



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP FAKÜLTESİ
TIP – MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI



**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ TIBBİ
MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARINDA ÇALIŞILAN
ROTAVİRÜS VE ADENOVİRÜS ANTİJEN TESTİ
SONUÇLARININ İNCELENMESİ VE COVID-19 PANDEMİ
ÖNLEMLERİNİN ETKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
ARAŞTIRILMASI**

DİLAY YILDIZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BURSA-2022

Dilay YILDIZ

TIP- MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI YÜKSEK LİSANS TEZİ

2022



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIP FAKÜLTESİ
TIP - MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI



**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ HASTANESİ TIBBİ
MİKROBİYOLOJİ LABORATUVARINDA ÇALIŞILAN
ROTAVİRÜS VE ADENOVİRÜS ANTİJEN TESTİ
SONUÇLARININ İNCELENMESİ VE COVID-19 PANDEMİ
ÖNLEMLERİNİN ETKİSİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
ARAŞTIRILMASI**

Dilay YILDIZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN:

Doç. Dr. İmran SAĞLIK

BURSA-2022

T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ETİK BEYANI

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum “**Bursa Uludağ Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında Çalışılan Rotavirüs ve Adenovirüs Antijen Testi Sonuçlarının İncelenmesi ve COVID-19 Pandemi Önlemlerinin Etkisinin Retrospektif Olarak Araştırılması**” adlı çalışmanın, proje safhasından sonuçlanmasına kadar geçen bütün süreçlerde bilimsel etik kurallarına uygun bir şekilde hazırlandığını ve yararlandığım eserlerin kaynaklar bölümünde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir ve beyan ederim.

Dilay YILDIZ

18.07.2022

TEZ KONTROL ve BEYAN FORMU

18/07/2022

Adı Soyadı: Dilay YILDIZ

Anabilim Dalı: Tıp - Mikrobiyoloji

Tez Konusu: Bursa Uludağ Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında Çalışılan Rotavirüs ve Adenovirüs Antijen Testi Sonuçlarının İncelenmesi ve COVID-19 Pandemi Önlemlerinin Etkisinin Retrospektif Olarak Araştırılması

<u>ÖZELLİKLER</u>	<u>UYGUNDUR</u>	<u>UYGUN</u> <u>DEĞİLDİR</u>	<u>ACIKLAMA</u>
Tezin Boyutları	■	<input type="checkbox"/>	
Dış Kapak Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
İç Kapak Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
Kabul Onay Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Düzeni	■	<input type="checkbox"/>	
İçindekiler Sayfası	■	<input type="checkbox"/>	
Yazı Karakteri	■	<input type="checkbox"/>	
Satır Aralıkları	■	<input type="checkbox"/>	
Başlıklar	■	<input type="checkbox"/>	
Sayfa Numaraları	■	<input type="checkbox"/>	
Eklerin Yerleştirilmesi	■	<input type="checkbox"/>	
Tabloların Yerleştirilmesi	■	<input type="checkbox"/>	
Kaynaklar	■	<input type="checkbox"/>	

DANIŞMAN ONAYI

Unvanı Adı Soyadı: Doç. Dr. İmran SAĞLIK

İmza:

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	II
KABUL ONAY SAYFASI	III
TEZ KONTROL BEYAN FORMU	IV
İÇİNDEKİLER	IV
TÜRKÇE ÖZET	VI
İNGİLİZCE ÖZET	VII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akut Gastroenterit	3
2.2. Rotavirüs	3
2.2.1. Tarihçesi	3
2.2.2. Virolojik Yapısı.....	4
2.2.3. Sınıflandırma.....	5
2.2.4. Virüs Replikasyonu.....	7
2.2.5. Epidemiyoloji.....	8
2.2.6. Patogenez	9
2.2.7. Klinik Tablolar	10
2.2.8. Tanı	10
2.2.9. Tedavi.....	11
2.2.10. Bulaş ve Korunma.....	11
2.2.11. Rotavirüs Aşıları	11
2.3. Adenovirüs	12
2.3.1. Tarihçesi	12
2.3.2. Virolojik Yapısı.....	12
2.3.3. Sınıflandırma.....	13
2.3.4. Virüs Replikasyonu.....	14
2.3.5. Epidemiyoloji.....	15
2.3.6. Patogenez	16
2.3.7. Klinik Tablolar	16
2.3.8. Tanı	17
2.3.9. Tedavi.....	18
2.3.10. Bulaş ve Korunma.....	18
2.3.11. Adenovirüs Aşıları	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Örneklerin Toplanması ve Taşınması	20
3.2. Rotavirüs ve Adenovirüs Hızlı Antijen Testi.....	21
3.3. Testin Değerlendirilmesi	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	31
6. KAYNAKLAR	40
7. SİMGELER VE KISALTMALAR	50
8. EKLER	51
9. TEŞEKKÜR	52
10. ÖZGEÇMİŞ	53

TÜRKÇE ÖZET

Viral gastroenteritler tüm dünyada önemli morbidite ve mortalite nedenidirler ve çevresel koşullardan etkilenebilirler. Rotavirüs ve adenovirüs başlıca viral gastroenterit nedenlerindedir. Bu çalışmada Bursa Uludağ Üniversitesi Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda çalışılan rotavirüs ve adenovirüs antijen testi sonuçlarının incelenmesi ve COVID-19 pandemisi döneminde bu patojenlerin değişiminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Mart 2018-Şubat 2022 tarihleri arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Hastanesi'nin çeşitli bölümlerine başvuran ve gastroenterit ön tanısı ile Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilerek rotavirüs ve adenovirüs antijen testi uygulanan 9831 dışkı örneğinin sonuçları incelendi. Antijenlerin tespiti için immünokromatografik yöntemle çalışan Acro Rapid test (Acro Biotech, ABD) kullanıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik, klinik özellikleri ve dışkı örneklerine uygulanan diğer testlerin sonuçları elektronik hasta dosyalarından retrospektif olarak elde edildi. Veriler COVID-19 pandemisi öncesinde ve pandemi döneminde olmak üzere iki ayrı gruba ayrılarak karşılaştırıldı.

COVID-19 pandemisi öncesinde rotavirüs pozitifliği %10,4, adenovirüs pozitifliği ise %7,5 idi. Pandemi döneminde ise hem rotavirüs pozitifliği (%5,1) hem de adenovirüs pozitifliği (%3,5) anlamlı olarak azalmıştı ($p=0,001$). Örneklerin %3,2'sinde rotavirüs ve adenovirüs birlikte saptandı. Rotavirüs ve adenovirüs pozitif hastaların cinsiyet, yaş, direkt mikroskopik inceleme bulguları benzerdi. Yaş gruplarına göre pozitiflik oranlarının değişmediği görüldü. Rotavirüs pozitifliği en yüksek ilkbahar ve kış aylarında iken ($p=0,005$); adenovirüs pozitifliği ilkbahar ve yaz aylarında daha yüksekti ancak mevsimsel dağılım açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,167$).

Bu çalışmada COVID-19 salgınıyla mücadele kapsamında uygulanan toplumsal önlemlerin ve değişen davranış modellerinin rotavirüs ve adenovirüs gastroenteritlerinin azalmasını sağladığı tespit edilmiştir. Temizlik ve izolasyon önlemlerinin viral gastroenteritlerin sıklığını önemli ölçüde azalttığı açıkça görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Rotavirüs, Adenovirüs, Gastroenterit, Pandemi, Hızlı Antijen Testi

İNGİLİZCE ÖZET

Investigation of Rotavirus and Adenovirus Antigen Test Results Worked At Bursa Uludag University Hospital Medical Microbiology Laboratory And The Effect Of COVID-19 Pandemic Measures as Retrospective

Viral gastroenteritis is among the significant causes of morbidity and mortality worldwide. Rotavirus and adenovirus are the primary cause of viral gastroenteritis. Viral gastroenteritis are influenced by environmental conditions. The present study aimed to investigate the results of rotavirus and adenovirus antigen tests at the Medical Microbiology Laboratory of Uludag University Hospital and evaluation of the change of these pathogens during the COVID-19 pandemic.

The results of rotavirus and adenovirus antigene test results of 9831 stool samples of patients which applied to various departments of Bursa Uludağ University Hospital with a preliminary diagnosis of gastroenteritis between March 2018 and February 2022 were evaluated. For the detection of antigens Acro Rapid Test (Acro Biontech, ABD) is used which works with immunochromatographic method. Demographical, clinical qualifications of the patients and other tests results of stool samples are obtained from electronic hospital system retrospectively. The data were compared by dividing two groups, before the COVID-19 pandemic and during the pandemic period.

Pre-pandemic rotavirus positivity was 10.4% and adenovirus positivity was 7.5%. However, both rotavirus (5.1%) and adenovirus (3.5%) positivity decreased significantly during the pandemic ($p=0.001$). Both rotavirus and adenovirus were detected in 3.2% of the samples. The gender, age, and direct microscopic examination results among rotavirus- and adenovirus-positive patients were similar. It was found that positivity rates did not significantly differ by age group. Besides, rotavirus positivity was highest in spring and winter ($p=0.005$). Adenovirus positivity was higher in spring and summer, but the positivity rates did not significantly differ by season ($p=0.167$).

Overall, it was concluded that social measures and changing behavior models in combating the COVID-19 pandemic decreased rotavirus and adenovirus gastroenteritis. Thus, it is evident that sanitation and isolation significantly reduce the frequency of viral gastroenteritis.

Keywords: Rotavirus, Adenovirus, Gastroenteritis, Pandemic, Rapid Antigen Test

1. GİRİŞ

Viral gastroenteritler tüm dünyada en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Çocuklar ve yaşlılar enfeksiyona daha duyarlıdır. Viral gastroenteritler çevresel koşullardan etkilenmektedir. Sosyoekonomik ve hijyenik koşulları kötü toplumlarda ciddi halk sağlığı sorunları arasındadır (Kurugöl, & Devrim, 2014). Ancak çevre ve sosyoekonomik koşullara bağlı olmadan tüm çocuklar beş yaşından önce en az bir kez viral gastroenterit geçirmektedir. Enfeksiyonun klinik seyri genellikle virüsün bağırsak üzerindeki etkisiyle ortaya çıkmakta, yaş, beslenme, altta yatan hastalık ve sağlık sistemi koşulları da etkili olmaktadır.

Rotavirüs (RV) ile adenovirüs (AdV) viral gastroenteritlerin başlıca nedensel ajanları arasındadır (Crawford ve ark., 2017; Kurugöl, & Devrim, 2014). Kalabalık gruplarda özellikle kreş, bakımevi gibi ortak yaşam alanlarında bu etkenler hızlı bulaşabilir ve salgınlar görülebilir. Çocuk servislerinde hastalar arasında bulaş ile nozokomiyal enfeksiyonlar ortaya çıkabilir (Alkan, Dindar Demiray, Akça, Önder, & Vurucu 2022). Dolayısıyla enfekte kişilerin hızla belirlenerek tedavi edilmesi yeni vakaların hatta salgınların önlenmesinde çok önemlidir. Enfeksiyonla mücadelede hijyenik koşulları iyileştirilmesi ve izolasyon önlemlerinin uygulanması önemli rol oynamaktadır.

Yeni ortaya çıkan bir koronavirüs olan SARS CoV-2'nin neden olduğu COVID-19 pandemisi tüm dünyada yayılarak etkili olmuştur. Bu pandemi neden olduğu solunum sistemini etkileyen hastalık yükünün yanında genel olarak sağlık hizmetlerini de ciddi oranda etkilemiştir. COVID-19 pandemisi sosyal ve toplumsal etkileriyle de dikkat çekmiştir. Pandemiyle mücadele kapsamında uygulanan izolasyon ve korunma önlemleri hayatın birçok alanında etkili olmuştur. Pandemi döneminde SARS CoV-2'nin yayılmasını önlemek için uygulanan maske, izolasyon ve temizlik önlemleri şaşırtıcı şekilde diğer solunum yolu viral etkenlerinin görülme sıklığının azalmasına neden olmuştur (Agca, Akalin, Sağlık, Hacimustafaoglu, Celebi, & Ener 2021). Bu etkiye kafeterya, restoran gibi toplu yemek yenen alanların kapatılması; okullar ve kreşler gibi toplumsal alanların kısıtlanması gibi yoğun sosyal izolasyon önlemlerinin de katkıda bulunması söz konusudur. Benzer şekilde bu

önlemlerin olası bulaş yollarını engelleyerek viral gastroenterit etkenlerinin sıklığına veya dağılımına etkili olma olasılığı da söz konusudur.

Bu çalışmada Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi'nde gastroenterit ön tanılı hastalardan alınan ve Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda hızlı antijen testi ile rotavirüs ve adenovirüs varlığı araştırılan hasta örneklerinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Ek olarak rotavirüs ve adenovirüs test sonuçlarının COVID-19 pandemisi sırasındaki değişimlerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Gastroenterit

Gastroenteritler; gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, fekal-oral bulaş gösteren özellikle 5 yaş altı çocuklar olmak üzere her yaş grubunu etkileyebilen yüksek ölüm oranlarının yanı sıra sosyoekonomik kayıplara da neden olan önemli bir enfeksiyon hastalığı sorunudur (Avcı, & Akbaba, 2018). Enfeksiyonun sıklığı ve dağılımı çevre ve sanitasyon koşullarından etkilenmektedir.

Klinik bulguların süresine bağlı tanısal yaklaşımda gastroenteritler; iki haftadan kısa ise akut, iki ile dört hafta arasında ise persistan, dört haftanın üzerinde ise kronik olarak tanımlanmaktadır. Salgınlara neden olabilen akut gastroenteritler tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de morbidite ve mortalite nedenidirler (Kurugöl, & Devrim, 2014).

Bakteriler, virüsler veya parazitler akut gastroenterit nedeni olabilirler (Tablo 2.1). Viral gastroenteritler çocukluk çağında daha yaygın görülmekle birlikte her yaş grubunu etkileyebilirler. Başlıca viral etkenler rotavirüs, norovirüs ve adenovirüs olmakla birlikte; astrovirüs, togavirüs, picobirnavirüs, sitomegalovirüs kaynaklı gastroenteritler de görülebilmektedir (Banyai, Estes, Martella, & Parashar, 2018).

Tablo 2.1 Akut Gastroenterit Etkenleri

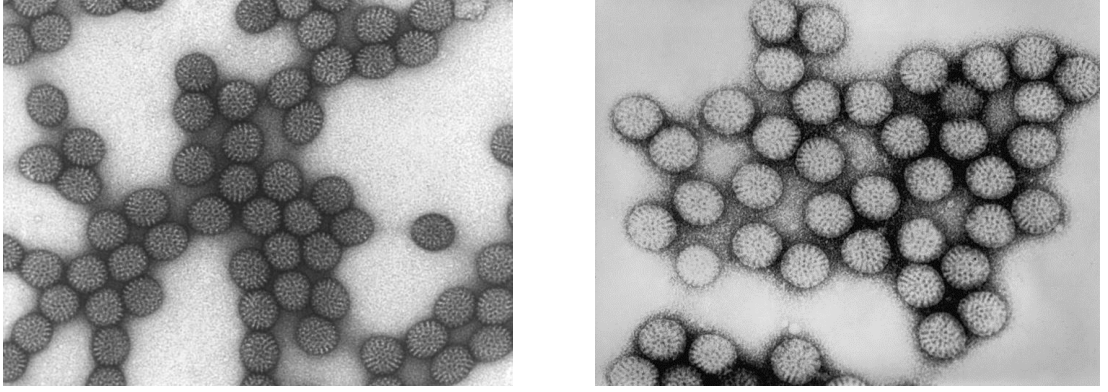
Viral Etkenler	Bakteriyel Etkenler	Paraziter Etkenler
Rotavirüs Calicivirüs (Norovirüs) Adenovirüs Astrovirüs Togavirüs	<i>Shigella</i> spp. <i>Salmonella</i> spp. <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Aeromonas</i> spp. <i>Vibrio cholerae</i> <i>Escherichia coli</i>	<i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia intestinalis</i> <i>Cryptosporidium</i> spp.

2.2. Rotavirüs

2.2.1. Tarihçesi

Dışkıda viral etkenlerin gösterilmesi oldukça yakın tarihli olup 1970'li yılların başına dayanmaktadır. İlk kez Bishop ve arkadaşları rotavirüse bağlı gastroenteritli çocukların duodenum mukozasından aldıkları biyopsilerde elektron mikroskobu (EM) ile viral partikülleri göstermişlerdir (Bishop, Davidson, Holmes, & Ruck, 1973). İlerleyen dönemde Bishop ve ark. ile Flewett ve ark. tarafından 1974 yılında yapılan

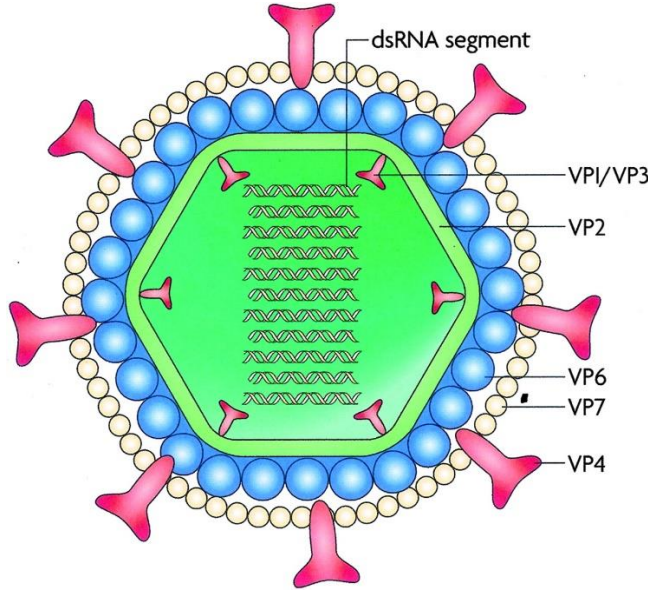
çalışmalarda, dışkıda rotavirüsler tanımlanmıştır (Bishop, Davidson, Holmes, & Ruck, 1974; Flewett ve ark., 1974). ‘‘Rota’’ kelimesi Latince tekerlek anlamına gelmektedir (Crawford ve ark., 2017). Elektron mikroskopundaki görünümü tekerleğe benzediği için rotavirüs olarak isimlendirilmiştir (şekil 2.1).



şekil 2.1 Rotavirüsün elektron mikroskopik görüntüsü (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2022).

2.2.2. Virolojik Yapısı

Rotavirüsler 60-80 nanometre (nm) apında, kapsidi ikozahedral simetricali, zarfsız (ıplak) virüslerdir. Çift iplikekli RNA (Double Stranded RNA; dsRNA) molekölü içerirler. RNA virüsleri içerisinde segmentli genoma sahip yedi virüs ailesinden; Reoviridae’nin içinde bulunan rotavirüs 11 segmentlidir (Yeşilbağ, 2017). Rotavirüsün segmentleri tek protein kodlarken, 11. segmenti iki adet protein kodlar. Genomun moleköler ağırlığı 0.2×10^6 - 2.2×10^6 daltondur. Genom büyüklüğü 0,2-3 kilobaz (kb) nükleotid uzunluğundadır (Us, & Ergünay, 2012). Altısı yapısal protein (VP1-VP4, VP6, VP7) ve altısı yapısal olmayan protein (Non-structural protein, NSP1-NSP6) olmak üzere toplam 12 protein kodlar (şekil 2.2).



