle çalışma yapılmasına karşın çalışmalar preterm bebeğin aşıya yanıtının term bebekle aynı olduğunu göstermiştir. Çok düşük doğum tartılı bebekte maternal antikor konsantrasyonu düşük olacağından bu bebeklerde aşıya karşı reaksiyon beklenebilir. Prematür bebek en az 6 haftalıktan sonra aşılanabilir, Klinik olarak stabil olmalıdır, İlk doz hastaneden çıkış anında veya çıkıştan sonra verilebilir. Prematür bebeklerin aşılanmalarının yararı aşının teorik risklerden fazla olduğu için aşılanmaları önerilebilir. İmmünyetmezliği veya şüphesi olan ya da bağışıklık bozukluğu olan bireylerle yaşayan bebeklere rotavirüs aşısı yapılabilir. Çoğu uzmanlar ufak çocukların aşılanmasının evde immünyetmezliği olan bireyi korumasına etkilerinin, o kişiye aşı virüsünün çok az miktarda bulaşması ve teorik olarak istenmeyen etki görülmesinden daha fazla olduğu ileri sürmektedir. Virüs bulaşını önlemek için ilk doz aşından bir hafta sonrasına kadar dikkatli el yıkamanın yararlı olabileceği öne sürülmektedir. Gebe kadınlara aynı evde yaşayan bebek aşılanabilir. Doğurganlık yaşında olan kadınların çoğunda RV'e karşı oluşmuş bir immünite vardır. Olası temasta bu sebepten dolayı hastalık riski çok düşüktür. Yakında aşılanmış bir çocuk herhangi bir sebeple hastaneye yatarsa aşı virüsünün yayılımını önlemek için standart önlemler dışında herhangi bir özel önlem alınmaz. Halen ABD'de 2 aşı lisanslıdır. (Rotateq ve Rotarix) ACIP her iki aşı arasında seçim yapmamaktadır. Pentavalan aşı (RV5) oral yolla 3 dozda 2., 4.ve 6. ayda uygulanır. Monovalan aşı (RV1) ise 2 dozda 2. ve 4. ayda uygulanır. İlk doz 6 haftalıkken verilir. İlk dozun en geç verilme zamanı 14 haftalık + 6 gündür. Aşı 15 haftalıktan daha büyük bebeğe

başlanmamalıdır. İki aşı arası süre 4 haftadır. Tüm dozlar en geç 8 ayda (32 hafta/yaklaşık 244 gün) bitirilmelidir (ACIP 1 Temmuz 2009). Aşılama hangi marka aşı ile aşılama başlanmışsa mümkünse aynı marka ile aşılama devam edilmelidir. Aynı marka (RV5 veya RV1) aşı o an için bulunamıyorsa eldeki aşı ile aşılama devam edilmelidir. Aşılama tek bir doz RV5 kullanılmış ya da hangi aşı ile aşı yapıldığı bilinmiyorsa 3 doz aşı uygulanmalıdır. Türkiye’de Rotarix (Glaxo Smith Kline) ve Rotateq (Merck) olmak üzere 2 oral canlı virüs aşısı mevcuttur. Üç doz uygulanan Rotateq ile herhangi şiddetteki bir RVAGE’de %74 azalma sağlarken, ağır AGE’lerin önlenmesinde %98 oranında etkili olmuştur. Ayrıca muayenelerde %86, acil servise başvuruda %94 ve hastaneye yatış oranlarında %96 azalma sağlamıştır (130). Benzer şekilde Rotarix, uygulanan bebekte ilk RV mevsiminde herhangi şiddetteki bir RVAGE’de %79 azalma sağlarken, ağır AGE’leri %96 oranında önlemiş ve koruyucu, etkinlik iki RV mevsimi devam etmiştir. Gene, rotarix RVAGE sebebiyle hastaneye yatışları %100 azaltmış, muayene başvurularını ilk RV mevsiminde %92 oranında, hastaneye yatışları iki RV mevsimi boyunca %96 oranında azaltmıştır (131).

RV aşıları halen sağlık Ocaklarında ücretsiz uygulanan *Ulusal Aşı Takviminde* yer almamaktadır. Ancak Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği tarafından geliştirilen *Genişletilmiş Aşı Takvimi* çerçevesinde önerilmektedir (Tablo-5 ve 6) (132).

Prospektif ve çok merkezli olan bu çalışmada, Türkiye’de Bursa il merkezinde ayaktan ve yatan RVAGE’lerinin, insidansı, epidemiyolojik, demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri ve maliyet analizlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Tablo-5: Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği *genişletilmiş aşı takvimi*, 2009.

	Doğum	1.ay	2.ay	3ay	4.ay	6.ay	12.ay	15.ay	18.ay	24.ay	30.ay	4-6 yaş (İÖÖ-1. sınıf)	İÖÖ-8. sınıf
Hepatit B	I	II				III							
BCG			I										
DaBT-İPV- Hib			I		II	III			IV (R)			DaBT (R) (veya dT) (R)	dT (R)
OPV						I			II (R)			III (R)	
Pnömonok (KPA)			I		II	III	IV (R)						
Rotavirüs			I	II	(III)								
KKK							I					II (R)	
Suçiçeği							I					II (R)	
Hepatit A										I	II		

Tablo-6: Çocukluk çağı ulusal aşı takvimi, 2009.

(Sağlık Bakanlığı Çocukluk Çağı *Ulusal Aşı Takvimi, 2009*

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Ulusal Aşı Takvimi, 2009)*

	Doğum	1.ay	2.ay	4.ay	6.ay	12.ay	18-24. ay	İÖO 1.sınıf	İÖO 8.sınıf
Hepatit B	I	II			III				
BCG			I						
DaBT-İPV-Hib			I	II	III		IV (R)		
OPV					I		II (R)	III (R)	
Pnömonokok (KPA)			I	II	III	IV (12-18ay) (R)			
KKK						I		II (R)	
dT								I (R)	II (R)

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma çok merkezli olarak Bursa il merkezinde (Nilüfer, Yıldırım ve Osmangazi ilçeleri toplamı) çocuk nüfusunun yaklaşık %90'ına hitap ettiği düşünülen 4 büyük hastane (UÜTF, Çekirge Devlet Çocuk Hastanesi, Dörtçelik Devlet Çocuk Hastanesi, Özel Doruk Bursa Hastanesi) katılımıyla yapıldı. Bursa'da 2007 yılı itibariyle tüm hastanelerdeki toplam çocuk yatak sayısı 541 ve bu 4 hastanedeki toplam çocuk yatak sayısı 468 olup yatak sayısı itibariyle Bursa il merkezi tüm çocuk yatak kapasitesinin yaklaşık %90'ı (468/541, %87) çalışmaya dahil alındı. Çalışmamızda epidemiyolojik olarak değerlendirmeye alınan olguların sadece bu dört hastaneye başvuran olgular olduğu, payda da ise tüm Bursa il merkezi nüfusun bulunduğu dikkate alınacak olursa, bütün Bursa il merkezi düşünüldüğünde bu bulunan insidans ve diğer toplam maliyet rakamlarının en azından hesaplanan değerler olduğu, tahmini olarak ta %10 daha fazla olacağı kabul edilebilir. Çalışma yapıldığı tarihte Sağlık Bakanlığı kriterlerine göre 0-14 yaş grubu çocuklar çocuk hastanelerine başvurmakta olup bu nedenle sadece 0-14 yaş grubu vakalar çalışmaya alındı. Bu nedenle DSÖ kriterlerine göre çocuk yaş grubunda olan 15-18 yaş grubu çalışmaya katılmadı.

TÜİK 2008 verilerine göre Bursa merkez, 0-14 yaş grubu 355 255 (tüm nüfusa oranı % 23) dir. Yaş gruplarına göre çocuk nüfus dağılımı; 0-4 yaş (5 yaş altı, 0-59 ay) 110 585 (% 7), 0-1 yaş (2 yaş altı, 0-23 ay) 48 600 (%3) , 0-<1 yaş (1 yaş altı, 0-11 ay) 24 300 (%1.5) dir (133). Çalışmanın yapıldığı dört hastanenin yıllık çocuk poliklinik sayısı (0-14 yaş) 542 199 (yaklaşık 1.5 çocuk başvuru/yıl), yıllık yatan çocuk sayısı 22 655 (nüfusun %6.4'ü, tüm başvuruların yaklaşık %4.2'si) kadardır.

Ailelere çalışma hakkında bilgi verildi. Katılımcılara istedikleri zaman çalışmadan ayrılacakları ve bütün bilgilerin kesinlikle gizli tutulacağı belirtildi. Araştırmaya katılmak isteyen bütün ailelerden (anne, baba ya da her ikisi) aydınlatılmış onam formu ile yazılı onayları alındı (Ek 1).

Çalışma için oluşturulan anket formu (Ek 2; ayaktan hasta anket formu, Ek 3; yatan hasta anket formu) ailelerle yüz yüze görüşülerek tek bir araştırmacı tarafından tamamlandı. Çalışma Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'nda onaylandıktan (Onay Tarihi: 28 Kasım 2006, Onay no: 2006-23/27) sonra başlatıldı. AGE tanısı son bir haftada antibiyotik almayan ve gıda ile ilişkisi olmadığı düşünülen ≥ 3 /gün sulu dışkılama olarak kabul edildi.

AGE olan 0-14 yaş arası ayaktan 497 ve yatan 1293 hasta çalışmaya alındı. Bir yıl süresince yatan bütün AGE'li çocuklar çalışmaya alındı. Ekonomik nedenlerden ötürü ayaktan başvuran AGE'li tüm çocuklar çalışmaya alınamadı. Bu nedenle ayaktan AGE ile başvuran çocukların ortalama 15 te birinin çalışmaya alınması planlandı. Ancak epidemiyolojik veri kaybına yol açmamak için haftalık 15 ten az AGE'li olgu olsa bile en az biri çalışmaya alındı. Böylece çalışma bitiminde ayaktan başvuran tüm olguların ortalama 1/12'si (497/5988, %8.3) çalışmaya alınmış oldu. Bu nedenle ayaktan olguların toplamdaki epidemiyolojik ve maliyet analizleri ortalama 12 ile çarpılarak hesaplandı. Bu çerçevede toplam 1293 yatan AGE li olgu ile toplam 497 ayaktan AGE'li olguların klinik, laboratuvar ve maliyet değerlendirmeleri yapıldı. Hastanelerde yatan ve ayaktan hastalarda hemogram, periferik yayma, CRP, dışkı kültürü, dışkı yayma (lökosit, kan, parazit) yapıldı. Ayrıca tıbbi endikasyon varlığında diğer tetkikler yapıldı. Dışkı kültürlerinde sadece salmonella ve shigella çalışıldı. Daha önceden RV aşısı yapılan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Şikayetleri 14 günden uzun süren hastalar 'Kronik Gastroenterit' olarak kabul edilip çalışma dışı bırakıldı. Ayaktan başvuran ve yatırılan olgulara çalışma formu hekim veya bu konuda deneyimli hastane enfeksiyon kontrol komitesinin hemşireleri tarafından dolduruldu (Ek-2, 3). RV antijeni taze dışkıda 30 dakika içinde Biomerieux Firmasının kaset kiti yöntemi ile tanımlandığı şekilde çalışıldı (Ek-4).

Dışkı taze yayma mikroskopisi: Taze olarak verilmiş dışkı örneğinden alınan kırmızı mercimek büyüklüğünde küçük bir parça, lama daha önce konulmuş 1 damla %0,9'luk NaCl ile karıştırılarak süspansiyon haline getirildi. Lamel kapatılarak hazırlanan taze preparat ışık

mikroskobunda 10x (küçük kuru büyütme) ve 40x (büyük kuru büyütme) objektifle incelendi.

AGE ile birlikte; ≥ 39 derece ateş (rektal), orta/ağır dehidratasyon bulguları ($\geq \%6$ akut sıvı kaybı), ≥ 4 /gün kusma ve ≥ 4 /gün ishal, beslenememe, toksik görünümü bulgularından herhangi birinin varlığında ve hekimin uygun endikasyonu ile çocuklara yatış önerildi. Çalışmaya alınan tüm ayaktan olgulara ekonomik nedenlerden ötürü yukarıda açıklandığı gibi ortalama 1/12 oranında RV antijen testi yapılabilmüş oldu. RV antijen testi pozitif olan olgular RVAGE olarak, rotavirüs antijen testi negatif olan olgular RV dışı AGE (diğer viral, bakteri, protozon) olarak kabul edildi.

Çalışma formunda (Ek-2, 3) hastanın yaşı, cinsiyeti, çalışma tarihi, yatış süresi, ateş, ishal, bulantı, kusma, dehidratasyon bulgularının olup olmadığı, hemogram, Periferik yayma, biyokimya, CRP, dışkıının direk mikroskopik ve gram boyaması, dışkıda rotavirüs antijeni, antibiyotik ve antibiyotik dışı maliyetleri ve toplam maliyetleri not edildi. Hastaların maliyet analizleri hastanelerin bilgi işlem kayıtlarından elde edildi ve her hastanın fatura bilgi dökümleri ayrıntılarıyla çalışma formuna eklendi. Maliyetler sadece direkt (doğrudan) tıbbi maliyetler çerçevesinde dikkate alındı. Tıbbi maliyet dışı maliyet bu çalışmada değerlendirilmedi.

RVAGE'nin ekonomik maliyetleri; Direkt (tıbbi ve tıbbi olmayan) ve indirekt (dolaylı) maliyetler ve bunların sonucunda gelişen bireysel ve sosyal maliyetleri içermektedir. Direkt tıbbi maliyetler; telefon konsültasyonları, poliklinik koşullarındaki konsültasyonlar (birinci basamak/ev ziyaretleri, acil servis değerlendirilmesi) doktor, hastaneye yatış ve laboratuvar tanısı ve tedavi maliyetleri; diğer direkt tıbbi olmayan maliyetler ise hastaneye yattığı sırasındaki çocuk bezi vs. maliyetlerini içermektedir. İndirekt maliyetler; anne-babanın ve çocuğa bakan kişilerin kaybettiği iş günü, kaybolan iş günü maliyeti ve çocuk bakımı maliyeti gibi kazanç kaybı, çalışma zamanının kaybı ve hasta çocuğa bakmak gibi ve diğer maliyetleri de içine alan ailenin yaşam kalitesinin düşmesi ve stres yaşaması gibi birçok ekonomik ve sosyal kayıpların da dikkate alındığı maliyetlerdir (134, 135).

Maliyet ilgili tanımlar; Bu maliyet hesaplanmasında sadece direkt tıbbi maliyetler hesaplanmıştır. Direkt tıbbi olmayan maliyetler veya indirekt maliyetler dikkate alınmamıştır.

Ayaktan olgularda;

Antibiyotik maliyeti (x): Sadece antibiyotik maliyetini içermekte olup ayaktan reçete edilen oral/intramüsküler antibiyotik maliyetini içerdi.

Antibiyotik dışı maliyet (y): Ayaktan olgularda antibiyotik dışındaki bütün maliyetleri (poliklinik muayene ücreti, laboratuvar, gözlemde kaldığı süre içinde kullanılan sarf malzemeler ve i.v sıvılar) içerdi.

Ayaktan olgularda toplam maliyet (z; $z=x+y$): Ayaktan olgular için antibiyotik ve antibiyotik dışı maliyetler dahil olmak üzere toplam maliyetleri içerdi. Yani z değeri ayaktan RVAGE'li olguların toplam direkt tıbbi maliyetini oluşturmaktadır.

Yatan olgularda;

Antibiyotik maliyeti (a): Yatan olgular da ise hastanın hem yattığı dönem hem de taburculuk sırasında ayaktan alacağı oral/intramüsküler antibiyotik maliyetini içerdi.

Antibiyotik dışı maliyet (b): Yatan olgularda, poliklinikte yapılan muayene ücreti, laboratuvar maliyetleri, yatarken aldığı antibiyotik dışı tedaviler, hastane yatak ücreti, refakatçi ücreti, hekim muayene ücretleri, taburculuk sonrası muayene ücreti ve sarf malzemeleri içerdi.

Başvuru poliklinik maliyeti (c): Yatan hastalarda sadece poliklinik maliyetini (muayene ücreti ve laboratuvar ücreti) içerdi.

Yatış maliyeti (d): Yatan hastalarda hastanın sadece klinikteki tüm maliyeti ve ilk başvuru poliklinik ücretini içerdi (antibiyotik, başvuru poliklinik muayene ücreti, hekim günlük muayene ücreti, hemşire bakımı, laboratuvar, refakatçi ücreti, sarf malzemeler) yatış maliyetlerine taburculuk sonrası bir muayene ücreti dahil edilmedi.

Taburculuk sonrası kontrol poliklinik muayenesi (e): Yatan hastaların taburculuk sonrası poliklinik maliyetini içerdi.

Toplam maliyet (f): Yatan hastalarda, yatış maliyeti taburculukta alacağı oral tedaviler ve kontrol poliklinik muayene ücreti içerdi. Yatan hastalarda f değeri toplam direkt tıbbi maliyeti vermektedir.

Ayaktan hastalar için, antibiyotik, antibiyotik dışı, toplam poliklinik maliyeti ve yatan hastalar için antibiyotik, antibiyotik dışı, ilk başvuru anındaki ve taburculuk sonrası kontrol poliklinik maliyeti, yatış ve toplam maliyetleri ölçüldü. Maliyet değerlendirme çerçevesi Tablo-7 de gösterilmiştir.

Bu maliyetlerin yaş gruplarına (0-11 ay, 12-23 ay, 24-59 ay, 5-14 yaş, 0-14 yaş) ve aylara göre dağılımı hesaplandı. Maliyet analizleri Kruskal Wallis test ile değerlendirildi.

Olguların maliyet analizindeki TL değerleri çalışmanın yapıldığı yılın ortasındaki (15 Haziran 2007) Türkiye Cumhuriyeti Merkez Bankasının döviz efektif alış kurlarına göre \$ ve €'ya çevrildi (buna göre 1 \$=1.317 TL, 1€=1.75 TL, 1€=1.32 \$ olarak kabul edildi). Bu çalışmada ki tüm TL ve döviz çevrimleri bu kura göre yapıldı.

Hastaların verileri Microsoft Excel programında tablo haline getirildi ve değerler SPSS 13.0 programında, $p<0.05$ anlamlılıkta değerlendirildi. Hesaplamalarda P gerçek değeri belirtildi.

Tablo-7: RVAGE'lerde maliyet değerlendirmesi tanımları.

Ayaktan	Yatan
x) Antibiyotik maliyeti	a) Antibiyotik maliyeti
y) Antibiyotik dışı maliyet	b) Antibiyotik dışı maliyet (d-a)
z) Ayaktan olgu toplam maliyeti (z=x+y)	c) Başvuru Poliklinik maliyeti
	d) Yatış maliyeti (a+b)
	e) Kontrol poliklinik maliyeti
	f) Yatan olgu toplam maliyet (a+b+e)

Not: yukarıdaki tablo çerçevesinde yatan olgularda toplam maliyet $f=d+e$ veya $f=a+b+e$, şeklinde ayaktan olgularda $z=x+y$ dir.

BULGULAR

Türkiyenin 2007 TÜİK raporlarının çocuk yaş grubuna göre nüfus özellikleri Tablo-8a da, Bursa il merkezi 2007 nüfus özellikleri de Tablo-8b de gösterilmiştir. Bursa il merkezinde çalışmanın yapıldığı dönemde çalışma grubu olan 0-14 yaş grubu nüfusu 354 255 idi. Dört çocuk hastanesinin yıllık toplam poliklinik sayısı 542 199 ve yatan toplam hasta sayısı 22 655 idi. Bu 4 hastanenin toplam çocuk yatak kapasitesi tüm Bursanın yaklaşık %90'nı (468/541) kadardır. Bir yılda dört hastanedeki poliklinik kayıtlarına göre 5988 çocuk AGE ile başvurdu (tüm poliklinik başvurularının %1.1'i). Bir yıllık sürede toplam 22 655 yatışın 1293'ü (%5.7) AGE idi. Bursa il merkezi nüfusu dikkate alındığında, 0-14 yaş grubunda yıllık AGE insidansı %1.7 (5988/354255) olarak saptandı. Ayaktan bakılan AGE'li olguların (n: 497) %21'i (105/497) RV pozitif (RVAGE) (Şekil-3a). Ayaktan 0-14 yaş RVAGE'lerin toplam tahmini sayısına (105x12=1260) yatan RVAGE'lerin de eklenmesiyle toplam hastanelere başvuran RVAGE sayısı 1628 (105x12+368) olarak hesaplandı. Böylece 0-14 yaş ayaktan hastanelere başvuran toplam RVAGE sayısı, tüm 0-14 yaş grubu nüfusunun %0.46'sini (1628/354205), toplam genel poliklinik başvurularının ise ortalama %0.30'unu (1628/542199) oluşturdu. (Ayaktan olguların çalışmaya alınma oranı ortalama 1/12 olduğu için toplam ayaktan olguların hesaplanmasında 12 ile çarpıldı. Ayrıca yatan olguların sayısı ayaktan olgulara eklendi).

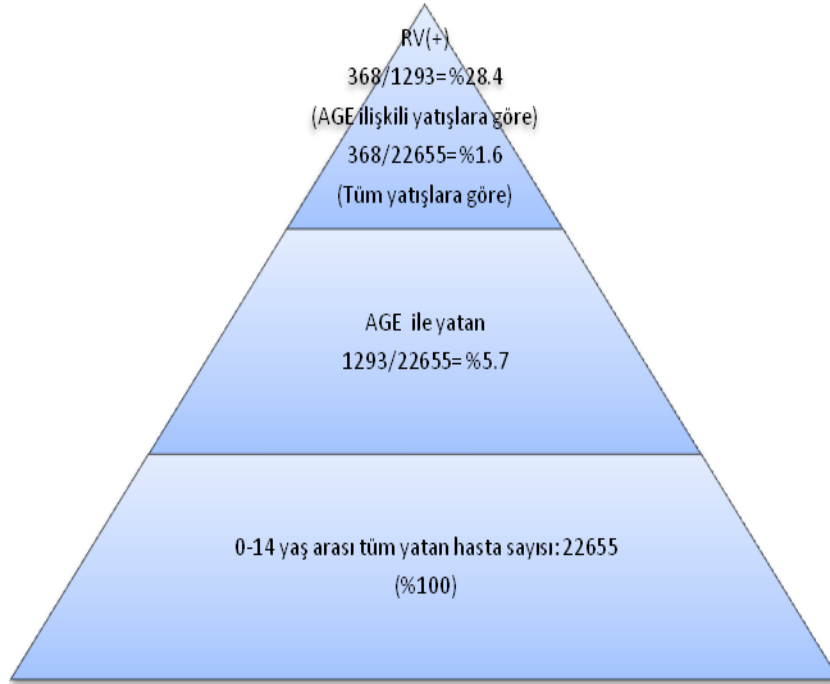
Ayaktan AGE'lerde RV pozitiflik oranları yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde; 1 yaş altı; %27.7 (35/126), 2 yaş altı; %25.1 (62/247), 5 yaş altı; %22.9 (85/371), 5-14 yaş grubunda; %15.8 (20/126) ve 0-14 yaş grubunda ise; %21 (105/497) saptandı. Ayaktan RVAGE'li olguların (n:105), %33.3'ü (35/105) 1 yaş altı, %59'u (62/105) 2 yaş altı, %81'i (85/105) 5 yaş altı, %19'u (20/105) 5-14 yaş arası saptandı (Tablo-9a ve 9b).

AGE tanısı konulan ayaktan olguların 497 olgunun 105'inde (%21) RV(+) liği saptandı. RV(+) olguların 42'si (%40) kız, 63'ü (%60) erkek idi

Ayaktan izlenen olgular dikkate alındığında ve her yaş grubunda yatan RVAGE'lerin de eklenmesiyle (yatan olgular, polikliniğe veya acile başvurduktan sonra yatırılmıştır); Bursa il merkezinde; ayaktan RVAGE insidansı yaklaşık olarak 1 yaş altı %2.3 $((35 \times 12 + 153) / 24\ 300 \times 100)$, 2 yaş altı %2 $((62 \times 12 + 269) / 48\ 600 \times 100)$, 5 yaş altı %1.2 $((85 \times 12 + 325) / 110\ 585 \times 100)$, 5-14 yaş grubunda %0.12 $((20 \times 12 + 43) / 244\ 000 \times 100)$ ve 0-14 yaş grubunda ise %0.45 $((105 \times 12 + 368) / 354\ 255 \times 100)$ olarak hesaplandı. RVAGE ile polikliniğe başvuran olgularda yatış oranları; 1 yaş altı %26.7 $((153 / (35 \times 12 + 153)) \times 100)$, 2 yaş altı %26.5 $((269 / (62 \times 12 + 269)) \times 100)$, 5 yaş altı %24.1 $((325 / (85 \times 12 + 325)) \times 100)$, 5-14 yaş grubunda %15.1 $((43 / (20 \times 12 + 43)) \times 100)$ ve 0-14 yaş grubunda %22.6 $((368 / (105 \times 12 + 368)) \times 100)$ olarak hesaplandı.



Şekil-3a: Bursa il merkezinde 0-14 yaş ayaktan AGE'li olgularda ve tüm poliklinik olgularında RV pozitif olguların insidansı. Ayaktan olguların çalışmaya alınma oranı ortalama 1/12 olduğu için toplam ayaktan olguların hesaplanmasında 12 ile çarpıldı.



Şekil-3b: Bursa il merkezinde 0-14 yaş yatan AGE'li olgularda ve tüm yatışlar içinde RV pozitif olguların insidansı.

Tablo-8a: Türkiye 2007 yılı nüfusu yaş grubu ve cinsiyete göre dağılımı.

Yaş	Erkek N (%)*	Kız N (%)*	Toplam N (%)*
0-4 yaş (<5 yaş, 0-59 ay)	2 978 972 (%8.4)	2 814 934 (%7.9)	5 793 906 (%8.2)
5-9 yaş	3 303 329 (%9.3)	3 133 498 (%8.9)	6 436 827 (%9.1)
10-14 yaş	3 288 472 (%9.2)	3 123 186 (%8.8)	6 411 658 (%9)
15-19 yaş	3 159 723 (%8.9)	2 997 310 (%8.5)	6 157 033 (%8.7)
0-14 yaş	9 570 773 (%27)	9 071 618 (%25.7)	18 642 391(%26.4)
0-19 yaş	12 730 496 (%35.9)	12 069 238 (%34.2)	24 799 424 (%35)
Toplam	35 376 533 (%100)	35 209 723 (%100)	70 586 256 (%100)

*TÜİK Ocak 2008 verileri

Tablo-8b: Bursa merkez 2007 yılı nüfusunun yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı.

Yaş	Erkek N (%)	Kız N (%)	Toplam N (%)
0 yaş (<1 yaş, 0-11ay)	12 346 (%1.6)	11 949 (%1.5)	24 295 (%1.5)
0-1 yaş (<2 yaş, 0-23 ay)	24 692 (%3.2)	23 898 (%3.1)	48 600 (%3.1)
0-4 yaş (<5 yaş, 0-59 ay)	43 631 (%5.6)	42 659 (%5.5)	86 290 (%5.6)
5-9 yaş	60 368 (%7.8)	58 744 (%7.6)	119 112 (%7.7)
10-14 yaş	62 984 (%8.1)	61 574 (%8)	124 558 (%8)
15-19 yaş	60 933 (%7.9)	58 811 (%7.6)	119 744 (%7.7)
0-14 yaş (<15 yaş)	179 329 (%23.2)	174 926 (%22.7)	354 255 (%23)
0-19 yaş	240 262 (%31.1)	233 737 (%30.4)	473 999 (%30.7)
Toplam Nüfus	770 999 (%100)	768 656 (%100)	1 539 655 (%100)

*TÜİK Ocak 2008 verileri.

Tablo-9a: Ayaktan AGE li 497 olgunun rotavirüs pozitiflik oranları.

Yaş	RVAGE (n)	Toplam AGE (N)	RVAGE (%)
<1 yaş (0 yaş, 0-11 ay)	35	126	%27.7
<2 yaş (0-1 yaş, 0-23 ay)	62	247	%25
<5 yaş (0-4 yaş, 0-59 ay)	85	371	%22.9
5-14 yaş	20	126	%15.8
0-14 yaş	105	497	% 21

Tablo-9b: Ayaktan RVAGE li 105 olgunun yaş gruplarına göre dağılımı*.

Yaş	n/N (%)
<1 yaş (0 yaş, 0-11 ay) n/N (%)	35/105 (%33)
<2 yaş (0-1 yaş, 0-23 ay) n/N (%)	62/105 (%59)
<5 yaş (0-4 yaş, 0-59 ay) n/N (%)	85/105 (%81)
5-14 yaş n/N (%)	20/105 (%19)
0-14 yaş n/N (%)	105/105 (%100)

*RV bakılan ayaktan AGE li hasta sayısı (n:105) tüm ayaktan AGE'lerin ortalama %8.3 (1/12)' üdür.

0-14 yaş grubunda 1 yılda 22 655 yatış yapıldı. Bunların 1293'ü AGE (%5.7) idi. 0-14 yaş arası çocuklarda AGE'ye bağlı hastaneye yatış oranı 36/10 000 ((1293/354 255)x10 000) olarak saptandı. Beş yaş altı çocuklarda AGE'ye bağlı hastaneye yatış oranı 128/10 000 ((1108/86 290)x10 000) AGE ile ilgili bütün yatışlar, tüm yatışların %5.7'sini (1293/22 655) RVAGE ise tüm yatışların % 1.6 sını (368/22 655) oluşturdu. RVAGE yatışlar ise tüm AGE yatışlarının %28.5'ini (368/1293) oluşturdu (Şekil-3b).

Yatan AGE'ler içinde yaş grubu dikkate alındığında; Tüm yatan AGE'ler içinde, RVAGE oranı, 1 yaş altında %29.7 (153/515), 2 yaş altında %30.7 (269/875), 5 yaş altında %29.4 (325/1108), 5-14 yaş grubunda %23 (43/185) ve 0-14 yaş grubunda ise % 28.4 (368/1293) saptandı.

Yıllık RVAGE nedeniyle hastaneye yatış insidansı, 1 yaş altında 629/100 000 ((153/24 300)x100 000), 2 yaş altında 553/100 000 ((269/48 600)x100 000), 5 yaş altında 293/100 000 ((325/110 585)x100 000), 5-14 yaşta 17.6/100 000 ((43/244 000)x100 000), 0-14 yaş grubunda ise 103.8 ((368/354 255)x100 000) çocuk/yıl olarak saptandı. Yatan RVAGE olgularının %41'i 1 yaş altında, %73'ü 2 yaş altında ve %88'i 5 yaş altında, %12'si 5-14 yaş arasındaydı (Tablo-10a ve10b).

AGE tanısı konulan yatan 1293 olgunun 368 (%28.5) inde RV(+) saptandı. RV(+) saptanan olguların 149'u (%40) kız, 219'u (%60) erkek idi.

Hem yatan hem de ayaktan izlenen RVAGE olgularının cinsiyet oranları benzer olup erkeklerde daha yüksek (%60) saptandı. Yatan olgularda RV pozitifliği ayaktan izlenen AGE'lere göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı (%28.5'a karşı %21, p=0.002). RVAGE ayaktan izlenen olguların %76'sı 5 yaş altında iken, yatan olguların %88'i 5 yaş altında bulundu (p=0.018) (Tablo-11).

Tablo-10a: Yatan olgularda yaş gruplarına göre AGE ve RVAGE oranları.

Yaş	Yatan AGE li tüm hastaların yaş gruplarına göre dağılımı	Yatan RVAGE li tüm olguların yaş gruplarına göre dağılımı
<1 yaş n/N (%)	515/1293 (% 39.8)	153/368 (%41)
<2 yaş n/N (%)	875/1293 (%67.6)	269/368 (%73)
<5 yaş n/N (%)	1108/1293 (%85.6)	325/368 (%88)
5-14 yaş n/N (%)	185/1293 (%14.3)	43/368 (%11.6)
0-14 yaş n/N (%)	1293/1293 (%100)	368/368 (%100)

Tablo-10b: Yatan olgularda yaş gruplarına göre yıllık RVAGE insidansı.

Yaş	RVAGE yatan	Toplam nüfus*	RVAGE li yatan hasta insidansı (Yüzbinde)
<1 yaş (0-11 ay)	153	24 300	629
<2 yaş (0-23 ay)	269	48 600	553
<5 yaş (0-59 ay)	325	110 585	293
5-14 yaş	43	244 000	18
0-14 yaş	368	354 255	104

*Bursa il merkezi TÜİK 2007 sonuçları.

Tablo-11: Yatan ve ayaktan izlenen RVAGE li olguların cins ve yaş gruplarına göre dağılımı ve kıyaslanması.

	Ayaktan olgular* RVAGE (N:105)	Yatan olgular RVAGE (N:368)	P
Kız	42 (%40)	149 (%40)	0.928
Erkek	63 (%60)	219 (%60)	0.928
RVAGE/ Tüm AGE (RV pozitiflik oranları)	105/497 (%21)	368/1293 (%28.5)	0.002
5 yaş altı RVAGE oranı	80/105 (%76)	325/368 (%88)	0.018
Yaş dağılımı			
<6 ay	8 (%7)	42 (%11)	0.264
7-11 ay	26 (%25)	109 (%30)	0.330
12-23 ay	26 (%25)	115 (%31)	0.199
24-59 ay	24 (%23)	56 (%15)	0.065
5-14 yaş	21 (%20)	46 (%13)	0.052
0-14 yaş	105 (%100)	368 (%100)	

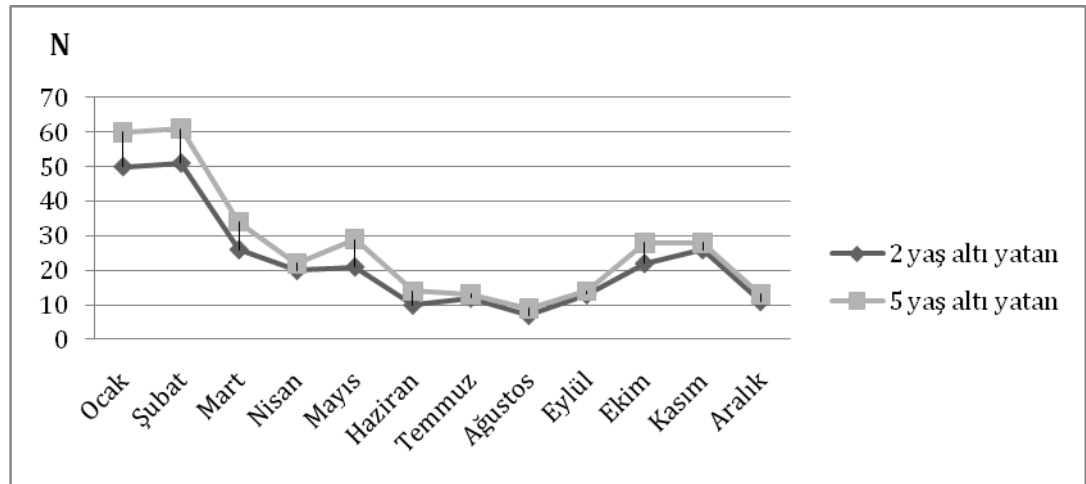
*Ayaktan AGE'lerin yaklaşık %8.3 (1/12) ü çalışmaya alındığı için, toplam ayaktan AGE (RVAGE veya toplam AGE) tahmini rakamların bulunması için bu değerlerin 12 ile çarpılması ve ayrıca acil ve poliklinikten yatan hastaların bu rakama eklenmesi gerekmektedir.

Ayaktan izlenen olguların yaklaşık %5'inde ilk bir yıl içinde doktora başvuruyu gerektiren rekürren semptomatik RVAGE saptandı (5/105). Rekürren RVAGE olan olguların %80'i 3 yaş altında idi.

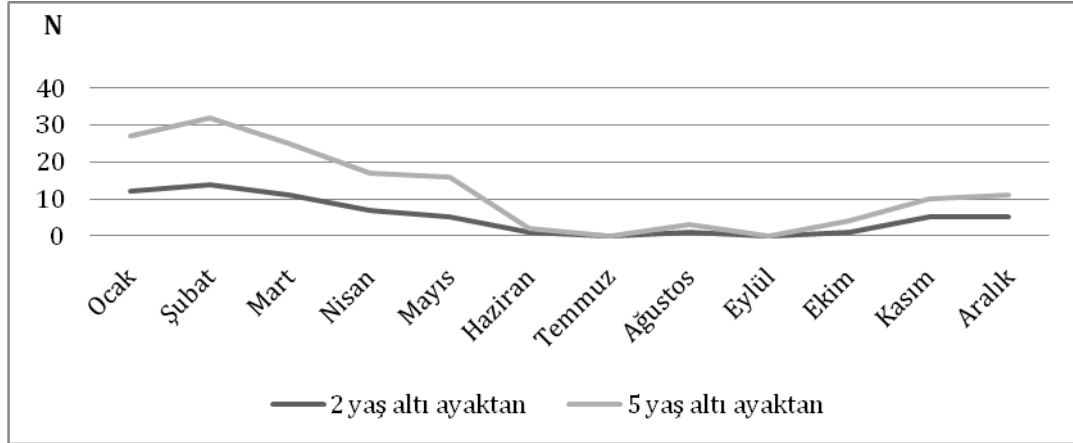
Bu çerçevede, Bursa il merkezinde 0-14 yaşta, yılda 368 RVAGE'ye bağlı yatış, yaklaşık tahmin 1650 (105x12+368=1628) RVAGE ile hastaneye ayaktan başvuru olduğu hesaplandı. Beş yaş altında ise bu rakamların sırasıyla 350 RVAGE ile hastaneye yatış ve yaklaşık tahminen 1350 ayaktan başvuru (85x12+325=1345) olduğu düşünüldü. Bu çerçevede bu rakamların Türkiye'ye yansıtılmasıyla; Bursa il merkezi nüfusunun, Türkiye nüfusunun yaklaşık %2'si olduğu ve Türkiye'nin sosyoekonomik düzeyinin homojen ve Bursa ile benzer olduğu varsayılarak, 0-14 yaş grubunda sırasıyla yaklaşık 18 400 yatış/yıl ve yaklaşık 82 500 poliklinik/yıl, 5 yaş altında ise; yaklaşık 17 500 yatış/yıl ve yaklaşık 67 500 poliklinik/yıl olduğu tahmin edilebilir. Gereç ve yöntemde de belirtildiği gibi, çalışmanın yapıldığı 4 büyük hastanenin Bursa il merkezinin yaklaşık %90'ına hitap ettiği düşünülecek olursa ve bütün değerler Bursa il merkezi için dolayısıyla Türkiye için yansıtma değerlerinin

de bu rakamların tahmini olarak %10 daha fazlası olacağı kabul edilebilir ancak verilen rakamlarda kıyaslama ve tartışmada bu ek fazlalık dikkate alınmadı.

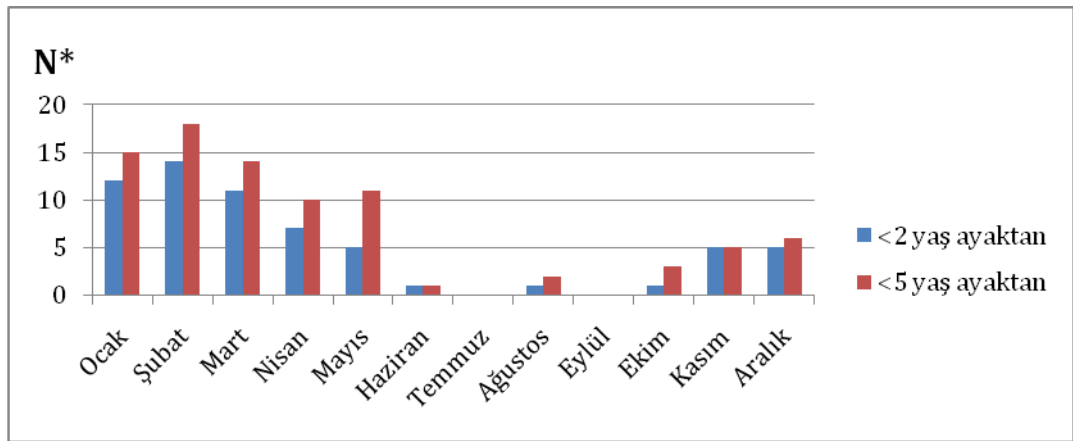
RVAGE'lerinin ayakta ve yatan olgularda aylara göre dağılımı Şekil-4a, 4b, 5a ve 5b de görülmektedir. Bunlara göre hem ayakta hem yatan olgularda rotavirüs sıklığı Ekim ayından sonra hızla artarak, Marttan sonra azalma gösterdi. Beş yaş altı; yatan olgularda AGE'ler içinde en yüksek RV pozitifliğine %49.5 ile Ocak ayında, ayakta olgularda ise %31.5 ile Şubat ayında rastlandı. Beş yaş altı en düşük RVAGE pozitif; hem ayakta olgularda (%0-4 arasında) hem de yatan olgularda (%3-4 arasında), Haziran-Eylül aylarında rastlandı. Beş yaş altı ayakta izlenen olguların yarısından fazlası (%55) Ocak-Mart ayları arasında saptandı. Beş yaş altı bir yıl boyunca yatan RVAGE'lerin yaklaşık yarısı (%47) Ocak-Mart aylarında yatırıldı. Aylara göre ayakta ve yatan olgular arasında RV pozitiflik oranlarında anlamlı farklılık saptanmadı. Ayakta ve yatan olguların aylara göre dağılımı Tablo-12a ve b'de gösterilmiştir.



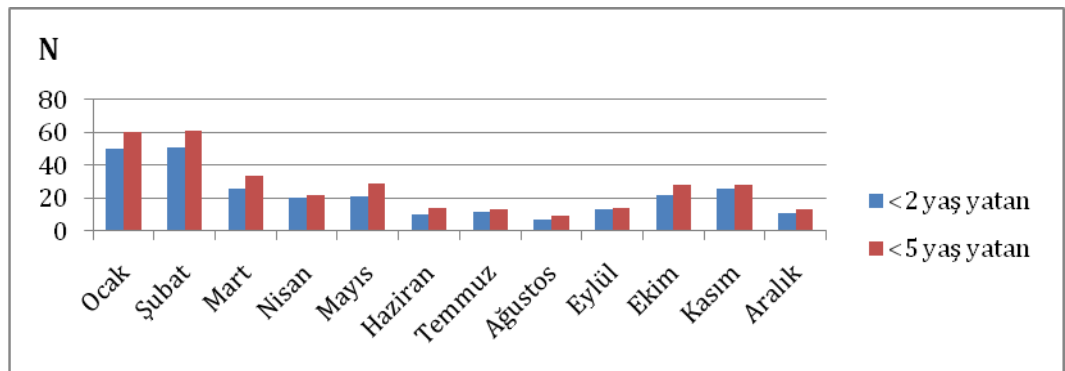
Şekil-4a: 2 ve 5 yaş altı, bir yıl boyunca RVAGE ile ayakta izlenen RVAGE'li olguların aylara göre dağılımı. * Ayakta AGE'lerin yaklaşık %8.3'ü (1/12) çalışmaya alındığı için, toplam ayakta AGE (RVAGE veya toplam AGE) tahmini sayısının bulunması için rakamların 12 ile çarpılması ve buna acil veya poliklinikten yatan olguların bu rakama eklenmesi gerekmektedir.



Şekil-4b: 2 ve 5 yaş altı, bir yıl boyunca RVAGE ile yatırılan RVAGE'li olguların aylara göre dağılımı.



Şekil-5a: 2 ve 5 yaş altı, bir yıl boyunca RV pozitif AGE ile ayaktan izlenen olguların aylara göre dağılımı. * Ayaktan AGE'lerin yaklaşık %8.3'ü (1/12) çalışmaya alındığı için, toplam ayaktan AGE (RVAGE veya toplam AGE) tahmini sayısının bulunması için rakamların 12 ile çarpılması ve buna acil veya poliklinikten yatan olguların bu rakama eklenmesi gerekmektedir.



Şekil-5b: 2 ve 5 yaş altı, bir yıl boyunca RV pozitif AGE ile yatırılan vakaların aylara göre dağılımı.

Tablo-12a: Ayaktan toplam AGE ve RVAGE li olguların aylara göre dağılımı*.

Aylar	<1 yaş		<2yaş		<5yaş		5-14 yaş		0-14 yaş	
	Toplam AGE (N)	RVAGE n (%)	Toplam AGE (N)	RVAGE n (%)	Toplam AGE (N)	RVAGE n (%)	Toplam AGE (N)	RVAGE n (%)	Toplam AGE (N)	RVAGE n (%)
Ocak	18	6 (%33)	35	12 (%34)	54	15 (%28)	18	-	72	15 (%21)
Şubat	25	10 (%40)	36	14 (%39)	57	18 (%32)	24	4 (%17)	81	22 (%27)
Mart	17	5 (%29)	40	11 (%28)	60	14 (%23)	16	3 (%19)	76	17 (%22)
Nisan	19	5 (%26)	35	7 (%20)	49	10 (%20)	19	4 (%21)	68	14 (%21)
Mayıs	14	3 (%21)	28	5 (%18)	49	11 (%22)	22	4 (%18)	71	15 (%21)
Haziran	4	0 (% 0)	12	1 (%8)	13	1 (%8)	3	0 (% 0)	16	1 (%6)
Temmuz	3	0 (% 0)	6	0 (% 0)	10	0 (% 0)	3	1 (%33)	13	1 (%8)
Ağustos	3	1 (%33)	6	1 (%17)	11	2 (%18)	4	1 (%25)	15	3 (%20)
Eylül	1	0 (% 0)	3	0 (% 0)	7	0 (% 0)	4	1 (%25)	11	1 (%9)
Ekim	5	0 (% 0)	10	1 (%10)	14	3 (%21)	3	0 (% 0)	17	3 (%18)
Kasım	7	2 (%29)	19	5 (%26)	27	5 (%19)	5	0 (% 0)	32	5 (%16)
Aralık	10	3 (%30)	17	5 (%29)	20	6 (%30)	5	2 (%40)	25	8 (%32)
Toplam	126	35 (%28)	247	62 (%25)	371	85 (%23)	126	20 (%16)	497	105 (%21)

* Ayaktan AGE'lerin yaklaşık %8.3'ü (1/12) çalışmaya alındığı için, toplam ayaktan AGE (RVAGE veya toplam AGE) tahmini sayısının bulunması için rakamların 12 ile çarpılması ve buna acil veya poliklinikten yatan olguların bu rakama eklenmesi gerekmektedir.

Tablo-12b: Yatan toplam AGE ve RVAGE'li yatan olguların aylara göre dağılımı.

Aylar	<1 yaş		<2yaş		<5yaş		5-14 yaş		0-14 yaş	
	Toplam AGE (N)	RVAGE n (%)	Toplam AGE (N)	RVAGE n (%)	Toplam AGE (N)	RVAGE n (%)	Toplam AGE (N)	RVAGE n (%)	Toplam AGE (N)	RVAGE n (%)
Ocak	69	31 (%45)	107	50 (%47)	121	60 (%50)	10	4 (%40)	131	64 (%49)
Şubat	53	20 (%38)	117	51 (%44)	144	61 (%42)	18	5 (%28)	162	66 (%41)
Mart	55	9 (%16)	112	26 (%23)	141	34 (%24)	22	7 (%32)	163	41 (%25)
Nisan	48	12 (%25)	94	20 (%21)	119	22 (%18)	21	3 (%14)	140	25 (%18)
Mayıs	65	15 (%23)	108	21(%19)	147	29 (%20)	22	4 (%18)	169	33 (%20)
Haziran	39	8 (%21)	60	10 (%17)	77	14 (%18)	17	2 (%12)	94	16 (%17)
Temmuz	39	9 (%23)	56	12 (%21)	67	13 (%19)	17	2 (%12)	84	15 (%18)
Ağustos	36	6 (%17)	54	7 (%13)	77	9 (%12)	13	2 (%15)	90	11 (%12)
Eylül	33	11 (%33)	42	13 (%31)	55	14 (%25)	18	3 (%17)	73	17 (%23)
Ekim	22	10 (%5)	38	22 (%58)	57	28 (%49)	12	7 (%58)	69	35 (%51)
Kasım	34	15 (%44)	53	26 (%49)	63	28 (%44)	11	2 (%18)	74	30 (%41)
Aralık	22	7 (%32)	34	11(%32)	40	13 (%33)	4	2 (%50)	44	15 (%34)
Toplam	515	153 (%30)	875	269 (%31)	1108	325 (%29)	185	43 (%23)	1293	368 (%28)

Ayaktan RVAGE ve RV dışı AGE'li olguların klinik ve laboratuvar değerlerinin kıyaslamasında, yüksek ateş (39 derece ve daha yüksek ateş); RVAGE'li olgularda % 40 (42/105), RV dışı AGE'li olgularda % 34 (134/392) saptandı (p= 0.008). RVAGE ve RV dışı AGE olgularının CRP, beyaz küre, dışkıda lökosit değerleri, açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ayaktan olguların klinik ve laboratuvar verileri Tablo-13a da gösterilmiştir.

Yatan RVAGE ve RV dışı AGE'li olgularda; 2 mg/dl ve daha yüksek CRP değerleri RVAGE'li olgularda %16 (58/368), RV dışı AGE'li olgularda %26 (245/925) saptandı (p= 0.001). 15000 mm³ ve daha fazla beyaz küre yüksekliği RVAGE'li olgularda %18 (68/368), RV dışı AGE'li olgularda %29 (270/925) saptandı (p= 0.001). Dışkı yayma incelemesinde 5 ve daha fazla beyaz küre yüksekliği; RVAGE'li olgularda %6 (21/368), RV dışı AGE'li olgularda %10 (93/925) saptandı (p= 0.013). Ateş yüksekliği ve ortalama yatış günü arasında ise anlamlı fark saptanmadı. Yatan olgularda klinik ve laboratuvar verileri Tablo-13b de gösterilmiştir.

Bursa için poliklinik işgal değeri RVAGE'li olgularda; 1628 poliklinik sayı/yıl (105 (çalışılan RV (+) hasta sayısı) X 12 + 368 (yatan RV + hasta sayısı) = 1628), yıllık yatış günü (RVAGE yatan hasta sayısı (368) x ortalama yatış günü (3.2) =1177); 1177 yatak günü/yıl olarak saptandı.

Beş yaş altı ve 0-15 yaş grubu ayaktan ve yatan olguların hasta başı Bursa ve Türkiye'de kümülatif ve toplam direkt tıbbi maliyeti Tablo-14a, 14b, 14c ve 14d de gösterilmiştir.

Tablo-13a: Ayaktan RVAGE ve RV dışı AGE olan olgularda klinik ve laboratuvar verileri.

	RV(+) N:105 (%)	RV(-) N:392 (%)	TOPLAM N:497 (%)	P*
Ateş \geq 39C(R)	42 (%40)	134 (%34)	176 (%35)	0.008
Ortalama ateş C(R) ($\bar{X}\pm$ SD)	39.2 \pm 0.6	39 \pm 0.7	39 \pm 0.7	0.016
CRP \geq 2mg/dl n(%)	13 (%12)	74 (%19)	87 (%18)	0.203
Ortalama CRP mg/dl ($\bar{x}\pm$ SD)	1.06 \pm 1.53	1.55 \pm 2.71	1.46 \pm 2.53	0.034
WBC \geq 15000 n(%)	16 (%15)	40 (%10)	56 (%11)	0.134
Ortalama WBC mm3 ($\bar{X}\pm$ SD)	10801 \pm 4234	10919 \pm 4321	10895 \pm 4299	0.135
Dışkı BK \geq 5 n(%)	6 (%6)	33 (%8)	39 (%8)	0.360

* Anlamlı olanlar (p<0.05) koyu yazılmıştır.