Şekil 2.2 Rotavirüsün şematik yapısı (Dennehy, 2008)

Rotavirüs; dış kapsid, iç kapsid ve çekirdek olmak üzere üç katmanlı partikülden (triple-layered particle; TLP) oluşur. Dış kapsidde; VP4 ve VP7, iç kapsidde; VP6 ve çekirdekte; VP1, VP2, VP3 proteinleri bulunur (Şekil 2.2).

Viral proteinlerden VP4 ve VP7 yapısal proteinleri, hücreye bağlanma ve virüsün hücreye girişinden sorumludurlar ve nötralizan antikor yanıtı oluştururlar. En çok bulunan (virionun %50'si) ve en immünojenik olarak bilinen yapısal protein VP6 iç kapsidde yer alır. VP6 nötralizan olmayan antikor yanıtı oluşturur. Çekirdekte bulunan yapısal proteinlerden VP1'in ribonükleik asit (RNA) polimeraz aktivitesi vardır. VP2, RNA bağlanmasını sağlayarak replikasyon uyarıcısı olarak işlev görür. VP3 ise metiltransferaz aktivitesine sahiptir ve replikasyonu uyarır.

2.2.3. Sınıflandırma

Reoviridae ailesinin üyesi rotavirüsler, kapsid proteinlerinin antijenik yapısına göre grup, subgrup ve serotiplere ayrılırlar. Esas antijenik determinant olan VP6 yapısal proteini grup ve subgrupları belirler. Bu proteindeki farklılığa göre rotavirüsler A'dan J'ye kadar 10 gruba ve I, II, I + II, nonI / nonII olmak üzere 4 subgrubta sınıflandırılırlar. İnsanlarda hastalık yapan gruplar A, B ve C'dir. Grup A rotavirüsleri çoğunlukla, çocuklarda oluşan enfeksiyonların etkenidir. Serotiplendirme ise sadece A grubu için yapılmıştır (Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi [ICTV], 2021).

Baskın olan serotipler, zaman içinde farklı coğrafi konumlara ve yıllara göre değişiklik gösterir. İnsanlardan elde edilen dokuz tane P serotipi (P1, P2A, P3, P4, P5A, P7, P8, P11 ve P12) ve on tane G serotipi (G1–G6, G8–G10 ve G12) vardır (Mahmud ve ark., 2018). Dünya çapındaki tespit edilen suşların çoğundan (%88) P genotiplerinden P [4] ve P [8] ile G genotiplerinden 1, 2, 3, 4 ve 9 sorumludur. Ülkemizde ise sıklıkla G 1-4 serotipleri tanımlanmıştır (Kurugöl ve ark., 2003). Yeryüzündeki belli alanlarda nadiren de olsa G5, G8, G9 ve G12 genotipleri saptanmakta ve çalışmalar yapılmaktadır (Kung ve ark., 2020). Rotavirüs proteinleri ve işlevleri Tablo 2.2’de sunulmuştur.

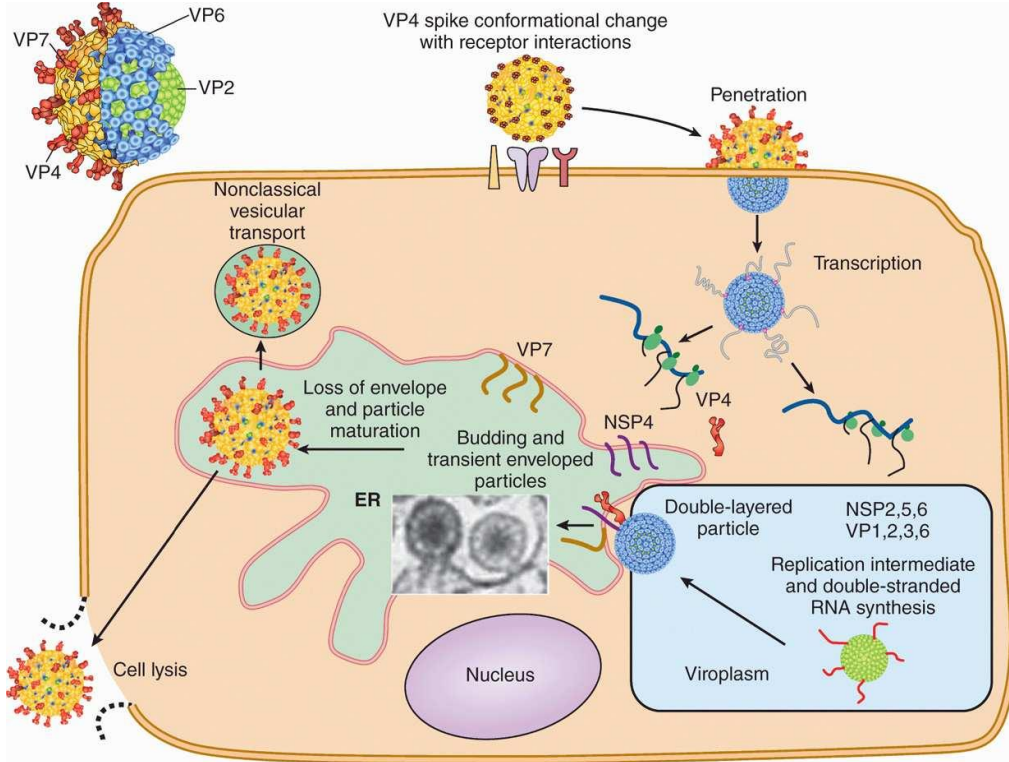
Tablo 2.2 Rotavirüsün Yapısal ve Yapısal Olmayan Proteinleri, Yerleri ve Fonksiyonları

Yapısal Proteinler			
RNA segmenti (Gen)	Protein	Yeri	Fonksiyonu
1	VP1	Çekirdek	RNA bağımlı RNA polimerazdır. Çekirdek replikasyon aracı olarak iş görür.
2	VP2	Çekirdek	Replikasyon uyarıcısı olarak iş görür (RNA bağlanması).
3	VP3	Çekirdek	Replikasyon uyarıcısıdır (Metiltransferaz mRNA kapatma enzimi).
4	VP4	Dış kapsid	Virüs yüzeyindeki çıkıntıları oluşturan proteindir.
6	VP6	İç kapsid	Rotavirüsün A-G gruplarını ve I, II subgruplarını saptamakta kullanılır (Yapısal ve türe özgü antijen).
9	VP7	Dış kapsid	Antikorların nötralize edilmesini indükler ve G serotipinin saptanmasında kullanılır (Yapısal ve nötralizasyon antijeni).
Yapısal Olmayan Proteinleri			
RNA segmenti (Gen)	Protein	Yeri	Fonksiyonu
5	NSP1	Yapısal Olmayan Proteinler	Rotavirüs enfeksiyonu boyunca interferon cevabının oluşumunu önler (5'RNA bağlanması, interferon antagonisti).
7	NSP3		Virüs mRNA aktivitesini artırır ve protein sentezinin ilerlemesini durdurur.
8	NSP2		Virüs RNA'nın sentezlenmesini ve paketlenmesini, virüsün oluşumunu sağlar.
10	NSP4		Enterotoksin gibi davranarak enfeksiyon boyunca ishalin oluşmasına sebep olur.
11	NSP5		Virüs RNA'nın sentezlenmesi, paketlenmesi ve yeni virüs oluşumunda rol oynar (NSP2, fosfoprotein Single-Stranded RNA (ssRNA) ve dsRNA bağlama modülatörü).
11	NSP6		Virüs RNA'nın sentezlenmesi, paketlenmesi ve yeni virüs oluşumunda rol oynar (NSP2, fosfoprotein ssRNA ve dsRNA bağlama modülatörü).

2.2.4. Virüs Replikasyonu

İnce bağırsağın iç yüzeyindeki villuslarda olgun enterositler bulunur. Rotavirüs burada bulunan enterositleri enfekte eder. Virüsün hücreyi enfekte etmesi birçok hücrel molekülün dahil olduğu karmaşık bir süreçtir. Hücreye sadece TLP bağlanır. Proteolitik enzim (tripsin) aracılığıyla VP4'ün dış kapsidden ayrışması gerekmektedir. VP4 proteini proteaz etkisiyle VP5 ve VP8'e ayrılarak viral penetrasyonu artırır. Virüsün hücre içine alınması endositoz yoluyla olur. Sitoplazmada serbest kalan çift sarmallı RNA genomu, tüm replikasyon sürecini burada tamamlar (Us, & Ergünay, 2012).

Üç tabakalı yapıdan dış kapsid ayrılır ve iki tabakalı (double-layered particle; DLP) yapıya dönüşür. Bu olay hücre içinde düşük kalsiyum konsantrasyonunda gerçekleşir. RNA polimeraz aktivitesiyle viral RNA'nın, mRNA'ya transkripsiyonu olur. DLP'deki yapısal proteinlerden VP2 ve VP6 sitoplazmaya salınır. Böylece sitoplazmada, yeni çekirdek proteinlerinin oluşması için NSP2 ve NSP5 proteinlerinin oluşturduğu viroplazmada (Vi), yeni sentezlenen VP1, VP3 yapısal proteinleri ile mRNA içeren segmentler paketlenir. Viral çekirdek içinde, RNA replikasyonu ile çift sarmallı RNA genomu oluşumu tamamlanır. Viroplazmadaki VP6 çekirdeğin etrafını sararak yeni DLP'lerin birleşimi sağlanır. Yeni oluşan DLP'lerin dış katmanında VP6 proteini ve iç katmanında çekirdek vardır, Endoplazmik Retikulumun (ER) zarında bulunan NSP4'e VP6 ile bağlanır. ER içindeki boşluklara geçici bir zarf kazanarak tomurcuklanma ile girer. VP4 ve VP7 proteinleri ER'deki tomurcuklanma sırasında meydana gelir. Replikasyonun son döngüsünde ER'de kazanılan NSP4 ve geçici zarf kaybolur ve ardından virüsün dış membranını oluşturan proteinlerden VP4 ile VP7 virüsün olgunlaşması sağlayarak TLP'leri oluşturur. Bu kompleks aşamalar sonrasında ER'de olgunlaşan virionlar serbest kalarak hücre lizisi gerçekleşir (Papa, Borodavka, & Desselberger 2021; Suzuki, 2019; Us, & Ergünay, 2012).



Şekil 2.3 Rotavirüs replikasyonu (Carroll ve ark., 2016)

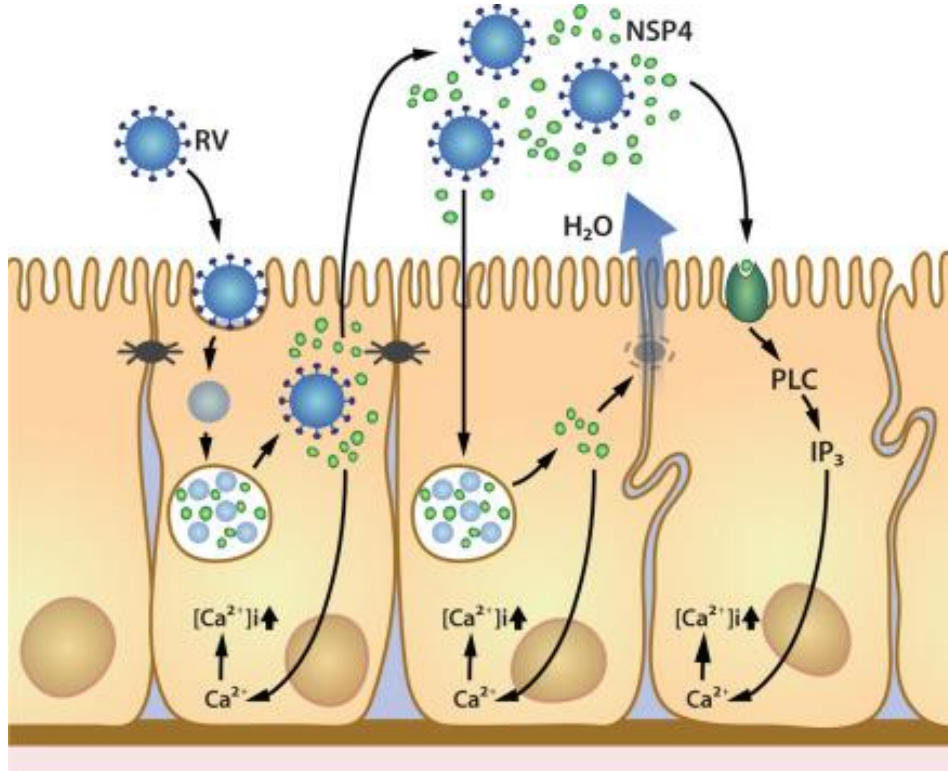
2.2.5. Epidemiyoloji

Rotavirüs hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde 5 yaşın altındaki çocuklarda görülen ciddi gastroenteritlerin başlıca sebebi olarak, yılda yaklaşık 114 milyon ishal vakasına, 24 milyon muayeneye, 2,4 milyon hastane yatışına ve 610 bin çocuğun ölümüne sebep olmaktadır (Glass ve ark., 2006). Ölümün çoğu, Afrika ve Güneydoğu Asya gibi kaynakları sınırlı olan ülkelerde meydana gelmektedir (Kung ve ark., 2020). Pan Amerikan Sağlık Örgütü' ne (Pan American Health Organization) (PAHO) göre 2016 yılına ait verilerde, 0-5 yaş arası çocuklardaki rotavirüs viral etken kaynaklı ölümlerin 2000 yılına (528000) göre 2013 yılında (215000) yarıya düştüğü öngörülmektedir. 2013 yılında ölümlerin nedeninin %49'undan Demokratik Kongo Cumhuriyeti, Pakistan, Hindistan ve Nijerya olduğu bildirilmiştir. 2015 yılında ise yaygınlaşan rotavirüs aşı çalışmalarının uygulandığı ülkelerde (Latin Amerika ve Karayipler) yatan hasta sayısını ve ölümleri azalttığı tahmin edilmiştir. 2018 yılında bu ülkelerdeki aşının uygulanmasına bağlı olarak; 0-5 yaş grubundaki çocuklarda rotavirüs kaynaklı hastane yatışlarında (%64,0), akut gastroenterit kaynaklı yatışlarda (%32,8) ve akut gastroenteritin sebep olduğu ölümlerde (%53,5) azalma olduğu

görülmüştür. Rotavirüs enfeksiyonu kaynaklı ölümlerin azaltılmasında koruyucu önlemlerin önemi vurgulanmaktadır.

2.2.6. Patogenez

Rotavirüs patogenezinde; virüsün hücreye girmesiyle, soyulma, transkripsiyon, viral proteinlerin translasyonu gerçekleşir. Ardından viroplazma oluşur, viral olgunlaşma gerçekleşir ve viral protein NSP4, klasik olmayan bir sekretuar yolla apikal yüzeyden salınır. Hücre içi NSP4'ün etkisiyle kalsiyum (Ca^{++}) iyonu düzeyi artar. NSP4, hücreler arası bağlantıları bozarak su ve elektrolit kaybına yol açar. Serbest NSP4'ün hücre yüzeyi reseptörüne bağlanması sonucu fosfolipaz C (PLC) ve inositol fosfat (IP₃) sinyal yolağı aktive olur ve Ca^{++} iyonu düzeyi artar. NSP4'ün intraselüler ekspresyonu, PLC-bağımsız yolla da Ca^{++} iyonu konsantrasyonunu artırır. Yüksek Ca^{++} iyonu düzeyi mikrovillus hücre iskeletini bozar. NSP4'ün kript hücreleri üzerine doğrudan etkisi ya da enterik sinir sistemi (ESS) üzerindeki uyarıcı etkisi ile Ca^{++} iyonu düzeyi ve dolayısıyla klor (Cl^-) sekresyonu artar (Şekil 2.4) (Greenberg, & Estes, 2009).



Şekil 2.4 Rotavirüsle enfekte bağırsak epitel hücresi görünümü (Hagbom, & Svensson, 2016)

2.2.7. Klinik Tablolar

Enfeksiyonun inkübasyon dönemi 1-4 gündür. Karın ağrısı, sulu ishal, hafif ateş (%60-65), bulantı ve kusma (%60-70) öne çıkan klinik belirtileridir. Bir iki gün süren bulantı ve kusmayı ani başlayan ishal izler. Klinik bulgular 5-8 gün sürer. Sulu olan dışkıda kan ve lökosit bulunmaz. Ateş genellikle 38.5-39.5°C'dir. Rotavirüs enfeksiyonunun en önemli yan etkisi dehidratasyondur. Dehidratasyon varsa bu durumda ateş daha yüksek olabilir. Ciddi dehidratasyon nedeniyle oluşan elektrolit düzensizliği tedavi edilmezse ölüme yol açabilir.

Enfeksiyon sıklıkla gastrointestinal sisteme bağlı olarak meydana gelse, nadir vakalarda böbrekler, karaciğer, solunum yolları, lenf nodları ve santral sinir sistemi de etkilenmektedir.

2.2.8. Tanı

Rotavirüslerin tanısında; virüsün direkt görüntülediği elektron mikroskobu ile inceleme, virüsün üretildiği hücre kültürü, viral antijenlerin tespit edildiği serolojik yöntemlerle veya viral RNA'nın tespit edildiği moleküler yöntemler kullanılabilir. Viral antijenler lateks aglütinasyon (LA), ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) testi, enzim immunoassay (EIA) testleri ve immünokromatografik kart testleri gibi yöntemlerle tespit edilebilir. Viral RNA'nın saptanmasında ise genellikle reverse transkriptaz gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemi tercih edilmektedir. Gastroenterit etkenlerinin aynı anda tespit edildiği sendromik moleküler testler yaygın olarak kullanılmaktadır (Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği [KLİMUD], 2017).

Tanı için rotavirüs enfeksiyonunun ilk dört günü içinde dışkı örneklerinin toplanması önerilir. Bu dönemde virüsü veya yapılarını tespit etme olasılığı yüksektir. Rotavirüs antijenlerinin tespitinde en sık kullanılan yöntemler ELISA, lateks aglütinasyonu ve immünokromatografik (İK) (yanal akış, kart) hızlı antijen testleridir. Dışkı örneklerinde rotavirüs antijenlerinin tespiti için çok çeşitli ticari immünokromatografik test kiti mevcuttur. Bu testlerin uygulanması kolay, çabuk sonuçlanan, oldukça duyarlı (%70-98) ve özgül (%71-100) olmasıyla tercih nedenidir

(Paul ve ark., 2006). Viral G ve P genotipleri RT-PCR ile tanımlanabilir. Antijen tespit yöntemlerine göre daha duyarlı olan RT-PCR'in kullanımını maliyet kısıtlınamakla birlikte özellikli hastaların tanısında tercih edilir. Viral genotiplendirme için ise dizi analizi yöntemleri kullanılmaktadır.

2.2.9. Tedavi

Tedavisinde; elektrolit ve su kaybını düzeltmek için oral rehidratasyon tedavisi ve intravenöz sıvı replasmanı uygulanmaktadır. Rotavirüslere karşı spesifik bir antiviral tedavi bulunmamaktadır.

2.2.10. Bulaş ve Korunma

Virüsün enfektivitesi yüksek olup enfeksiyonun olabilmesi için 1-10 kadar viral partikülün olması yeterlidir. Enfekte insanların dışkıında oldukça yüksek miktarda (10^{10} - 10^{12} /mL kadar) viral partikül bulunur (Glass ve ark., 2006).

Çeşitli eşyalar ve oyuncaklar, kontamine su ve gıdalar, dışkı ile kirlenmiş eller ile kişiden kişiye direkt ya da indirekt temas yoluyla bulaşabilen virüs kalabalık ortamlarda salgınlara neden olmaktadır (Göktaş, Gökmen, & Şamlıoğlu 2018). Fekal-oral yolla bulaştığı düşünüldüğünde bulaşın azalmasında el hijyeninin son derece önemli olduğu vurgulanmaktadır. Çocukların cisimleri ağızlarına götürme potansiyelleri olduğundan kontamine yüzeylerin dezenfekte edilmesi önerilir. Yine hasta çocukların bezlerinin değiştirilmesi sırasında yeni bulaşların olmaması için el antisepsisi kullanılmalı ve yüzeylerin dezenfekte edilmesi gerekmektedir. Sağlık kuruluşlarında yayılmayı önlemek için hijyene dayalı önlemlerin sıkı bir şekilde uygulanması gereklidir (Posovszky ve ark., 2020).

2.2.11. Rotavirüs Aşılı

Uzun yıllardır yapılan birçok çalışma ve denemelerin sonucunda günümüzde FDA (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi; Food and Drug Administration) tarafından iki rotavirüs aşısı onay almıştır. Biri pentavalan canlı oral insan-sığır reassortant aşısı (PRV-PRA) RotaTeq ve diğeri monovalan insan rotavirüs aşısı (İRA) Rotarix canlı attenüe oral aşısıdır. RotaTeq 2,4 ve 6 aylık çocuklarda oral

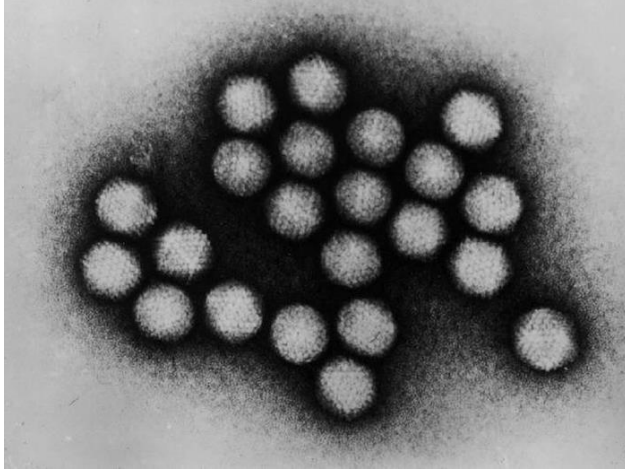
yolla 3 doz uygulanırken, Rotarix 2-4 aylık çocuklarda oral yolla 2 doz uygulanan bir aşıdır. RotaTeq, rotavirüs ile ilişkili ishallere karşı yaklaşık %75 koruyucu ve ciddi ishallere karşı %90'dan fazla etkili bulunmuştur (Vesikari ve ark., 2004).

Rotavirüs aşısı, invajinasyon olan çocuklarda kontrendike olmalı ve immün yetmezliği olan çocuklarda dikkatli kullanılmalıdır (Justiz, & Grella, 2021).

2.3. Adenovirüs

2.3.1. Tarihçesi

Çocukluk çağındaki gastroenteritlerinin rotavirüslerden sonra sık görülen nedenlerinden birisi de adenovirüslerdir. Adenovirüsler virolog Wallace Prescott Rowe ve arkadaşları tarafından 1953 yılında adenoid hücre kültürlerinden izole edilerek bulunmuştur (Britannica, 2018).

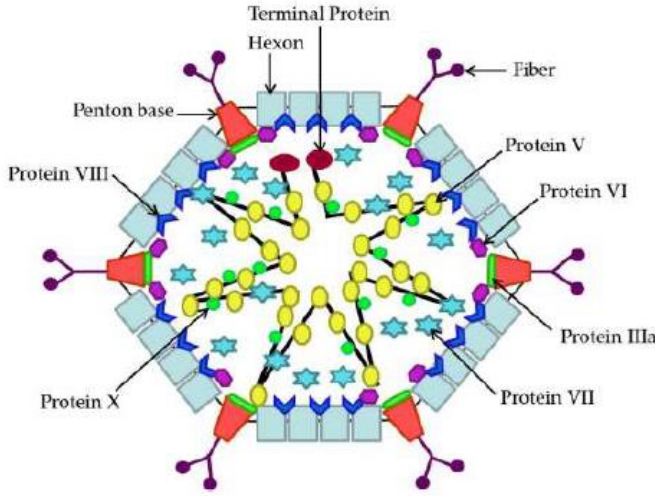


Şekil 2.5 Adenovirüsün elektron mikroskopik görüntüsü (Yates, 2014)

2.3.2. Virolojik Yapısı

Adenovirüsler 70-90 nm çapında, kapsidi ikozaedral simetrik ve zarfsız (çıplak) virüslerdir (Avcı, & Akbaba, 2018). EM görüntüsü köşelerden çıkıntı yapan sivri uçlu altıgen şeklindedir (Şekil 2.5). 20 eşkenar üçgen yüzden oluşan viral kapsid, lipid bir zarla kaplanmaz. Adenovirüsün kapsidi 240'ı hekson ve 12'si penton olmak üzere 252 kapsomerden meydana gelir (Ustaçelebi, & Us, 2013). Çift zincirli lineer DNA (Double Stranded DNA; dsDNA) molekülü içeren genomun moleküler ağırlığı 20×10^6 - 25×10^6 daltondur (Bozkaya, 2006) ve 26-45 kilo baz çifti uzunluğundadır.

13 polipeptitten oluşan virion %13 deoksiribonükleik asit (DNA) ve %87 protein içerir (Russell, 2009).



Şekil 2.6 Adenovirüsün Şematik Görüntüsü (Haiyilati, Li, & Zheng 2021)

Kapsid proteinleri; penton bazı, hekson ve fiberlerden oluşur. Çekirdek proteinleri protein V, protein VII, protein IVa2, terminal protein, mu proteini ve proteazdan oluşur. Küçük kapsid proteinleri ise protein IX, protein IIIa, protein VI, protein VIII'i içerir (Şekil 2.6). İkosahedron yüzeyleri oluşturan yapı hekson olarak adlandırılır ve başlıca kapsid proteinidir. Virion kütlelerinin yaklaşık %60'ını oluşturmaktadır (Gallardo, Pérez-Illana, Martín-González, & San Martín, 2021). Aminoasit uzunluğu 900'den fazla olan büyük bir polipeptittir. Heksonun bıraktığı boşlukları dolduran penton bazıdır. Köşelerde yer alan pentonlardan fiber denilen uzantılar çıkar. Bu uzantıların yapısında hemaglutinasyon özelliği vardır ve serotipe özgüdürler (Kulanayake, & Tikoo, 2021). Trimerik lifler olarak da bilinen fiberler; bir N-terminal kuyruğu, değişken uzunluklara sahip merkezde olan bir şaft ve bir C-terminal kafa olmak üzere üç monomer kısımdan oluşur (Liu, Wu, & Zhou 2011).

2.3.3. Sınıflandırma

Taksonomik olarak adenoviridae ailesi 6 cins ve 87 türden oluşur. Altı cinsten biri olan mastadenovirüs cinsi içerisinde 7 adet insan adenovirüsü (HAdV) ve 52 serotipi bulunur (Tablo 2.3) (Lynch, & Kajon, 2016). Birçok omurgalı konağı enfekte edebilirler (Chang, 2021). Genom yapılarının büyüklüklerine, homologilerine ve

düzenlenmelerine göre A'dan G'ye kadar gruplandırılırlar (Murray, Baron, Jorgensen, Landry, & Pfaller, 2007). İnsan adenovirüs gruplarından A-C ve E solunum hastalıklarına, grup A-D gastrointestinal sistem hastalıklarına, grup B tip 1 ve D göz enfeksiyonlarına ve A-C üriner sistem hastalıklarına neden olur (Ghebremedhin, 2014).

Tablo 2.3 İnsan adenovirüslerinin subgrup ve serotipleri

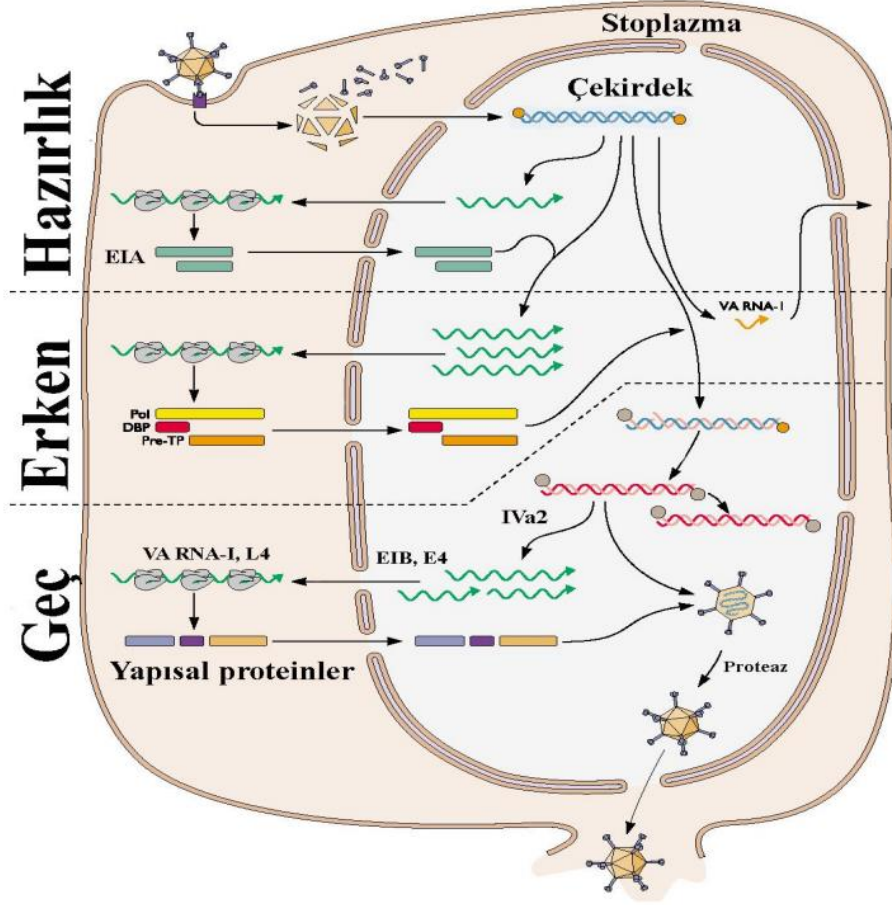
Subgrup	Serotip
A	12, 18, 31
B tip 1	3, 7, 16, 21, 50
B tip 2	11, 14, 34, 35
C	1, 2, 5, 6
D	8, 9, 10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-30, 32, 33, 36-39, 42-49, 51
E	4
F	40, 41
G	52

2.3.4. Virüs Replikasyonu

Konak hücre yüzeyinde CAR (coxsackievirüs ve adenovirüs reseptörü) denilen reseptörler bulunur. Viral bir reseptör olarak bilinen CAR, sinaptik iletimde, hücre adezyonunda, bağışıklık hücrelerindeki aktivasyonda da görevlidir (Excoffon, 2020). Adenovirüs bu reseptörlere fiber adı verilen uzantılar ile bağlanarak endositoz yolu ile hücre sitoplazmasına alınır. B serotipi dışında diğerleri coxsackie-adenovirus reseptörüne (CAR) bağlanır ve giriş sürecini başlatır (Chang, 2021). Virüsün hücreye girişi sonrasında viral proteinlerin toksik etkisi ve endozom içerisindeki asidik ortamın oluşmasıyla endozom membranı tahrip olur ve virüs sitoplazmaya geçer. Virionun endozomdan salınmasıyla birlikte viral DNA'nın kopyalandığı aşamaların gerçekleşeceği nükleusa taşınır.

Adenovirüs enfeksiyon döngüsü erken faz ve geç faz olmak üzere ikiye ayrılır. Erken faz; virüsün konağa girmesi, viral DNA sentezinin başlaması, erken genlerin oluşumu ve erken proteinlerin sentezi aşamalarını içerir. Geç faz ise geç genlerin oluşması ve geç proteinlerin sentezlenerek adenovirüs partikülünün paketlenmesidir.

Yeni oluşan virüs partikülleri hücre içinde birikir ve hücrenin lizisi ile salınır (Cunliffe, Bates, & Parker 2020; Russell, 2009).



Şekil 2.7 Adenovirüs replikasyonu (Schmid, 2011)

2.3.5. Epidemiyoloji

Adenovirüs enfeksiyonları tüm yıl boyunca endemik olup her yaşta görülebilmektedir. Okul çağındaki çocuklarda enfeksiyonlar daha siktir ve bu enfeksiyonların %50'si asemptomatiktir. Göz, solunum, sindirim ve idrar yolları mukoz membranlarının epitel hücrelerini enfekte eder ve bu hücrelerde replike olurlar. Sıklıkla bölgesel lenf nodlarını tutar ve lenfadenopatiye yol açarlar. Enfeksiyonlar normal immüniteli kişilerde genellikle kendiliğinden iyileşmektedir (Kirişçi, & Muratdağı, 2019).

Adenovirüs kaynaklı gastroenteritler mevsimsel bir dağılım göstermeksizin yılın tüm aylarında görülebilmektedir. İshalli çocuklarda rotavirüs sonrasında sık izole

edilen virüslerdir. Çocuklarda akut ve uzamış ishale neden olarak hastaneye yatış gerektiren ikinci virüs grubudur. Enterik adenovirüsler gelişmekte olan ülkelerde özellikle 0-5 yaş arası çocukları etkilemekle birlikte iki yaş altındaki çocuklarda daha sıktır. Yenidoğan ve çocuklarda görülen tüm akut gastroenteritlerin %2-8'inden, hastaneye kaldırılan çocukların %4-15'inden sorumludur. Hastanelerde ve kreşlerde salgınlara neden olabilmektedir (Kızılırmak, Çalışkan, & Temizkan 2017).

2.3.6. Patogenez

Adenovirüsler insan ve hayvanlarda enfeksiyon oluşturmaktadır. Başlıca solunum yoluyla ve fekal-oral kontaminasyonla insandan insana bulaşan insan adenovirüslerinin hayvan rezervuarı yoktur. İnsanlarda genellikle solunum yollarını ve bağırsak sistemini enfekte ederler. Dolayısıyla enfeksiyonun en önemli klinik belirtileri; ishal, kusma, boğaz ağrısı, burun akıntısı, konjonktivit, öksürük ve ateştir. Adenovirüs 40 ve 41 alt tipleri gastrointestinal sistemi etkiler ve ishalden sorumludur (Altındış, Beştepe, Çeri, Yavru, & Kalaycı 2009).

İnkübasyon periyodu 8-10 gün olup diğer virüslere göre (ortalama 1-3 gün) daha uzundur. İnkübasyon süresinin sonunda ateş, ishal ve kusma başlar ve 5-12 gün sürer. İnsan adenovirüsleri; kontamine eller veya eşyalarla burun, ağız ve göz teması ile ya da kontamine besin ve sularla bulaşır (Usman, & Suarez, 2022).

Kuruluğa, deterjanlara ve gastrointestinal salgılara (asit, proteaz ve safra) dayanıklıdır. Düşük klor seviyeleri etkilidir. 56°C'de 30 dakikada, ultraviyole ışınlanması ile 1 dakikada, 5 µg/ml konsantrasyondaki serbest klor varlığında 1 dakikada, %70 etanolle 1 dakikalık muamele ile inaktive olurlar. 4-10°C'de aktivelerini korurlar. Eter ve kloroform ile muamele edilince etkilenmezler. Oda ısısında 3 haftaya kadar enfeksiyöz kalabilirler (Bozkaya, 2006; Rutala, Peacock, Gergen, Sobsey, & Weber, 2006)

2.3.7. Klinik Tablolar

Adenovirüs enfeksiyonları genellikle asemptomatiktir. Adenovirüslerin neden oldukları solunum yolu enfeksiyonları sıklıkla bebekler ve küçük çocuklarda görülür.

Ateş, öksürük ve burun akıntısı sık görülen belirtileridir. Adenovirüs serotiplerinden 1, 2, 3, 5, 6 ve 7 akut febril farenjit etkenidir. Solunum hastalıklarından bir diğeri olan faringokonjunktival ateşe sıklıkla adenovirüs serotiplerinden 3, 4, 7 ve 14 neden olmaktadır. Enfekte olmuş yüzme havuzlarından bulaş sonucu salgınlara neden olabilmektedir. Bulguları ateş, konjunktival ödem, farenjit, hiperemi şeklindedir. En sık görülen klinik tablolardan biriside göz enfeksiyonlarıdır ve her yaş grubunda görülmektedir. Akut foliküler konjunktivit ve epidemik keratokonjunktivit etkenleri adenovirüs serotip 8, 9, 11, 19, 35, 37'dir. Diğer adenoviral enfeksiyonlardan hemorajik sistite (dizüri, sık idrara çıkma, hematüri) serotip 7, 11, 21; meningoensefalit ve ensefalite 3, 6, 7 ve 12 neden olur.

Özellikle adenovirüs tip 40 ve 41'in neden olduğu gastrointestinal sistem enfeksiyonları bebekler, küçük çocuklar ve immüdüşkün hastalarda görülür. Ancak her yaş grubunu etkileyebilir. Enfeksiyon sulu ishal ve ateşle seyreder. Adenovirüslere bağlı diyarelerin %30-80'inden sorumludur (Dennehy, 2008).

CDC (ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri) tarafından asıl nedeni henüz açıklanmamakla beraber, son zamanlarda gündemde olan karaciğer iltihabı hastalığı olan hepatit ile adenovirüsün ilişkisi araştırılmaktadır.

2.3.8. Tanı

Elektron mikroskopik inceleme, histopatolojik inceleme, lateks aglütinasyon testi, ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) testi, immünokromatografik testler, real time polimeraz zincir reaksiyonu (RT- PCR) adenovirüslerin laboratuvar tanısında kullanılan yöntemlerdir. Rutin hasta tanısı amacıyla bu yöntemlerden viral nükleik asitin saptanmasına yönelik moleküler testler (RT- PCR) ve antijen tespitine dayanan immünokromatografik yöntemler kullanılmaktadır (KLİMUD, 2017). Genellikle rotavirüsü ve adenovirüsü birlikte saptayacak şekilde dizayn edilen ve rutinde yaygın olarak kullanılan immünokromatografik testler; kolay kullanımı, ucuz olması ve hızlı sonuç vermesi nedeniyle tercih edilirler. Nükleik asit tespiti yapan RT-PCR temelli testler ise genellikle çok sayıda etkeni birlikte saptayan sendromik testler

olarak dizayn edilirler. Adenovirüsü de içeren bu testler yüksek duyarlılıkları ve özgüllüklerinin yanında yüksek maliyetlidirler.

2.3.9. Tedavi

Adenovirüs için önerilen spesifik bir tedavi yoktur. Enfeksiyonların çoğu hafif semptomlarla atlatıldığı için genellikle tedavi gerektirmez. Komplike olmayan enfeksiyonları olan hastaların şikayetlerine göre; ishal, kusma nedeniyle kaybedilen su ve elektrolitlerin yerine konması gibi sıvı ve beslenme desteği sağlanır. Hastaların bol sıvı tüketmeleri önerilmektedir. Sistemik bulguları olan immüdüşkün hastalarda gastrointestinal bulguların yanında diğer organ ve sistem tutulumlarıyla seyreden ölümcül enfeksiyonlar görülebilir ve bu hastalarda antiviral tedavi seçenekleri denenebilir (Lynch, & Kajon, 2016).