Tablo-13b: Yatan RVAGE ve RV dışı AGE li olgularda klinik ve laboratuvar verileri.

	RV(+) N:368 (%)	RV(-) N:925 (%)	TOPLAM N:1293 (%)	P*
Ateş>39C (R)	209 (%57)	468 (%51)	677 (%52)	0.961
Ortalama ateş C(R) ($\bar{X}\pm$ SD)	39.3 \pm 0.76	39.3 \pm 0.8	39 \pm 0.82	0.950
CRP \geq 2mg/dl n(%)	58 (%16)	245 (%26)	303 (%23)	0.001
Ortalama CRP mg/dl ($\bar{x}\pm$ SD)	1.16 \pm 2.07	2.2 \pm 3.9	1.9 \pm 3.5	<0.001
WBC \geq 15000 n(%)	68 (%18)	270 (%29)	338 (%26)	0.001
Ortalama WBC mm3 ($\bar{X}\pm$ SD)	11153 \pm 4857	13175 \pm 6605	12597 \pm 6222	0.036
Dışkı BK \geq 5 n(%)	21 (%6)	93 (%10)	114 (%9)	0.013
Ortalama yatış(gün) $\bar{X}\pm$ SD	3.2 \pm 1.9	3.3 \pm 2.2	3.3 \pm 2.1	0.884

* Anlamlı olanlar (p<0.05) koyu yazılmıştır.

Tablo-14a: RVAGE’li 5 yaş altı ayaktan olguların aylara göre kişi başı, kümülatif ve toplam ayaktan direkt tıbbi maliyetleri (TL)

Aylar	n	Hasta başı maliyet			Bursa kümülatif/toplam maliyet*				Türkiye kümülatif/toplam maliyet*			
		N:85			N: Tahmini 1345				N: Tahmini 67250			
		Antibiyotik	Antibiyotik dışı Maliyet	Ayaktan toplam Maliyet	n*	Antibiyotik	Antibiyotik dışı Maliyet	Ayaktan toplam Maliyet	n*	Antibiyotik	Antibiyotik dışı Maliyet	Ayaktan toplam Maliyet
Ocak	15	11.4	54.7	61.6	240	2 736	13 128	14 784	12 000	136 800	656 400	739 200
Şubat	18	10.1	57.9	64.1	277	2 797	16 038	17 755	13 850	139 885	801 900	887 750
Mart	14	17	52.4	63	202	3 434	10 585	12 726	10 100	171 700	529 250	636 300
Nisan	10	19.3	48.5	60.9	142	2 741	6 887	8 648	7 100	137 050	344 350	432 400
Mayıs	11	13.5	52.7	59.2	161	2 174	8 485	9 531	8 050	108 700	424 250	476 550
Haziran	1	16	65	81	26	416	1 690	2 106	1 300	20 800	84 500	105 300
Temmuz	0	15	40	55	0	0	0	0	0	0	0	0
Ağustos	2	15.5	52.5	68	33	512	1 733	2 244	1 650	25 600	86 650	112 200
Eylül	0	6	62	68	0	0	0	0	0	0	0	0
Ekim	3	20	56.6	76.6	64	1 280	3 622	4 902	3 200	64 000	181 100	245 100
Kasım	5	10	71.6	76.6	88	880	6 301	6 741	4 400	44 000	315 050	337 050
Aralık	6	15.3	53.2	62.5	85	1 301	4 522	5 313	4 250	65 050	226 100	265 650
Toplam	85	14.2	54.7	63.5	1345	19 099	73 572	85 408	67 250	954 950	3 678 600	4 270 400

* Ayaktan AGE’lerin yaklaşık %8.3’ü (1/12) çalışmaya alındığı için, toplam ayaktan AGE (RVAGE veya toplam AGE) tahmini sayısının bulunması için rakamların 12 ile çarpılmış ve buna acil veya poliklinikten yatan olgular bu rakama eklenmiştir.

Tablo-14b: Ayaktan RVAGE li 0-14 yaş grubu olguların aylara göre kişi başı, kümülatif ve toplam ayaktan direkt tıbbi maliyetleri (TL)

Aylar	n	Hasta başı maliyet			Bursa kümülatif/toplam ayaktan maliyet				Türkiye/kümülatif/toplam ayaktan maliyet			
		N:105			N: Tahmini 1628				N: Tahmini 81400			
		Antibiyotik	Antibiyotik dışı Maliyet	Toplam ayaktan Maliyet	n*	Antibiyotik	Antibiyotik dışı Maliyet	Toplam ayaktan Maliyet	n*	Antibiyotik	Antibiyotik dışı Maliyet	Toplam ayaktan Maliyet
Ocak	15	11.4	54.7	61.6	244	2 782	13 347	15 030	12200	139 100	667 350	751 500
Şubat	22	10.1	57.9	64.1	396	4 000	22 928	25 384	19800	200 000	1 146 400	1 269 200
Mart	17	17	52.4	63	245	4 165	12 838	15 435	12250	208 250	641 900	771 750
Nisan	14	19.3	48.5	60.9	193	3 725	9 361	11 754	9650	186 250	468 050	587 700
Mayıs	15	13.5	52.7	59.2	258	3 483	13 597	15 274	12900	174 150	679 850	763 700
Haziran	1	16	65	81	28	448	1 820	2 268	1400	22 400	91 000	113 400
Temmuz	1	15	40	55	27	405	1 080	1 485	1350	20 250	54 000	74 250
Ağustos	3	15.5	52.5	68	47	729	2 468	3 196	2350	36 450	123 400	159 800
Eylül	1	6	62	68	19	114	1 178	1 292	950	5 700	58 900	64 600
Ekim	3	20	56.6	76.6	71	1 420	4 019	5 439	3550	71 000	200 950	271 950
Kasım	5	10	71.6	76.6	90	900	6 444	6 894	4500	45 000	322 200	344 700
Aralık	8	15.3	53.2	62.5	111	1 698	5 905	6 938	5550	84 900	295 250	346 900
Toplam	105	14.2	54.7	63.5	1628	23 118	89 052	103 378	81400	1 155 880	4 452 580	5 168 900

*Ayaktan AGE'lerin yaklaşık %8.3'ü (1/12) çalışmaya alındığı için, toplam ayaktan AGE (RVAGE veya toplam AGE) tahmini sayısının bulunması için rakamların 12 ile çarpılmış ve buna acil veya poliklinikten yatan olgular bu rakama eklenmiştir.

Tablo-14c: RVAGE li 5 yaş altı yatan RVAGE olgularının aylara göre kişi başı kümülatif ve toplam yatan direkt tıbbi maliyetleri (TL)

Aylar	N	Hasta başı maliyetler					Bursa kümülatif/toplam maliyet					Türkiye kümülatif/toplam maliyet						
		N:325					N:325					N: Tahminen 16250						
		Antibiyotik	Antibiyotik Dışı Maliyet	Poliklinik Maliyet	Yatış Maliyeti	Toplam Maliyet	n	Antibiyotik	Antibiyotik Dışı Maliyet	Poliklinik Maliyet	Yatış Maliyeti	Toplam Maliyet	n	Antibiyotik	Antibiyotik Dışı Maliyet	Poliklinik Maliyet	Yatış Maliyeti	Toplam Maliyet
Ocak	60	49	297.1	46.1	294.9	339.6	60	2 940	17 826	2 766	17 694	20 376	3000	147 000	891 300	138 300	884 700	1 018 800
Şubat	61	34.1	318	49.1	300.4	349.5	61	2 080	19 398	2 995	18 306	21 319	3050	104 005	969 900	149 755	915 300	1 065 975
Mart	34	24.9	285	49	265.3	314.3	34	846.6	9 690	1 666	9 020	10 686	1700	42 330	484 500	833 00	451 000	534 310
Nisan	22	24.2	232.3	41.5	214.9	256.5	22	532.4	5 110	913	4 727	5 643	1100	26 620	255 530	45 650	236 390	282 150
Mayıs	29	37.8	309.2	35.4	311.6	347.1	29	1090.4	8 966	1 026	9 036	10 065	1450	54 520	448 340	51 330	451 820	503 295
Haziran	14	40.7	197.5	30.5	207.6	237.9	14	569.8	2 765	427	2 906	3 330	700	28 490	138 250	21 350	145 320	166 545
Temmuz	13	49.9	205.1	30.6	244.4	261.7	13	648.7	2 666	1 009	3 177	3 402	650	32 435	133 315	50 490	158 860	170 105
Ağustos	9	67.7	236.9	36.7	268.7	305.4	9	627.3	2 132	330	2 418	2 748	450	31 365	106 605	16 515	120 915	137 430
Eylül	14	32.7	285.4	34.6	283	317.6	14	457.8	3 995	484	4 446	4 446	700	22 890	199 780	24 220	222 320	222 320
Ekim	28	28.6	219.7	32.2	213.2	248.3	28	800.8	6 151	901	6 952	6 952	1400	40 040	307 580	45 080	347 620	347 620
Kasım	28	28.2	239.4	30.5	228.9	266.1	28	789.6	6 703	854	6 409	7 450	1400	39 480	335 160	42 700	320 460	372 540
Aralık	13	31.1	286.4	36.2	284.8	317.9	13	404.3	3 723	470	3 702	4 132	650	20 215	186 160	23 530	185 120	206 635
Toplam	325	36.2	272.6	40.6	267.3	307.9	325	11 765	88 595	13 195	86 873	100 068	16250	588 250	4 429 750	659 750	4 343 625	5 003 375

Tablo-14d: RVAGE li 0-14 yaş grubu yatan olguların aylara göre kişi başı, kümülatif ve toplam yatan direkt tıbbi maliyetleri (TL)

Aylar	N	Hasta başı maliyetler					Bursa kKümülatif/toplam maliyet					Türkiye kümülatif/toplam maliyet						
		N:368					N:368					N: Tahmini 18400						
		Antibiyotik	Antibiyotik dışı Maliyet	Poliklinik Maliyet	Yatış Maliyeti	Toplam Maliyet	n	Antibiyotik	Antibiyotik dışı Maliyet	Poliklinik Maliyet	Yatış Maliyeti	Toplam Maliyet	n	Antibiyotik	Antibiyotik dışı Maliyet	Poliklinik Maliyet	Yatış Maliyeti	Toplam Maliyet
Ocak	64	49	297.1	46.1	294.9	339.6	64	3 136	19 014	2 950	18 873	21 734	3200	156 800	950 720	147 520	943 680	1 086 720
Şubat	66	34.1	318	49.1	300.4	349.5	66	2 250	20 988	3 240	19 826	23 067	3300	112 530	1 049 400	162 030	991 320	1 153 350
Mart	41	24.9	285	49	265.3	314.3	41	1 020	11 685	2 009	10 877	12 8863	2050	51 045	584 250	100 450	543 865	644 315
Nisan	25	24.2	232.3	41.5	214.9	256.5	25	605	5 807	1 037	5 372	6 412	1250	30 250	290 375	51 875	268 625	320 625
Mayıs	33	37.8	309.2	35.4	311.6	347.1	33	1 247	10 203	1 168	11 454	11 454	1650	62 370	510 180	58 410	572 700	572 715
Haziran	16	40.7	197.5	30.5	207.6	237.9	16	651.2	3160	488	3 806	3 806	800	32 560	158 000	24 400	190 320	190 320
Temmuz	15	49.9	205.1	30.6	244.4	261.7	15	748.5	3 076	459	3 666	3 925	750	37 425	153 825	22 950	183 300	196 275
Ağustos	11	67.7	236.9	36.7	268.7	305.4	11	744.7	2 605	403.7	2 955	3 359	550	37 235	130 295	20 185	147 785	167 970
Eylül	17	32.7	285.4	34.6	283	317.6	17	555.9	4 851	588.2	4 811	5 399	850	27 795	242 590	29 410	240 550	269 960
Ekim	35	28.6	219.7	32.2	213.2	248.3	35	1 001	7 689	1 127	7 462	8 690	1750	50 050	384 475	56 350	373 100	434 525
Kasım	30	28.2	239.4	30.5	228.9	266.1	30	846	7 182	915	6 867	7 983	1500	42 300	359 100	45 750	343 350	399 150
Aralık	15	31.1	286.4	36.2	284.8	317.9	15	466.5	4 296	543	4 272	4 768	750	23 325	214 800	27 150	213 600	238 425
Toplam	368	36.2	272.6	40.6	267.3	307.9	368	13 321	100 316	14 940	98 366	113 307	18400	666 080	5 015 840	747 040	4 918 320	5 665 350

Ayaktan ve yatan olguların ortalama antibiyotik ($p<0.001$), antibiyotik dışı ($p<0.001$) ve toplam maliyetler ($p<0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (Tablo-15).

Ayaktan olgularda yaş grubları dikkate alındığında en yüksek kişi başı ortalama antibiyotik maliyeti (19 TL, 14.5 \$, 10.8 €) 5-14 yaş arasında kişi başı ortalama en yüksek antibiyotik dışı maliyet (60.6 TL, 46.2 \$, 34.6 €) 0-11ay ve kişi başı ortalama en yüksek toplam ayaktan maliyet (69.2 TL, 52.8 \$, 39.5 €) ise 0-11 ay arasında saptandı. Ancak değerler arasında istatistiksel fark sınırda idi ($p=0.05$) (Tablo-16a).

Yatan olgularda en yüksek ortalama antibiyotik maliyeti (42.4 TL, 32.3 \$, 24.2 €) 5-14 yaş arasında en yüksek antibiyotik dışı maliyet (280.4 TL, 214 \$, 160.2 €) 12-23 ay arasında, en yüksek başvuru poliklinik maliyeti (42 TL, 32 \$, 24 €) 24-59 ayda, en yüksek yatış maliyeti (270 TL, 206.1 \$, 154.2 €) 0-11 ayda ve en yüksek toplam maliyet (315.5 TL, 240.8 \$, 180.2 €) ise 12-23 ay arasında saptandı. ancak arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo-16b).

Tablo-15: Ayaktan ve yatan hastaların 0-14 yaş ortalama kişi başı direkt tıbbi maliyet dağılımları.

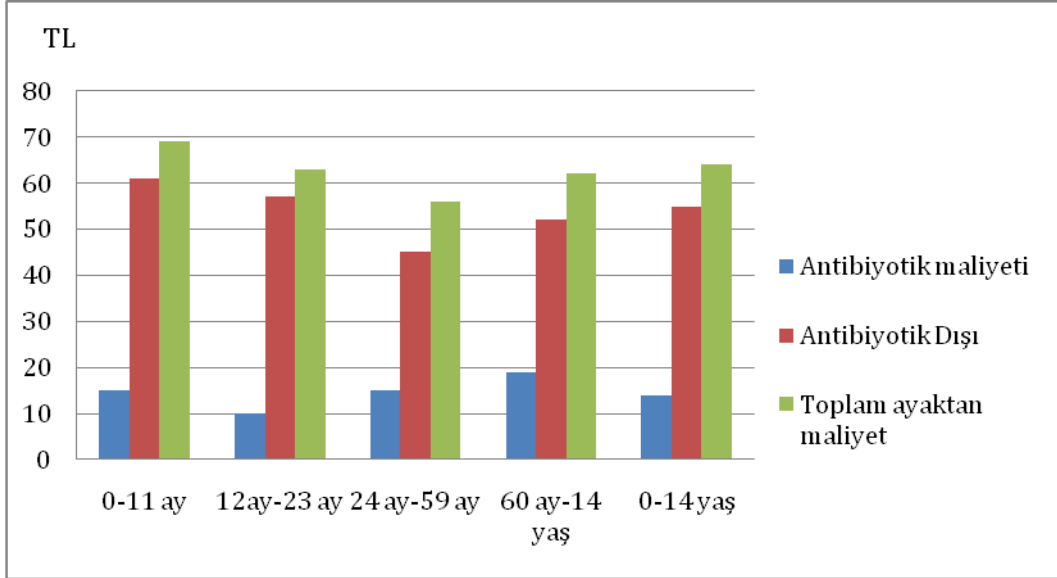
	Ayaktan	Yatan	P
Antibiyotik maliyeti	14.2±10.6	36.2±35.5	<0.001
Antibiyotik dışı maliyet	54.7±23.9	272.6±176.1	<0.001
Toplam maliyet	63.5±25.3	307.9±188	<0.001

Tablo-16a: Ayaktan olgularda yaş gruplarına göre kişi başı ortalama direkt tıbbi maliyet dağılımı.

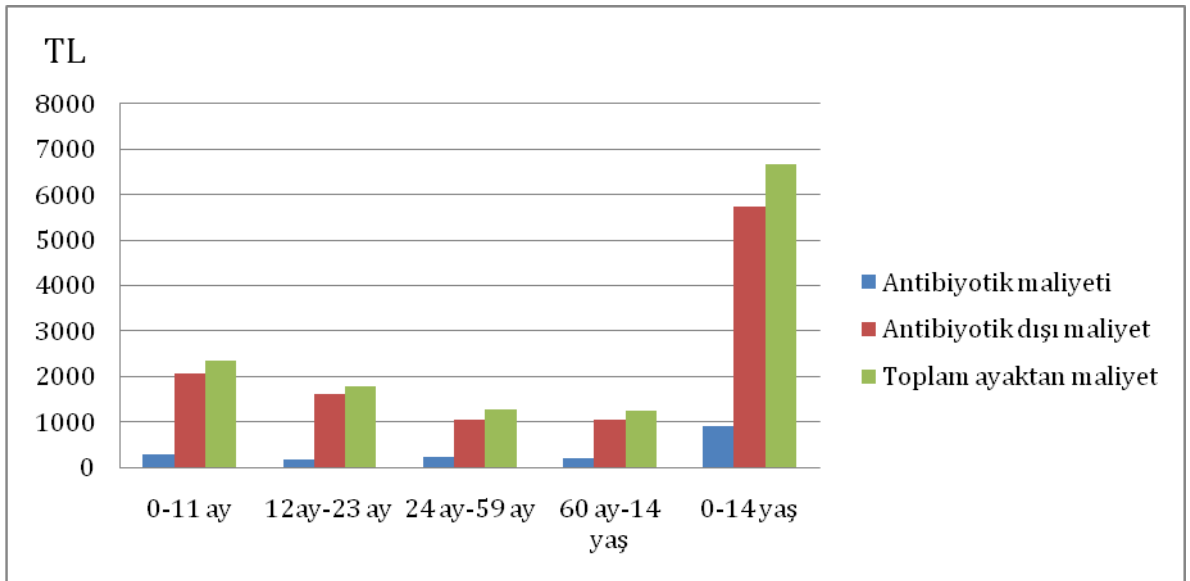
		Antibiyotik maliyeti	Antibiyotik dışı maliyet	Toplam ayaktan maliyet
0-11 ay	N	20	34	34
	Maliyet (X \pm SD)	14.5 \pm 8.3	60.6 \pm 29	69.2 \pm 29.7
12-23 ay	N	16	28	28
	Maliyet (X \pm SD)	10.2 \pm 5.9	57.2 \pm 25.3	63.4 \pm 27.2
24-59 ay	N	16	23	23
	Maliyet (X \pm SD)	14.7 \pm 12.3	45.4 \pm 17.3	56 \pm 20.8
5-14 yaş	N	11	20	20
	Maliyet (X \pm SD)	19 \pm 15.3	51.8 \pm 15.4	62.3 \pm 16.9
0-14 yaş	N	63	105	105
	Maliyet (X \pm SD)	14.2 \pm 10.6	54.7 \pm 23.9	63.5 \pm 25.3

Tablo-16b: Yatan hastaların yaş gruplarına göre kişi başı ortalama direkt tıbbi maliyet dağılımı.

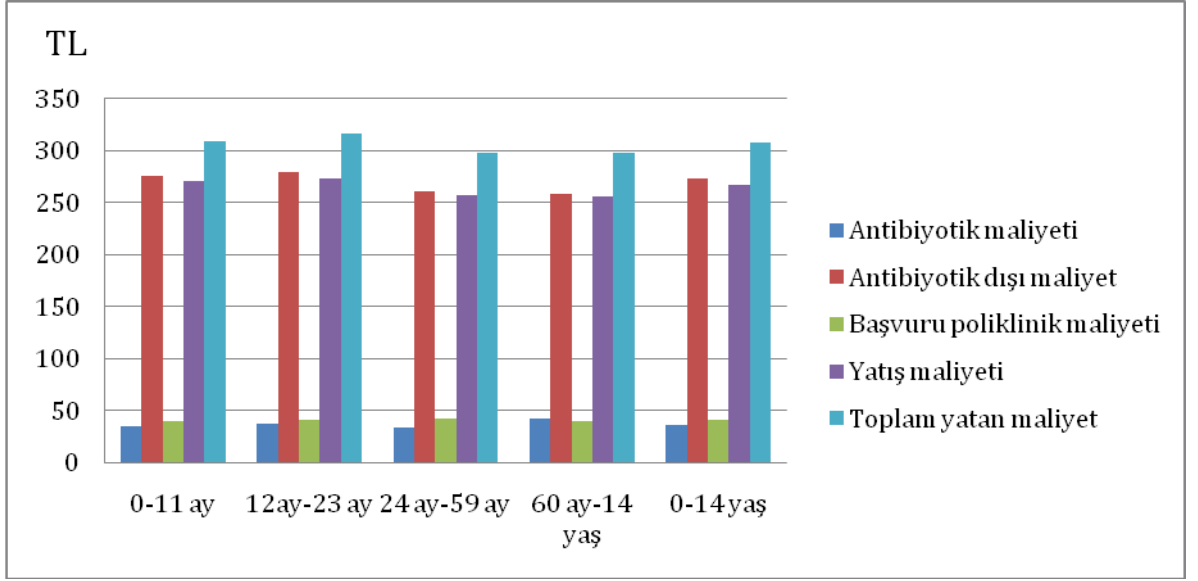
		Antibiyotik maliyeti	Antibiyotik dışı maliyet	Başvuru poliklinik maliyeti	Yatış maliyeti	Toplam yatan maliyet
0-11 ay	N	142	142	142	142	142
	Maliyet (X±SD)	34.9±39.1	275.6±175.2	39.6±24.1	270.6±182.6	308.8±188.3
12-23 ay	N	112	119	119	119	119
	Maliyet (X±SD)	36.6±25.6	280.4±184.7	41.2±25.7	273±182.3	315.5±195.4
24-59 ay	N	64	65	65	65	65
	Maliyet (X±SD)	34.5±29.1	261.1±160.7	42±25.9	257.3±152.4	297.2±165
5-14 yaş	N	40	42	42	42	42
	Maliyet (X±SD)	42.4±52.1	258.1±181.3	40±23.9	255.8±189.2	298.5±205.2
0-14 yaş	N	358	368	368	368	368
	Maliyet (X±SD)	36.2±35.5	272.6±176.1	40.6±24.8	267.3±177.8	307.9±188.1



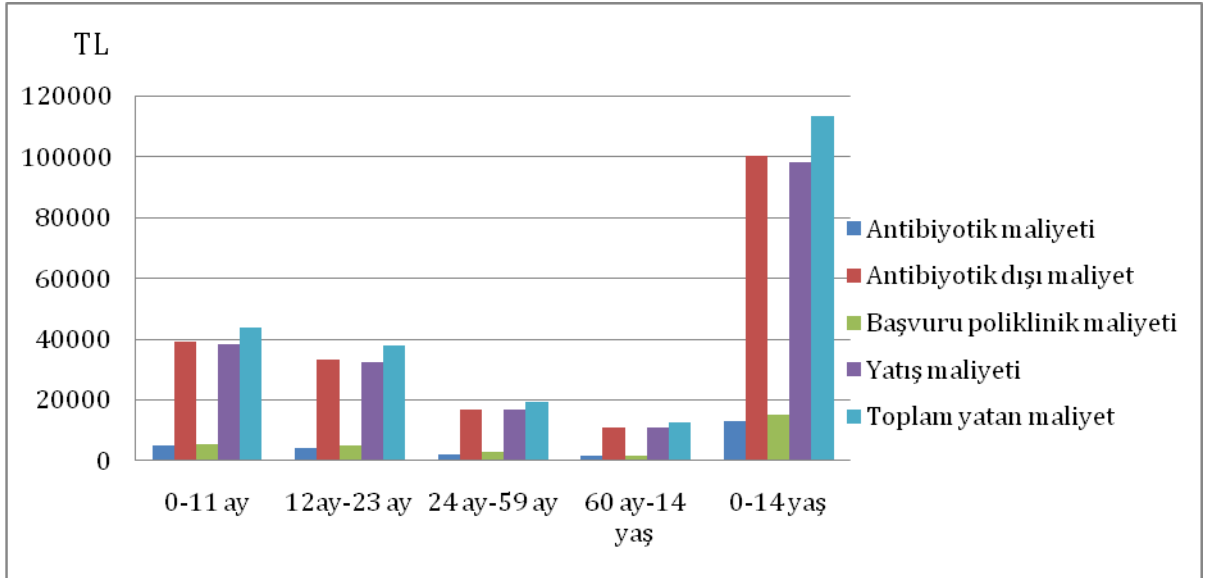
Şekil-6a1: Ayaktan hastaların yaş gruplarına göre kişi başı direkt tıbbi maliyet dağılımı.



Şekil-6a2: Ayaktan hastaların yaş gruplarına göre Bursa kümülatif/toplam direkt tıbbi maliyet dağılımı.