2.3.10. Bulaş ve Korunma

Adenovirüsler bulaşma oranı yüksek bir virüs çeşididir. Enfeksiyonun en etkili bulaş yolu temas ileidir. Dış ortam koşullarına nispeten dayanıklı olmaları bu durumu kolaylaştırır. Enfekte bireylerin çıkartı ve sekresyonlarına dokunma veya kontamine ellerle tokalaşma gibi davranışlar bulaşa neden olabilir. Adenovirüsler, enfekte bir kişi öksürdüğünde veya hapşırıldığında dışarı atılan damlacıklar yoluyla insanlar arasında yayılırken, fekal madde (dışkı) kirli su, kirli çocuk bezleri veya kontamine eller yoluyla da yayılabilir. Enfeksiyonları, kreşler, anaokulları, okullar, hastaneler ve yaz kampları gibi insanlar arasında doğrudan temasın olduğu yerlerde yaygındır (Lynch, & Kajon, 2016). Yaz kamplarındaki faringokonjonktival ateş salgınları, yüzme havuzlarından veya göllerden gelen kirli su ile ilişkilidir. Son derece bulaşıcı bir enfeksiyon olması sebebi ile hijyen oldukça önemlidir (Chang, 2021).

Adenovirüs enfeksiyonlarından korunmadaki en önemli faktör el yıkamadır. Enfekte bir kişiye veya yüzeye temasta bulunduktan sonra kontamine eller ile ağız ve göz çevresine dokunulmamalıdır. Hapşırırken veya öksürürken ağız kapatılmalı. Özellikle enfekte çocuklar okula gönderilmemelidir. Adenovirüs gastroenteriti fekal-oral yolla bulaştığı için bebeklerin bezleri değiştirilirken öncesinde ve sonrasında eller yıkanmalı ve yüzey dezenfekte edilmelidir. Kontamine sularla bulaş söz konusu

olduğu için yüzme havuzlarının yeterli klorlanması etkilidir (Bekdaş, Demircioğlu, Göksügür, Küçükbayrak, & Kısmet, 2013).

2.3.11. Adenovirüs Aşıları

Adenovirüs serotiplerinden 4 ile 7'nin etken olduğu enfeksiyonlar özellikle askeri birliklerde ve sivil toplum arasında ağır solunum yolu hastalıkları salgınlarına şeklinde görülür. Enfeksiyondan korunmak için canlı aşı geliştirilmiş ve bir dönem uygulanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 1971 yılından sonra zaman zaman askerlere oral yoldan 17 ile 50 yaş arasındaki askeri personele uygulanmıştır. Ekim 2011'de ABD (Amerika Birleşik Devletleri) askerlerine evrensel olarak uygulanmıştır. Ancak bu aşıların uygulanması bahsedilen gruplarla sınırlı kalmış ve genele yayılmamıştır. Ülkemizde bu aşı yapılmamaktadır. Çocuklar için lisanslı aşı mevcut değildir ve çalışmalar devam etmektedir (Alzafer, & stn, 2020; Mcneil ve ark., 2019).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Hastanesi'nin çeşitli bölümlerinden viral gastroenterit ön tanısıyla Mart 2018 ve Şubat 2022 tarihleri arasında Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilerek rotavirüs ve adenovirüs hızlı antijen testi uygulanan dışkı örneklerinin sonuçları retrospektif olarak incelendi. Elektronik laboratuvar kayıtlarına göre çalışılan 9952 örnekten 121'i uygunsuz taşıma ve/veya örnek koşulları nedeniyle reddedildiği için çalışmadan çıkarıldı. Toplamda 0-95 yaşları arasında 6186 hastaya ait 9831 dışkı örneği çalışmaya dahil edildi. Türkiyede ilk COVID-19 vakası 11.03.2020 tarihinde bildirilmiştir. Bu nedenle Mart 2018 - Şubat 2020 tarihleri pandemi öncesi dönem, Mart 2020 - Şubat 2022 tarihleri ise pandemi dönemi olarak kabul edildi.

Hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet) ve bazı klinik özellikleri (altta yatan hastalık, komorbidite, tedavi gördüğü bölüm) elektronik hasta dosyalarından elde edildi.

Son yıllarda gastroenterit etkenlerinin aranması için uygulanabilecek test seçeneğinin artması koenfeksiyonların tespitine yol açmıştır. Rotavirüs ve adenovirüs pozitif örneklerde eş zamanlı olarak uygulanmış olan direkt mikroskopik inceleme, parazit aranması, *Clostridium difficile* nükleik asidi aranması (Xpert® C. difficile BT, Solna, İsviçre) ve aerob bakteri kültürü testlerinin sonuçları elektronik hasta dosyalarından elde edildi. Test uygulanan örneklerde rotavirüs, adenovirüs ve araştırılan diğer mikroorganizmaların birlikteliği değerlendirildi.

3.1. Örneklerin Toplanması ve Taşınması

Hastalardan sıvı ise 1-2 ml, katıysa 1-2 gr olacak şekilde steril olmayan vida kapaklı taşıma kaplarına alınan dışkı örnekleri oda ısısında iki saat içinde laboratuvara ulaştırıldı ve bekletilmeden çalışıldı. Hemen çalışılmayan örnekler ise buzdolabında +4°C' de en fazla üç gün olmak üzere saklandıktan sonra test edildi.

3.2. Rotavirüs ve Adenovirüs Hızlı Antijen Testi

Tüm hasta örneklerinde Rotavirüs ve Adenovirüs antijeni aranması için Acro Rapid test (ACRO BIOTECH, INC) kullanıldı.

Acro Rapid testi insan dışkıusunda rotavirüs ve adenovirüs tespitinde kullanılan hızlı, kalitatif, yanal akışlı ve tek adımlı immünolojik bir hızlı testtir. Üretici firmanın kullanım kılavuzunda testin duyarlılık, özgüllük ve doğruluk parametreleri aşağıdaki gibi belirtilmiştir;

Duyarlılık: >99,9 % (95 % CI: * 95,4 %- 100 %)

Özgüllük: 99,5 % (95 % CI: * 99,2 %- 100 %)

Doğruluk: 99,6 % (95 % CI: * 97,9 %- 100 %)

Kitin İçeriği

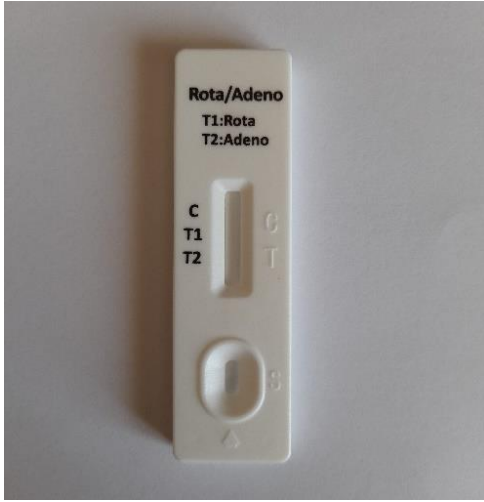
- Kullanım kılavuzu
- Damlalık
- Test kaseti
- Ekstraksiyon tamponlu örnek toplama tüpleri (Ekstraksiyon tamponu, test için bir hedef olarak kullanılmak üzere viral proteinleri yüzeylerinden ayırmak için bileşenler içerir. Ekstraksiyon tamponu virüs kapsitini çözerek virüsü deaktive eder ve test örneğinin hazırlanmasını sağlar.)
- Pozitif kontrol



Şekil 3.1 Rotavirüs ve adenovirüs test kiti

Test Kasetinin Yapısı

Test kasetinde immünokromatografik yöntemle gerçekleşen renk değişikliğinin değerlendirildiği rotavirüs antijenlerini yakalamayı hedefleyen bir rotavirüs antikor bandı, adenovirüs antijenlerini yakalamayı hedefleyen bir adenovirüs antikor bandı ve test geçerliliğini gösteren bir kontrol bandı olmak üzere üç bant bölgesi bulunmaktadır.



Şekil 3.2 Üç farklı antikor bandı (T1, T2 ve C) bölgesi bulunan test kaseti

Testin Uygulanması

1. Test kiti çalışılmadan önce bir saat kadar oda ısısında bekletilerek kullanılacak solüsyon ve test kasetinin oda ısısına gelmesi sağlandı. Bir adet test kaseti çalışmadan hemen önce paketinden çıkartıldı.

2. Sıvı dışkı örneklerinden 50 µl (iki damla), katı dışkı örneklerinden ise üç farklı alandan olacak şekilde 50 mg (1/4 bezelye büyüklüğünde) alınarak toplama tüpüne aktarıldı

3. Örneği içeren toplama tüpü iyice karıştırılarak homojen bir solüsyon elde edildi ve iki dakika bekletildi.

4. Örnek toplama tüpü kapağındaki uç kısım açılarak solüsyondan iki damla (50 µl) test kasetindeki örnek kuyucuğuna damlatıldı (1.Kuyucukta hava kabarcığı olmamasına dikkat edildi. 2. Örnek partiküllü ise ve homojen bir karışım elde edilememişse 1500 g'de beş dakika santrifüj edilerek üstteki kısımdan test gerçekleştirildi).

3.3. Testin Değerlendirilmesi

Çalışıldıktan 10 dakika sonra test kaseti çıplak gözle değerlendirildi. Örnekteki antijen yoğunluğuna bağlı olarak bant koyuluğu değişebilmekle birlikte; kaset üzerindeki antikor-antijen bağlanmasının gerçekleşmesi beklenen hedef bant bölgelerinde (T1/T2) gözle görülebilen renkli (zayıfda olsa) bir bant oluşumu pozitif kabul edildi.

Test kaseti üzerinde testin geçerli kabul edilmesi için mutlaka C bölgesindeki bandın gözlenmesi beklendi ve C bandı oluşmamış ise test geçersiz kabul edildi.

- a) Sadece kontrol (C) bandında çizgi oluşması negatif,
- b) C ve T1 bölgelerindeki bantlarda çizgi oluşması rotavirüs pozitif,
- c) C ve T2 bölgelerindeki bantlarda çizgi oluşması adenovirüs pozitif;
- d) C, T1 ve T2 bölgelerindeki bantlarda çizgi oluşması rotavirüs ve adenovirüs pozitif olarak yorumlandı.

İstatistik Analiz Yöntemi

Verilerin analizinde SPSS 18.0 (SPSS Inc. Chicago, USA, Released 2009) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel kategorik verilerde frekans ve yüzde, sayısal verilerde ortalama \pm standart sapma değerleri tercih edildi. Sayısal verilerin analizinde bağımsız gruplarda t-testi, kategorik verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Yapılan bu çalışma 13.04.2022 tarihinde Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2022-8/32 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmada hızlı antijen testi uygulanan 9831 örneğin 1083'ünde (%11,0) iki viral etkenden en az biri saptandı. Örneklerin 820'sinde (%8,3) rotavirüs antijeni, 581'inde (%5,9) adenovirüs antijeni saptandı. Ayrıca 318 örnekte (%3,2) rotavirüs ve adenovirüs pozitifliği (ko-enfeksiyon) birlikte idi.

Rotavirüs ve adenovirüs pozitifliği saptanan örneklerin elde edildiği hastaların demografik özellikleri ve örneklere uygulanan diğer mikrobiyolojik incelemelerin sonuçları Tablo 4.1'de sunulmuştur. Buna göre rotavirüs pozitif örneklerin %54,5'i erkek hastalara, adenovirüs pozitif örneklerin ise %54,9'u erkek hastalara aitti ve her iki etken için cinsiyetler arasında pozitiflik oranları benzerdi ($p=0,884$). İki viral etkenin saptandığı hastaların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında benzer bulundu ($p=0,620$). Rotavirüs ve adenovirüs pozitifliği çoğunlukla ayaktan tedavi gören hastalarda görülmekle birlikte (sırasıyla %64,8 ve %60,9), rotavirüs (%2,8) ile karşılaştırıldığında adenovirüs pozitifliği (%5,3) yoğun bakım hastalarında daha yüksekti ($p=0,037$). Rotavirüs pozitif olan örneklerin ve adenovirüs pozitif olan örneklerin direkt mikroskopik inceleme bulguları benzerdi ($p=0,084$). Örneklerin yarıya yakınında lökosit görülürken sadece eritrosit nadir örnekte görüldü. Pandemi öncesinde rotavirüs pozitifliği en yüksek ilkbahar (mart, nisan ve mayıs) (%35,2) mevsiminde, sonra kış (%26,3) mevsiminde idi ($p=0,005$). Adenovirüs pozitifliği mevsimsel dağılım açısından anlamlı farklılık göstermese de ($p=0,167$) ilkbahar ve yaz aylarında daha yüksekti. Sonbaharda adenovirüs pozitiflik oranı rotavirüs pozitifliğinden daha fazla idi ($p=0,005$). Şekil 4.1'de rotavirüs ve adenovirüs antijenlerinin mevsimlere göre pozitiflik oranları elma dilimi grafiğinde gösterilmektedir.

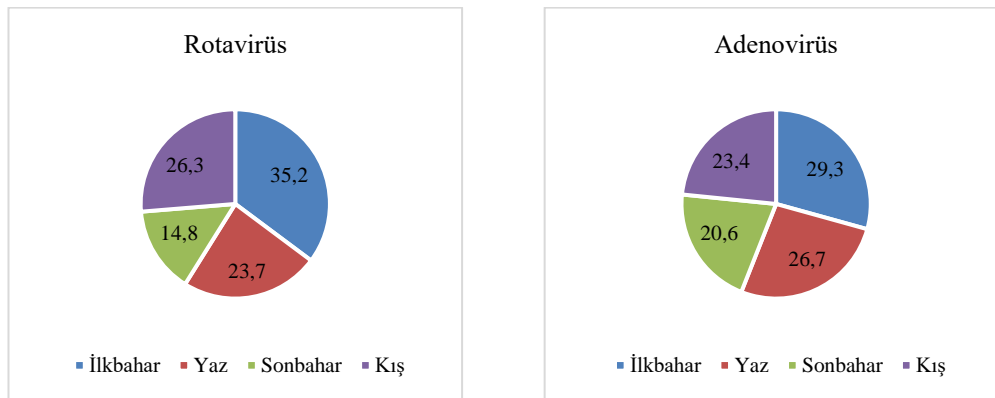
Örneklerin 210'una aerop bakteri kültürü yapılmıştı ve çoğunda (>%75) normal flora üredi. Adenovirüs pozitif örneklerde normal floranın baskılanması ve *Candida* sp. pozitifliği daha fazla idi ($p=0,022$). Adenovirüs pozitif örneklerde rotavirüs ile ko-enfeksiyon oranı fazlaydı ($p=0,001$).

Tablo 4.1 Rotavirüs ve adenovirüs antijeni pozitif olan örneklerin özelliklerinin karşılaştırılması.

		Rotavirüs pozitif n=820 (%)	Adenovirüs pozitif n=581 (%)	P
Cinsiyet n (%)	Kadın	373 (45,5)	262 (45,1)	0,884
	Erkek	447 (54,5)	319 (54,9)	
Yaş (ort. ± st. sapma)		12,29 (±17,17)	11,83 (±17,50)	0,620
Klinik	Ayaktan	531 (64,8)	354 (60,9)	0,520
	Yatan	266 (32,4)	196 (33,7)	0,425
	Yoğun Bakım	23 (2,8)	31 (5,3)	0,037
Mevsimsel dağılım	İlkbahar	289 (35,2)	170 (29,3)	0,005
	Yaz	194 (23,7)	155 (26,7)	
	Sonbahar	121 (14,8)	120 (20,6)	
	Kış	216 (26,3)	136 (23,4)	
Rotavirüs ve adenovirüs ko- enfeksiyonu	Var	318 (38,8)	318 (54,7)	0,001
Direkt mikroskopik inceleme	Doğal	444 (54,2)	304 (52,3)	0,084
	Doğal değil	376 (45,8)	277 (47,6)	
	Lökosit ve eritrosit birlikte	180 (21,9)	115 (19,8)	
	Sadece lökosit	172 (21,0)	147 (25,3)	
	Sadece eritrosit	13 (1,6)	13 (2,2)	
	Parazit kisti	11 ^a (1,3)	2 ^b (0,3)	
<i>Clostridium difficile</i> n=109		13 (11,9)	12 (11,1)	0,832
Bakteri kültürü n=210	Normal flora üyeleri üredi	165 (78,6)	162 (77,1)	0,756
	Normal flora baskılanmıştır	10 (4,8)	24 (11,4)	0,022
	<i>Candida sp.</i> üredi	4 (1,9)	13 (6,2)	
	<i>Salmonella sp.</i> üredi	12 (5,7)	12 (5,7)	

^a: Tanımlanmayan 9, *Entamoeba coli* 1, *Giardia intestinalis* 1,

^b: Tanımlanmayan 1, *Entamoeba coli* 1



Şekil 4.1 Rotavirüs ve adenovirüs pozitifliğinin mevsimsel olarak dağılımı

Tablo 4.2 Pandemi öncesinde ve pandemide rotavirüs ve adenovirüs pozitifliğinin yıllara göre oranları.

Örnek Sayısı	Pozitif n (%)	Pandemi Öncesi n=6006				Pandemi Dönemi n=3825				P*
		Mart 2018-Şubat 2019		Mart 2019-Şubat 2020		Mart 2020-Şubat 2021		Mart 2021-Şubat 2022		
		Örnek Sayısı	Pozitif n (%)	Örnek Sayısı	Pozitif n (%)	Örnek Sayısı	Pozitif n (%)	Örnek Sayısı	Pozitif n (%)	
RV ^a n=9831	820 (8,3)	2881	311 (10,8)	3125	314 (10,0)	1634	60 (3,7)	2191	135 (6,2)	0,001
AdV ^b n=9831	581 (5,9)	2881	250 (8,7)	3125	198 (6,3)	1634	43 (2,6)	2191	90 (4,1)	0,001

*: Pandemi öncesi ve pandemi döneminde rotavirüs ve adenovirüs pozitiflik oranları karşılaştırılmıştır.

^a: Rotavirüs

^b: Adenovirüs

Bu çalışma pandemi öncesinde (2 yıl) ve pandemi döneminde (2 yıl) eşit zaman dilimlerini kapsamaktaydı. COVID-19 pandemisi öncesinde rotavirüs pozitifliği %10,4 iken pandemi döneminde %5,1 bulundu. Adenovirüs pozitifliği ise pandemi öncesinde %7,5 iken pandemi döneminde %3,5 idi. Her iki etkenin pozitiflik oranlarında da anlamlı azalma olması dikkat çekiciydi ($p=0,001$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.3 Cinsiyetlere göre pandemi öncesinde ve pandemi döneminde rotavirüs ve adenovirüs pozitifliğinin karşılaştırılması.

		Pandemi Öncesi			Pandemi Dönemi			P
		Toplam	Negatif	Pozitif	Toplam	Negatif	Pozitif	
Rotavirüs n=9831	Toplam	6006	5381 (89,6)	625 (10,4)	3825	3630 (94,9)	195 (5,1)	$p1=0,479$ $p2=0,001$
	Kadın n=4375	2645	2365 (89,4)	280 (10,6)	1730	1637 (94,6)	93 (5,4)	
	Erkek n=5456	3361	3016 (89,7)	345 (10,3)	2095	1993 (95,1)	102 (4,9)	
Adenovirüs n=9831	Toplam	6006	5558 (92,5)	448 (7,5)	3825	3692 (96,5)	133 (3,5)	$p3=0,232$ $p4=0,001$
	Kadın n=4413	2658	2462 (92,6)	196 (7,4)	1755	1689 (96,2)	66 (3,8)	
	Erkek n=5418	3348	3096 (92,5)	252 (7,5)	2070	2003 (96,8)	67 (3,2)	

p1: Kadın ve erkek cinsiyetleri arasında rotavirüs pozitifliği karşılaştırılmıştır.

p2: Kadın ve erkek cinsiyette pandemi öncesinde ve pandemide rotavirüs pozitifliği karşılaştırılmıştır.

p3: Kadın ve erkek cinsiyetleri arasında adenovirüs pozitifliği karşılaştırılmıştır.

p4: Kadın ve erkek cinsiyette pandemi öncesinde ve pandemide adenovirüs pozitifliği karşılaştırılmıştır.

Örneklerin alındığı hastaların cinsiyet dağılımı karşılaştırıldığında hem rotavirüs hem de adenovirüs pozitifliğinin cinsiyetler arasında farklılık göstermediği tespit edildi ve bu veriler tablo 4.3'te sunuldu. (Rotavirüs için $p=0,479$; adenovirüs için $p=0,232$). Cinsiyetler arasındaki pozitiflik oranları pandemi öncesinde olduğu

gibi pandemide de benzer bulundu. Ancak yukarıda belirtilen verilerle uyumlu olarak her iki etkenin pozitifliğinin hem kadın cinsiyette hem de erkek cinsiyette pandemi döneminde anlamlı olarak azaldığı tespit edildi (Rotavirüs için ve adenovirüs için $p=0,001$).

Tablo 4.4 Rotavirüsün pozitifliği oranlarının pandemi öncesinde ve pandemi döneminde hastaların yaş gruplarına göre karşılaştırılması.

Yaş	Pandemi Öncesi n=6006			Pandemi Dönemi n=3825			p
	Negatif	Pozitif	Toplam	Negatif	Pozitif	Toplam	
0-1 (n=2343) (< 2)	1321 (90,5)	138 (9,5)	1459	837 (94,7)	47 (5,3)	884	0,001
2-5 (n=2603) (< 6)	1359 (88,9)	170 (11,1)	1529	996 (95,9)	43 (4,1)	1039	0,001
6-18 (n=3386) (< 19)	1882 (89,7)	215 (10,3)	2097	1218 (94,5)	71 (5,5)	1289	0,001
19-50 (n=805) (< 51)	434 (87,5)	62 (12,5)	496	286 (92,6)	23 (7,4)	309	0,023
> 50 (n=729)	385 (90,6)	40 (9,4)	425	293 (96,4)	11 (3,6)	304	0,002
TOPLAM	5381	625	6006	3630	195	3825	

Rotavirüs antijeni pozitifliği 2-5 yaş arasında daha yüksek olmakla birlikte yaş grupları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0,627$). Pandemiye tüm yaş gruplarında pozitiflik oranlarının anlamlı olarak azaldığı saptandı (Tablo 4.4).

Tablo 4.5 Adenovirüsün pozitifliği oranlarının pandemi öncesinde ve pandemi döneminde hastaların yaş gruplarına göre karşılaştırılması.

Yaşlar	Pandemi Öncesi n=6006			Pandemi Dönemi n=3825			p
	Negatif	Pozitif	Toplam	Negatif	Pozitif	Toplam	
0-1 (n=2327) (< 2)	1333 (91,7)	121 (8,3)	1454	835 (95,6)	38 (4,4)	873	0,001
2-5 (n=2614) (< 6)	1435 (93,7)	97 (6,3)	1532	1031 (95,3)	51 (4,7)	1082	0,086
6-18 (n=3360) (< 19)	1931 (92,8)	150 (7,2)	2081	1248 (97,6)	31 (2,4)	1279	0,001
19-50 (n=803) (< 51)	447 (90,1)	49 (9,9)	496	301 (98,0)	6 (2,0)	307	0,001
> 50 (n=727)	394 (92,7)	31 (7,3)	425	295 (97,7)	7 (2,3)	302	0,003
TOPLAM	5558	448	6006	3692	133	3825	

Adenovirüs pozitifliği ise yaş grupları arasında farklı bulunmadı ($p=0,304$). Tüm yaş gruplarında pandemi döneminde pozitiflik oranları daha düşüktü (Tablo 4.5).

Tablo 4.6 Rotavirüs pozitiflik oranlarının pandemi öncesinde ve pandemi döneminde aylara göre dağılımı

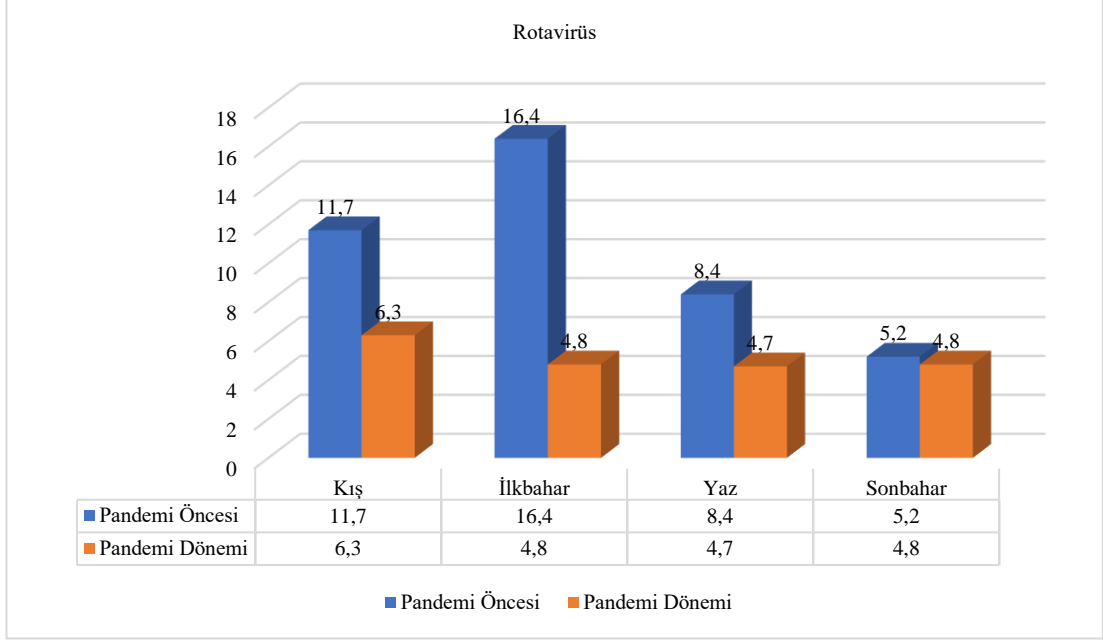
Aylar	Pandemi Öncesi			Pandemi Dönemi			p
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	Toplam	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	Toplam	
Kış	1220 (88,3)	162 (11,7)	1382	806 (93,7)	54 (6,3)	860	
Aralık	470 (89,7)	54 (10,3)	524	286 (94,7)	16 (5,3)	302	0,013
Ocak	415 (88,7)	53 (11,3)	468	279 (95,2)	14 (4,8)	293	0,002
Şubat	335 (85,9)	55 (14,1)	390	241 (90,9)	24 (9,1)	265	0,029
İlkbahar	1274 (83,6)	250 (16,4)	1524	769 (95,2)	39 (4,8)	808	
Mart	390 (82,0)	83 (17,5)	473	290 (92,4)	24 (7,6)	314	0,001
Nisan	401 (81,7)	90 (18,3)	491	231 (97,5)	6 (2,5)	237	0,001
Mayıs	483 (86,3)	77 (13,8)	560	248 (96,5)	9 (3,5)	257	0,001
Yaz	1525 (91,6)	139 (8,4)	1664	1114 (95,3)	55 (4,7)	1169	
Haziran	491 (89,9)	55 (10,1)	546	341 (94,7)	19 (5,3)	360	0,010
Temmuz	527 (91,0)	52 (9,0)	579	318 (97,0)	10 (3,0)	328	0,001
Ağustos	507 (94,1)	32 (5,9)	539	455 (94,6)	26 (5,4)	481	0,714
Sonbahar	1362 (94,8)	74 (5,2)	1436	941 (95,2)	47 (4,8)	988	
Eylül	508 (94,2)	31 (5,8)	539	334 (95,7)	15 (4,3)	349	0,340
Ekim	452 (96,8)	15 (3,2)	467	301 (96,5)	11 (3,5)	312	0,811
Kasım	402 (93,5)	28 (6,5)	430	306 (93,6)	21 (6,4)	327	0,960
Toplam	5381 (89,6)	625 (10,4)	6006	3630 (94,9)	195 (5,1)	3825	

Rotavirüs görülme sıklığı iklim koşullarından etkilenebildiğinden aylara göre pozitiflik oranları değerlendirildi. Pandemi öncesinde Şubat, Mart, Nisan ve Mayıs aylarında pozitiflik oranı yüksek iken, benzer şekilde pandemi döneminde Şubat, Mart aylarında pozitiflik oranı yüksek olmakla birlikte; pandemi öncesine döneme göre anlamlı olarak düşüktü (Tablo 4.6). Rotavirüs pozitifliğinin pandemi döneminde özellikle ilkbahar (mart, nisan ve mayıs) ve yaz başında (haziran ve temmuz) anlamlı olarak azaldığı saptandı ($p=0,001$). Yaz sonu ve sonbahar (ağustos, eylül, ekim ve kasım ayları) döneminde pandemi öncesi ve pandemi döneminde pozitiflik oranları benzerdi (Şekil 4.2).

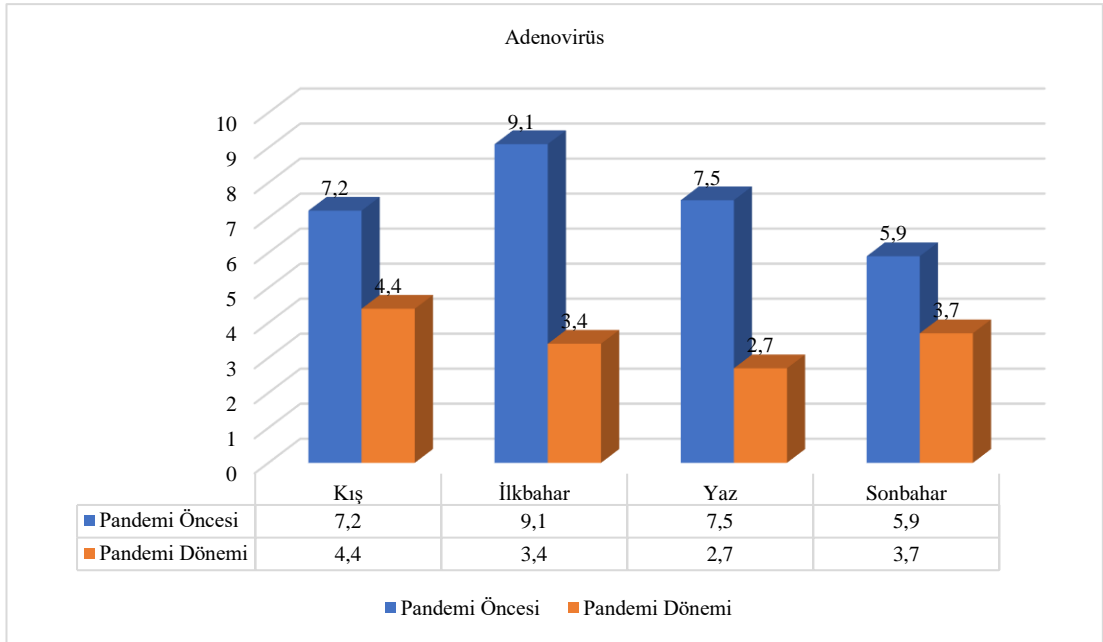
Tablo 4.7 Adenovirüs pozitiflik oranlarının pandemi öncesinde ve pandemi döneminde aylara göre dağılımı

Aylar	Pandemi Öncesi			Pandemi Dönemi			p
	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	Toplam	Negatif n (%)	Pozitif n (%)	Toplam	
Kış	1268 (92,8)	98 (7,2)	1366	833 (95,6)	38 (4,4)	871	
Aralık	482 (93,2)	35 (6,8)	517	290 (96,3)	11 (3,7)	301	0,062
Ocak	422 (91,1)	41 (8,9)	463	284 (97,3)	8 (2,7)	292	0,001
Şubat	364 (94,3)	22 (5,7)	386	259 (93,2)	19 (6,8)	278	0,549
İlkbahar	1410 (90,9)	142 (9,1)	1552	788 (96,6)	28 (3,4)	816	
Mart	452 (92,8)	35 (7,2)	487	312 (94,8)	17 (5,2)	329	0,247
Nisan	454 (89,7)	52 (10,3)	506	228 (97,9)	5 (2,1)	233	0,001
Mayıs	504 (90,2)	55 (9,8)	559	248 (97,6)	6 (2,4)	254	0,001
Yaz	1533 (92,5)	124 (7,5)	1657	1135 (97,3)	31 (2,7)	1166	
Haziran	489 (89,7)	56 (10,3)	545	345 (96,1)	14 (3,9)	359	0,001
Temmuz	534 (93,0)	40 (7,0)	574	324 (98,8)	4 (1,2)	328	0,001
Ağustos	510 (94,8)	28 (5,2)	538	466 (97,3)	13 (2,7)	479	0,044
Sonbahar	1347 (94,1)	84 (5,9)	1431	936 (96,3)	36 (3,7)	972	
Eylül	510 (94,8)	28 (5,2)	538	334 (98,5)	5 (1,5)	339	0,005
Ekim	441 (95,0)	23 (5,0)	464	299 (97,1)	9 (2,9)	308	0,165
Kasım	396 (92,3)	33 (7,7)	429	303 (93,2)	22 (6,8)	325	0,629
Toplam	5558 (92,5)	448 (7,5)	6006	3692 (96,5)	133 (3,5)	3825	

Yıl boyunca adenovirüs görülme sıklığı tablo 4.7’de sunulmuştur. Adenovirüs görülme sıklığı hem pandemi döneminde hem de öncesinde mevsimler arasında farklılık göstermemekte idi ($p=0,167$). Pandemi döneminde ekim, kasım ve aralık ayları dışındaki tüm aylarda genel olarak adenovirüs görülme sıklığı pandemi öncesine göre anlamlı olarak azalmıştı. En büyük değişiklik ilkbahar mevsiminde gözlemlendi (Şekil 4.3).



Şekil 4.2 Pandemi öncesi dönemdeki ve pandemi dönemindeki mevsimsel rotavirüs pozitifliği oranlarının karşılaştırılması.



Şekil 4.3 Pandemi öncesi dönemdeki ve pandemi dönemindeki mevsimsel adenovirüs pozitifliği oranlarının karşılaştırılması.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Viral gastroenterit etkenlerinin dağılımının bilinmesi koruma önlemlerinin alınması ve tedavi protokollerinin doğru şekilde uygulanması için gereklidir. Bu çalışmada dışkı örneklerinin %11,0'ında iki viral etkenden en az biri saptanmıştır. Viral gastroenteritlerin sıklığı çevresel özelliklerden etkilenmektedir. Pandemi döneminde hem her iki viral etkenin araştırıldığı örnek sayısının hem de pozitiflik oranlarının anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır.

Ülkemizde ve dünyada akut gastroenterit vakalarına neden olan viral etkenlerden rotavirüs ve adenovirüs antijenlerinin sıklığının araştırıldığı pek çok çalışma mevcuttur. Ülkemiz verilerinin anlaşılmasını kolaylaştırmak amacıyla son 19 yıl içinde gerçekleştirilen bir kısım epidemiyolojik araştırmanın sonuçları Tablo 5.1'de özetlenmiştir. Genel olarak antijen-antikor reaksiyonuna dayanan ve kalitatif sonuç veren yatay akışlı immünokromatografik kart testlerinin çalışmalarda en çok kullanılan yöntem olduğu görülmektedir. Bu testler donanımlı personel ve laboratuvar malzemesi gerektirmeden kolayca uygulanmaları, sonuçlarının kolay yorumlanması ve saklama koşullarının zor olmaması, hızlı sonuç verebilmeleri ve maliyetlerinin düşük olmasından dolayı tercih edilmektedir (Kaya ve ark., 2014). Kullanılan kitin duyarlılığı ve özgüllüğü önemlidir ancak çalışmalarda bu alandaki veriler sınırlıdır ve bu çalışmada da değerlendirilmemiştir. Bu çalışmanın kapsadığı dört yıl süresince laboratuvarında aynı marka immünokromatografik kit kullanılmış ve hasta sonuçlarının 7/24 hızlı bir şekilde verilmesi sağlanmıştır.

Viral gastroenteritlerin sıklığı mevsimlere, yaş grubuna, toplumsal yaşam özelliklerine göre değişebilir. Bölgesel epidemiyolojik verilerin bilinmesi aşı uygulamaları gibi koruyucu önlemlerin planlanması açısından önemlidir. Ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalara (Tablo 5.1) göre rotavirüs Marmara Bölgesi'nde %10,4-23,6, Ege Bölgesi'nde %15,8-39,8, Akdeniz Bölgesi'nde %10,1-31,2, Karadeniz Bölgesi'nde %5,6-18,1, İç Anadolu Bölgesi'nde %7,7-27,8, Doğu Anadolu Bölgesi'nde %9,5-48,1, Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde %12,1-31,9 arasında değişmektedir. Bu çalışmada pandemiden önce %10,4 saptanan rotavirüs pozitifliği bulunduğumuz bölge (Marmara Bölgesi) verileriyle uyumludur. Adenovirüs

pozitifliği Marmara Bölgesi'nde %1,9-7,6, Ege Bölgesi'nde %2,9-4,3, Akdeniz Bölgesi'nde %3,0-4,0, Karadeniz Bölgesi'nde %1,3-6,0, İç Anadolu Bölgesi'nde %2,3-8,4, Doğu Anadolu Bölgesi'nde %1,4-17,6, Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde %1,2-4,3 arasında değişen oranlarda bildirmektedir. Bu çalışmada %7,5 olarak saptanan oranında saptanan adenovirüs pozitifliği bölgemiz ve ülkemiz verileriyle uyumludur.

Tablo 5.1 Ülkemizde Rotavirüs ve Adenovirüs oranlarına dair yapılan çalışmaların, bölgelere ve şehirlere göre dağılımı.