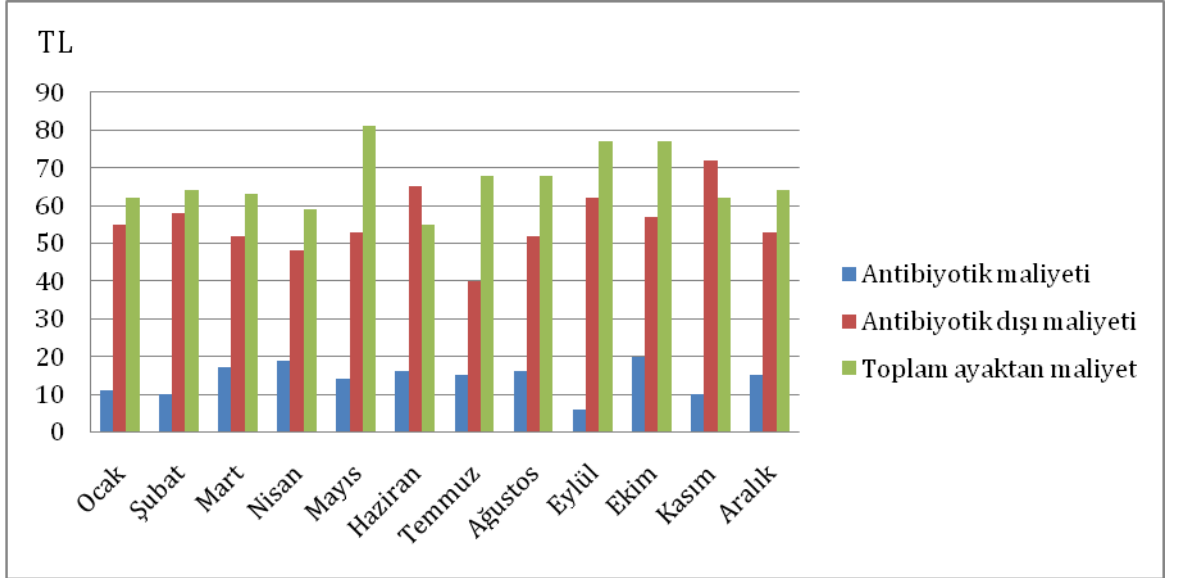
Şekil 6b1: Yatan hastaların yaş gruplarına göre kişi başı direkt tıbbi maliyet dağılımı.



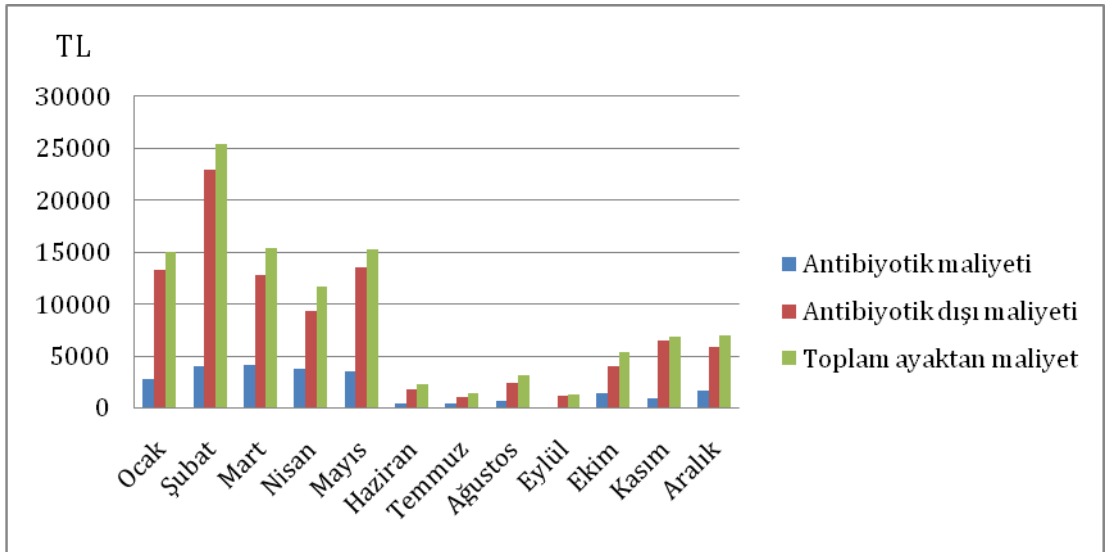
Şekil-6b2: Yatan hastaların yaş gruplarına göre Bursa kümülatif/toplam direkt tıbbi maliyet dağılımı.

Ayaktan olgularda kişi başi en yüksek ortalama antibiyotik maliyetleri Ekim, Nisan ve Ağustos aylarında saptandı. Antibiyotik dışı kişi başi maliyet en yüksek Kasım, Haziran ve Eylül aylarında, en yüksek kişi başi toplam ayaktan maliyet ise Haziran, Ekim ve Kasım aylarında saptandı (Şekil-7a1). Aylara göre en yüksek kümülatif antibiyotik maliyeti, Mart, Şubat ve Ocak aylarında, kümülatif antibiyotik dışı maliyeti en yüksek Şubat, Mart, Ocak aylarında, kümülatif toplam poliklinik maliyeti en yüksek Şubat, Mart ve Ocak aylarında saptandı (Şekil-7a2).

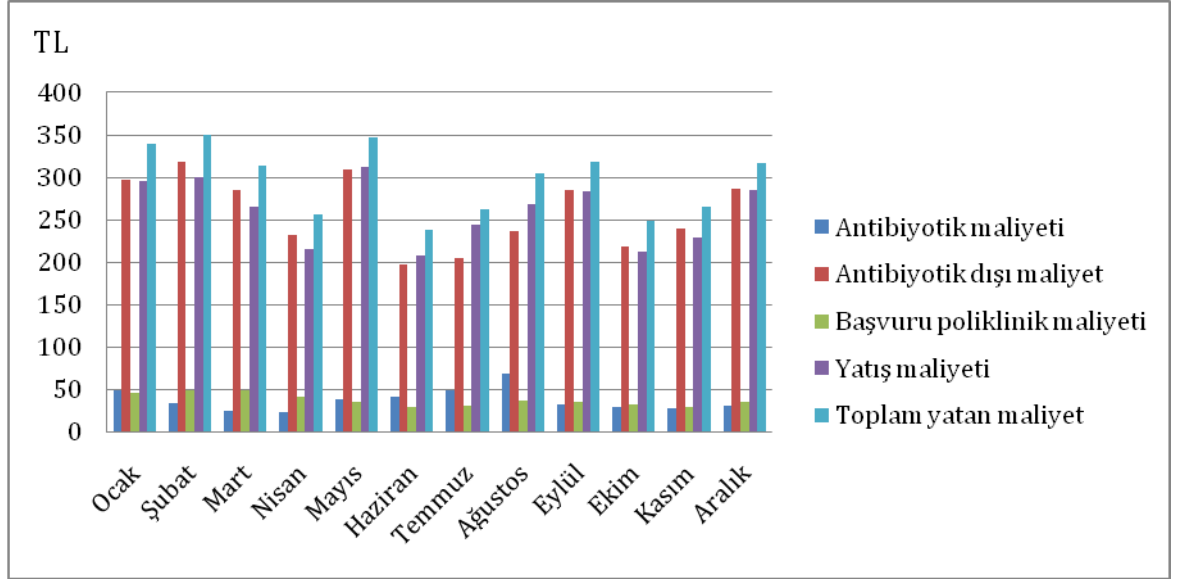
Yatan olgularda kişi başi en yüksek ortalama antibiyotik maliyetleri; Ağustos, Temmuz Ocak aylarında saptandı. Kişi başi antibiyotik dışı maliyet; Mayıs, Ocak ve Şubat aylarında en yüksek, kişi başi başvuru poliklinik Maliyeti; Şubat, Ocak, Mart aylarında en yüksek, kişi başi yatış maliyeti; Mayıs, Şubat, Ocak aylarında en yüksek ve kişi başi ortalama toplam yatan maliyet; Şubat, Ocak ve Mayıs aylarında en yüksek saptandı (Şekil-7b1). Aylara göre en yüksek kümülatif antibiyotik maliyeti, Ocak, Şubat ve Mayıs aylarında saptandı. En yüksek kümülatif antibiyotik dışı maliyet Şubat, Ocak, Mart aylarında saptandı. Kümülatif başvuru poliklinik maliyeti ise en yüksek Şubat, Ocak, Mart aylarında, en yüksek kümülatif yatış maliyeti, Şubat, Ocak, Mart aylarında, kümülatif toplam yatan maliyet ise en yüksek Şubat, Ocak ve Mart aylarında saptandı (Şekil-7b2).



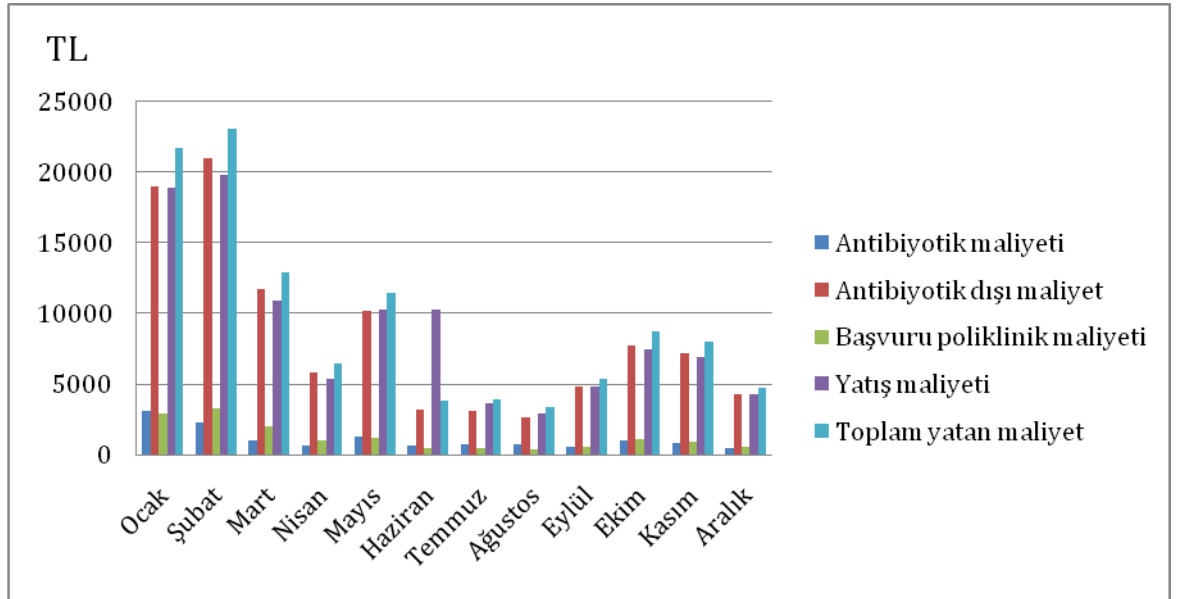
Şekil-7a1: Ayaktan hastaların aylara göre ortalama direkt tıbbi maliyet dağılımı.



Şekil-7a2: Ayaktan hastaların aylara göre Bursa kümülatif direkt tıbbi maliyet dağılımı.



Şekil-7b1: Yatan hastaların aylara göre kişi başı ortalama direkt tıbbi maliyet dağılımı



Şekil-7b2: Yatan hastaların aylara göre Bursa kümülatif/toplam direkt tıbbi maliyet dağılımı

Bir yılda, Bursa il merkezinde 0-14 yaş grubunda 368 yatış ve ortalama yaklaşık 1650 ayaktan RVAGE başvurusu oldu. Bu sayıların Türkiye'ye yansıtılmasıyla yaklaşık 18 400 yatış ve 82 500 poliklinik başvurusu olduğu ön görüldü. Beş yaş altı olgularda Bursa il merkezinde 350 yatış ve 1350 poliklinik başvurusu olduğu hesaplandı. Bu sayıların Türkiye'ye

yansıtılmasıyla yılda 17 500 yatış ve 67 500 poliklinik başvurusunun olduğu ön görüldü. Ayaktan ve yatan olgularda kişi başı, Bursa ve Türkiye’de direkt tıbbi maliyet oranları Tablo-17a, b, c ve d’de TL, \$ ve € olarak gösterilmiştir.

Tablo-17a: Ayaktan RVAGE li olgularda 5 yaş altı kişi başı ve Bursa ve Türkiye kümülatif direkt tıbbi maliyetler ve dağılımı.

	Kişi Başı			Bursa N*:1350			Türkiye N*: 67 500		
	TL	\$	€	TL	\$	€	TL	\$	€
Antibiyotik	13.2	10	7.5	17 820	13 603	10 183	891 000	680 153	509 143
Antibiyotik Dışı Maliyet	55	42	31.4	74 250	56 679	42 429	3 712 500	2 833 969	2 121 429
Toplam Ayaktan Maliyet	63.7	48.6	36.4	85 995	65 645	49 140	4 299 750	3 282 252	2 457 000

*Materyal ve metotta belirtildiği gibi yaklaşık öngörülen değerlerdir.

Tablo-17b: Ayaktan RVAGE li olgularda 0-14 yaş grubunda kişi başı ve Bursa ve Türkiye kümülatif direkt tıbbi maliyetler ve dağılımı.

	Kişi Başı			Bursa N*: 1650			Türkiye N*: 82500		
	TL	\$	€	TL	\$	€	TL	\$	€
Antibiyotik	14.2	10.7	8.3	23 430	17 885	13 389	1 171 500	894 275	669 429
Antibiyotik Dışı Maliyet	54.7	41.5	31.9	90 255	68 897	51 574	4 512 750	3 444 847	2 578 714
Toplam Ayaktan Maliyeti	63.5	48.2	37.1	104 775	79 981	59 871	5 238 750	3 999 046	2 993 571

*Materyal ve metotta belirtildiği gibi yaklaşık öngörülen değerlerdir

Tablo-17c: Yatan 5 yaş altı RVAGE li olgularda kişi başı ve Bursa ve Türkiye kümülatif direkt tıbbi maliyetler ve dağılımı.

	Kişi Başı			Bursa N*: 350			Türkiye N*: 17500		
	TL	\$	€	TL	\$	€	TL	\$	€
	35.4	27	20.2	12 390	9 458	7 080	619 500	472 901	354 000
Antibiyotik Dışı Maliyet	274.4	208	156.8	96 040	73 313	54 880	4 802 000	3 665 649	2 744 000
Başvuru Poliklinik Maliyeti	40.6	31	23.2	14 210	10 847	6 198	710 500	542 366	309 914
Yatış Maliyeti	268.8	205	153.6	94 080	71 817	53 760	4 704 000	3 590 840	2 688 000
Toplam Yatan Maliyet	309	236	176.5	108 150	82 557	61 800	5 407 500	4 127 863	3 090 000

*Materyal ve metotta belirtildiği gibi yaklaşık öngörülen değerlerdir

Tablo-17d: Yatan 0-14 yaş grubu RVAGE li olgular da kişi başı ve, Bursa ve Türkiye kümülatif direkt tıbbi maliyetler ve dağılımı.

	Kişi Başı			Bursa:368			Türkiye: 18400		
	TL	\$	€	TL	\$	€	TL	\$	€
Antibiyotik	36.2	27.6	20.6	13 321	10 169	7 612	666 080	508 435	380 600
Antibiyotik Dışı Maliyet	272.6	207	155.7	100 317	76 578	57 324	5 015 840	3 828 893	2 866 200
Başvuru Poliklinik Maliyeti	40.6	30.8	23.3	14 941	11 405	8 538	747 040	570 267	426 886
Yatış Maliyeti	267.3	203	152.7	98 366	75 089	56 209	491 832	3 754 427	2 810 450
Toplam yatan Maliyet	307.9	235	175.9	113 307	86 494	64 747	5 665 360	4 324 695	3 237 343

*Materyal ve metotta belirtildiği gibi yaklaşık öngörülen değerlerdir

TARTIŞMA VE SONUÇ

Bursa Türkiye'nin Marmara bölgesinde yer alan sanayileşmenin yüksek olduğu kişi başı yıllık gelir ortalaması ve sağlık göstergeleri açısından Türkiye'nin önde gelen illeri arasındadır. Türkiye'de kişi başı ortalama gelir düzeyi (**Gross National Product (GNP)**) son altı yılda ortalama 6000 \$ civarı, Bursa da ise 7500 \$ civarındadır (136). Bursa sağlık hizmetleri açısından da Türkiye ortalamasının üzerinde göstergeleri vardır. 2007 yılı Bebek ölüm hızı; Türkiye binde 16.7, Bursa binde 6.7 dir (137). TÜİK 2008 verilerine göre Bursa şehir merkezinin nüfusu 1539 655 (Türkiye'nin %2.18'i, nüfus yoğunluğu 1311 kişi/km²) dir (138).

AGE her yaşta görülür, etyolojisi ve hastalığın şiddeti yaşlara göre değişiklik gösterir. AGE özellikle gelişmekte olan ülkelerde 5 yaşın altındaki çocuklarda yüksek morbidite ve mortaliteyle seyreder, 2 yaşın altındaki çocuklarda bu oranlar 5 kat daha fazladır (3). Çocukluk çağı ishalleri, dünya genelinde 5 yaş altı ölüm sıralamasında perinatal hastalıklar ve alt solunum yolu enfeksiyonlarından sonra 3. sırada yer almaktadır (139). Dünya'da 1980'lerde her yıl 5 milyon çocuk ishalden dolayı ölmekte iken, 10 yıl sonra tedavi ve önlemlerdeki gelişmeler nedeniyle bu sayı yılda ortalama 3 milyon/yıl ölüme indirilmiştir (24). Sağlık bakanlığı ve NEE tarafından yapılan ve tüm Türkiye verilerinin değerlendirildiği Ulusal Hastalık Yüğü çalışmasına göre AGE, Türkiye'de 0-14 yaş grubunda ölüme yol açabilen hastalıklar arasında 4. sırada olup ve ölüme yol açabilen hastalıkların %8.4'ünü oluşturmaktadır (16).

Türkiye'de kişi başı ortalama gelir düzeyi (Gross National Product (GNP)) yukarıda bahsedildiği gibi son altı yılda (2002-2008 yılları arasında) ortalama 6000 \$, Bursa da ise 7500 \$ kadardır (136). World Bank Incorporation sınıflamasına göre ülkemiz bu çerçevede yüksek-orta gelir düzeyindeki ülkeler grubundadır. Dünya bankası sınıflamasına göre kişi başı milli gelir düzeyi, 975 \$ ve daha az olan ülkeler; düşük gelir, 976-3855 \$ arası; düşük-orta gelir, 3856-11905 \$ arası; Yüksek-orta gelir ve 11906 \$ ve daha üstü ise yüksek gelir düzeyindeki ülkeler olarak sınıflandırılmıştır.

Avrupadaki bazı ülkelerin GNP değerleri; İsveç 50 940 \$, Almanya 42 440 \$, Fransa 42 250 \$, Yunanistan 28 650 \$, Polonya 11 880 \$, Bulgaristan 5 490 \$ dir (141). GNP sınıflandırmasına göre İsveç, Fransa, Almanya ve Yunanistan yüksek gelir grubunda kabul edilmiştir. Türkiye bunlara göre oldukça düşük, diğer doğu Avrupaya göre ise düşük veya kıyaslanabilir düşük düzeydedir. 2007 yılı Türkiye bebek ölüm hızı (BÖH); binde 16.7, Bursa binde 6.7dir dir (137). Bursa'nın BÖH oranı bazı gelişmiş Avrupa ülkeleri ortalaması ile (İsveç, Fransa, Almanya, Yunanistan gibi ülkelerde ortalama binde 5 kadar) kıyaslanabilir düzeydedir.

Gelişmekte olan ülkelerde ikamet eden 125 milyon süt çocuğu (0-11 ay) ve 450 milyon 1-4 yaş arası çocuk bulunmaktadır. 1990-2000 yılları arasında yayımlanan 20 ülkeden 27 prospektif çalışmanın incelemesi; 5 yaşından küçük çocuklarda yılda ortalama 1.4 milyar diyare epizodu görüldüğü ve bunların 475 milyonunun 11 aydan küçük olan çocuklarda ve 945 milyonunun 1-4 yaş arasındaki çocuklarda meydana geldiği, 0-11 ay arası çocuklarda diyare insidansının 3.8 epizod/yıl ve 1-4 yaş arası çocuklarda ise 2.1 epizod/yıl olarak görüldüğü saptanmıştır (8). Bizim çalışmada 0-14 yaş grubunda hastaneye başvurmayı gerektiren yaklaşık 7 250/yıl (poliklinik hastaları+yatan hastalar; $497 \times 12 + 1293 = 7257$), 5 yaş altında ise 5 560/yıl (poliklinik hastaları+yatan hastalar; $371 \times 12 + 1108 = 5560$) ishal atağı, saptandı. Bu sayının beklenenin altındadır. Bu durum hafif-orta ishallerde doktora başvurma alışkanlığının yetersiz ve evde geçirilen AGE ataklarının çalışmaya dahil edilmemesine bağlı olabilir. ABD'de son iki yılda 5 yaşın altında ishal nedeniyle yılda yaklaşık 170 000 çocuk hastaneye yatırılmaktadır ve bu oran yaklaşık 20 yıldır sabit kalmıştır (142, 143). ABD (2007 yıllık nüfusu; 300 000 000) ve Türkiye (2007 yıllık nüfusu; 70 586 256) nüfuslarını kıyaslayacak ve ABD rakamlarını kabaca ülkemize yansıtacak olursak 5 yaş altı ishal nedeniyle ülkemizde yaklaşık 40 000/yıl yatış olması beklenebilir. Çalışmamıza göre tahmini olarak bir yılda 5 yaş altı, AGE nedeniyle Bursa'da 1108/yıl yatış olup ve Türkiye'de 55 000/yıl yatış tahmin edilmiştir. ABD'de yapılan bir çalışmada hastaneye beş yaş altı yatan tüm çocukların %4.9'u AGE ile yatırılmaktadır (96, 142). Çalışmamızda AGE ile

ilgili yatışlar tüm yatışların %5.7'sini oluşturdu. Beş yaş altı çocuklarda genel AGE ile hastaneye yatış oranı 129/10 000 bulundu, bu oranımız ABD'de yapılan iki çalışmada 5 yaş altı çocuklarda AGE'ye hastaneye yatış oranlarından (49.4/10 000 ve 136/10 000) daha yüksek veya kıyaslanabilir bulundu (142-144).

Çalışmamızda Bursa'da 0-14 yaşta, yılda yaklaşık 1900 RVAGE ile hastaneye başvuru ve 400 RVAGE'ye bağlı yatış olduğu saptandı. Beş yaşta altı çocuklarda ise bu rakamların sırasıyla 1700 ve 350 olduğu düşünüldü. Yapılan çalışmalarda yatan 5 yaş altı olgularda her bir yatan RVAGE'ye karşılık yaklaşık olarak 5-10 çocuğun RVAGE nedeniyle bir doktora veya sağlık kuruluşuna gittiği, her doktora veya sağlık kuruluşuna başvuran bir çocuğa karşılık 3-5 çocuğun RVAGE geçirip doktora gitmeden sadece evde tedavi edilmiş olduğu öne sürülmüştür (8,9). Bu hesaba göre Bursa'da 5 yaş altı yatan her 350 çocuğa karşılık 1 750-3 500 çocuğun RVAGE ile özel doktora veya sağlık kuruluşuna başvurduğu ayrıca 5 250-17 500 arasında evde doktora gitmeden hafif geçirilecek olgu olması beklenebilir. Bu oran bizim saptadığımız ve hastaneye başvuran 1700 RVAGE sayısından biraz daha yüksek (1750-3500) düzeydedir. Bu durum, çalışmamızda değerlendirilmeye almadığımız bir grup hastanın özel doktora başvurmaları nedeniyle çalışmaya dahil edilmemesi veya ülkemizde akut gastroenteritlerde doktora başvuru oranının daha düşük olmasıyla açıklanabilir.

Avrupa'da (2007 yılı nüfus; 822 milyon) ortalama her yıl 700 000 rotavirüsa bağlı ayaktan poliklinik ve 87 000 yatış olduğu hesaplanmıştır. Avrupada ülkelerin gelişmişlik durumuna göre bu rakamların dağılımında farklılıklar olabilir. ABD'de her yıl yaklaşık 500 000 rotavirüse bağlı poliklinik başvurusu bildirilmektedir (11). Avrupa ve ABD nüfusları ile Türkiye nüfuslarını kıyaslayacak ve Avrupa ile ABD rakamlarını Türkiye'ye yansıtacak olursak Türkiye'de sırasıyla yaklaşık 60 344 (Avrupa rakamları yansıtılırsa) ve 120 000 (ABD rakamları yansıtılırsa) ayaktan RVAGE poliklinik başvurusu beklenir. Bizim çalışmamızda 0-14 yaş grubunda Bursa'da yılda 1750 RVAGE olgusu, Türkiye'de yılda yaklaşık 100 000 RVAGE olgusu tahmin

edilmektedir. Bu rakamlarımız nüfusumuza göre Avrupa'dan yüksek, ABD'den daha düşük saptandı.

Bizim çalışmamızda AGE nedeniyle hastaneye başvuran ayaktan olgularda RV saptanma oranı %21 bulundu, RVAGE ise tüm yatışların %1.6 sını ve tüm poliklinik başvurularının %0.35'ini oluşturdu. ABD'de yapılan bir çalışmada rotavirüsün ishale bağlı hastane yatışlarının yaklaşık 1/3'ünü oluşturduğu ve RVAGE'ye bağlı yıllık 55 000 yatış olduğu tahmin edilmiştir (142, 143). ABD'de RVAGE'ye bağlı yatışların tüm çocukluk yatışlarının %2.5 kadarını oluşturduğu belirtilmiştir (96, 142). Bizim çalışmamızda ise RVAGE'ye bağlı yatışlar, tüm yatışların %1.6'sını oluşturdu. Bu değer ABD'ye göre daha düşük saptandı.