Şehir / Araştırmacı	Yöntem	Çalışma Yılı	Örnek Sayısı	Yaş Grubu	Mevsim / Ay (RV en sık)	RV ^a n (%)	AdV ^b n (%)	RV + AdV
Marmara Bölgesi								
İstanbul / (İlktaç ve ark., 2012)	İK ^c	2006-2010	11711 RV	0-18	Kış ve İlkbahar	1818 (15,5)	-	-
Bursa / (Hacımustafaoğlu ve ark., 2011)	İK	2007	497	0-14	Kış	105 (21,1)	-	-
Kocaeli / (Yazıcı ve ark., 2013)	İK	2009-2011	1069	0-98	Kış	244 (22,8)	31 (2,9)	5 (0,5)
Tekirdağ / (Gülen ve ark., 2013)	İK	2010-2011	2135 RV-2117 AdV	0-2	Kış ve İlkbahar	222 (10,4)	77 (3,6)	-
Çanakkale / (Tekin ve ark., 2016)	İK	2011-2013	263	0->2	İlkbahar ve Sonbahar	62 (23,6)	-	-
Balıkesir / (Şafak, 2014)	İK	2011-2013	986	0-6	Kış ve İlkbahar	122 (12,4)	19 (1,9)	5 (0,5)
İstanbul / (Dinç ve ark., 2019)	İK	2013-2018	1359 RV-1270 AdV	0-5	Kış ve İlkbahar	194 (14,3)	39 (3,1)	-
Sakarya / (Terzi, & Aydemir, 2018)	İK	2017-2018	10139 RV-10182 AdV	0-16	Kış ve Sonbahar	1427 (14,1)	773 (7,6)	-
Ege Bölgesi								
İzmir / (Kurugöl ve ark., 2003)	ELISA ^d	2000	920	0-5	Ocak-Mart	366 (39,8)	-	-
Denizli / (Balcı ve ark., 2010)	LA ^e	2008-2009	930	0-5	Ocak-Şubat	247 (26,5)	40 (4,3)	8 (0,86)
Afyon / (Altındış ve ark., 2016)	Rt-PCR ^f ve İK	2009	95 RV-122AdV	0-6	Ocak-Mart	15 (15,8)	6 (4,9)	-
Akdeniz Bölgesi								
Adana / (Torun, 2009)	ELISA	2008	188	0-5	Kasım-Ocak	41 (21,8)	-	-
Isparta / (Kaya ve ark., 2013)	İK	2008-2010	483	Çocuk hasta	Kış ve İlkbahar	49 (10,1)	-	-
Antalya / (Çoban, & Topal, 2014)	İK	2008-2013	3106	0-16	Kış	422 (13,6)	-	-
Hatay / (Özer ve ark., 2015)	İK	2010-2013	1282	0->19	Kış ve Sonbahar	20 (31,2)	2 (3,1)	-
Mersin / (Gülbudak ve ark., 2020)	İK	2012-2017	2885	0->10	Kış ve Sonbahar	439 (15,2)	114 (4,0)	57 (2,0)
Kahramanmaraş / (Kirişçi, & Muratdağı, 2019)	İK	2018-2019	2758 RV-2737 AdV	0-18	İlkbahar	558 (20,2)	83 (3,0)	8 (0,3)
Karadeniz Bölgesi								
Bolu / (Bekdaş ve ark., 2013)	İK	2007-2009	6563	0-5	Kış	1058 (16,1)	158 (2,4)	-
Artvin / (İnci, & Urhan, 2015)	İK	2010-2013	302	0-5	Kış	32 (10,6)	-	-
Rize / (Dereci ve ark., 2015)	İK	2013	1297	0-5	Nisan	73 (5,6)	-	-

Tablo 5.1 Ülkemizde Rotavirüs ve Adenovirüs oranlarına dair yapılan çalışmaların, bölgelere ve şehirlere göre dağılımı (devamı)								
Çorum / (Güreser ve ark., 2017)	İK	2013-2014	3189	0-18	Kasım-Nisan	559 (17,5)	104 (3,3)	43 (1,3)
Ordu / (Çalgın ve ark., 2015)	İK	2013-2015	398 RV-395 AdV	0-16	Kış ve İlkbahar	69 (17,3)	5 (1,3)	-
Zonguldak / (Sugeçti ve ark., 2015)	İK	2014	3258	0-14	Yaz	590 (18,1)	48 (1,5)	-
Samsun / (Çaycı ve ark., 2017)	İK	2014-2015	1101 RV-1254 AdV	0-84	Kış ve İlkbahar	129 (11,7)	42 (3,3)	2 (0,1)
Düzce / (Kızılırmak ve ark., 2017)	İK	2014-2015	1080	0-6	Kış ve İlkbahar	173 (16,0)	65 (6,0)	-
Tokat / (Şay Coşkun, & Kasap, 2019)	İK	2017-2018	1635 RV-1608 AdV	0-18	Kış	133 (8,1)	30 (1,8)	7 (0,4)
İç Anadolu Bölgesi								
Eskişehir / (Kaşifoğlu ve ark., 2011)	ELISA	2005-2011	1241	0-16	Kış	247 (19,9)	-	-
Kayseri / (Berk, & Kayman, 2011)	İK	2009-2011	3445	0-16	Kış ve İlkbahar	958 (27,8)	-	-
Ankara / (Oğuz ve ark., 2014)	İK	2011-2012	3046	0-18	Kış	552 (18,1)	-	-
Kırıkkale/ (Süzük ve ark., 2015)	İK	2013-2014	883	0-16	Ocak	147 (16,6)	-	-
Sivas / (Karagün ve ark., 2014)	İK	2013-2014	2988	1-5	Sonbahar ve Kış	(25,9)	(8,4)	(1,9)
Niğde / (Bozok, & Şimşek Bozok, 2021)	İK	2014-2019	72591 RV-64812 AdV	0->50	Kış ve İlkbahar	5574 (7,7)	1509 (2,3)	-
Konya / (Tokak ve ark., 2022)	İK	2016-2021	7037	0-17	Kış ve İlkbahar	750 (10,7)	238 (3,3)	-
Kırşehir / (Bayrak, & Ünsal, 2022)	-	2017-2019	1610	0-18	İlkbahar	418 (25,8)	42 (2,6)	-
Doğu Anadolu Bölgesi								
Malatya / (Bulut ve ark., 2003)	LA	1998-2001	250	0-5	Kış ve İlkbahar	52 (21,0)	-	-
Van / (Gültepe ve ark., 2013)	LA	2010-2011	955	0-18	Sonbahar ve İlkbahar	124 (13,0)	81 (8,5)	43 (4,5)
Erzurum / (Balkan ve ark., 2012)	İK	2010-2011	340	0-5	Kış	88 (25,9)	28 (8,2)	1 (0,3)
İğdir / (Özsarı ve ark., 2016)	İK	2011	1154	0-15	Kış	241 (11,6-40,9)	86 (4,3-16,2)	-
Bingöl / (Doğantekin, 2016)	LA	2011	648	0-5	Kış	312 (48,1)	114 (17,6)	43 (6,5)
Erzincan / (Tat, 2018)	İK	2012-2016	3700 RV-3372 AdV	0-5	Kış ve İlkbahar	537 (14,5)	208 (6,2)	-
Kars / (Üstebay ve ark., 2019)	İK	2013-2018	3763	0-16	Kış ve İlkbahar	549 (14,6)	53 (1,4)	142 (3,8)
Elazığ / (Aytaç ve ark., 2020)	İK	2015-2017	6618	0-5≥	Kış	631 (9,5)	170 (2,6)	17 (0,3)
Güneydoğu Anadolu Bölgesi								
Mardin / (Borsa ve ark., 2013)	İK	2010-2011	944	0-5	Sonbahar ve Kış	188 (19,9)	11 (1,2)	4 (0,42)
Adıyaman / (Konca ve ark., 2014)	İK	2012-2013	3607	0-16	Sonbahar ve İlkbahar	597 (16,5)	-	-
Gaziantep / (Doğan ve ark., 2014)	İK	2012-2013	1988 RV-1591 AdV	0->16	Kış	241 (12,1)	68 (4,3)	24 (1,8)
Batman / (Şimşek, 2019)	ELISA	2015-2016	154	0-5	-	41 (26,62)	-	-

Tablo 5.1 Ülkemizde Rotavirüs ve Adenovirüs oranlarına dair yapılan çalışmaların, bölgelere ve şehirlere göre dağılımı (devamı)								
Şanlıurfa / (Barutçu, & Barutçu, 2020)	İK	2017-2019	640	0-12	Kış	204 (31,9)	13 (2,0)	52 (8,1)
Diyarbakır / (Asena ve ark., 2019)	ELISA	2018	353	1-10	Kış	65 (18,4)	7 (2,0)	-
Bu Çalışma	İK	2018-2022	9831	0-95	İlkbahar ve Kış	820 (8,3)	581 (5,9)	318 (3,2)

^a Rotavirüs

^b Adenovirüs

^c İmmünokromatografik

^d Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

^e Lateks aglütinasyon

^f Reverse transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu

COVID-19 pandemisi temelde bir solunum yolu hastalığı olarak etkilerini göstermekle birlikte bazen sistemik bulgulara da yol açmış, hatta diğer enfeksiyon hastalıklarını direkt veya dolaylı olarak etkilemiştir. Pandemi döneminde viral solunum yolu enfeksiyonlarının azalması (ör: İnfluenza virüs) ilgi çekicidir (Agca ve ark., 2021). Bu duruma benzer şekilde viral gastroenterit etkenlerinin sıklığının azalması daha dikkat çekici bir durumdur. Çin'in Hangzhou kentinde retrospektif olarak gerçekleştirilen bir çalışmada rotavirüs ve adenovirüs gastroenteritlerinin pandemi döneminde ciddi şekilde azaldığı belirtilmiştir (Li ve ark., 2021). Yine Çin'de aynı dönemde Su ve ark. bir başka çalışmada, çocuklardaki hastane kaynaklı enfeksiyonları retrospektif olarak incelemiş; pandemi döneminde özellikle solunum yolu enfeksiyonlarının azaldığını (pandemi öncesi: %2,53; pandemi dönemi: %0,51), ikinci sırada ise gastrointestinal sistem enfeksiyonlarının azaldığını (pandemi öncesi: %4,51; pandemi dönemi: %0,99) bildirmişlerdir. İlgili çalışmada rotavirüs enfeksiyonları %0,630 (253/39914) iken COVID-19 pandemisi sırasında %0,140 (48/34645) oranında bildirilmiştir (p=0,000) (Su ve ark., 2021). Polonya'da Toczyłowski ve ark. COVID-19 pandemisinde okulların kapatılması ve karantina süreçleri gibi önlemler sonrasında, gastroenterit kaynaklı viral etkenler sebebiyle hastanelere yatışların sıfırlandığını belirtmişlerdir. Temmuz ayında vaka sayıları kısmen yükselmiş ve bu durumu kısıtlamaların genişletilmesine bağlamışlardır (Toczyłowski ve ark., 2021). Almanya'da bildirim zorunlu (rutin ulusal sürveyans kapsamında bulaşıcı hastalık vakalarında) tüm hastalıkların analizin yapıldığı bir çalışmada COVID-19 pandemisiyle ilişkisine bakıldığı zaman, gastrointestinal enfeksiyonlarda özellikle aralık ayında en fazla azalmanın gözlendiği (%83'den %7'ye

düşmüş) etkenin rotavirüs olduğu bildirilmiştir (Ullrich ve ark., 2021). Ulaşılabildiği kadarıyla bu konuda ülkemizde tek çalışma 2019-2021 yıllarında Tokat ilinde yapılmış ve rotavirüs sıklığının pandemiden sonra azaldığı bildirilmiştir (Taşkın Dalgıç, Akkan, Uzunoğlu Şirin, & Yenişehirli 2021). Yapılan çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde merkezimizde pandemi döneminde viral gastroenterit etkenlerinin araştırılması için laboratuvara gönderilen örnek sayısının pandemi öncesine göre yarıya düştüğü görülmüştür. Aynı zamanda pandemi döneminde rotavirüs pozitifliğinin tüm yaş gruplarında azaldığı tespit edilmiştir. Aynı şekilde merkezimizde pandemi döneminde viral gastroenteritlerin diğer bir nedeni olan adenovirüs sıklığının da tüm yaş gruplarında azaldığı saptanmıştır. Bu durum, COVID-19 pandemisine karşı uygulanan temas izolasyonu gibi önleyici tedbirlerin viral gastroenterit enfeksiyonu insidansını önemli ölçüde azalttığını açıkça göstermektedir. Tüm bu sonuçlar ülkemizde 11 Mart 2020 tarihinde ilk COVID-19 vakasının ortaya çıkmasıyla birlikte sıkı şekilde uygulanmaya başlanan kurallar (maske-mesafe-temizlik, sosyal yaşam aktivitelerinin kısıtlanması, toplu yaşam alanlarının sınırlandırılması gibi) ile ilişkilendirilmiştir. Pandemi döneminde rotavirüs enfeksiyonlarının en fazla ilkbahar mevsiminde ve kış mevsimlerinde azaldığı gözlenirken; adenovirüs enfeksiyonlarının en fazla ilkbahar mevsiminde azaldığı saptanmıştır. Bu durumun pandemi ile mücadele için uygulanan kısıtlamaların zamanlaması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Okullar, kreşler ve toplu yemek alanlarının kapatılmasının yanında maske kullanımı ve el yıkama gibi davranış değişiklikleri bu durumu etkilemiş olabilir. Yüz maskelerinin kullanımıyla bireylerin el-ağız temasının azaltılması ve el hijyenine verilen önemin artması bulaştırıcılığın azalmasına katkıda bulunabilir.

Viral gastroenterit etkenlerinin sıklığı ile cinsiyet dağılımlarının araştırıldığı çalışmalarda cinsiyetler arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Rotavirüs pozitifliği kadınlarda %12, erkeklerde %11,5 iken adenovirüs pozitifliği kadınlarda %3, erkeklerde %3,7 oranında bildirilmiş, cinsiyetler arasında farklılık görülmemiştir (Çaycı, Yılmaz, & Birinci 2017; Bozok, & Şimşek, 2021; Kızılırmak ve ark., 2017). Çalışmamızda rotavirüs pozitif örneklerin %45,5'i adenovirüs pozitif örneklerin %45,1'i kadınlara aittir ve daha önceki verilere benzer şekilde cinsiyetler arasında farklılık bulunmamıştır. Pandemi öncesinde kadınlarda rotavirüs pozitifliği %10,6

iken pandemide 5,4'e düşmüş; adenovirüs pozitifliği pandemi öncesinde %7,4 iken pandemide %3,5'e düşmüştür. Pandemide hem kadın hem de erkek cinsiyette pozitiflik oranları azalmakla birlikte her iki dönemde de cinsiyetler arasında farklılık tespit edilmemiştir.

Viral gastroenteritlerin çocukluk çağında daha sık görüldüğü bildirilmektedir. En sık iki yaş altında bildirilen gastrointestinal enfeksiyonun viral etkenlerinden rotavirüs ve adenovirüs 0-5 yaş grubu çocuklarda daha etkilidir. Buna paralel olarak ülkemizdeki birçok çalışma çocuk hastaları değerlendirmiştir ve erişkin hasta verileri nispeten kısıtlıdır. Yapılan çalışmalarda iki yaşın altındaki çocuklarda rotavirüs enfeksiyonlarının daha sık olduğunu bildirmektedir. (Özer, Jenedi, Pehlivanoğlu, & Göçmen, 2015; Kirişci, & Muratdağı, 2019; Bayrak, & Ünsal, 2022). Güreser ve ark. çalışmalarında rotavirüs pozitifliğinin 7-24 ay grubunda sık (%22,0) olduğunu, adenovirüs pozitifliğinin ise 0-6. ay grubunda sık olduğunu (%5,7) bildirmektedir (Güreser, Karasartova, Taşçı, Boyacıoğlu, & Özkan, 2017). Bozok ve ark. 0-2 yaş grubunda rotavirüs ve adenovirüs pozitifliğini en yüksek oranda (%11,1 ve %10,9) bildirirken, 50 yaş üzerindeki grupta rotavirüs pozitifliğini %4,2, adenovirüs pozitifliğini %5,5 olarak bildirmişlerdir (Bozok, & Şimşek Bozok, 2021). Diğer yandan diğer bir çalışmada rotavirüs pozitifliğinin yaş grupları arasında değiştiği ancak adenovirüs pozitifliğinin değişmediği de bildirilmiştir (Ozdemir, Delialioğlu, & Emekdaş, 2010). Özellikle 50 yaş ve üzerindeki bireylerde ve immün yetmezlikli kişilerde viral gastroenteritler klinik bulguları açısından önemli olabilir. Bu çalışmada elli yaş üzeri hasta grubunda ise rotavirüs pozitifliği %9,4 (pandemide %3,6) iken adenovirüs için bu oran %7,3 (pandemide %2,3) olarak bulunmuş ve hem pandemi öncesinde hem de pandemi döneminde yaş grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışma grubunda rotavirüs ve adenovirüs pozitifliği saptanan örneklerde yatarak tedavi gören (yatan hasta oranı rotavirüs pozitiflerde %32,4, adenovirüs pozitiflerde %33,7; yoğun bakımda tedavi gören hastalarının oranı sırasıyla %2,8 ve %5,3) hastalar yer almaktaydı. Merkezimizde immüdüşkün hasta gruplarının olması erişkin yaş grubunda göreceli bir artışa neden olmuş olabilir. Çalışmamız labortuvarda çalışılan örnek sayısı temel alınarak gerçekleştirilmiştir ve

hasta bazında yapılacak bir değerlendirme bu sonucun yorumlanmasına katkı sağlayabilir.

Rotavirüs enfeksiyonları mevsimsel dağılım değişikliği gösterebilir. Polonya'da yapılan çalışmada Şubat ve Mayıs aylarında rotavirüs kaynaklı hastane yatışları pik yapmıştır (Toczyłowski ve ark., 2021). Keser Emiroğlu ve ark.'nın yaptıkları çalışmada rotavirüs pozitifliği aralık ve mayıs aylarında, Güreşer ve ark.'nın yaptığı çalışmada kasım ve nisan aylarında sık bulunmuştur. Borsa ve ark.'nın Mardin'de yaptıkları çalışmada ekim, kasım ve aralık aylarında daha sık görülürken, Kurugöl ve ark.'nın yapmış oldukları çalışma sonucunda en fazla pozitiflik görülen aylar ocak ve mart olmuştur (Borsa, Bahar Tokman, & Çağatay 2013; Güreşer, Karasartova, Taşçı, Boyacıoğlu, & Özkan, 2017; Keser Emiroğlu, & Salman, 2019; Kurugöl, & Devrim, 2014). Yayımlanan bu çalışmalar rotavirüs enfeksiyonlarının kış (yaklaşık %50-85,1) ve ilkbahar (%44,7-50) aylarında daha sık olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda tüm yıllarda rotavirüs pozitifliği önceki çalışmalarla uyumlu olarak kış mevsiminde (%26,3) özellikle de ilkbahar mevsiminde (%35,2) daha yüksek oranda saptanmıştır. Merkezimizde pozitif örneklerin mevsimsel dağılımı incelendiğinde rotavirüs ve adenovirüs için sonbahar mevsimi her iki etkenin en düşük saptandığı mevsimdir.

Ilıman ve subtropikal kuşak arasında yer alan ülkemizde rotavirüs pozitifliği kış ve ilkbahar başında artmasında rağmen, adenovirüs pozitifliğinin ilkbahar ve yaz aylarında kısmen arttığı ancak mevsimsel dağılımda anlamlı bir istatistiksel fark bulunmadığı belirtilmiştir (Kirişçi, & Muratdağı, 2019). Bu çalışmada ise pozitifliğinin en sık ilkbahar mevsiminde (%29,3) daha sonrasında yaz mevsiminde (%26,7) olduğu görülmüş ancak mevsimler arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Viral gastroenterit etkenlerinin birlikte pozitif olarak saptanmaları etyolojik etkenin hangisi olduğunun yorumlanmasını zorlaştırmaktadır. Çünkü bu etkenler asemptomatik enfeksiyonlara da neden olabilirler (Kurugöl, & Devrim, 2014). Rotavirüs ve adenovirüs birlikteliği nadir değildir ve klinik karşılığı belirsiz olabilir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda rotavirüs ve adenovirüs birlikteliği %0,3 ile %17,2 arasında bildirilmiştir (Ozdemir, Delialioğlu, & Emekdaş, 2010; Doğantekin,

2016; Güler, Baddal, Güvenir, & Süer, 2019; Aytaç ve ark., 2020; Çiftçi, & Maçın, 2021). Çok merkezli bir çalışmada gastroenteritlerde viral koenfeksiyon oranı %15,4 olarak belirtilmiştir (Albayrak, Yağcı-Çağlayık, Başak-Altaş, Korukluoğlu, & Ertek, 2011). Çalışmamızda rotavirüs ve adenovirüs ko-enfeksiyonu (birlikteliği) %3,2 (318) örnekte saptanmıştır ancak gerçek etyolojik etkenin belirlenebilmesine yönelik ileri bir değerlendirme yapılmamıştır.

Mikrobiyolojik analizlerde viral bakteriyel etkenlerin birlikte saptandığı durumlar da olabilmektedir. Çalışmamızda virüs-virüs birlikteliğinden sonra virüs-bakteri birlikteliği saptanmıştır. Virüs-parazit birlikteliği ise oldukça nadirdir (rotavirüs pozitif dışkı örneklerinde %1,3 parazit kisti, adenovirüs pozitif dışkı örneklerinde %0,3 parazit kisti görüldü). Gastrointestinal sistem enfeksiyonlarına neden olan viral etkenlerin yanısıra kanlı ishal etkeni olabilen etkenlerden *Clostridium difficile* önemli bir patojendir. Çalışmamızda rotavirüs ve adenovirüs antijenlerinin pozitif olduğu hasta örneklerinde toksijenik *C. difficile* varlığı 109 (%7,8) örnekte saptanmıştır. Göktaş ve ark. moleküler yöntemler ile yaptıkları çalışmada 471 dışkı örneğinde 149 (%31,6) bakteriyel, 26 (%5,5) paraziter etken saptamışlardır (Göktaş, Gökmen, & Şamlıoğlu 2017). Koenfeksiyonların saptanma sıklığı moleküler yöntemlerin kullanılmasıyla artmakta ancak bu sonuçların nasıl yorumlanacağı henüz netleşmemiştir.

Viral gastroenteritlerin sıklığı çevresel koşullardan etkilenmektedir. COVID-19 salgınıyla mücadele kapsamında alınan toplumsal tedbirlerin rotavirüs ve adenovirüs gastroenteritlerinin azalmasını sağladığı görülmüştür. Rotavirüs pozitif ve adenovirüs pozitif hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet) pandemi döneminde değişmemiştir. Rotavirüs ve adenovirüs sıklıkla çocukluk çağında gözlenmekle birlikte tüm yaş gruplarında görülebilir. Temizlik, izolasyon gibi önlemlerin uygulanması tüm yaş gruplarında enfeksiyonun önlenmesinde etkili olabilir. Rotavirüs enfeksiyonları ilkbahar ve kış aylarında daha yaygın iken adenovirüs enfeksiyonları tüm yıl boyunca benzer sıklıkta görülmektedir. Hastalar daha çok ayaktan tedavi hizmeti alanlardan oluşmaktadır ve bu etkenlerin hızlı tanımlanması hasta yönetimine katkı sağlamaktadır. Bu çalışmada hızlı ve kolay bir

yöntem olan immünokromatografik kart testi kullanılmıştır. Ancak koenfeksiyonların saptanması veya serotiplendirme gibi verilerin sağlanabilmesi için moleküler yöntemler önerilir. Dışkı örneklerinin mikrobiyolojik incelenmesinde birden fazla olası patojenin saptanabildiği ancak bu sonuçların yorumlanması ve gerçek etyolojik ajan/ajanların belirlenmesi için yeni araştırmalara ihtiyaç duyulduğu düşünülmüştür.

Bu çalışmada Bursa'da üçüncü basamak bir araştırma hastanesi olan Bursa Uludağ Üniversitesi'nde 2018-2022 yılları arasında pandemi öncesi ve pandemi dönemi olmak üzere dört yıllık veriler incelenmiş olup, geniş hasta grubuna sahip olması ve pandemi dönemine ait güncel sınırlı kaynaklara katkıda bulunması nedeniyle başka çalışmalar için yol gösterici olacaktır.

6. KAYNAKLAR

- Agca, H., Akalin, H., Saglik, I., Hacimustafaoglu, M., Celebi, S., & Ener, B. (2021). Changing epidemiology of influenza and other respiratory viruses in the first year of COVID-19 pandemic. *Journal of Infection and Public Health*, 14(9), 1186–1190. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.08.004>
- Albayrak, N., Yağcı Çağlayık, D., Başak Altaş, A., Korukluoğlu, G., Ertek, M. (2011). Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, Viroloji Referans ve Araştırma Laboratuvarı, 2009 Yılı Akut Viral Gastroenterit Verilerinin Değerlendirilmesi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 2011; 68 (1): 9 – 15. doi id: 10.5505/TurkHijyen.2011.64326.
- Alkan, S., Dindar Demiray, E. K., Akça, A., Önder, T. & Vurucu, S. (2022). Nozokomiyal Rotavirüs Enfeksiyonları. *Black Sea Journal of Health Science*, 5 (1), 138-142.: 10.19127/bshealthscience.985870
- Altındış, M., Beştepe, G., Çeri, A., Yavru, S., Kalaycı, R. (2009). Akut ishal yakınmalı çocuklarda rotavirüs ve enterik adenovirüs sıklığı. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2009; 15(2):-.
- Alzafer, S., & Üstün, C. (01 Eylül 2020). Askeri Kışlada Gelişen Adenovirüs Pnömonisi: Bir Vaka Sunumu. *Klimik Dergisi*, 33, 2, 173-175. <https://doi.org/10.5152/kd.2020.36>
- Asena, M., Canan, A., Öztürk, Ü., Aydın Öztürk, P. & Pirinçcioğlu, A. G. (2019). Gastroenterit Nedeniyle Yatırılan Pediatrik Hastaların Rotavirüs/Adenovirüs Açısından Değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi*, 46 (4), 799-806. doi: 10.5798/dicletip.661391
- Avcı, G. A., Akbaba, M. (2018). Beş Yaşın Altındaki Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirüs, Enterik Adenovirüs Ve Norovirüs İnsidansı. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 48(4), 264 - 272. doi: 10.5222/Tmcd.2018.264
- Aytaç, Ö., Şenol, F. F., Oner, P., Erkmen, N., Aslan, R., Doğukan, M. & Toraman, Z. A. (2020). Akut Gastroenteritli Hastalarda Rotavirüs ve Adenovirüs Sıklığı. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 77 (2), 179-184. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/thdbd/issue/64032/968614>
- Balcı İ.Y, Polat Y, Çövüt İ. E, Canural R, Görüşen İ, Sarı F (2010). Denizli'de 0-5 Yaş Arası Gastroenteritli Çocuklar Rotavirüs Ve Adenovirüs Tıp 40/41 Çalışan. *Yeni Tıp Dergisi*, 27(1), 15 - 17.
- Balkan, Ç. E., Çelebi, D., Çelebi, Ö., Altoparlak, Ü. (2012). Erzurum'da 0-5 yaş arası çocuklarda rotavirüs ve adenovirüs sıklığının araştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 42(2):51-54, 2012. doi:10.5222/TMCD.2012.051

- Bányai, K., Estes, M. K., Martella, V., & Parashar, U. D. (2018). Viral gastroenteritis. *Lancet (London, England)*, 392(10142), 175–186. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31128-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31128-0)
- Barutçu, A., Barutçu, S. (2020). Frequency of rotavirus and enteric adenovirus in children with acute gastroenteritis in Halfeti district, Sanliurfa, Turkey. *Cukurova Medical Journal*, 2020;45(2):448-454. doi: 10.17826/cumj.666575
- Bayrak, R. & Ünsal, A. (2022). Bir Hastanede Gaita İncelemesi Yapılan Çocuk Hastalarda Rotavirüs Prevalansının Retrospektif Olarak İncelenmesi. *Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 6 (1), 47-52. Retrieved From <https://Dergipark.Org.Tr/Tr/Pub/Ahievransaglik/Issue/69519/1056077>
- Bekdaş, M., Demircioğlu, F., Göksüğü, S.B., Küçükbayrak, B., Kısmet, E (2013). Bolu'da çocukluk döneminde akut gastroenterit, Türkiye: 3 yıllık deneyim. *Global Journal of Medicine & Public Health*. 2013; 2 :1–7.
- Berk, E., Kayman, T. (2011). Akut Gastroenteritli Çocuk Hastalarda Rotavirüs Sıklığı. *Ankem Dergisi*, 2011;25(2):103-106. doi:10.5222/Ankem.2011.103
- Bishop, R. F., Davidson, G. P., Holmes, I. H., & Ruck, B. J. (1973). Letter: Evidence for viral gastroenteritis. *The New England journal of medicine*, 289(20), 1096–1097. <https://doi.org/10.1056/nejm197311152892025>
- Bishop, R. F., Davidson, G. P., Holmes, I. H., & Ruck, B. J. (1974). Detection of a new virus by electron microscopy of faecal extracts from children with acute gastroenteritis. *Lancet (London, England)*, 1(7849), 149–151. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)92440-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)92440-4)
- Borsa, B. A., Bahar Tokman, H., Çağatay, P. (2013). Mardin Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'nde 0-5 Yaş Arası Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirüs ve Adenovirüs Sıklığının Belirlenmesi. *Ankem Dergisi*, 2013;27(2):75-79. doi:10.5222/Ankem.2013.75
- Bozkaya, E. (2006). Parainfluenza, Adeno, Corona and Rhinoviruses. *Ankem Dergisi*, 2006;20(Ek 2):248-253.
- Bozok, T. & Şimşek Bozok, T. (2021). Üçüncü basamak bir hastanede rotavirüs, enterik adenovirüs ve enterik parazit enfeksiyonlarının prevalansı ve demografik özellikleri: Altı yıllık retrospektif kesitsel çalışma. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 14 (2), 199-207. doi: 10.26559/mersinsbd.862795
- Britannica, T. Ansiklopedi Editörleri (2018, 23 Şubat). adenovirüs. *Ansiklopedi Britannica*. <https://www.britannica.com/science/adenovirus>
- Bulut Y, İşeri L, Ağel E, Durmaz B. Akut gastroenterit ön tanılı çocuklarda rotavirüs pozitifliği. *İnönü Üniv Tıp Bül*, 2003;10:143-5.

- Carroll KC, & Hobden JA, & Miller S, & Morse SA, & Mietzner TA, & Detrick B, & Mitchell TG, & McKerrow JH, & Sakanari JA(Eds.), (2016). Reovirus, rotavirus, and calicivirus. *Medical Microbiology*, 27e. McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/Content.aspx?bookid=1837&ionid=128960683>
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC], (2022). Erişim adresi: https://www.cdc.gov/rotavirus/images/disease_rotavirus_lg.jpg
- Chang J. (2021). Adenovirüs Vektörleri: Aşı Geliştirme için Mükemmel Araçlar. *Bağışıklık ağı*, 21 (1), e6. <https://doi.org/10.4110/in.2021.21.e6>
- Crawford, S. E., Ramani, S., Tate, J. E., Parashar, U. D., Svensson, L., Hagbom, M., Franco, M. A., Greenberg, H. B., O'Ryan, M., Kang, G., Desselberger, U., & Estes, M. K. (2017). Rotavirus infection. *Nature reviews. Disease primers*, 3, 17083. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.83>
- Cunliffe, T. G., Bates, E. A., & Parker, A. L. (2020). Hitting the Target but Missing the Point: Recent Progress towards Adenovirus-Based Precision Virotherapies. *Cancers*, 12(11), 3327. <https://doi.org/10.3390/cancers12113327>
- Çalgın, M. K., Çetinkol, Y., Altunçekiç, A. Y., Erdil, A., Dağlı, A. (2015). Ordu İlindeki Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirüs ve Enterik Adenovirüs Sıklığının Araştırılması. *Ankem Dergisi*, 29(2), 59- 65.
- Çaycı, Y. T., Yılmaz, G. & Birinci, A. (2017). Akut gastroenterit vakalarında rotavirüs ve adenovirüs sıklığının araştırılması. *Pamukkale Tıp Dergisi*, 10 (1), 61-65. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/patd/issue/35415/393461>
- Çiftçi, N., Maçın, S. (2021). Adenovirüs ve Rotavirüs Gastroenterit Sıklığının Araştırılması. *Sağlık Akademisi Kastamonu (SAK)*, 6(1), s.40-47. doi: 10.25279/sak.644024
- Çoban, B., & Topal, B. (2014). Evaluation of rotavirus gastroenteritis in children: five years' surveillance in Alanya, Antalya. *The Turkish journal of pediatrics*, 56(3), 280–284.
- Dennehy P. H. (2008). Rotavirus vaccines: an overview. *Clinical microbiology reviews*, 21(1), 198–208. <https://doi.org/10.1128/CMR.00029-07>
- Dereci, S., Çopur Çiçek, A., Savaş Acar, S., Bakkaloğlu, Z., Özkasap, S., Kanber, K., Hacısalihoglu, Ş., Albayrak, Y., & Durmaz, R. (2015). Rize ilinde gastroenteritli çocuklarda rotavirüs prevalansı ve genotip dağılımı. *Bosna Temel Tıp Bilimleri Dergisi*, 15 (3), 35–39. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2015.469>
- Dinç, H. Ö., Taner, Z., Özbey, D., Gareayaghi, N., Sirekbasan, S., Kocazeybek, B. S. (2019). Çocukluk Yaş Grubu Gastroenteritlerinde Rotavirüs ve Adenovirüs

Sıklığı: Ocak 2013-Aralık 2018 Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Verileri. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 49(4), 206-211. doi: 10.5222/TMCD.2019.206

Doğan, Y., Ekşi, F., Karlıgil, T., Bayram, A. (2014). Akut Gastroenteritli Hastalarda Rotavirüs ve Adenovirüs Varlığının Araştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 44(1), 18 - 22. Issn: 0258-2171 / 2458-7516.

Doğantekin., E. (2016). Bingöl'de Çocuk Hastalarda Rotavirüs ve Adenovirus Sıklığının Araştırılması. *Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2016; 13(1): 42-47.

Excoffon K. (2020). The coxsackievirus and adenovirus receptor: virological and biological beauty. *Federation of European Biochemical Societies letters*, 594(12), 1828–1837. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13794>

Flewett T.H., Bryden A.S., Davies H., Woode G.N., Bridger J., Derrick J. (1974). Relation between virüses from acute gastroenteritis of children and newborn calves. *The Lancet*. Volume 304, Issue 7872, P61-63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(74\)91631-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)91631-6)

Gallardo, J., Pérez-Illana, M., Martín-González, N., & San Martín, C. (2021). Adenovirüs Yapısı: Yeni Ne Var?. *Uluslararası Moleküler Bilimler Dergisi*, 22 (10), 5240. <https://doi.org/10.3390/ijms22105240>

Ghebremedhin B. (2014). İnsan adenovirüsü: Artan önemi olan viral patojen. *Avrupa Mikrobiyoloji ve İmmünoloji Dergisi*, 4 (1), 26-33. <https://doi.org/10.1556/EuJMI.4.2014.1.2>

Glass, R. I., Parashar, U. D., Bresee, J. S., Turcios, R., Fischer, T. K., Widdowson, ... Gentsch, J. R. (2006). Rotavirus vaccines: current prospects and future challenges. *Lancet (London, England)*, 368(9532), 323–332. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68815-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68815-6)

Göktaş, Ş., Gökmen, A.A. ve Şamlıoğlu, P. (2018). Akut Gastroenterit Etkenlerinin Moleküler Yöntemlerle Saptanması. *Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi*, 9 (1), 21-25. <https://doi.org/10.5799/jcei.413060>

Greenberg, H. B., & Estes, M. K. (2009). Rotaviruses: from pathogenesis to vaccination. *Gastroenterology*, 136(6), 1939–1951. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.02.076>

Gülbudak, H., Kurnaz, N., Ülger, S. T., Vural Taşdemir, E., Bozlu, G., Türkegün, M. & Delialioğlu, N. (2020). Akut gastroenteritli hastalarda rotavirus ve enterik adenovirus sıklığının araştırılması. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 77 (2), 185-194. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/thdbd/issue/64032/968624>

- Gülen, D., Aydın, M., Uzun, A., Kaya, A.D. (2013). Tekirdağ Devlet Hastanesi'ne başvuran gastroenteritli çocuklarda rotavirus ve adenovirus antijen varlığının araştırılması. *J Pediatr Inf*, 2013;7:131-5. doi:10.5152/ced.2013.1146
- Güler E, Baddal B, Güvenir M, Süer K. Epidemiological Surveillance of Rotavirus and Adenovirus among Patients with Acute Gastroenteritis: A Single-Center Experience in Northern Cyprus. *Cyprus J Med Sci* 2019; 4(3): 229-34. doi: 10.5152/cjms.2019.957
- Gültepe, B., Güdücüoğlu, H., Çıkman, A., Parlak, M. & Berktaş, M. (2013). Van Yöresinde Gözlenen Gastroenteritlerde Rotavirus ve Adenovirus Sıklığı. *Sakarya Tıp Dergisi*, 3 (3), 131-134. doi: 10.5505/sakaryamj.2013.85547
- Güreser, A. S., Karasartova, D., Taşçı, L., Boyacıoğlu, Z. İ., Özkan, H. A. T. (2017). Çorum'da Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirüs ve Adenovirüs Saptanma Sıklığı. *Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi*, 22(2), 58-66.
- Hacimustafaoğlu, M., Celebi, S., Ağin, M., & Ozkaya, G. (2011). Rotavirus epidemiology of children in Bursa, Turkey: a multi-centered hospital-based descriptive study. *The Turkish journal of pediatrics*, 53(6), 604–613.
- Hagbom, M. & Svensson, L. (2016). Chapter 2.6 - Rotavirus Disease Mechanisms. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802241-2.00010-9>
- Haiyilati, A., Li, X., Zheng, S.J. (2021). Fowl Adenovirus: Pathogenesis and Control. *International Journal of Plant, Animal and Environmental Sciences* 11 (2021): 566-589. doi: 10.26502/ijpaes.202122
- İlkaç M., Şahin A., Nazik H., Öngen B. (2012). Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus Sıklığının Araştırılması ve Rotavirus Sezonunun Takibi: Beş Yıllık Sonuçların Değerlendirilmesi. *Ankem Dergisi*, 26(1), 25-29. doi:10.5222/ankem.2012.025
- İnci A, Urhan B. (2015). Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirüs Sıklığı. *J Clin Anal Med*. 2015; 6 (4):449–51. doi: 10.4328/jcam.2156.
- Justiz Vaillant, A. A., & Grella, M. J. (2021). Vaccine (Vaccination). *In StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Karagün B. Ş, Gürsu H. A, Korkmaz Ö, Bozdağ İ, Hasbek M. (2014). Beş Yaşın Altında Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirüs Ve Enterik Adenovirüs Sıklığının Araştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 44(2):70-74, 2014. doi:10.5222/TMCD.2014.070
- Kaşıfoğlu, N., Us, T., Aslan, F.G., Akgün, Y. (2011). 2005–2011 döneminde rotavirüs antijen pozitifliği oranı. *Türk Mikrobiyol. Cem. Derg.* 2011; 41 :111-115. doi:10.5222/TMCD.2011.111

- Kaya, E., Akata, I., Bakırcı, S., Dereli, D., Küçükguven E., Yılmaz, İ. (2014). İmmünokromatografik Kart Testlerin Çalışma Prensipleri ve Üretim Teknikleri. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2014; 16(3): 45-53
- Kaya S., Ergün A., Aynalı A., Öztürk T., Önal S., Cicioğlu Arıdoğan B. (2013). Investigation of rotavirus in stool samples and seasonal Frequency. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 4(2): 54-56.
- Keser Emiroğlu M., & Salman, N. (2019). Akut İshal Tanısı ile Hastaneye Yatırılan Beş Yaşından Küçük Çocuklarda Rotavirus Seroprevalansı ve Klinik Özellikleri. *Pediatric Practice and Research*. 2019; 7(Ek): 268-275.
- Kızılırmak, A., Çalışkan, E. & Temizkan, R. C. (2017). Rotavirus And Adenovirus Frequency In Children With Acute Gastroenteritis. *Konuralp Medical Journal*, 9 (2), 112-116. doi: 10.18521/ktd.296653
- Kirişçi, Ö. & Muratdağı, G. (2019). Bir Devlet Hastanesine Akut Gastroenterit ile Başvuran Hastalarda Rotavirüs ve Enterik Adenovirüs Enfeksiyonu Sıklığı. *Sakarya Tıp Dergisi*, 9 (4), 585-591. doi: 10.31832/smj.606475
- KLİMUD; Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanları İçin Klinik Örnekten Sonuç Raporuna Uygulama Rehberi, Gastrointestinal Sistem Örnekleri, *KLİMUD* Kaynak No: 12, Kasım 2017, Çağhan Ofset Matbaacılık Ltd. Şti. Ankara ISBN: 978-605-84108-6-2
- Konca Ç., Tekin M., Akgün S., Bülbül M., Çoban M., Kahramaner Z., Turgut M. Türkiye'nin güneydoğusunda akut gastroenteritli çocuklarda rotavirüs prevalansı, mevsimsel dağılım ve laboratuvar bulguları. *J. Pediatr. Enf.* 2014; 8 :7–11. doi: 10.5152/ced.2014.1549.
- Kulanayake, S., & Tikoo, S. K. (2021). Adenovirus Core Proteins: Structure and Function. *Viruses*, 13(3), 388. <https://doi.org/10.3390/v13030388>
- Kung, Y. H., Chi, H., Liu, C. C., Huang, Y. C., Huang, Y. C., Wu, F. T., Huang, L. M., & Taiwan Pediatric Infectious Disease Alliance (2020). Hospital-based surveillance of severe rotavirus gastroenteritis and rotavirus strains in young Taiwanese children. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*, 119(7), 1158–1166. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.03.019>
- Kurugöl, Z., Devrim, İ. (2014). Gastrointestinal Infections. *J Pediatr Inf* 2014; 8: 71-81. doi:10.5152/ced.2013.1509
- Kurugöl, Z., Geylani, S., Karaca, Y., Umay, F., Erensoy, S., Vardar, F., Bak, M., Yaprak, I., Ozkinay, F., & Ozkinay, C. (2003). Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in Izmir, Turkey. *The Turkish journal of pediatrics*, 45(4), 290–294.