RVAGE tanısı; genellikle farklı yöntemlerle bakılan antijen tespit yöntemleriyle konulur. İspanya'da 220 dışkı örneğinin incelendiği bir çalışmada, polimerase chain reaction (PCR), Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELİSA), Poliakrilamid Gel Elektrophoresis (PAGE) ve elektron mikroskopisi (EM) ile rotavirüs araştırılmış ve sırasıyla %30, %29, %26.8, %25 pozitiflik bulunmuştur (145). Bangladeş'te yapılan bir çalışmada AGE nedeniyle hastaneye yatırılan toplam 345 hastanın dışkı örneklerinde rotavirüsü tespit etmek amacıyla farklı yöntemler karşılaştırılmıştır. PAGE, monoklonal antikor tabanlı enzyme immunoassay (EIA) ve Latex Aglutinasyon (LA) testlerinin kullanıldığı bu çalışmada, PAGE yöntemi ile bu hastaların 86'sında (%24.9) ve EIA yöntemi ile 70'inde (%20.9) rotavirüs pozitif olarak tespit edilmistir. PAGE yöntemi standart olarak kabul edildiğinde; EIA ve LA testleri için duyarlılık sırasıyla % 75.6 ve %70.9, ve özgüllük % 98.1 ve % 100 olarak bulunmustur (146). Başka çalışmalarda da ELİSA, LA, PAGE, EM ile yapılan tanı testlerinin genellikle birbiriyle kıyaslanabilir olduğu gösterilmiştir (147-149). Yapılan çalışmalarda EIA, rotavirüs tespitinde %99 gibi yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip bulunmuştur (142-144). Türkiye'de bir çalışmada akut ishali 0-3 yaş ayaktan 135 olguda değişik yöntemlerle (Lateks aglutinasyon, ELİSA, PAGE) bakılmış ve sırasıyla %15.5, %12.5, %11.8 rotavirüs pozitifliği saptanmıştır (150). Türkiye'de bir başka çalışmada Lateks antijen ve ELİSA ile rotavirüs

çalışmasında 148 olguda sırasıyla %12 ve %17.5 pozitiflik saptanmıştır (151). Her iki çalışmada da RV saptanma oranı ile kullanılan yöntem arasında fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda kullandığımız monoklonal antikor tespit yöntemiyle çalışan EIA RV antijen tespit kiti bu açıdan tanıda güvenilir kabul edilebilir.

Daha önce yapılan AGE'li olgularda rotavirüsle ilgili yapılan insidans çalışmalarında; Finlandiya'da 1985-1995 yılları arasında 0-5 yaş grubunda yatan hastalarda yapılan bir çalışmada rotavirüs pozitif AGE'li olguların %11'i hastaneye yatırılmıştır. Finlandiyalı çocuklarda 18 190 epizod saptanmış, beş yaşından küçük çocuklarda RVAGE'nin kümülatif insidansı %2.8 olarak hesaplanmıştır (101). Vietnam'da Mart 2001 ile Nisan 2002 arasında 0-5 yaş grubunda yapılan bir çalışmada AGE'li 587 ve aynı yaşlarda 249 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alınmıştır. AGE'li olan olgularda 274/587 (%46.7) sağlıklı asemptomatik kontrol grubunda 9/249 (%3.6) rotavirüs pozitifliği saptanmıştır. Bu çalışmada RV pozitif olan 274 olgunun %86'sının (237/274) yatan olgular olduğu saptanmıştır (152). İspanya'da Ocak 1996 ile Eylül 1997 tarihleri arasında ayaktan 0-4 yaş grubunda yapılan ve AGE'li olgularda etyolojiyi saptamak için yapılan bir çalışmada 820 AGE'li hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Olguların %25'inde (205/820) rotavirüs saptanmıştır. Koenfeksiyon olan olguların da %74.4'ünde (29/39) RVAGE saptanmıştır (153). Almanya'da Mayıs 1997 ile Nisan 1998 tarihleri arasında yapılan bir çalışmada, 5 farklı riskli bölgede 20 ayrı pediatrik birimde yaşları 48 aya kadar değişen 15 451 çocuk araştırılmıştır. Bunlardan AGE'li 3 980 olgu incelenmiş ve 3 156 olguda RV antijeni bakılmış %23.7'si (748/3156) rotavirüs pozitif saptanmıştır. Olguların %6.2'si (46/748) yatırılmıştır. Bu çalışmada RVAGE'li olguların hastaneye yatış oranının AGE'li olgulara göre 3 kat daha fazla olduğu saptanmıştır (100). İsveç'te hastanede yatan AGE'li olgularda yapılan çalışmalarda rotavirüs insidansının 1988 ve 1994 yıllarında yapılan çalışmalarda sırasıyla %34 ve %45 olduğu bildirmişlerdir. Aynı çalışmalarda RVAGE'li olgularda, 2 yaş altı RV pozitifliği sırasıyla %81 ve %87 saptanmıştır. Dört yaş altındaki İsveçli çocuklarda RVAGE nedeniyle hastaneye yatış oranı 3.7/1000 çocuk/yıl olarak saptanmıştır (110). ABD için

insidans ise 8.5/1000 çocuk/yıl saptanmıştır (154). Danimarka'da Mart 2000-Aralık 2001 arasında 0-5 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada, AGE'li 424 olgu ve asemptomatik 870 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm AGE 'li olgular ve asemptomatik 726 olgunun dışkı örnekleri incelenmiş ve rotavirüs pozitifliği %13.2 (50/424) oranında saptanmıştır. Kontrol grubunda ise sadece bir hastada RV pozitifliği (1/726) saptanmıştır. (155). İtalya'nın kuzeyinde Ocak 2000 ile Aralık 2002 tarihleri arasında 0-5 yaş grubunda AGE nedeniyle yatan 1262 çocuk hastanın dışkı örnekleri incelenmiş ve %23.9 (302/1262) olguda sadece rotavirüs pozitifliği tek başına saptanmış ve ayrıca rotavirüs koenfeksiyonunun olduğu 28 olgu saptanmıştır. Koenfeksiyonlarla beraber RV pozitifliği %26.1 (330/1262). Rotavirüs pozitif olgular en çok 4 yaş altında 208/302 (%68.9), koenfeksiyon olan 28 olgu değerlendirilmeye katıldığında 230/330 (%69,6) oranında görüldüğü saptanmıştır (156). Tunus'ta 2 yıl süren, 5 yaş altı 638 ayaktan olguyu kapsayan bir çalışmada çocuklarda ishale neden olan viral etkenlerin ayrımı yapılmış ve %20 oranında rotavirüs pozitifliği saptanmıştır (157). Sicilya'da tüm çocukluk çağı yaş grubunda ve 1 yıl boyunca süren 215 yatan olguda yapılan bir çalışmada benzer şekilde rotavirüs insidansı %25.1 sıklıkta etken olarak saptanmıştır (158). Avustralya'da 1981-1992 yılları arasında Avustralya Pediatrik Eğitim Hastanesine esas olarak enterik adenovirüs ishali nedeniyle başvuran hastaların irdelendiği bir çalışmada, akut ishal nedeniyle hastaneye yatırılan 4473 olgu incelenmiş ve etken olarak %34.7 rotavirüs saptanmıştır (159). Brezilya'da yapılan bir çalışmada ağır RVAGE nedeniyle hastaneye yatırılan 0-19 yaş grubu çocuklardaki klinik ve epidemiyolojik bulguların incelendiği 218 vakalık bir çalışmada %39.9 (87/218) rotavirüs pozitif bulunmuştur (160). Avrupa'da 2004-2005 yılları arasında 0-5 yaş grubunda AGE'li 2846 olgu çalışmaya alınmış. 2712 olguda dışkıda rotavirüs antijeni bakılmış ve %40.6 (1102/2712) pozitiflik saptanmıştır (161). Gine-Bissau'da 2001-2003 yılları arasında yapılan bir çalışmada hastaneye ishal şikayeti ile başvuran 0-5 yaş grubu çocuklarda rotavirüs sıklığı ve yaş dağılımı incelemiş, rotavirüs pozitif olan olguların %93'ünün 2 yaş altında olduğu saptanmıştır (162). Malezya'da 2002 yılında 0-14 yaş grubunda, çocukluk çağı ishallerinde

rotavirüs ve diğer enteropatojenleri saptanması amaçlı iki merkezde yapılan bir çalışmada rotavirüs pozitifliği %30 ve %35 oranlarında saptanmıştır (163). AGE'li olgularda RV saptanma oranı dünyanın farklı ülkelerinde ve farklı yaş gruplarında ve farklı iklimlerde değişiklik gösterebilir. Gelişmekte olan ülkelerde; beş yaş altı AGE'li çocuklarda yapılan diğer çalışmalarda RV pozitifliği, Vietnamda %46.7, Tanzanya'da kuru mevsimde %23, yağışlı mevsimde %4, Bangladeş'te %20, İran'da %25 oranında saptanmıştır. Avrupa'nın değişik ülkelerinde ise; 5 yaş altı AGE'lerde rotavirüs pozitifliği incelendiğinde; 1998-2003 yılları arasında Çekoslovakya'da %1.2-7.4, Macaristan'da %18.4 ile 30.6, Polonya'da %5.5-39.4, Romanya'da %2.7 ile 3.2, Slovakya'da 0.29-1.1, Rusya (2001-2006)'da %7.1-15.6, Slovenya'da %20-29,5 saptanmıştır. (152, 163-168). Fransa'da bütün yaş gruplarındaki AGE lerde RV oranı %17, Danimarka'da 5 yaş altı AGE'li çocuklarda %14 RV pozitifliği saptanmıştır (155, 169). Finlandiya'da yapılan bir çalışmada 5 yaşından küçük çocuklarda RVAGE'nin kümülatif insidansı %2,8 olarak hesaplanmıştır (101). Vietnam'da yapılan çalışmada, 13-24 aylık çocuklarda rotavirüs prevalansı %57.6, 1 yaş altı çocuklarda %46.3 ve 6 aydan küçük çocuklarda %35 saptanmıştır (152). İsveç'te yapılan çalışmada tüm rotavirüs enfeksiyonlarının 1988'de %81'i, 1994'te de %87'si 2 yaşın altındaki çocuklarda saptanmıştır (110). İtalya'da yapılan çalışmada rotavirüs pozitif olgular en çok 4 yaş altında %68.9 (208/302) oranında saptanmıştır (156). Brezilya'da yapılan bir çalışmada rotavirüs pozitif olguların %72'si ilk 2 yaşta bulunmuştur (160). Avrupa'da yapılan çalışmada, rotavirüsün en sık 6-23 ayda ishal yaptığı saptanmıştır (161). Ginne-Bissau'da 2001-2003 yılları arasında yapılan bir çalışmada hastaneye ishal şikayeti ile başvuran 0-5 yaş çocuklarda rotavirüs sıklığını ve yaş dağılımını incelemiş; rotavirüs pozitif olan vakaların %93'ünü 2 yas altında saptamışlardır (162).

Türkiye de yapılan rotavirüs sıklığı ile ilgili çalışmalarda; Malatya'da Bulut ve ark.(6) Ağustos 1998- Ocak 2001 tarihleri arasında 0-5 yaş grubu AGE ön tanılı çocuklarda rotavirüs pozitifliğini araştırmış; akut ishal şikayeti ile başvuran 250 vakada rotavirüs sıklığını %21 olarak kaydetmişlerdir. İstanbul'da Biçer ve ark. (170) 1 yıl boyunca acil servise akut ishal şikayeti ile

başvuran 0-5 yaş grubundaki 1767 vakalık çalışmada 422 (%23,9) rotavirüs pozitif saptanmıştır (170). İstanbul'da Biçer ve ark. (170) 2004 yılında 0-14 yaş grubunda yaptıkları başka bir çalışmada AGE'li 838 olgunun, dışkılarının 268'inde (%32) rotavirüs antijeni pozitif bulunmuştur. Yönder ve ark. (172) İstanbul'da Nisan 1996-Mart 1997 arasında 1 yıl boyunca acil servise başvuran 758 vakanın çalışma grubuna alındığı çalışmasında rotavirüs oranı %21.1 olarak saptanmıştır. Karadağ ve ark. (13) Ankara da 1999 ve 2002 tarihleri arasında 0-16 yaş grubunda yaptıkları çalışmada, 3 yıl boyunca 1099 hastayı çalışmaya alınmış ve rotavirüs sıklığı 404/1099 (%36.8) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada rotavirüs pozitif olguların 275/404 (%55,3) ü kliniğe yatırılmıştır. Kurugöl ve ark.'nın (14) İzmirde Ocak 2000-2001 tarihleri arasında 920 olgunun alındığı 0-5 yaş grubundaki çalışmasında, rotavirüs pozitifliği 366/920 (%39.8) saptanmış ve rotavirüs pozitifliği saptanan olguların 113/366 (%30.9) ü kliniğe yatırılmıştır. AGE'li yatışların (%58.9) 113/193 olduğu saptanmıştır. Karlıklı ve ark. (173) İstanbul'da Mart 2003-Mart 2004 arasında 1 yıl süresince acil servise başvuran 5 yaş altındaki 480 AGE'li olgunun değerlendirildiği çalışmalarında, lateks aglutinasyon yöntemiyle %15.2 (73/480) rotavirüs pozitifliği saptanmıştır. 6-12 ay yaş grubunun %45.2'lik oranla en yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Gül ve ark.'nın (15) Kahramanmaraş'ta Ocak 2003 ve Haziran 2004 tarihleri arasında 0-5 yaşları arasında 148 AGE li olgunun dahil edildiği çalışmada 38/148 (%25,7) rotavirüs pozitif olgu saptanmıştır. Bu çalışmada rotavirüs pozitif olgularda ayaktan ve yatan hasta sınırlaması yapılmamış. İstanbul'da Şimşek ve ark. (174) tarafından Ocak 2004-Aralık 2005 tarihleri arasında 0-5 yaş grubu çocuklarda yapılan bir çalışmaya 127 olgu alınmış ve bu olguların %29.1'inde (37/127) rotavirüs pozitif saptanmıştır. Altındış ve ark.'nın (4) Kasım 1999-Nisan 2000 tarihleri arasında 0-6 yaş arasında semptomatik 112 olgu ve sağlıklı 94 olgunun kabul edildiği çalışmada ishelli grupta 14/112 (%12.5) sağlıklı kontrol grubunda 3/94 (%3.2) rotavirüs pozitifliği saptanmıştır. Nazik ve ark.'nın (17) İstanbul'da 3 yıl boyunca çocuk yaş grubunda 3618 olgu üzerinde yaptığı çalışmada 745/3618 (%20.6) oranında rotavirüs pozitifliği saptanmıştır. Akıncı ve ark.'nın (175) İstanbul'da 0-14 yaş çocuklarda Nisan

2004 ile Mart 2005 tarihleri arasında yaptıkları bir çalışmada 307 olgu rotavirüs ve adenovirüs pozitifliği açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmada adenovirüs ve rotavirüs birlikteliğinin olduğu enfeksiyonlar da dahil edildiğinde 67/307 (%21.8) oranında RV pozitifliği saptanmıştır. Kılıç ve ark.'nın (176) Gaziantep'te 2000 yılında 0-5 yaş grubu çocuklarda yaptıkları bir çalışmada RVAGE pozitifliğini %25.8 (29/112) saptanmıştır. Malatya'da Bulut ve ark.'nın (6) yaptıkları çalışmada rotavirüs pozitif olgular en sık 4-12 ay arasında %33 oranında saptanmıştır. İstanbul'da Biçer ve ark.'nın (170) yaptıkları çalışmada, rotavirüs pozitif olguların yaş dağılımı incelenmiş ve %43 olgunun 12 aylık, %27.7 vakanın ise 13-24 aylık olduklarını, diğer yaşlarda sıklığın giderek azaldığı saptanmıştır. İstanbul'da Yönder ve ark.'nın (172) yaptıkları çalışmada, rotavirüs pozitifliği en sık 7-12 ay yaş grubundaki çocuklarda saptanmıştır. Ankara'da Karadağ ve ark.'nın (13) yaptıkları çalışmada, rotavirüs pozitifliğinde en yüksek oran %62.7 ile 2 yaş altındaki olgularda saptanmıştır. İzmir'de Kurugöl ve ark.'nın (14) yaptıkları çalışmada olguların %80.7'si 2 yaş altında saptanmıştır. İstanbul'da Karlıklı ve ark. (173) 1 yıl süresince acil servise başvuran 5 yaş altındaki 480 vakalık çalışmada 6-12 ay yaş grubunun %45.2'lik oranla en yüksek rotavirüs pozitiflik oranına sahip olduğunu bildirmişlerdir. Gül ve ark.'nın (15) Kahramanmaraş'ta yaptıkları çalışmada yaş dağılımında en yüksek RV pozitiflik oranı %44.7 ile 1-2 yaş arasında saptanmıştır. Bu çalışmada 0-1 yaş arasında %26,3 ve 2-3 yaş arasında %13.2 oranında RV pozitifliği saptanmıştır. İstanbul'da Şimşek ve ark. (174) tarafından yapılan çalışmada RV pozitif olguların %70.3'ü 0-12 ay arası, %25.2'si 13-24 ay ve %7.9 u 25-36 ay arasında saptanmıştır. Altındış ve ark.'nın (4) yaptıkları çalışmada rotavirüs pozitifliği dağılımında olguların %42.9'u 1-2 yaş arasında ve %21.4'ü 0-1 yaş arasında saptanmıştır. İstanbul'da Akıncı ve ark.'nın (175) yaptıkları çalışmada pozitiflik en çok 2 yaş altında %54.9 saptanmıştır.

Çalışmamızda ayaktan RVAGE li olguların, %33.3 (35/105) ü 1 yaş altı, %59 (62/105) u 2 yaş altı, %81 (85/105) i 5 yaş altı, %19 (20/105) u 5-14 yaş arası saptandı. RVAGE'lerin Türkiye'de %54.9-95.5 (4, 13, 14, 173-175) 2 yaş altında Dünya'da ise %72-93'ü 2 yaş altında saptanmıştır (110, 160,

162). Bizim verilerimiz literatür verileri ile paralel çıkmıştır. RVAGE'lerinin özellikle 5 yaş altında önemli sorun olduğunu desteklemektedir.

Bizim çalışmamızda ayaktan RV pozitiflik oranları; 1 yaş altı; %27, 2 yaş altı; %25, 5 yaş altı; %22.9 ve 5-15 yaş arası; %15.8 saptandı. Bu oranlar gene RVAGE için en yüksek risk yaşının 5 yaş altı ve özellikle 2 yaş altı olduğunu desteklemektedir. Aşının özellikle ilk 2 yılda etkisinin daha yüksek olması nedeniyle aşılama ile en yüksek risk grubunda AGE gelişmesi önlenabilir.

Çalışmamızda hastaneye yatan AGE ler arasında RV saptanma oranı (%28.5) ayaktan olgulara göre (%21) anlamlı oranda daha fazla saptandı ($p=0.0001$). Avrupa'da 5 yaş altı çocuklarda ayaktan hastaneye başvuran AGE olgularının %4-20'sinden, hastaneye yatırılan gastroenterit olgularının %20-50'sinden rotavirüsün sorumlu olduğu bulunmuştur (9, 11, 106). Türkiye'de yapılan çalışmalarda ayaktan AGE'li çocuklarda rotavirüs pozitifliği %16.6-36.8 arasında yatan AGE'li olgularda ise %58.9'a kadar varan RV pozitifliği bildirilmiştir (12-14, 107). Türkiye'de ayaktan ve yatan olguların ayrı ayrı ve yaş gruplarına göre incelendiği sistematik çalışmaya rastlanılamamıştır. Bizim oranlarımız bu değerlerle kıyaslanabilir düzeydedir. Yatan tüm AGE'lerin yaklaşık üçte birini RVAGE oluşturdu.

Çalışmamızda RVAGE ile hastaneye yatış oranları incelendiğinde; RVAGE nedeniyle hastaneye yatış oranları, 1yaş altı; 629/100 000, 2 yaş altı; 553/100 000, 5 yaş altı; 293/100 000 ve 6-15 yaşta; 17/100 000 çocuk/yıl olarak saptandı. Yatan RVAGE olgularının %41'i 1 yaş altı, %73'ü 2 yaş altı ve %88'i 5 yaş altında bulundu. Endüstrileşmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda 5 yaş altı olgularda yıllık yatış insidansı, İspanya da 250/100 000 (177), Hollanda'da 270/100 000 (178), Amerika'da 274/100 000 (179), Polonya'da 310/100 000 (180), İngiltere'de 520/100 000 (181), Finlandiya'da 610/100 000 (101), Danimarka'da 480/100 000 (182), Avustralya'da 750/100 000 (183), İsveç'de 4 yaş altı 370/100 000 (110), Venezuela için 2 yaş altı çocuklarda 3000/100 000 (184) ve Japonya'da bir yaş altı rotavirüs ilişkili hastane yatış hızı 9.7-16/1000 (970-1600/100 000) çocuk yılı bulunmuştur (185). Avrupa'da yapılan çalışmalarda rotavirüsa bağlı 5 yaş altı hastaneye

yatış hızı ortalama 370 (290-565) /100 000 olarak tahmin edilmiştir (155, 168, 169). Ülkelere ve yaş gruplarına göre yıllık RVAGE hastaneye yatış insidansı Tablo-18 de toplu ve kıyaslamalı olarak gösterilmiştir. Bizim olgularımızda 5 yaş altında RVAGE nedeniyle hastaneye yatış oranı İspanya, Hollanda, Amerika'dan daha yüksek, Danimarka, Polonya, İngiltere, ve Finlandiya'dan daha düşük bulundu. Bir yaş altı yatış oranlarımız Japonya'dan daha düşük saptandı. Ülkemizde bu konuda yapılmış başka çalışma olmadığından ülkemizin başka bölgeleriyle kıyaslama yapılmadı. Olgularımızda RVAGE'de en yüksek hastaneye yatış insidansı 1 ve 2 yaş altı çocuklarda saptandı (sırasıyla; 6/1000 ve 5/1000) olarak saptandı.

Tablo-18: Ülkelere ve yaş gruplarına göre yıllık RVAGE hastaneye yatış insidansı.

Ülke	Yıl	Yaş	İnsidans/100 000	Referans
İspanya	1989-1995	5 yaş altı	250	176
Hollanda	1998	5 yaş altı	270	178
A.B.D	1993-1995	5 yaş altı	274	179
Polonya	1996	5 yaş altı	310	180
İngiltere	1993-1996	5 yaş altı	520	181
Finlandiya	1985-1995	5 yaş altı	610	101
Danimarka	1977-1978	5 yaş altı	480	182
Avustralya	1993-1996	5 yaş altı	750	183
İsveç	1993-1996	4 yaş altı	370	110
Venezuela		2 yaş altı	3000	184
Japonya	1999-2003	1 yaş altı	970-1600	185
Türkiye	2007	5 yaş altı	293	Bu çalışma
Türkiye	2007	2 yaş altı	500	Bu çalışma
Türkiye	2007	1 yaş altı	600	Bu çalışma

Rotavirüs kuzey yarımkürede genellikle kış aylarında daha sık görülür. Tropikal bölgelerde tüm bir yıl boyunca enfeksiyon yapabilir. Finlandiya'da yapılan bir çalışmada RVAGE en az Eylül ve en çok %81.4 oranla Mart ayında görülmüştür (101). Vietnam'da yapılan bir çalışmada

RVAGE olgularının, Eylül, Ekim, Kasım ve Aralık aylarındaki insidans diğer aylara göre daha yüksek saptanmıştır (152). İspanya’da yapılan bir çalışmada RVAGE olguları en sık kış ve ilkbahar mevsimlerinde özellikle Kasım ve Şubat aylarında daha sık görülmüştür (153). Almanya’da yapılan bir çalışmada RVAGE insidansı en sık Şubat ve Mart aylarında saptanmıştır (100). İsveç’te yatan olgularda, farklı yıllarda yapılan iki prospektif çalışmada rotavirüs enfeksiyonlarının Ocak’tan Mayıs’a kadar olan zamanda en yaygın olduğu görülmüştür (110). Danimarka’da yapılan çalışmada RVAGE olguları en çok Ocak ve Mayıs aylarında saptanmıştır (155). İtalya’da Ocak 2000 ile Aralık 2002 tarihleri arasında yapılan çalışmada RVAGE en sık Mart, Mayıs, Aralık, Eylül ve Nisan aylarında görülmüştür (156). Ancak Brezilya’da yapılan bir çalışmada RVAGE’nin en sık Haziran ve Temmuz aylarında görüldüğü saptanmıştır. Birçok çalışmanın tersine bu çalışmada rotavirüsün yaz aylarında sık görülme sebebi, Brezilya’daki tropik iklimin özelliği gereği diğer ülkelerde kış aylarında görülen ve rotavirüsün daha sık saptandığı yağışlı mevsimin bu ülkede yaz aylarında görülmesine bağlanmıştır (160). Malezya’da iki merkezde yapılan çalışmada RV en sık Ocak, Şubat ve Mart aylarında ishal etkeni olarak bulunmuştur (163). Ülkemizde Malatya’da Bulut ve ark. (6) tarafından yapılan çalışmada rotavirüs pozitif olguların %40’ı kış aylarında ve %8’i ise yaz aylarında görülmüştür. Biçer ve ark. (171) 2004 yılında yaptıkları çalışmada RVAGE’in en yüksek pozitif olduğu ayların Şubat, Ocak ve Aralık, en düşük pozitifliğin saptandığı aylar ise Ağustos, Eylül ve Haziran olduğu saptanmıştır. Ankara’da Karadağ ve ark.’nın (13) yaptıkları çalışmada RVAGE olgularının mevsimsel dağılımında Kasım ve Aralık aylarında sırasıyla %49.6 ve %55.4 ile en yüksek, Eylül ayında ise %20.2 ile en düşük olduğu saptanmıştır. İzmir’de Kurugöl ve ark.’nın (14) yaptıkları çalışmada RVAGE olguları arasında en fazla pozitiflik Ocak, Şubat, Mart aylarında (%60-65 oranında) ve en düşük pozitiflik ise Ağustos ayında saptanmıştır. Kahramanmaraş’ta Gül ve ark.’nın (15) yaptıkları çalışmada Rotavirüs pozitifliği Ocak-Şubat 2003 ve 2004 yıllarında sırasıyla %47 ve %60 oranında en yüksek saptanmıştır. İstanbul’da Şimşek ve ark.’nın (174) yaptıkları çalışmada rotavirüs pozitifliği %54.1 oranında en fazla sonbaharda

saptanmıştır. Altındış ve ark.'nın (4) yaptıkları çalışmada RVAGE olgularının mevsimsel dağılımında en yüksek pozitifliğe Ocak-Şubat döneminde (%56.8) rastlanmıştır. İstanbul'da Nazik ve ark.'nın (17) yaptıkları çalışmada RV pozitifliği en çok Ocak (%29), Şubat (%34), Mart (%35.7) aylarında saptanmıştır. İstanbul'da Akıncı ve ark.'nın (175) yaptıkları çalışmada RVAGE olguları en çok kış ve ilkbaharın başında saptanmıştır.

Yatan AGE lerde RV saptanma oranı mevsime göre çok değişebilir, bizim %21'lik oranımız tüm yıla ait bir orandır. 5 yaş altı yatan olgularımızda RV pozitifliği saptanma oranı Ocak ayında %49.5 iken Ağustos ayında % 11.6 saptandı. Bu değerlerimiz dünyadaki ve Türkiye'deki diğer çalışmalar ile kıyaslanabilir düzeydedir.

Bizim olgularımızda hem poliklinik hem yatan olgularda rotavirüs Ekim ayından sora hızla artarak, Marttan sonra azalma gösterdi. 5 yaş altı çocuklarda; yatan olgularda AGE'ler içinde en yüksek RV pozitifliğine %49.5 ile Ocak ayında, ayaktan olgularda ise %31.5 ile Şubat ayında rastlandı. En düşük RVAGE insidansına ise hem yatan hem ayaktan olgularda Haziran-Eylül aylarında (%0-4) rastlandı. 5 yaş altı RVAGE'lerin yaklaşık yarısı 3 ayda (Ocak, Şubat, Mart) görüldü. Epidemiyolojik olarak ayaktan ve yatan olgularda aylara göre dağılım ve aylara göre RV pozitiflik oranlarında anlamlı farklılık saptanmadı. Bu bulgular değerlendirildiğinde Bursa'da RVAGE'lerinin geç kış ve erken ilkbahar aylarında pik yaptığı ve RV enfeksiyonlarının kuzey yarımküre epidemiyolojisine uygun bir dağılım gösterdiği düşünüldü.

Çalışmamızda rotavirüs pozitifliği saptanan vakaların cinsiyet dağılımı da değerlendirildi. Bu konuda yapılan çalışmalarda; Avustralya'da yapılan çalışmada, erkek/kız oranı rotavirüs pozitif vakalarda 67/41 olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (159). Biçer ve ark. (170) RV pozitif olguların cinsiyet dağılımında; %55.2'sinin erkek, %44.8'inin de kız olduğunu bildirmişler ve anlamlı cinsiyet farklılığı olmadığı görülmüştür. Ankara'da yapılan bir çalışmada Karadağ ve ark. (13) olgularında, erkeklerde ve kızlarda sırasıyla %40.8 ve %31.8 oranında (İstatistiksel olarak fark saptanmıştır) RV pozitifliği saptamışlar. Gaziantep'te Kılıç ve ark.'nın (176) 2000 yılında 5 yaş altı çocuklarda yapılan 112 vakalık çalışmalarında

RVAGE'li olgularda cinsiyet açısından fark bulunmamıştır. İstanbul'da Şimşek ve ark. (174) RV pozitif olgularda erkek ile kız cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamışlardır. Bizim çalışmamızda RV'ün etken olduğu hem ayaktan hem de yatan olgularda erkek oranı %60, kız oranı %40 bulundu diğer çalışmalarda olduğu gibi cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

RVAGE'ye bağlı hastanede yatış süresinin Almanya'da yapılan çalışmada ortalama 4,5 gün, Macaristan'da yapılan bir çalışmada 7.2 gün (186), İspanya da yapılan bir çalışmada 3.8 gün (187) Polonya'da yapılan bir çalışma da 9.5 gün olduğu saptanmıştır (180). Ülkemizde İzmir'de yapılan çalışmada ortalama yatış süresi $5,5 \pm 5,1$ gün saptanmıştır (14). Bizim çalışmamızda RVAGE'li olgularımızda hastaneye yatış süresi ortalama $3,2 \pm 1,9$ gün saptandı ve yatış süresi diğer çalışmalara göre kıyaslanabilir veya daha düşük bulundu.

RVAGE li çocuklarda Almanya'da yapılan çalışmada %82 (616/748) oranında ateş yüksekliği saptanmıştır (100). RVAGE lerde ateş yüksekliği Danimarka'da yapılan bir çalışmada RVAGE'li olgularda %41 (155) Vietnam'da yapılan bir çalışmada %59 (152), Ankara'da Karadağ ve ark.'nın (31) yaptıkları çalışmada %49.8, Gaziantep'te Kılıç ve ark.'nın (109) yaptıkları çalışmada %80 oranında saptanmıştır. Bu çalışmalarda ayaktan veya yatan olgu ayırımı yapılmamıştır. Pediatrinin klasik kitabı olan Nelson text book of Pediatrics'te RVAGE'li olgularda ateş yüksekliği olguların yarısında mevcut olabileceği belirtilmektedir (58). Bu çalışmada RVAGE'li olgularımızda ayaktan olgularda %40 (42/105), yatan olgularda %57 (209/368) oranında ateş yüksekliği saptandı. Ancak yatan ve ayaktan olgular arasında bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hem ayaktan hem de yatan tüm RVAGE'li olgular değerlendirildiğinde %53 (251/473) oranında ateş yüksekliği saptandı. Bu değerlerimiz literatürle uyumlu ve kıyaslanabilir bulundu.

Genel olarak RVAGE'de dışkıda kan ve beyaz küre (BK) beklenmez (188). Ankara'da Karadağ ve ark.'nın (13) yaptıkları çalışmada RVAGE olgularının %23.7'sinde dışkıda BK saptanmıştır. Bizim çalışmamızda RVAGE'li hem ayaktan olgularımızda %6 (6/105), hem de yatan

olgularımızda %6 (21/368) oranında dışkıda BK saptandı. Dışkıda BK ayaktan olgularda RVAGE'de (%6) RV dışı AGE'lerden (%8) daha düşük saptandı, ancak fark anlamlı değildi ($p=0.360$). Dışkıda BK yatan olgularda RVAGE'de (%6) RV dışı AGE'den daha düşük saptandı ve aradaki fark anlamlı idi ($p=0.013$). Bu verilerimiz literatürle uyumlu olarak RVAGE'li olgularda dışkıda BK saptanma oranının RV dışı AGE'lerden daha düşük olduğunu destekler niteliktedir.

Ayaktan RVAGE'li olgularımızda; CRP (≥ 2 mg/dl); RVAGE ve RV dışı AGE'lerde sırasıyla %12 (13/105) ve %19 (74/392) saptandı ($p=0.203$). BK yüksekliği ($BK \geq 15000$ mm³); RVAGE ve RV dışı AGE'lerde sırasıyla; %15 (16/105) ve %10 (40/392) saptandı ($p=0.134$). Ayaktan olgularda CRP ve BK yüksekliği açısından RVAGE ve RV dışı AGE'ler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Yatan RVAGE'li olgularımızda ise CRP (≥ 2 mg/dl) yüksekliği; RVAGE ve RV dışı AGE'li olgularda sırasıyla, %16 (58/368) ve %26 (245/925) saptandı ($p=0.001$). BK ($BK \geq 15000$ mm³) yüksekliği; sırasıyla, %18 (68/368) ve %29 (270/925) saptandı ($p < 0.001$). CRP ve BK yüksekliği, RVAGE'li yatan olgularda, RV dışı AGE'li olgulara göre daha düşüktü ve arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Ancak bizim RVAGE'li yatan olguların %16-18'inde CRP ve BK yüksekliği, %57 oranında ateş yüksekliği olmasının hekime yanlış olarak bakteriyel bir etyolojiyi düşündürebileceğinin hatırdta tutulması gerekir.

İspanya'da 1999-2000 yılları arasında yapılan bir çalışmada RVAGE ler için yılda 8 742 yatış günü (187), Polonya için 84 899 yatış günü (172), Almanya için 38 750 yatış günü (189), Macaristan'da yapılan bir çalışmada 14 011 yatış günü harcandığı saptanmıştır (186). Çalışmamızda Bursa için RVAGE için poliklinik işgal günü itibariyle; 1628 poliklinik sayı/yıl (105 (çalışılan RV (+) hasta sayısı) x 12 + 368 (yatan RV + hasta sayısı) = 1628), yatak işgal günü itibariyle; yıllık yatış günü (RVAGE yatan hasta sayısı (368) x ortalama yatış günü (3.2) = 1177); 1177 yatış günü/yıl olarak saptandı. Yatış günü değerlerimiz Türkiye'ye yansıtılırsa tahmini olarak yılda 58 850 yatış gününe denk gelmektedir. Bu değerlerimiz Avrupa ülkeleri arasında ve

nüfuslar da dikkate alındığında Polonya'dan düşük, İspanya'dan yüksek, Almanya ile benzer bulundu. AGE'li olgularda mortalite saptanmadı.

Rotavirüs doğal enfeksiyonuna karşı bağışıklık tam değildir. Semptomatik reenfeksiyonlar olabilir. İlk enfeksiyondan sonra gelişen diğer enfeksiyonlar daha hafif seyretmeye meyillidir (81, 83). Korunmada bağırsak mukozal yüzeylerinde virüs spesifik IgA gelişimi önemlidir. Ayrıca serum veya dışkıda virüs spesifik IgA gelişebilir. Serum IgA düzeyleri intestinal mukozal IgA düzeyleri ile koreledir (84, 85). Mukozal düzeylerdeki IgA (sIgA) genellikle kısa sürelidir. Semptomatik enfeksiyondan sonra bir yıl içerisinde saptanamaz düzeylere iner (86). Altındiş ve ark.'nın (4) yaptıkları çalışmada aseptomatik kontrol grubunda 3/94 (%3.2) rotavirüs pozitifliği saptanmıştır. Gaziantep'te Kılıç ve ark. (109) yaptıkları çalışmada, asemptomatik 28 kontrol grubunda %10.7 (3/28) RV pozitifliği saptanmıştır. İtalya'da hastane kökenli RV insidansını araştırmak için hastaneden taburcu olduktan 3 gün sonra asemptomatik olguların, dışkı örneklerine bakılmış ve %10.9 oranında RV pozitifliği saptanmıştır. Bu durum taburcu olan hastalarda normal sağlıklı popülasyondan daha yüksek asemptomatik RV (+) liğinin (asemptomatik enfeksiyon) olduğunu destekler. Bizim çalışmada bir yıl boyunca ayaktan 20 olgunun tekrarlayan AGE'i (RV ve non RV) oldu. Ayaktan olguların %5 (5/105) inde semptomatik rekürren RVAGE saptandı ve bunların %80'i üç yaşın altındaydı. Enfeksiyon sonrası antikör düzeylerinin özellikle bir yıldan sonra düşmesi ve enfeksiyon riskinin arttığı dikkate alınacak olursa bir yıldan sonra rekürren RVAGE saptanma ihtimalinin aslında daha yüksek olacağı söylenebilir. Ayaktan RV dışı AGE'lerin ise %3.8'i (15/392) AGE nedeniyle doktora başvurusu oldu. RVAGE'lerde 1 yıl içinde tekrar rekürrens oranı (%5), RV dışı AGE lerden (%3.8) daha yüksek saptandı.

Bir hastalığın önemi veya hastalık yükünün değerlendirilmesinde; hastalık sıklığı, klinik hastalık yapma ve hastaneye yatırtabilme oranı, ölüme yol açma ve yaşayanlarda kısa veya uzun süreli hasar oluşturma riski dikkate alınır. Ancak bunların yanısıra o hastalığın bireye, aileye ve belki de daha önemli olarak topluma yönelik ekonomik maliyetleri de önemlidir. Aşı ile korunulabilir hastalıklarda aşının ülke çapında uygulanabilirliği kararında,

aşının genel maliyetinin yanısıra, o hastalığın o ülkede ekonomik açıdan hastalık maliyeti de sıklıkla dikkate alınmakta olup, aşının uygulanmasının bu açıdan maliyet etkin olması arzu edilir. Hastalıkların topluma yüklediği ekonomik maliyetlerin hesaplanması çok faktörlüdür ve bu konuda yapılmış çalışmalar klinik çalışmalara göre çok daha azdır.

Hastalık maliyet hesabında, hastalığın bireysel ve toplumsal düzeyde direkt (doğrudan) maliyet (hastalığa bağlı maliyet) ve indirekt (dolaylı) maliyet (hastalığa bağlı olmayan maliyet) sınıflandırılabilir. Doğrudan tıbbi maliyet; medikal (tıbbi) ve non medikal (tıbbi olmayan) şeklinde sınıflandırılabilir.

RVAGE'nin toplam ekonomik maliyetini direkt (tıbbi ve tıbbi olmayan) ve indirekt (dolaylı) maliyetler ve bunların sonucunda gelişen bireysel ve sosyal maliyetler içermektedir. *Direkt tıbbi maliyetler*; telefon konsültasyonları, poliklinik koşullarındaki konsültasyonlar (birinci basamak/ev ziyaretleri, acil servis değerlendirilmesi) doktor, hastaneye yatış ve laboratuvar tanısı ve tedavi maliyetleri; *direkt tıbbi olmayan maliyetler* ise hastaneye yattığı sırasındaki çocuk bezi içermektedir. *İndirek maliyetler*; anne-babanın ve çocuğa bakan kişilerin kaybettiği iş günü maliyeti ve hasta veya evdeki diğer çocuklara bakım ek maliyeti çocuk bakımı maliyeti gibi kazanç kaybı, çalışma zamanının kaybı ve hasta çocuğa bakmak gibi ve diğer maliyetleri de içine alan ailenin yaşam kalitesinin düşmesi ve stres yaşaması sonucunda gelişebilecek maliyetler gibi birçok ekonomik ve sosyal kayıpları da beraberinde getirmektedir (134, 135)

Finlandiya'da 1990 yılında yapılan bir çalışmada RVAGE toplam maliyetinin %89'unun direkt maliyet olduğu saptanmış ve bu maliyetin %75'inin hastane yatışıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (101). Diğer ülkelerde tıbbi maliyet, tıbbi olmayan ve/veya indirekt maliyetle (çalışma kaybının olması, verimin düşmesi, ulaşım ile ilişkili maliyetler gibi) kıyaslanmış ve birbirinden farklı olabildiği bildirilmiştir. İngiltere'de 1994 rakamlarına göre, pratisyen hekim ve hemşirelerin ev ziyaretleri, taşıma, reçeteler gibi direkt tıbbi masraflar toplam maliyetinin %47'sini oluşturmuştur (190). Almanya'da 2002 de yapılan bir çalışmada 0-4 yaş grubunda her yıl yaklaşık 120 000 ayaktan RVAGE olduğu ve bunların yaklaşık 7 350'sinin (%6.1) kliniğe yattığı

saptanmıştır. Toplam maliyetin %52'sinin hastane yatışlarından, %27.4'ünün ayaktan takip edilen poliklinik olgularından ve %21.4'ünün ise üretim kaybindan kaynaklandığı saptanmıştır (189). İspanya'da 1999-2000 yılları arasında 5 yaş altı yatan RVAGE'li çocuklarda yapılan bir çalışmada kişi başı direkt tıbbi maliyet 1566 € (2084 \$), yıllık ülke çapında toplam maliyet ise 3.6 milyon € saptanmıştır (187). Polonya'da 1994-1996 yılları arasında 5 yaş altı yatan RVAGE'li olgularda yapılan bir çalışmada atak başı 503 \$ maliyet saptanmıştır (180). Fransa'da Aralık 2001 ve Mart 2002 yıllarında yapılan bir çalışmada 5 yaş altı çocuklarda hastane kökenli RVAGE geliştiği takdirde, 4.9 gün daha fazla hastane yatışı olduğu ve diğer hastane maliyetlerine ek olarak 1930 € ek maliyete sebep olduğu saptanmıştır (108). Maliyet miktarı ve maliyet dağılımı farklı ülkelerde, farklı sağlık sistemi ve sosyoekonomik durumlara göre değişebilmektedir (Tablo-19).

AGE'ler gelişmiş ülkelerde morbidite ve tıbbi harcamalara çok fazla yük bindirir. Amerika'da 5 yaş altındaki yaklaşık 16,5 milyon çocuğun yılda çocuk başına 1,3 ile 2,3 ishal atağı ve bunun doğrudan ve dolaylı harcamalarla 1 milyar US dolara varan maliyete sebep olduğu saptanmıştır (152). Dört yaş altındaki İsveçli çocuklarda RVAGE'ye bağlı hastaneye yatış oranı, 1500-1700/yıl (3.7/1000 çocuk/yıl) dır ve maliyeti 13.5-15 milyon İsveç kronu (1.8-2 milyon A.B.D doları) saptanmıştır (110). Bu değerler kabaca yatan hasta başına yaklaşık 1200 \$ kadardır. Amerika'da rotavirüse bağlı yatırılan çocuklara bağlı 1 milyar A.B.D dolarından fazla yıllık maliyet (yaklaşık 55 000/yıl yatan çocuk ve 20-40 ölüm/yıl) olduğu hesaplanmıştır (154). Avrupa'da 25 ülkede 2000-2003 yılları arasında 5 yaş altı çocuklarda RVAGE den dolayı hastaneye yatan çocukların yıllık ortalama sayısı 87 713 kadar olup, hastaneye yatışların toplam yıllık maliyeti 106 milyon doları geçmektedir. Bu rakamlar yatan hasta başına yaklaşık 1208 \$ civarına denk düşmektedir. Hastalığın ulusal sağlık bakımı kaynakları üzerindeki yükü, özellikle hastalığın daha yüksek oranda görüldüğü kış ayları boyunca çok daha fazladır (11). Hastane kökenli rotavirüs infeksiyonları da; virüsün yayılımının önlenmesi için yeni hastaların kabul edilememesinin maliyeti ve

hastanede yatışların uzamasından dolayı önemli bir ekonomik yüke sebep olmaktadır (191).

Çalışmamızda 0-14 yaş grubu ayaktan olgularda; kişi başı, en yüksek ortalama antibiyotik maliyetleri Ekim, Nisan ve Ağustos aylarında saptandı. Kişi başı en yüksek antibiyotik dışı maliyet Kasım, Haziran ve Eylül aylarında, kişi başı en yüksek toplam poliklinik maliyeti ise Haziran, Ekim ve Kasım aylarında saptandı. Ancak hasta sayıları dikkate alındığında antibiyotik kümülatif/toplam maliyeti en yüksek sırasıyla Mart, Şubat ve Nisan aylarında, antibiyotik dışı kümülatif/toplam maliyeti en yüksek Şubat, Ocak ve Mart aylarında, toplam ayaktan olgu kümülatif/toplam maliyeti en yüksek Şubat, Mart ve Nisan aylarında saptandı. Bir bütün olarak bakıldığında RVAGE'lerinin kümülatif/toplam maliyetleri geç kış-erken ilkbahar (Ocak-Mart) aylarında yoğunlaştı.

0-14 yaş grubu yatan olgularda kişi başı en yüksek ortalama antibiyotik maliyetleri; Ağustos, Temmuz Ocak aylarında, kişi başı en yüksek antibiyotik dışı maliyeti; Mayıs, Ocak ve Şubat aylarında, kişi başı en yüksek poliklinik maliyeti; Şubat, Ocak, Mart aylarında, kişi başı en yüksek yatış maliyeti; Mayıs, Şubat, Ocak aylarında, kişi başı en yüksek ortalama toplam maliyet; Şubat, Ocak ve Mayıs aylarında saptandı. Ancak hasta sayıları dikkate alındığında antibiyotik kümülatif/toplam maliyeti en yüksek Ocak, Şubat ve Mayıs aylarında, antibiyotik dışı kümülatif/toplam maliyeti en yüksek Şubat, Ocak, Mart aylarında, poliklinik kümülatif/maliyeti en yüksek Şubat, Ocak, Mart aylarında, yatış kümülatif/toplam maliyetleri en yüksek Şubat, Ocak, Mayıs aylarında, toplam kümülatif/toplam maliyeti en yüksek Şubat, Ocak, Mart aylarında saptandı. Literatürde aylara göre maliyet analizine rastlanmadı bu nedenle tartışılmadı.

Çalışmamızda 5 yaş altı ayaktan olgularda, ortalama kişi başı antibiyotik maliyeti; 13.2 TL (10 \$, 7.5 €), Bursa il merkezi kümülatif/toplam antibiyotik maliyeti; 17 820 TL (13603 \$, 10183 €), Türkiye'ye yansıtılan tahmini kümülatif/toplam antibiyotik maliyeti 891 000 TL (680 153 \$, 509 143 €) saptandı. Antibiyotik dışı ortalama maliyet; kişi başı 55 TL (41.9 \$, 31.4 €), Bursa il merkezi kümülatif/toplam; 74 250 TL (56 679 \$, 42 429 €), Türkiye'ye

yansıtılan tahmini kümülatif/toplam 3 712 500 (2 833 969 \$, 2 121 429 €) saptandı. Ortalama ayaktan toplam maliyeti, kişi başı; 63.7 (48.6 \$, 36.4 €), Bursa il merkezi kümülatif/toplam; 85 995 TL (65 645 \$, 49 140 €), Türkiye'ye yansıtılan tahmini kümülatif/toplam 4 299 750 TL (3 282 252 \$, 2 457 000 €) saptandı. 0-14 yaş grubu ayaktan olgularda, ortalama kişi başı antibiyotik maliyeti; 14.2 TL (10.4 \$, 8.1 €), Bursa il merkezi kümülatif/toplam; 23 430 TL (17 885 \$, 13 389 €), Türkiye'ye yansıtılan tahmini kümülatif/toplam 1 171 500 TL (894 275 \$, 669 429 €) saptandı. Antibiyotik dışı ortalama maliyet; kişi başı 54.7 TL (41.7 \$, 31.2 €), Bursa il merkezi kümülatif/toplam; 90 255 TL (68 897 \$, 51 574 €), Türkiye'ye yansıtılan tahmini kümülatif/toplam 4 512 750 (3 444 847 \$, 2 578 714 €) saptandı. Ortalama ayaktan toplam maliyet, kişi başı; 63.5 (48.4 \$, 36.3 €), Bursa il merkezi kümülatif/toplam; 104 775 TL (79 981 \$, 59 871 €), Türkiye'ye yansıtılan tahmini kümülatif/toplam 5 238 750 TL (3 999 046 \$, 2 993 571 €) saptandı. Literatürde sadece ayaktan olgularda yukarıda belirtilen ayrıntılar çerçevesinde herhangi bir çalışmaya rastlanmadı bu nedenle geniş olarak kıyaslamalı tartışma yapılamadı.

Rutin RV aşılama programı uygulanan ülkelerde RV hastalık yükünün azaldığı gösterilmiştir. Amerika Birleşik Devletlerinde rutin RV aşılması, 5 yaş altı çocuklarda bir yılda 255 000 hekim başvurusunu, 137 000 acil servis başvurusunu, 44 000 hastane yatışını ve 113 ölümü önlemiştir. Böylece, aşılamanın çocuk başına 66 \$, aşı dozu başına 22 \$ kazanç sağlayacağı tahmin edilmektedir (116). Avrupa'da yapılan çalışmalarda da RV aşılmasının maliyet etkin bir uygulama olduğu ve RVAGE'nin tıbbi ve ekonomik yükünü azaltacağı bildirilmiştir (117). Çalışmamızda RV aşısıyla ilişkili maliyet etkinlik çalışması yapılmadı.

Avrupa ülkelerinde daha önce 5 yaş altı yatan hastalarda yapılan maliyet analizi çalışmalarında doğrudan tıbbi maliyet; Fransa'da (191) 2313 TL (1542 \$, 1281 €), Almanya'da (192) 3123 TL (2082 \$, 1730 €), Macaristan'da (193) 2805 TL (1870 \$, 1553 €), Polonya'da (172) 1248 TL (832 \$, 691 €) ve İspanya'da (194) 3201 TL (2134 \$, 1773 €) saptanmıştır. Bu çalışmalarda direkt maliyette, antibiyotik ve antibiyotik dışı maliyet ayırımı yapılmamıştır.

Çalışmamızda yatan olgularda 5 yaş altı, ortalama kişi başı antibiyotik maliyeti; 35.4 TL (27 \$, 20.2 €), Bursa il merkezi kümülatif/toplam; 12 390 TL (9 458 \$, 7080 €), Türkiye'ye yansıtılan tahmini kümülatif/toplam; 619 500 TL (472 901 \$, 354 000 €) saptandı. Ortalama kişi başı antibiyotik dışı maliyeti; 274.4 TL (209 \$, 156.8 €), Bursa il merkezi kümülatif/toplam; 96 040 TL (73313 \$, 54880 €), Türkiye'ye yansıtılan tahmini kümülatif/toplam; 4 802 000 (3 665 649 \$, 2 744 000 €) saptandı. Ortalama kişi başı başvuru poliklinik maliyeti; 40.6 (30.9 \$, 23.2 €), Bursa il merkezi kümülatif/toplam; 14 210 TL (10 847 \$, 6 198 €), Türkiye'ye yansıtılan tahmini kümülatif/toplam; 710 500 TL (542 366 \$, 309 914 €) saptandı. Ortalama kişi başı yatış maliyeti; 268.8 TL (205 \$, 153.6 €), Bursa il merkezi kümülatif/toplam; 94 080 TL (71 817 \$, 53 760 €), Türkiye'ye yansıtılan tahmini kümülatif/toplam; 4 704 000 TL (3 590 840 \$, 2 688 000 €) saptandı. Ortalama kişi başı toplam maliyet;309 TL (235 \$, 176 €), Bursa il merkezi kümülatif/toplam; 108 150 TL (82 557 \$, 61 800 €), Türkiye'ye yansıtılan tahmini kümülatif/toplam; 5 407 500 TL (4 127 863 \$, 3 090 000 €) saptandı. 0-14 yaş grubu yatan olgularda, ortalama kişi başı antibiyotik maliyeti; 36.2 TL (27.6 \$, 20.6 €), Bursa il merkezi kümülatif/toplam; 13 321 TL (10 169 \$, 7 612 €), Türkiye'ye yansıtılan tahmini kümülatif/toplam; 666 080 TL (508 435 \$, 380 600 €) saptandı. Ortalama kişi başı antibiyotik dışı; 272.6 TL (208 \$, 155.7 €), Bursa il merkezi kümülatif/toplam; 100 317 TL (76 578 \$, 57 324 €), Türkiye'ye yansıtılan tahmini kümülatif/toplam; 5 015 840 (3 828 893 \$, 2 866 200 €) saptandı. Ortalama kişi başı başvuru poliklinik maliyeti;40.6 (31 \$, 23.2 €), Bursa il merkezi kümülatif/toplam; 14 941 TL (11 405 \$, 8 538 €), Türkiye'ye yansıtılan tahmini kümülatif/toplam; 747 040 TL (570 267 \$, 426 886 €) saptandı. Kişi başı ortalama yatış maliyeti; 267.3 TL (204 \$, 152 €), Bursa il merkezi kümülatif/toplam; 98 366 TL (75 089 \$, 56 209 €), Türkiye'ye yansıtılan tahmini kümülatif/toplam; 491 832 TL (3 754 427 \$, 2 810 450 €) saptandı. Kişi başı ortalama toplam maliyet; 307.9 TL (235 \$, 175.9 €), Bursa; 113 307 TL (86 494 \$, 64 747 €), Türkiye'ye yansıtılan tahmini kümülatif/toplam; 5 665 360 TL (4 324 695 \$, 3 237 343 €) saptandı.