- Li, W., Zhu, Y., Lou, J., Chen, J., Xie, X., & Mao, J. (2021). Çin'in Hangzhou kentinde COVID-19 salgını sırasında çocuklarda rotavirüs ve adenovirüs enfeksiyonları. *Translasyonel pediatri*, 10 (9), 2281–2286. <https://doi.org/10.21037/tp-21-150>
- Liu, H., Wu, L., & Zhou, Z. H. (2011). Model of the trimeric fiber and its interactions with the pentameric penton base of human adenovirus by cryo-electron microscopy. *Journal of molecular biology*, 406(5), 764–774. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2010.11.043>
- Lynch JP 3rd, Kajon AE. Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016 Aug;37(4):586-602. doi: 10.1055/s-0036-1584923
- Mahmud-Al-Rafat, A., Muktadir, A., Muktadir, H., Karim, M., Maheshwari, A., & Ahasan, M. M. (2018). Rotavirus epidemiology and vaccine demand: considering Bangladesh chapter through the book of global disease burden. *Infection*, 46(1), 15–24. <https://doi.org/10.1007/s15010-017-1082-4>
- McNeil, M. M., Paradowska-Stankiewicz, I., Miller, E. R., Marquez, P. L., Seshadri, S., Collins, L. C., Jr, & Cano, M. V. (2019). Adverse events following adenovirus type 4 and type 7 vaccine, live, oral in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), United States, October 2011-July 2018. *Vaccine*, 37(44), 6760–6767. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.08.087>
- Murray, P.R., Baron, E.J., Jorgensen, J.H., Landry, M.L. and Pfaller, M.A. (2007) Manual of Clinical Microbiology. 9th Edition, *American Society for Microbiology*, Washington, DC. (pp. 1453-1469).
- Oğuz S., Kurt F., Tekin D., Kocabaş BA, İnce E., Suskan E. Çocuk acil servisinde rotavirus gastroenterit yükü. *J. Pediatr. Enf.* 2014; 8 :99–104. doi: 10.5152/ced.2014.1770.
- Özdemir S., Delialioğlu N., & Emekdaş G. (2010). Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus, Adenovirus ve Astrovirus Sıklığının Araştırılması ve Epidemiyolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Mikrobiyoloji Bülteni*. 44: 571-578.
- Özer B., Jenedi K., Pehlivanoğlu C., Göçmen M. (2015). Akut Gastroenteritli Hastaların Dışkı Örneklerinde Rotavirüs ve Adenovirüs Sıklığı. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*. 5(20): 1-10.
- Özsarı, T., Bora, G., Kaya, B., & Yakut, K. (2016). Çocukluk Çağı Gastroenteritinde Rotavirus ve Adenovirus Prevalansı. *Jundishapur mikrobiyoloji dergisi*, 9 (6), e34867. <https://doi.org/10.5812/jjm.34867>
- Papa, G., Borodavka, A., & Desselberger, U. (2021). Viroplasms: Assembly and Functions of Rotavirus Replication Factories. *Viruses*, 13(7), 1349. <https://doi.org/10.3390/v13071349>

- Paul, S. K., Tabassum, S., Islam, M. N., Ahmed, M. U., Haq, J. U., & Shamsuzzaman, A. K. (2006). Diagnosis of human rotavirus in stool specimens: comparison of different methods. *Mymensingh medical journal: MMJ*, 15(2), 183–187. <https://doi.org/10.3329/mmj.v15i2.41>
- Posovszky, C., Buderus, S., Classen, M., Lawrenz, B., Keller, KM ve Koletzko, S. (2020). Bebeklik ve Çocuklukta Akut Enfeksiyöz Gastroenterit. *Deutsches Arzteblatt uluslararası*, 117 (37), 615-624. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0615>
- Russell, W. C. (2009). Adenoviruses: update on structure and function, *Journal Gene Virology*, 90 (Pt 1): 1-20.
- Rutala, WA, Peacock, JE, Gergen, MF, Sobsey, MD ve Weber, DJ (2006). Sağlık tesislerinde salgın keratokonjonktivitin yaygın bir nedeni olan adenovirüs 8'e karşı hastane mikrop öldürücülerinin etkinliği. *Antimikrobiyal ajanlar ve kemoterapi*, 50 (4), 1419–1424. <https://doi.org/10.1128/AAC.50.4.1419-1424.2006>
- Schmid, M. (2011). İnsan Adenovirüs Tip 5 Replikasyon Döngüsündeki Nükleositoplazmik Nakil Analizi.
- Su, C., Zhang, Z., Zhao, X., Peng, H., Hong, Y., Huang, L., Huang, J., Yan, X., Wu, S., & Bai, Z. (2021). Changes in prevalence of nosocomial infection pre- and post-COVID-19 pandemic from a tertiary Hospital in China. *BMC infectious diseases*, 21(1), 693. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06396-x>
- Sugeçti S, Çelen U, Taşkın Azaklı P, Yenice S, Koçer F. (2015). Akut Gastroenteritli Çocuklarda İmmünokromatografik Olarak Enterik Adenovirus ve Rotavirus Antijen Varlığının Mevsimsel Prevelansı. *J Pediatr Inf* 2016; 10: 39-43.
- Suzuki H. (2019). Rotavirus Replication: Gaps of Knowledge on Virus Entry and Morphogenesis. *The Tohoku journal of experimental medicine*, 248(4), 285–296. <https://doi.org/10.1620/tjem.248.285>
- Süzük S, Avcıküçük H, Kavak M. Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi'ne başvuran akut gastroenteritli çocuklarda rotavirüs enfeksiyonunun sıklığı. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 2015; 72(1): 11-6. doi id: 10.5505/TurkHijyen.2015.53386
- Şafak, B. (2014). Akut Gastroenteritli Çocuk Hastalarda Rotavirus ve Adenovirus Sıklığı. *Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2014(2):121-124.
- Şay Coşkun, U. S. & Kasap, T. (2019). Akut Gastroenteritli Çocuk Hastalarda Rotavirüs ve Adenovirüs Sıklığı. *Çağdaş Tıp Dergisi*, 9 (1), 85-88. doi: 10.16899/gopctd.459823

- Şimşek, K. (2019). Batman Yöresindeki Gastroenteritisli Çocuklarda Rotavirüs Enfeksiyonunun Elısa Yöntemi ile Araştırılması. [Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Harran Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü] Erişim Adresi: <https://Acikbilim.Yok.Gov.Tr/Handle/20.500.12812/92969>
- Taşkın Dalgıç B.Ç., Akkan M., Uzunoğlu Şirin E., Yenişehirli G. (2021). COVID-19 Pandemi Önlemlerinin Rotavirüs ve Enterik Adenovirüs Sıklığına Etkisinin Araştırılması. 3. *Ulusal Viroloji Günleri*. Poster Sunum: P 14
- Tat, E. (2018). Erzincan Mengücek Gazi Eğitim Ve Araştırma Hastanesine 2012-2016 Yılları Arasında İshal Şikayeti İle Başvuran 0-5 Yaş Arası Çocuklarda Rotavirüs Ve Adenovirüs Sıklığının Coğrafi Özellikler Ve Enfeksiyon Zamanı Da Göz Önünde Bulundurularak Değerlendirilmesi [Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü] Erişim Adresi: https://acikbilim.yok.gov.tr/bitstream/handle/20.500.12812/257693/yokAcikBilim_10195917.pdf?sequence=-1&isAllowed=y
- Tekin, M., Topaloğlu, N., Yıldırım, Ş., Binnetoğlu, K., Kaymaz, N., Aylanç, H., Battal, F., Vural, A. & Başer, E. (2016). Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirüs Sıklığı. *Uluslararası Klinik Araştırmalar Dergisi*, 2 (1), 18-20. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/ukad/issue/22389/239685>
- Terzi, H. A. & Aydemir, Ö. (2018). Akut Gastroenteritli Hastalarda Rotavirüs ve Adenovirüs Sıklığının Araştırılması; Sakarya. *Sakarya Tıp Dergisi*, 8 (4), 746-752. doi: 10.31832/smj.473812
- Toczyłowski, K., Jackowska, K., Lewandowski, D., Kuryłonek, S., Waszkiewicz-Stojda, M., & Sulik, A. (2021). Rotavirus gastroenteritis in children hospitalized in northeastern Poland in 2006-2020: Severity, seasonal trends, and impact of immunization. *International journal of infectious diseases: IJID: official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 108, 550–556. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.05.070>
- Tokak, S., Uğurcan, D. & Atılğan Güzeş, E. (2022). Akut Gastroenteritli Çocuklardaki Adenovirüs Ve Rotavirüs Sıklığının Ve Mevsimsel Dağılımının Araştırılması. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 24 (1), 163-170. doi: 10.24938/Kutfd.1060156.
- Torun, E. (2009). Bölgemizde Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus İnfeksiyonlarının Moleküler Epidemiyolojisi. [Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü] Erişim Adresi: <https://Tez.Yok.Gov.Tr/Ulusaltezmerkezi/Tezdetay.Jsp?İd=Tt1rbbccv1lehfmja6hjoa&No=5yghyfftr1ayqngap4utdq>
- Ullrich, A., Schranz, M., Rexroth, U., Hamouda, O., Schaade, L., Diercke, M., Boender, T. S., & Robert Koch's Infectious Disease Surveillance Group (2021). Impact of the COVID-19 pandemic and associated non-pharmaceutical

interventions on other notifiable infectious diseases in Germany: An analysis of national surveillance data during week 1-2016 - week 32-2020. *The Lancet regional health. Europe*, 6, 100103. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100103>

Us A., Ergünay K. (2012). Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi.

Usman N, Suarez M. Adenoviruses. [Updated 2021 Jan 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559072>

Ustaçelebi Ş., Us A. (2013). Genel Viroloji. Ankara: Pelikan Kitabevi.

Üstebay, S., Üstebay, D. Ü. & Ertekin, Ö. (2019). Akut Gastroenteritli Çocuklarda Adenovirüs ve Rotavirüs Sıklığı. *Kafkas Tıp Bilimleri Dergisi*, 9 (1), 6-10. Retrieved from <https://dergipark.org.tr/tr/pub/kaftbd/issue/44496/749725>

Vesikari, T., Karvonen, A., Puustinen, L., Zeng, S. Q., Szakal, E. D., Delem, A., & De Vos, B. (2004). Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *The Pediatric infectious disease journal*, 23(10), 937–943. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000141722.10130.50>

"Virus Taxonomy: 2021 Release". International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Retrieved 06 April 2022.

Yates, V. M. Microbiology of Waterborne Diseases. (2014). 471-477. ISBN 978-0-12-415846-7, <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-415846-7.00023-8>

Yazıcı V, Manzur Y, Akbulut A. (2013). Akut Gastroenteritli Olgularda Rotavirüs ve Enterik Adenovirüs İnfeksiyonlarının Sıklığının Araştırılması. *Klinik Dergisi* 2013; 26(1): 13-6. doi: 10.5152/kd.2013.04

Yeşilbağ, K. (2017). Genel viroloji. Bursa: Medyay Kitabevi

7. SİMGELER VE KISALTMALAR

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
AdV: Adenovirüs
ark.: Arkadaşlar
Ca⁺⁺: Kalsiyum
CAR: Cocksackievirüs ve Adenovirüs Reseptörü
CDC: ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri
Cl: Klor
DLP: Double-Layered Particle, Çift katmanlı sub viral partikül
DNA: Deoksiribonükleik Asit
dsDNA: Double Stranded DNA, Çift Zincirli DNA
dsRNA: Double Stranded RNA , Çift Zincirli RNA
EIA: Enzim Immuno Assay
ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EM: Elektron Mikroskopu
ER: Endoplazmik Retikulum
ESS: Enterik Sinir Sistemi
FDA: Food and Drug Administration, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi
HAdV: İnsan Adenovirüsü
KLİMUD: Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği
ICTV: International Committee on Taxonomy of Viruses, Uluslararası Virus Taksonomi Komitesi
IP3: İnositol Fosfataz
İRA: Monovalan İnsan Rotavirus Aşısı
İK: İmmünokromatografik
kb: Kilobaz
LA: Lateks Aglütinasyon
mL: Mililitre
µg: Mikrogram
nm: Nanometre
NSP: Yapısal Olmayan Protein, non structurel protein
PAHO: Pan American Health Organization, Pan Amerikan Sağlık Örgütü
p değeri: Probability; Olasılık
PLC: Fosfolipaz C
PRV-PRA: Pentavalan Human-Bovine Reassortant Rotavirus Aşısı
PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RT-PCR: Reverse Transkriptaz Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RNA: Ribonükleik Asit
RV: Rotavirüs
°C: Santigrat (Celcius) derece
SARS-CoV-2: Yeni Koronavirüs
ssRNA: Single-Stranded RNA
TLP: Triple-Layered Particle, Üç katmanlı partikül
Vi: Viroplazma
VP: Yapısal Protein

9. TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim süresince, ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü, sabır ve yardımlarından dolayı ve tez çalışmamın planlaması, yönlendirilmesi ve hazırlanmasındaki bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösteren ve destek olan çok değerli tez danışman hocam Sayın **Doç. Dr. İmran SAĞLIK**'a,

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım:

Eğitime başladığım andan itibaren yardımlarını ve desteğini hiçbir şekilde esirgemeyen, tez konumun belirlenmesi ve tezimin hazırlanması sırasında bana yol gösteren, çalışma sırasında bilimsel katkıları ile bana yardımcı olan Anabilim Dalı Başkanımız Sayın **Prof. Dr. Beyza ENER**'e,

Tezimin laboratuvar çalışmaları aşamasında yardımcı olan ve imkan sağlayan, laboratuvar çalışması süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, verdiği eğitim ve değerle her zaman örnek alacağım **Prof. Dr. Cüneyt ÖZAKIN**'a teşekkürü bir borç bilirim.

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp - Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sayın hocalarım **Prof. Dr. Harun AĞCA**'ya, **Doç. Dr. Melda PAYASLIOĞLU**'na, **Doç. Dr. Oktay ALVER**'e, **Doç. Dr. Sevim AKÇAĞLAR**'a, **Uzm. Dr. Nazmiye Ülkü TÜZEMEN**'e, sevgili yüksek lisans arkadaşlarıma, asistanlara, laboratuvar çalışmalarımda bilgilerimi ve tecrübelerini esirgemeyen sağlık teknikerlerine,

Yüksek lisans eğitimimin her aşamasında ve hayatım boyunca her konuda desteklerini esirgemeyen aileme ve arkadaşlarıma ilgi ve yardımlarından dolayı ayrıca teşekkür ederim.

Dilay YILDIZ
Bursa, 2022

10. ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Dilay YILDIZ

Doğum Yeri ve Tarihi:

Telefon:

Email:

EĞİTİM

Yüksek Lisans 2022 Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıp Fakültesi, Tıp - Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Lisans 2018 Bursa Uludağ Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, Pedagojik Formasyon Sertifika Programı

Lisans 2018 Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü

Lise 2010 Bursa Osmangazi Lisesi

SERTİFİKALAR VE KATILIM BELGELERİ

13.03.2022 ISO 45001:2018 İş Sağlığı ve Güvenliği Yönetim Sistemi Dokümantasyon Eğitimi	2018 Effective Communication Certificate
12.03.2022 ISO 22000:2018 Gıda Güvenliği Yönetim Sistemi Dokümantasyon Eğitimi	2017 6. Ulusal Biyoloji Toplulukları Kongresi
06.03.2022 ISO 14001:2015 Çevre Yönetim Sistemi Dokümantasyon Eğitimi	2015 Çevre Sorunları ve Ekoloji Sempozyumu
05.03.2022 ISO 9001:2015 Kalite Yönetim Sistemi Dokümantasyon Eğitimi	2012 4. Ulusal Biyoloji Toplulukları Kongresi
2021 "Mikrobiyolojide Temel Kavramlar ve Laboratuvar, Mantarlar, Parazitler, Bakteriler, Virüsler, Endüstriyel Mikrobiyoloji ve Biyogirişimcilik" Eğitim	2012 Eğitim ve Kariyer Hizmetleri Semineri "ISO 22000:2005 Gıda Güvenliği Yönetim Sistemi"
2021 "Yalın Laboratuvar Yaklaşımı ve Uygulamaları" Katılım Belgesi	2012 Eğitim ve Kariyer Hizmetleri Semineri "OHSAS 18001:2007 İş Güvenliği ve İşçi Sağlığı Eğitimi"
2021 Bursa Uludağ Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu "Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası"	2012 Eğitim ve Kariyer Hizmetleri Semineri "ISO 14001:2004 Çevre Yönetimi Sistemi"
2020 2. Çevre Sorunları ve Ekoloji Sempozyumu	2012 Eğitim ve Kariyer Hizmetleri Semineri "ISO 9001:2008 Temel Kalite Yönetimi"
2018 Diction Certificate	2012 Eğitim ve Kariyer Hizmetleri Semineri "ISO 19011 / Internal Auditor- İç Tetkik Eğitimi"
2018 Body Language Certificate	

ÜYE OLDUĞU BİLİMSEL KURULUŞLAR

Ocak 2020-halen Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti

Ocak 2020-halen Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Genç Bilim İnsanları Komisyonu

Mayıs 2021-halen Türkiye Biyologlar Derneği

DİĞER BİLGİLER

2016-2017 Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü Herbaryumu, Veri Tabanı Dizaynı

2017 Bursa Uludağ Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü, bitirme tezi konusu "İznik Gölü Narlıca Örnekleme Noktası Epilolitik Alg Florası ve Su Kalitesinin Epilolitik Diyatomeler Kullanılarak Belirlenmesi"