Avrupa ülkelerinde 5 yaş altı yatan olgularda yukarıda belirtildiği gibi ortalama direkt tıbbi maliyet yaklaşık 1855 \$ (1405.6 €, 2430.5 TL) kadardır. Bu rakamlar Türkiye'ye uyarlandığında yıllık yaklaşık 32 462 500 \$ a karşılık gelmektedir. Bizim çalışmamıza göre Türkiye'de 5 yaş altı yatan olgularda yıllık maliyet bu yansıtılan değerden yaklaşık 8 kat daha düşük (4 105 922 \$) saptandı. Bu da ülkemizde yatan olgularda sağlık hizmetlerinin Avrupa ortalamasına göre çok daha ucuz olduğunu göstermektedir.

Avrupa ülkelerinde yatan olgularda ortalama direkt tıbbi maliyet Tablo-19 ve 20 de gösterilmiştir.

Tablo-19: Avrupa ülkelerinde yatan olgularda kişi başı ortalama direkt medikal maliyet.

Ülke	Çalışma Yaşı	Çalışma yılı	Kişi Başı Maliyet*, **			Referans
			TL	\$	€	
Fransa	5 yaş altı	1997	2241	1690.9	1281	192
Almanya	5 yaş altı	2002	3027.5	2283.6	1730	189
Macaristan	5 yaş altı	1998	2717	2049.9	1553	186
Polonya	5 yaş altı	1996	662	503	377	180
İspanya	5 yaş altı	2000	3102.7	2340.3	1773	187

*2007 yılı T.C Merkez Bankası Efektif Döviz Alış Kurlarına göre para birimleri hesaplanmıştır.

** çalışmanın alındığı makalede belirtilen orijinal döviz koyu yazılmış ve yukarıdaki şekilde TL ve diğer dövize çevrilmiştir.

Tablo-20: Avrupa ülkelerinde yatan olgularda toplam direkt tıbbi maliyet miktarları

Ülke	Yıl	Yaş	GNP*	Kişi Başı Maliyet (\$)	Toplam nüfus*	5 yaş altı nüfus*	İnsidans/100000	5 yaş tahmini yatan hasta sayısı	Toplam 5 yaş altı yıllık tahmini maliyet**	Referans
İspanya	1989-1995	0-5	31960	2340.3	44 486 000	2 373 800	250	5934	13 888 510	176,187
Fransa	1997	0-5	42250	1690.9	62 036 000	3 870 000	210	8127	13 741 944	192
Polonya	1990-1996	0-5	11880	513	38 104 000	1810000	310	5611	2 878 443	180
Macaristan	1993-1996	0-5	12810	2049.9	10 012 000	486000	840	4082	8 368 511	186
Avusturya	1997-1998	0-4	42700	1885	8 361 000	351 000	30	105	198 000	104
İsveç	1993-1996	0-4	50940	1472	9 205 000	527 000	370	1950	2 870 252	110
Almanya	1997-1998	0-4	42440	2283.6	82 264 000	3 446 000	300	10338	23 607 856	100,189
¹ Türkiye	2007	0-5	7500	236	70 586 256	5 793 906	293	16250	4 006 370	Bu Çalışma

*Çalışmada kullanılan veriler UNİCEF internet sayfasından alınmıştır (141).

**Beş yaş altı kümülatif/toplam ülke bazında yıllık maliyet tahmini, çalışmalardaki kişi başı maliyetin 5 yaş altı yatan hasta sayısı dikkate alınarak tarafımızca hesaplanmıştır.

Tüm yaş grupları (0-14 yaş) dikkate alındığında, ayaktan ve yatan olgular arasında ortalama antibiyotik maliyeti ve antibiyotik dışı maliyet yatan hastalarda daha yüksek, toplam maliyetler yatan olgularda ayaktan olgulara göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı.(Tablo 15, her 3 maliyet grubu için de $p<0.001$). Yatan olgulardaki maliyetlerin daha yüksek olması beklenen bir sonuç olarak kabul edildi.

Sonuç olarak bir yıllık prospektif çalışmanın sonuçları; RVAGE'lerinin Bursa için 5 yaş altı özellikle 2 yaş altında dikkate değer bir hastalık epidemiyolojik ve maliyet yükü olduğunu desteklemektedir. Benzer sonuçlar Türkiye için öngörülebilirse de bu konuda benzer ve başka çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

KAYNAKLAR

1. Bishop WP, Ulshen M. Bacterial Gastroenteritis. *Pediatric Gastroenterology*. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35: 69-87.
2. Uysal G, Doğru U, Aysev D, Karabiber N. *Campylobacter jejuni* gastroenteritis in Turkish children. *Infection* 1997; 25: 159-62.
3. Öngen B. Türkiye’de ishal etkenleri. *ANKEM Derg* 2006; 20: 122-34.
4. Altındış M, Beştepe G, Çeri A, Yavru S, Kalaycı R. Akut ishal yakınmalı çocuklarda rotavirüs ve enterik adenovirüs sıklığı. *S.D.Ü. Tıp Fak Derg* 2008; 15; 17-20.
5. Koneman EW, Allen WMJ, Schreckenberger PC, Wnn WC (eds). *Diagnostic microbiology*. 4th edition Philadelphia: JB Lippincott Co; 1993. 1036.
6. Bulut Y, İşleri L, Ağel E, Durmaz B. Akut gastroenterit ön tanılı çocuklarda rotavirüs pozitifliği. *İnönü Üniv Tıp Bült* 2003; 10: 143-5.
7. Offit PA, Clark HF. Rotavirüs. In: Mandell GL, Bennett JE, Dollin R (eds). *Principles and Practise of Infectious Diseases*. 5th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. 1695-703.
8. 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: 565-72.
9. Pickering LK. Approach to diagnosis and management of gastrointestinal tract infections. In: Long S, Pickering LK, Probor CG (eds). *Principles and practice of pediatric infectious diseases*. 1st edition. New York: Churchill Livingstone; 1997. 410-8.
10. Lepage P. Rotavirus. Evidence for vaccination, *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 1-2.
11. Sorinano-Gabarro M, Mrukowich MD, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of Rotavirus Disease in European Union Countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 7-11.
12. 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: 145-9.
13. 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: 269-75.
14. 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: 290-4.
15. 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: 64-7.
16. [http://www.hm.saglik.gov.tr/pdf/kitaplar/200708281545440.Türkiye de SagligaBakisKitabi2007web.pdf](http://www.hm.saglik.gov.tr/pdf/kitaplar/200708281545440.Türkiye_de_SagligaBakisKitabi2007web.pdf)).20.08.2008.

17. Nazik H, İlkaç M, Öngen B. Çocukluk yaş grubu gastroenteritlerinde rotavirüs sıklığının araştırılması. ANKEM Derg 2006; 20: 233-5.
18. Pickering LK, Snyder JD, Gastreteritis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson's textbook of pediatrics. 17th edition. Philadelphia: WB Saunders Co; 2004. 1272-6.
19. Cleary TG, Fickering LK. Acute gastroenteritis. In: Krugman S, Katz S, Grshon AA, Wilfert CM (eds) Infectious diseases of children 9th edition. St. Louis: Mosby; 1992. 105-26.
20. Roy Claude, Silveman A, Alagille D (eds). Diarrheal disorders In: Pediatric clinical gastroenterology. 4th edition. St. Louis: Mosby; 1995. 216-87.
21. Ghishan FK. Chronic Diarrhea. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson's textbook of pediatrics. 17th edition. Philadelphia: WB Saunders Co; 2004. 1276-83.
22. Northrup RS, Flanigan TP. Gastroenteritis. Ped Review 1994; 15: 461-72.
23. Clemens J, Rao M, Ahned F. Breast-feeding and the risk of life threatening rotavirüs diarrhea: Prevention or postponement? Pediatrics 1993; 92: 680-5.
24. Pickering LK, Cleary TG. Approach to patients with gastrointestinal tract infections and food poisoning. In: Feigin RD, Cherry JD (eds). Textbook of pediatric infectious diseases. 4th edition. vol 1. Philadelphia, W.B. Saunders Co; 1998. 567-601.
25. Jamieson FB, Wang EE, Bain C. Human torovirüs: A new nosocomial gastrointestinal pathogen. J Infect Dis 1998;178: 1263-9.
26. Sökücü S, Saner G, Süoglu Ö, Elkabes B. Sindirim Sistemi Hastalıkları. Neyzi O, Ertugrul T (editörler). Pediatri. 3. baskı. 2. cilt. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi; 2002. 775-84.
27. Tabak F. Akut Gastroenteritler. In: Tabak F (editörler). Enfeksiyon Hastalıkları El Kitabı 1. baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık; 2005. 115-120.
28. Holmes SJ, Morrow AL, Pickering LK. Child care practices: effects of social changes on epidemiology of infectious diseases and antibiotic resistance. Epidemiol Rev 1996; 18: 10-28.
29. 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: 97-107.
30. Çokuğraş H, Akçakaya N. Besin allerjileri. Saraçlar Y, Adalıoğlu G, Tuncer A (editörler). Temel Allerji. Ankara: Teknomak; 1991. 203-14.
31. Daniels NA, MacKinnon L, Bishop WP et al. Vibrio parahaemolyticus infections in the United States, 1973-1998. J Infect Dis 2000; 181: 161-2.
32. Centers for Disease Control and Prevention. Vibrio vulnificus infections associated with eating raw oysters: Los Angeles, 1996. MMWR 1996; 45: 621-4.
33. Cholera Working Group, International Centre for Diarrhoeaal Disease Research, Bangladesh. Large epidemic of cholera-like disease in

- Bangladesh caused by *Vibrio cholerae* 0139 synonym Bengal. *Lancet* 1993; 342: 387-90.
34. Nair GB, Ramamurthy T, Bhattacharya SK et al. Spread of *Vibrio cholerae* 0139 Bengal in India. *J Infect Dis* 1994; 169: 1029-34.
 35. Bartlett AV, Prado D, Cleary TG, Pickering LK. Production of shigatoxin and other enterotoxins by serogroups of shigella. *J infect Dis* 1986; 154: 996-1002.
 36. Guerrero L, Calva JJ, Marrow AL et al. Asymptomatic *Shigella* infections in a cohort of mexican children younger than two years of age. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 597-602.
 37. Househam KC, Bowie DC, Mann MD et al. Factors influencing the duration of acute diarrheal disease in infancy. *J Ped Gastroent Nutr* 1990; 10: 37-440.
 38. Rivera-Matos IR, Cleary TG. Gastroenteris: Etiologic agents and related clinical features. In: Aronff SC, Hughes WT, Kohh S (eds). *Advances in pediatric infectious diseases*. 11th edition. Baltimore: Mosby; 1996. 110-34.
 39. Ackman DM, Drabkin P, Birkhead G, Cieslak P. Reptile-associated salmonellosis in New York state. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 955-9.
 40. Jimenez SG, Heine RG, Ward RB et al. *Campylobacter upsaliensis* gastroenteritis in childhood. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 1998-2.
 41. Goossens H, Giesendorf AJ, Vandamme P et al. Investigation of an outbreak of *Campylobacter upsaliensis* in day-care centers in Brussels: analysis of relationships among isolates by phenotypic and genotypic typing methods. *J Infect Dis* 1995; 172: 1298-303.
 42. Reed RP, Friedland IR, Wegerhoff FO et al. *Campylobacter* bacteremia in children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 345-8.
 43. Rees JH, Soudain SE, Gregson NA, Hughes RAC. *Campylobacter jejuni* infection and Gullian-Barre syndrome. *N Engi Med* 1995; 333: 1374-9.
 44. Aureli P, Fiorucci GC, Caroli D et al. An outbreak of febrile gastroenteritis associated with corn contaminated with *Listeria monocytogenes*. *N Engi J Med* 2000; 342: 1236-41.
 45. Hof H. *Listeria monocytogenes*: a causative agent of gastroenteritis? *Eur J Clin Microbial Infect Dis* 2001; 20: 369-73.
 46. Phavichitr N, Catto-Smith A. Acute gastroenteritis in children: what role for antibacterials? *Pediatr Drugs* 2003; 5: 279-90.
 47. Erbaş O, Acar N, Akdikili N, Işık E, Ulukanlıgil M. Bazı *Salmonella* suşlarında invitro antibiyotik duyarlılığı. *Gastroenteroloji* 1991;2: 309.
 48. Cicirello HG, Glass RL. Current concepts of the epidemiology of diarrheal diseases. *Semin Pediatr Infect Dis* 1994; 5: 163-7.
 49. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreaks of salmonella serotype Enteritidis infection associated with consumption of raw shell eggs: United States, 1994-1995. *MMWR* 1996; 45: 737-42.
 50. Novak R, Feldman S. Salmonellosis in children with cancer: review of 42 cases. *Am J Dis Child* 1979; 133: 298-300.
 51. Türk M, Sener AG, Orhan M, Candüz K, Yurtsever SG, Türker M. Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji

- Laboratuvarında Ocak 2002-Haziran 2003 yılları arasında saptanan bağırsak parazitlerinin dağılımı. Türkiye Parazitoloji Dergisi 2004; 28: 100-2.
52. Centers for Disease Control and Prevention. Diagnosis and management of food-borne illnesses. A Primer for Physicians. Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50: 1-54.
 53. Huston CD, Purdy JE, Petri WA. Entamoeba histolytica (Amebiasis). In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). Principles and practice of Pediatric infectious diseases. 2nd edition. New York: Churchill Livingstone; 2003. 1270-4.
 54. Guerrant RG, Bobak DA. Nausea, vomiting, and noninflammatory diarrhea. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) Principles and practice of infectious diseases. 4.Edition. New York: Churchill-Livingstone; 1995. 965-73.
 55. Anderson EJ, Weber SG. Rotavirus infection in adults. Lancet Infect Dis 2004; 91-9.
 56. Altındış M. Konya Bölgesi 0-5 Yaş Grubu Rotavirüs Enfeksiyonlarının Seroepidemiolojisi Ve 0-3 Yaş Arası İshalli Çocuklarda Rotavirüs Enfeksiyonlarının Lateks, ELISA ve Poliakrilamid Jel Elektroferez (PAGE) Teknikleri İle Araştırılması. (Doktora Tezi) Konya: Selçuk Üniversitesi; 2002.
 57. American Academy of Pediatrics: Summaries of infectious diseases. Adenovirüs infections, .Pickering LK (ed). Red Book: 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th edition. Elk Grove Village IL: American Academy of Pediatrics; 2003. 190-2
 58. Bass DM. Rotavirüs and other agents of viral gastroenteritis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 17th edition. Philadelphia: WB Saunders Co; 2004. 1081-3.
 59. Blacklow NR. Viral gastroenteritis. In: Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR (eds): Infectious Diseases, 2nd edition. Philadelphia: 1998.756-67.
 60. Çelebi S, Ayyıldız A, Babacan M, Tuncel ME. İvegen ishalleri 0-2 yaş grubu çocuklarda enteropatojenlerin bulunma oranları. İnfeksiyon Dergisi 1992; 6: 31-4.
 61. Winsor DK, Cleary TG. Escherichia coli, Aeromonas, and Plesiomonas. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM (eds). Nelson Textbook of Pediatrics 15th edition. Philadelphia: WB Saunders Co; 1996. 793-8.
 62. Pang XL, Honma S, Nakata S, Vesikari T. Human caliciviruses in acute gastroenteritis of young children in the community. J Infect Dis 2000; 181: 288-94.
 63. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, Ruck BJ. Evidence of viral gastroenteritis. N Eng J Med 1973; 289: 1096-97.
 64. Estes M. Rotaviruses and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). Fields virology. 3rd edition. Vol 2. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. 1625-55.

65. Clark HF, Glass RI, Offitt PA. Rotavirus vaccines. In Plotkin SA, Orenstein WA (eds). Vaccines. 3rd edition. Philadelphia: WB Saunders; 1999. 987-1005.
66. Offit PA, Clark HF, Blavat G, Greenberg HB. Reassortant rotaviruses containing structural proteins VP3 and VP7 from different parents induce antibodies protective against each parental serotype. *J Virol* 1986; 60: 491-6.
67. Hoshino Y, Sereno MM, Midthun K et al. Independent segregation of two antigenic specificities (VP3 and VP7 involved in neutralization of rotavirus infectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985; 82: 8701-4.
68. Larralde G, Li B, Kapikian AZ, Gorziglia M. Serotype-specific epitopes present on the VP 8 subunit of rotavirus VP 4 protein. *J Virol* 1991; 65: 3213-8.
69. Gorziglia MKY, Gren K, Nishikawa K et al. Sequence of the fourth gene of human rotaviruses recovered from asymptomatic or symptomatic infections. *J Virol* 1988; 62: 2979-84.
70. Kalica AR, Greenberg HB, Wyatt RG et al. Genes of human (strain WA) and bovine (strain UK) rotaviruses that code for neutralization and subgroup antigens. *Virology* 1981; 112: 385-90.
71. Hoshino Y, Wyatt RG, Greenberg HB. Serotypic similarity and diversity of rotaviruses of mammalian and avian origin as studied by plaque reduction neutralization. *J Infect Dis* 1984; 149: 694-702.
72. Ball JM, Tian P, Zeng CQY et al. Age-dependent diarrhea induced by a rotaviral nonstructural glycoprotein. *Science* 1996; 272: 101-4.
73. Pickering LK, Cleary TG. Infections of the gastrointestinal tract. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (eds). *Krugman's Infectious Diseases of children*. 11th edition. Philadelphia: St. Louis Mosby; 2004: 210-26.
74. Parashar UD, Gibson CJ, Bresse JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 304-6.
75. Bresee JS, Hummelman E, Nelson EA. Rotavirus in Asia: the value of surveillance for informing decisions about the introduction of new vaccines. *J Infect* 2005; 192:1-5.
76. Starkey WG, Collins J, Wallis TS et al. Kinetics, tissue specificity and pathological changes in murine rotavirus infection of mice. *J Gen Virol* 1986; 67: 2625-34.
77. Sheridan JF, Eydelloth RS, Vonderfecht SL, Aurelian L. Virus specific immunity in neonatal and adult Mouse rotavirus infection. *Infect Immun* 1983; 39: 917-27.
78. Tores-Medina A. Effect of rotavirus and/or *Escherichia coli* infection on the aggregated lymphoid follicles in the small intestine of neonatal gnotobiotic calves. *Am J Vet Res* 1984; 45: 652-60.
79. Fukuhara N, Yoshie O, Kitaoka S, Konno T. Role of VP 3 in human rotavirus internalization after target cell attachment via VP 7. *J Virol* 1988; 62: 2209-18.
80. Estes MK, Graham DY, Mason BB. Proteolytic enhancement of rotavirus infectivity: Molecular mechanisms. *J Virol* 1981; 39: 879-88.

81. Ward RL, Bernstein DI. Protection against rotavirus disease after natural rotavirus infection. US Rotavirus vaccine Efficacy Group. *J Infect Dis* 1994; 169: 900-4.
82. Morrey JD, Sidwell RW, Noble RL et al. Effects of folic acid malnutrition on rotaviral infection in mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 1984; 176: 77-83.
83. Brenstein DI, Sander DS, Smith VE, et al. Protection from rotavirus reinfection: 2-year prospective study. *J Infect Dis* 1991; 164: 277-83.
84. Matson DO, O’Ryan ML, Herrera I et al. Fecal antibody responses to symptomatic and asymptomatic rotavirus infections. *J Infect Dis* 1993; 167: 577-83.
85. O’ryan ML, Matson DO, Estes MK, Pickering LK. Anti-rotavirus G type-specific and isotype-specific antibodies in children with natural rotavirus infection. *J Infect Dis* 1994; 169: 504-11.
86. Coulson B, Grimwood K, Hudson I et al. Role of coproantibody in clinical protection of children during reinfection with rotavirus. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 1678-84.
87. Clark HF, Borian FE, Bell LM et al. Protective effects of WC3 vaccine against rotavirus diarrhea in infants during a predominantly serotype 1 rotavirus season. *J Infect Dis* 1988; 158: 570-87.
88. Chiba S, Nakata S, Urasawa T et al. Protective effect of naturally acquired homotypic and heterotypic rotavirus antibodies. *Lancet* 1986; 1: 417-21.
89. Burns J, Siadet-Pajouh M, Krishnaney A, Greenberg HB. Novel antiviral effect against murine rotavirus by an anti-VP6 Ig A monoclonal antibody that lacks conventional in vitro neutralizing activity. *Science* 1996; 272: 104-7.
90. Offit PA, Dudzik KI. Rotavirus-specific cytotoxic T lymphocytes cross-react with target cells infected with different rotavirus serotypes. *J Virol* 1988; 62: 127-31.
91. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Eng J Med* 1996; 335: 1022-8.
92. Gleizes O, Desselberger U, tatchenko V et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries. *Pediatric Infect Dis J* 2006; 25: 12-21.
93. Ansari SA, Satar SA, Springthorpe VS, Wells GA, Tostowaryk W. Rotavirus survival on human hands and transfer of infectious virus to animate and nonporous inanimate surfaces. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 1513-8.
94. Hall CB, Douglas RG Jr. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 1981; 99: 100-3.
95. Wilde J, Van R, Pickering L, Eiden J, Yolken R. Detection of rotaviruses in the day care environment by reverse transcriptase polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1992; 166: 507-11.
96. American Academy of Pediatrics. (Rotavirus). In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA (eds). *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th edition. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2006. 572-4.

97. Alfteri AA, Leite JPG, Nakagomi O et al. Characterization of human rotavirus genotype P(8)G5 from Brazil by probe hybridization and sequence. *Arch Virol* 1996; 141: 2353-64.
98. Nakagomi T, Nakagomi O. RNA-RNA hybridization identifies a human rotavirus that is genetically related to feline rotavirus. *J Viral* 1989; 63: 1431-4.
99. Berner R, Schumacher RF, Hameister S et al. Occurrence and impact of community-acquired and nosocomial rotavirus infections: a hospital based study over 10 y. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 426: 48-52.
100. Ehlken B, Laubereau B, Karmaus W et al. Prospective population-based study on rotavirus disease in Germany. *Acta Paediatr* 2002; 91: 769-75.
101. Vesikari T, Rautanen T, Von Bonsdorff CH. Rotavirus gastroenteritis in Finland: burden of disease and epidemiological features. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 426: 24-30.
102. Kosek M, Bern C, Guerrant RL. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ*. 2003; 81: 197-204.
103. Ministry of Health of Turkey: Burden of Disease, Final Report 2004, Refik Saydam Hygiene Center, School of Public Health, Ankara. 2004.
104. Frühwirth M, Heiniger U, Ehlken B et al. International variation in disease burden of rotavirus gastroenteritis in children with community and nosocomially acquired infection. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 0: 784-91.
105. Koopmans M, Van Asperen I. Epidemiology of rotavirus infections in the Netherlands. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 426: 31-7.
106. Lepage P. Rotavirus infection in Europe time or effective prevention? *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 5-6.
107. Cataloluk O, Iturriza M, Gray J. Molecular characterization of rotaviruses circulating in the population in Turkey. *Epidemiol Infect* 2005; 133: 673-8.
108. Piednoir E, Bessaci K, Bureau-Chalot F et al. Economic impact of healthcare-associated rotavirus infection in a paediatric hospital. *J Hosp Infect* 2003; 55: 190-5.
109. Gianino P, Mastretta E, Longo P et al. Incidence of nosocomial rotavirus infections, symptomatic and asymptomatic in breast-fed and non-breast-fed infants. *J Hosp Infect* 2002; 50: 13-7.
110. Johansen K, Bennet R, Bondesson K et al. Incidence and estimates of the disease burden of rotavirus in Sweden. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 426: 20-3.
111. Bloom BT, Craddock A, Delmore PM et al. Reducing acquired infections in the NICU: observing and implementing meaningful differences in process between high and low acquired infection rate centers. *J Perinatol* 2003; 23: 489-92.
112. Rotter ML. Hand washing and hand disinfection. In: Mayhall CG, ed. *Hospital Epidemiology and Infection Control*. Baltimore MD: Williams&Wilkins; 1999. 1339-55.

113. Zerr DM, Allpress AL, Health J, Bornemann R, Bennett E. Decreasing hospital-associated rotavirus infection: a multidisciplinary hand hygiene campaign in a children's hospital. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 397-403.
114. Castello M, Yungbluth M. Viral infections. In: Hanry JB (ed). *Clinical diagnosis and management by laboratory methods*. 19th edition. Philadelphia: WB Saunders; 1996. 1083-114.
115. Velazquez FR, Matson DO, Guerrero ML et al. Serum antibody as a marker of protection against natural rotavirus infection and disease. *J Infect Dis* 2000; 182: 1602-9.
116. Vesikari T, Clark HF, Offit PA et al. Effects of the potency and composition of the multivalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine on efficacy, safety and immunogenicity in healthy infants. *Vaccine* 2006; 24: 4821-9.
117. Goossens LM, Standaert B, Hartwig M, Hövels AM, Al MJ. The cost-utility of rotavirus vaccination with Rotarix (RIX4414) in the Netherlands. *Vaccine* 2008; 26: 1118-27.
118. Vesikari T, Ruuska T, Green KY, Flores JI, Kapikian AZ. Protective efficacy against serotype 1 rotavirus diarrhea by live oral rhesus-human reassortant rotavirus vaccines with human rotavirus VP7 serotype 1 or 2 specificity. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 535-42.
119. Perez-Schael I, Blanco M, Vilar M et al. Clinical studies of a quadrivalent rotavirus vaccine in Venezuelan infants. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 553-8.
120. Advisory Committee on Immunization Practices. Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1999; 48: 1-20.
121. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001; 344: 564-72.
122. Bresee JS, Glass RI, Ivanoff B, Gentsch JR. Current status and future priorities for rotavirus vaccine development, evaluation and implementation in developing countries. *Vaccine* 1999; 17: 2207-22.
123. Joensuu J, Koskenniemi E, Pang XL, Vesikari T. Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet* 1997; 350: 1205-9.
124. Clark HF, Offit PA, Ellis RW et al. WC3 reassortant vaccines in children. *Arch Virol* 1996; (Suppl 12): 73-80.
125. Wood D. WHO informal consultation on quality, safety and efficacy specifications for live attenuated rotavirus vaccines Mexico City, Mexico, 8-9 February 2005. *Vaccine* 2005; 23: 5478-87.
126. Dennehy PH, Brady RC, Halperin SA et al. Comparative evaluation of safety and immunogenicity of two dosages of an oral live attenuated human rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 481-8.

127. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 937-43.
128. Perez-Vargas J, Isa P, Lopez S, Aries CF. Rotavirus vaccine: Early introduction in Latin America-risks and benefits. *Arch Med* 2006; 37: 1-10.
129. Committee on Infectious Diseases. Prevention of rotavirus disease: guidelines for use of rotavirus vaccine *Pediatrics* 2007; 119: 171-82.
130. Dennehy PH. Rotavirus vaccines: an overview. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 198–208.
131. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med* 2006; 354: 11-22.
132. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Aşı Çalışma Grubu, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Aşı Takvimi Önerileri; 2009 yılı. *Çocuk Enf Derg* 2008; 2 (Özel Sayı 2): 101-6.
133. <http://www.bsm.gov.tr/istatistik/sonuç2.asp>
134. Rheingans RD, Heylen J, Giaquinto C. Economics of rotavirus gastroenteritis and vaccination in Europe: what makes sense? *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 48–55.
135. Giaquinto C, Van Damme P, Huet F. Cost of Community-Acquired Pediatric Rotavirus Gastroenteritis in 7 European Countries: The REVEAL Study. *J Infect Dis* 2007; 195(Suppl 1): 36-44.
136. www.tuik.gov.tr www.gazetelertr.com.03.08.2008
137. <http://www.bsm.gov.tr./istatistik/hayati.asp>
138. <http://www.bsm.gov.tr/istatistik/demografik.asp>.
139. WHO. The Global Burden of Disease: 2004 update (2008)
140. Giordano OM, Ferreyra JL, Isa BM. The epidemiology of acute viral gastroenteritis in hospitalized children in Cordoba City, Argentina: an insight of disease burden. *Rev Inst Med Trop* 2001; 43: 193-7.
141. <http://www.unicef.org/infobycountry/index.html>.
142. 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: 78-82.
143. 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: 1-8.
144. Parashar UD, MA Chung, Holman RC, Ryder RW, Hadler JL, Glass RI. Use of State Hospital Discharge Data to Assess the Morbidity From Rotavirus Diarrhea and to Monitor the Impact of a Rotavirus Immunization Program: A Pilot Study in Connecticut *Pediatrics* 1999; 104: 489-94.
145. Buesa J, Colomina J, Raga J, Villanueva A, Prath J. Evaluation of reverse transcription polymerase chain reaction (RT/PRC) for the detection of rotaviruses: applications of the assay. *Res Virol* 1996; 147: 353-61.

146. Paul SK, Tabassum S, Islam MN, Ahmed MU, Haq JU, Shamsuzzaman AK. Diagnosis of human rotavirus in stool specimens: comparison of different methods. *Mymensingh Med J* 2006; 15: 183-7.
147. Steele AD, Williams MM, Bos P, Peenze I. Comparison of two rapid enzyme immunoassays with standart enzyme immunoassay and latex agglutination fort he detection of human rotavirus in stools. *J Diarrheal Dis Res* 1994; 12: 117-20.
148. Eing BR, May G, Baumeister HG, Kuhn JE. Evaluation of two enzyme immunoassays for detection of human rotaviruses in fecal specimens. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 4532-4.
149. Chakravarti A, Kumar S, Mittal SK, Broor S. Comparison of latex agglutination and polyacrylamide gel electrophoresis with enzyme linked immunosorbent assay for detecting human rotavirus in stool specimens. *Indian Pediatr* 1991; 28: 507-10.
150. Altindis M, Yavru S, Simsek A, Ozkul A, Ceri A, Koc H. Rotavirüs infection in children with acute diarrhea as detected by latex agglutination, ELISA and polyacrylamide gel electrophoresis. *Indian Pediatr* 2004; 41: 590-4.
151. Doğan A, Akgün Y, 0-6 yaş grubu gastroenterit olgularında rotavirus varlığı. *İnfeksiyon Derg* 1998; 12: 493-5.
152. Nguyen TV, Le Van P, Le Huy C, Weintraup A. Diarrhea Caused by Rotavirus in Children Less than 5 Years of Age in Hanoi, Vietnam. *J Clin Microbiol Dec* 2004; 42: 5745-50.
153. 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: 435-40.
154. Glass RI, Kilgore PE, Holman RC et al. The epidemiology of rotavirus diarrhea in the United States: surveillance and estimates of disease burden. *J Inf Dis* 1996; 174: 5-11.
155. Olesen B, Neimann J, Böttiger B et al. Etiology of Dierrhea in Young Childred in Denmark: a Case-Control Study. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3636-41.
156. Medici MC, Martinelli M, Arcangeletti MC et al. Epidemiological aspects of human rotavirus infection in children hospitalized with acute gastroenteritis in an area of northern Italy. *Acta Bio Medica Ateneo Parmense* 2004; 75: 100-6.
157. Fodha I, Chouikha A, Peenze I et al. Identification of viral agents causing diarrhea among children in the Eastern Center of Tunisia. *J Med Virol* 2006; 78: 1198-203.
158. Colomba C, De Grazia S, Giammanco GM et al. Viral gastroenteritis in children hospitalised in Sicily, Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 570-5.
159. Grimwood K, Carzino R, Barnes GL, Bishop RF. Patients with enteric adenovirus gastroenteritis admitted to an Australian pediatric teaching hospital from 1981 to 1992. *J Clin Microbiol.* 1995; 33: 131-6.
160. Carneiro NB, Diniz-Santos DR, Fagundes SQ et al. Clinical and epidemiological aspects of children hospitalized with severe rotavirus-


- associated gastroenteritis in Salvador, BA, Brazil. *Brazilian J Infect Dis* 2005; 9: 525-8.
161. Van Damme P, Giaquinto C, Huet F, Gothefors L, Maxwell M, Van der Wielen M. Multicenter prospective study of the burden of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005: the REVEAL study. *J Infect Dis* 2007; 195: 4-16.
 162. Rodrigues A, de Carvalho M, Monteiro S et al. Hospital surveillance of rotavirus infection and nosocomial transmission of rotavirus disease among children in Guinea-Bissau. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 233-7.
 163. Lee WS, Rajasekaran G, Pee S, Karunakaran R, Hassan HH, Puthuchery SD. Rotavirus and other enteropathogens in childhood acute diarrhoea: A study of two centres in Malaysia. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 509-14 .
 164. Vargas M, Gascon J, Casals C et al. Etiology of diarrhea in children less than five years of age in Ifakara, Tanzania. *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70: 536-9.
 165. Albert JM, Faruque ASG, Faruque SM, Sack RB, Mahalanabis D. Case-Control Study of Enteropathogens Associated with Childhood Diarrhea in Dhaka, Bangladesh. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3458-64.
 166. Kafetzis DA, Maltezou HC, Zafeiropoulou A, Attilakos A, Stavrinas C, Foustoukou M. Epidemiology, clinical course and impact on hospitalization costs of acute diarrhoea among hospitalized children in Athens, Greece. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 681-5.
 167. Amini S, Solati AA, Fayaz AA, Mahmoodi M. Rotavirus infection in children with acute diarrhoea in Tehran. *Med J Islam Repub Iran* 1990; 4: 25-8.
 168. Meszner Z, Balogh A, Banyai K et al. The clinical burden of rotavirus disease, retrospective analysis of infant and childhood gastroenteritis in seven countries in Central and Eastern Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 33-41.
 169. Chikhi-Brachet R, Bon F, Toubiana L et al. Virus Diversity in a Winter Epidemic of Acute Diarrhea in France. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4266-72.
 170. Biçer S, Tunca G, Koncay B ve ark. Çocuk Acil Servisinde Saptanan Rotavirüs Gastroenteriti Olgularının Sıklığı. *Çocuk Enf Derg* 2008; 3: 96-9.
 171. Biçer S, Bezen D, Sezer S ve ark. Acil çocuk servisindeki akut gastroenterit olgularında rotavirüs ve adenovirüs enfeksiyonları. *ANKEM Derg* 2006; 20: 206-9.
 172. Yönder İ, Akçay A, Akçay T ve ark. Süt çocukluğu akut ishallerinde rotavirüs sıklığı. *Göztepe Tıp Dergisi* 2001; 16: 216-20.
 173. Karlıklı Ö, Sezer S, Biçer S ve ark. Çocuk acil servisine başvuran akut ishal olgularında rotavirüs enfeksiyon sıklığı. *Jinekoloji Obstetrik Pediatri Dergisi* 2005; 11: 111-3.
 174. Şimşek Y, Bostancı İ, Bozdayı G ve ark. 0-5 Yaş çocuklarda akut gastroenteritte rotavirüs sıklığı ve serotip özellikleri. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2007; 16: 165-70.

175. Akıncı N, Ercan ET, Yalman N ve ark. Akut gastroenteritli çocuklarda adenovirüs ve rotavirüs. *Çocuk Enf Derg* 2007; 1: 98-101.
176. Kilic IH, Ozaslan M, Karsligil T, Karagöz ID, Zer Y. Investigation of diarrhea agents less than 5 years of age in summer in Gaziantep/Turkey. *Pak J Biol Sci* 2007; 10: 2915-9.
177. Visser LE, Cano Portero R, Gay NJ, Martinez Navarro JF. Impact of rotavirus disease in Spain: an estimate of hospital admissions due to rotavirus. *Acta Paediatr* 1999; 88: 72-6.
178. deWit MAS, Koopmans MPG, van der Blig JF, van Duynhoven YTHP. Hospital admissions for rotavirus infection in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 698-704.
179. Parashar UD, Holman RC, Clarke MJ, Bresee JS, Glass RI. Hospitalizations associated with rotavirus diarrhea in the United States, 1993 through 1995: surveillance based on the new ICD-9-CM rotavirus-specific diagnostic code. *J Inf Dis* 1998; 177: 13-7.
180. Mrukowicz JZ, Krobicka B, Duplaga M et al. Epidemiology and impact of rotavirus diarrhoea in Poland. *Acta Paediatr* 1999; 88: 53-60.
181. Ryan MJ, Ramsay M, Brown D, Gay NJ, Farrington CP, Wall PG. Hospital admissions attributable to rotavirus infection in England and Wales. *J Infect D* 1996; 174(Suppl 1): 12-8.
182. Hjelt K, Krasilnikoff PA, Graubelle PC. Incidence of hospitalisation and outpatient clinical visits caused by rotavirus and non-rotavirus acute gastroenteritis. A study of children living in the southern district of Copenhagen County. *Dan Med Bull* 1984; 31: 249-51.
183. Carlin JB, Chondros P, Masendycz P, Bugg H, Bishop RF, Barnes GL. Rotavirus infection and rates of hospitalisation for acute gastroenteritis in young children in Australia, 1993-1996. *Med J Aust* 1998; 169: 252-6.
184. Perez-Schael I. The impact of rotavirus infection in Venezuela. *J Inf Dis* 1996; 174: 19-21.
185. Hiramato I, Nakagomi T, Nakagomi O. Population-Based of the Cumulative Risk of Hospitalization Potentially Associated with Rotavirus Diarrhea among Children Living in Two Cities in Akita Prefecture, Japan. *J Infect Dis* 2005; 58: 73-7.
186. Szücs G, Uj M, Mihaly I, Deak J. Burden of human rotavirus-associated hospitalizations in three geographical regions of Hungary. *Acta Paediatrica* 1999; 426: 61-5.
187. Gil A, Carrasco P, Jiménez R, San-Martín M, Oyagüez I, González A. Burden of hospitalizations attributable to rotavirus infection in children in Spain, period 1999-2000. *Vaccine* 2004; 22: 2221-5.
188. Staat MA, Azimi PH, Berke T et al. Clinical Presentations of rotavirus infection among hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 221-7.
189. Hammerschmidt T, Gartner B. Acute rotavirus gastroenteritis: burden of disease and cost of illness among young children in Germany. *Value in Health* 2004; 7: 762.

190. Roberts JA, Cumberland P, Sockett PN et al. The study of infectious intestinal disease in England: socio-economic impact. *Epidemiol Infect* 2003; 130: 1–11.
191. Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V. Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity, and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 12–21.
192. Fourquet F, Desenclos JC, Maurage C, Baron S. Acute gastroenteritis in children in France: estimates of disease burden through national hospital discharge data. *Archives de Pediatrie* 2003; 10: 861-8.

EKLER

EK.1: AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

	UÜ-SK TIBBİ ARAŞTIRMALARA KATILIM İÇİN AYDINLATILMIŞ HASTA ONAM FORMU	
	Dok. Kodu: FR-HYH-07	İlk Yay.Tarihi: 15 Mart 2006
	Rev. No: 01	Rev.Tarihi:
		Sayfa 1 / 4

TIBBİ ARAŞTIRMALARA KATILIM İÇİN AYDINLATILMIŞ HASTA ONAM FORMU

ÇALIŞMANIN BAŞLIĞI : Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirüs sıklığı ve kıyaslamalı maliyet analizi

GÖNÜLLÜNÜN ADI :

BU ÇALIŞMANIN İÇERİK VE AMACI : Çocuğunuzda mevcut olan ishalin sebebini açıklamak ve tedavisine katkıda bulunmak

İZLENECEK OLAN YÖNTEMLERİN AÇIKLANMASI :

A. DENEYSEL İŞLEMLER VE TEDAVİ

Çocuğunuzun yaptığı dışkılarından yaklaşık 1 gr kadar alınacak ve rotavirüs denilen mikrobun olup olmadığı bakılacak.

B. ÇALIŞMANIN TAHMİN EDİLEN SÜRESİ VE KATILMASI BEKLENEN GÖNÜLLÜ SAYISI

Bir yılda yaklaşık 1000 ishalleri çocuk

Çalışmanın Başlığı: Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirüs sıklığı ve kıyaslamalı maliyet analizi

Çalışmanın Kod Numarası:

BU ÇALIŞMANIN GETİREBİLECEĞİ OLUMLU NOKTALAR :

- 1) Bilimsel olarak Türkiye’de çocuk ishallerinde Rotavirüs sıklığının belirlenmesini sağlamak
- 2) Çocuğunuzda mevcut olan ishalin nedenini belirleyebilmek ve iyileşmesine ve tedavisine katkıda bulunmak .

YUKARIDA AÇIKLANAN ÇALIŞMA ESNASINDA UYGULANACAK OLAN İŞLEM VE TEDAVİLERİN GÖNÜLLÜYE GETİREBİLECEĞİ EK RİSK VE RAHATSIZLIKLAR:

Çocuğunuz yaptığı dışkıdan bakılacağı için risk yoktur.

KATILMA VE ÇIKMA :

Çalışmaya katılma ve bu tetkikin yapılması tamamen isteğimize bağlıdır. Çalışmaya katılmayabilirsiniz. İsteddiğiniz zaman çalışmadan ayrılabilirsiniz.

MASRAFLAR :

Bu tetkik için (rotavirüs bakılması) hiçbir bir ek ücret talep edilmeyecektir.

Çalışmanın Başlığı: Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus sıklığı ve kıyaslamalı maliyet analizi

Çalışmanın Kod Numarası:

GIZLILIK

Çocuğunuzun kimlik bilgileri ve yapılan tetkik sonuçları bu araştırmanın bilimsel amaçları dışında hiç bir kişi veya kuruma verilmeyecektir.

Ben, [gönüllünün adı,soyadı ***Kendi el yazısı ile***], yukarıdaki metni okudum ve katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları açıklandı. Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım zaman tedavimi üstlenenlerin herhangi bir ters tutumu ile karşılaşmayacağımı anladım.

Bu koşullarda söz konusu Klinik Araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün (*Kendi el yazısı ile*)

Adı-Soyadı:.....

İmzası:.....

Adresi:.....

(varsa Telefon No, Faks No):.....

Tarih (gün/ay/yıl) :.....

Çalışmanın Başlığı: Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirüs sıklığı ve kıyaslamalı maliyet analizi

Çalışmanın Kod Numarası:

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin

Veli veya Vasisinin (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:.....

İmzası:.....

Adresi:.....

(varsa Telefon No, Faks No):.....

Tarih (gün/ay/yıl) :...../...../.....

Açıklamaları Yapan Araştırmacının (Doktorun)

Adı-Soyadı:

İmzası :.....

Tarih (gün/ay/yıl) :...../...../.....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:.....

Görevi:.....

Adı Soyadı:

İmzası:.....

Görevi:.....

Tarih (gün/ay/yıl) :...../...../.....

Bu çalışma U.Ü. Tıp Fakültesi "Tıbbi Araştırma Etik Kurulu" tarafından onaylanmıştır.

Onay Tarihi:28 KASIM 2006

Onay No:2006-23/27

Not: Bu formun bir kopyası gönüllüde kalacaktır.

EK-2: AKUT GASTROENTERİT-ÇOCUKLARDA ROTAVİRÜS SIKLIĞI VE KİYASLAMALI MALİYET ANALİZİ
(BURSA İL MERKEZİ – ÇOK MERKEZLİ- PROPEKTİF BİR ÇALIŞMA)
AYAKTAN ÇOCUK(0-15 YAŞ)

- 1.No: 5:Yatış Yeri
UÜTF Çocuk Enfeksiyon
- 2.Yaş Çekirge Çocuk Hastanesi
- 3.Cinsiyet: Dörtçeli Çocuk Hastanesi
- 4.Adres: Özel Doruk Bursa Hastanesi
- 7.Telefon: 6:Formu Düzeleyen
- 8:Ücret Durumu: SSK Emekli Sandığı Bağkur Özel Sigorta
ÜcretliYeşil Kart
- 9:Çalışma Tarihi:
ÖYKÜ
- 10.Semptomlar:(ateş, kusma, ishal, kilo kaybı, halsizlik, diğer/yazınız)
Ateş: kilo kaybı:
Kusma Halsizlik:
İshal:
- 11.Semptomlar kaç gündür var ve genel özellikleri:
Ateş, maksimum değer/yeri:
Kusma, sayı/gün:
İshal, sayı/gün, renk, mukus:
Diğer:
- 12.ilk semptom:
LAB:
- 13.Lökosit: 18.CRP:
- 14.% lenfosit: 19.Dışkı Yayma:
- 15.% PNL: 20.Rotavirüs: pozitif negatif
- 16.Htc: 21.Rotavirüs Tip Tayini:
- 17.Hb: Adenovirüs: pozitif negatif

Tedavi : (antibiyotik, doz, süre) ORS(Süre), İ.V sıvı(ad, süre)

22.Antibiyotik: Verildi(adı) verilmedi

POLİKLİNİK MALİYETİ

23.Antibiyotik:

24.Diğer:

25.Toplam:

NOTLAR:

EK-3: AKUT GASTROENTERİT-ÇOCUKLARDA ROTAVİRÜS SIKLIĞI VE KİYASLAMALI MALİYET ANALİZİ

(BURSA İL MERKEZİ – ÇOK MERKEZLİ- PROPEKTİF BİR ÇALIŞMA)

YATAN ÇOCUK (0-15 YAŞ)

- 1.No: 5:Yatış Yeri
UÜTF Çocuk Enfeksiyon
- 2.Yaş Çekirge Çocuk Hastanesi
- 3.Cinsiyet: Dörtçeli Çocuk Hastanesi
- 4.Adres: Özel Doruk Bursa Hastanesi
- 7.Telefon: 6:Formu Düzeleyen
- 8:Ücret Durumu: SSK Emekli Sandığı Bağkur Özel Sigorta Ücretli Yeşil Kart
- 9.Yatış Tarihi:
- 10.Çıkış Tarihi:
- 11.Yatış günü:
- ÖYKÜ
- 12.Semptomlar:(ateş, kusma, ishal, kilo kaybı, halsizlik, diğer/yazınız)
- Ateş: kilo kaybı:
- Kusma Halsizlik:
- İshal .
- 13.Semptomlar kaç gündür var ve genel özellikleri:
- Ateş, maksimum değer/yeri:
- Kusma, sayı/gün:
- İshal, sayı/gün, renk, mukus:
- Diğer:
- 14.ilk semptom:
- FM:
- 15.Ateş(ateş düşürücü, ateş ölçüm yeri,):
- 16.Dehidratasyon bulgusu (Gözler çökük, dil kuru, turgor düşük, taşikardi, idrar azalma, kilo kaybı)
17. Periferik Dolaşım Bozukluğu

18.Diğer

LAB:

19.Lökosit

20.% lenfosit

21.% PNL

22.Htc

23.Hb

24.CRP

25.Dışkı Yayma

26.Rotavirüs: pozitif negatif

27.Rotavirüs Tip Tayini:

Adenovirüs: pozitif negatif

Tedavi : (antibiyotik, doz, süre) ORS(Süre), İ.V sıvı(ad, süre)

28.Antibiyotik:

29.ORS:

30.İ.V

31.Komplikasyon

SONUÇ:

32.İlaçsız Taburcu: ilaçla taburcu Şifa Exitus Diğer...

YATIŞ MALİYETİ

33.Antibiyotik:

34.Diğer:

35.Toplam:

EK-4: DIŞKI ÖRNEĞİNDE ROTAVİRÜS VE ADENOVİRÜS BAKILMA SÜRECİ

Klinik bulgular başladıktan sonra ilk 3-5 günde alınan dışkı örnekleri Biomerieux Firmasının kaset kitleri kullanılarak bakıldı. Bu dönemde viral partikül saptama oranı en fazladır. Dışkı örneği 1-2 ml veya 1-2 gram taze dışkıdan (bez veya koruyucu bulunmayan temiz dışkı kaplarında toplanıp) çalışılır. Dışkı örneği oda ısısında en fazla 6 saat tutulabilir. Buzdolabında 2-8 C de 72 saat saklanabilir. Daha uzun süre saklanması gerekiyorsa derin dondurucuda (-25±6 C) saklanmalıdır. Ama bu çalışmada dışkı 30 dakika içinde çalışıldı.

1. Test çalışılmadan önce dışkı örneği oda ısısına getirildi (15-20 C)
2. R2 tüpünün vidalı kapağı açıldı ve aplikatörle yaklaşık 50 mg dışkı toplandı (veya çok sulu dışkı ise 2 damla; 50ul alınır) ve tüpe konuldu, vidalı kapak kapatıldı, homojenize etmek için kuvvetlice çalkalandı.
3. Test kaseti kabından yırtarak çıkarılır, temiz düzgün bir yere konuldu.
4. Dışkı ile homojenize tüpün üst kapak ucu kırıldı.
5. Tüp ters tutularak kasetteki örnek kutucuğuna 2 damla (80ul) damlatıldı.
6. Oluşan çizgiler; 10-15 dakika içinde okundu.
7. Kontrol bölgesinde (C) çizgisi olmazsa test geçersiz kabul edildi, test tekrarlandı.
8. C ile birlikte R bölgesinde mavi çizgi Rotavirüs, A bölgesinde kırmızı çizgi adenovirüs için pozitifliği gösterir, hem R hem A pozitif ise her iki virüs içinde pozitifdir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimi sunarken, başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Nihat Sapan olmak üzere Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde geçen asistanlık dönemimde eğitimime katkıda bulunan tüm değerli öğretim üyesi hocalarıma,

Tez çalışmamın her aşamasında bana destek olan ve yol gösteren değerli hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa K.Hacimustafaoğlu ve Doç. Dr. Solmaz Çelebi'ye,

Verilerin toplanması sırasında yardımcı olan Dörtçelik Çocuk Hastanesi, Çekirge Çocuk hastanesi ve Özel Doruk Bursa Hastanesi başhekimleri, Sayın Uzm. Dr. İsmail Özcan, Uzm. Dr. İlhan Dindar ve Uzm. Dr. Atilla güray'a ve bu hastanelerin Enfeksiyon Kontrol Komitesindeki tüm hemşire hanımlarına,

Tez çalışmamda destek olan Uzm. Dr. Merih Çetinkaya ve Uzm. Dr. Taner Özgüre,

Verilerin toplanmasında destek olan asistan arkadaşlarımdan Dr. Bülent Kayık, Dr.Okan Akacı, Dr. Ali Özboyacı ve Dr. Handan Akkuş başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık süresi boyunca üzüntülü ve sevinçli anlarımda desteğini esirgemeyen ve her daim yanımda olan Sevgili Eşim Dt. Hatice Demircan Ağın'a ve kızlarımız Yaren Naz ve Dicle'ye,

Teşekkürü borç bilirim.

ÖZGEÇMİŞ

23 12 1974 yılında Mardin'de doğdum. İlkokul öğrenimini Çınar Cumhuriyet ilkokulunda yaptım. Diyarbakır Çınar Lisesinde ortaokul ve lise öğrenimim yaptım. 2001 yılında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesini bitirdim. 2002 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji bölümünde asistanlığa başladım. 2.5 yıl Fizyolojide asistanlık yaptım. 2005 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasına başladım. 2007 yılında evlendim, 2 çocuğum var.