

2017-2022 Yılları Arasında Viral Gastroenterit Etkenlerinin Değerlendirilmesi: Bir Cerrahpaşa Deneyimi

Aylin DAĞ GÜZEL^{1,2}, Yeşim TUYJI TOK³, Okan Kadir NOHUT¹,
Seda SALMAN YILMAZ⁴, Özge ALTINOK⁵, Mert Ahmet KUŞKUCU⁶,
Kenan MİDİLLİ¹

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, laboratuvarımızda son 5 yılda gastroenterit ön tanısı almış hastalardan alınan örneklerde viral etken profilini değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada, Nisan 2017-Ekim 2022 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilen akut gastroenterite (AGE) neden olabilecek viral patojenlerin saptanması için gelen 354 gaita örneği incelenmiştir. Çalışmada multipleks sendromik gastrointestinal panelde taranmak üzere 5 farklı viral AGE ajan (İnsan Adenovirüsü F40/F41, Norovirüs GI, Norovirüs GII, Rotavirüs A, Astrovirüs ve Sapovirüsler) saptanan örneklerin dağılım yüzdelerine bakılmıştır. Laboratuvarımızda multipleks sendromik gastrointestinal panelde (QIAstat-Dx® Gastrointestinal Panel, Real-Time PCR, Qiagen, Almanya) çalışılan bu dışkı örneklerinden elde edilen sonuçlar retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: 2017-2022 arasında AGE şüphesiyle gelen 354 gaita örneğinin 105 tanesi viral etken yönünden pozitif bulunmuşken, 249 tanesinde ise viral patojen saptanmamıştır. Pozitif bulunan 105 örnekte; 4 tane Astrovirus, 17 tane Adeonovirus, 69 tane Norovirus, 1 tane Sapovirus ve 14 tane de Rotavirus saptanmıştır.

Sonuç: Enterik virüslerin saptanmasında nükleik asit amplifikasyon testlerinin (NAAT) kullanılması, bu virüslerin akut gastroenteritlerdeki rolünün ve kapsamının aydınlatılmasında büyük bir ilerleme olmuştur. AGE tablolarında olası viral etkenlerin hızlı ve güvenilir bir tanı yöntemi ile saptanması, özellikle bağışıklığı baskılanmış hasta gruplarında gereksiz antimikrobiyal ilaç kullanımı da önlenmiş olacaktır. Potansiyel AGE ajanlarının hızlı ve doğru tayini; tedavi, hastaneye yatış, enfeksiyon kontrolü ve hastanın sağlığına kavuşması açısından uygun kararlar verilmesine ve kontrol önlemlerinin daha hedefe uygun olarak uygulanmasına yardım edecektir. Bu sebeple AGE etkenlerinin özellikle de risk gruplarında hızlı tanısı için moleküler

¹ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

² İstanbul Arel Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, İstanbul, Türkiye.

³ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir, Türkiye.

⁴ İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Hizmetler ve Teknikler Bölümü, İstanbul, Türkiye.

⁵ İstanbul Aydın Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

⁶ Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

testlerin yaygınlaşması ve analizlerin birçok etkene aynı anda bakılmasına olanak sağlayacak test sistemlerinin yaygınlaşması ile hem hızlı ve doğru sonuç açısından hem de tüm gastroenterit etken profillerine ait sağlıklı verilerin toplanmasına destek olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: *Viral gastroenterit, Rotavirüs, Adenovirüs, Norovirüs, Sapovirüs, Astrovirüs.*

Evaluation of Viral Gastroenteritis Agents between 2017-2022: A Cerrahpaşa Experience

Abstract

Objective: The aim of this study is to evaluate the viral agent profile in the first samples of patients with prediagnosis of gastroenteritis in our laboratory in the last 5 years.

Materials and Methods: In this study, 354 stool samples sent to Istanbul University-Cerrahpaşa Faculty of Medicine Medical Microbiology Laboratory between April 2017 and October 2022 for the detection of viral pathogens that may cause acute gastroenteritis (AGE) were examined. In the study, the distribution percentages of the samples in which 6 different viral AGE agents (Human Adenovirus F40/F41, Norovirus GI, Norovirus GII, Rotavirus A, Astrovirus and Sapoviruses) were detected to be screened in the multiplex syndromic gastrointestinal panel were examined. The results obtained from these stool samples studied in our laboratory in a multiplex syndromic gastrointestinal panel (QIAstat-Dx® Gastrointestinal Panel, Real-Time PCR, Qiagen, Germany) were evaluated retrospectively.

Results: While 105 of the 354 stool samples admitted with suspicion of AGE between 2017-2022 were found to be positive for viral agents, no viral pathogens were detected in 249 of them. In 105 positive samples; 4 Astroviruses, 17 Adenoviruses, 69 Noroviruses, 1 Sapovirus, and 14 Rotaviruses were detected

Conclusion: The use of nucleic acid amplification tests (NAAT) in the detection of enteric viruses has been a major advance in elucidating the role and extent of these viruses in acute gastroenteritis. Detection of possible viral agents in AGE tables with a rapid and reliable diagnostic method will prevent the unnecessary use of antimicrobial drugs, especially in immunocompromised patient groups. Rapid and accurate determination of potential AGE agents; It will help make appropriate decisions in terms of treatment, hospitalization, infection control, and recovery of the patient, and implement control measures in a more targeted manner. For this reason, we think that the widespread use of molecular tests for the rapid diagnosis of AGE agents, especially in risk groups, and the spread of test systems that will allow analyzes to look at many factors at the same time, will support the collection of healthy data both in terms of fast and accurate results and all gastroenteritis agent profiles.

Key words: *Viral gastroenteritis, Rotavirus, Adenovirus, Norovirus, Sapovirus, Astrovirus.*

GİRİŞ

Gastroenteritler iştahsızlık, bulantı ve kusma ve ishal gibi gastrointestinal (GİS) bulgularla seyreden, GİS mukozasında inflamasyonun geliştiği hastalıklar grubunu oluşturmaktadır. Viral gastroenterit etkeni olan virüsler insanlarda sporadik ve epidemik salgınlara yol açabilir (1). Akut gastrointestinal enfeksiyonlar (AGE), gelişmekte olan ülkelerde en başta gelen sağlık sorunlarından biridir. Özellikle çocukluk çağında enfeksiyöz ishaller daha çok görülmektedir. AGE'ler bakteriler, virüsler ve parazitler gibi farklı patojenlerden kaynaklı gelişebilir. AGE genellikle etken bazında birbirinden zor ayırt edilebilen klinik belirti ve semptomlarla kendini gösterir (2). Çeşitli mikrobiyal ajanlar gastroenteritten sorumlu olsa bile, birçok çalışma viral ajanların en önemli faktör olduğunu göstermiştir (2,3).

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağı ishallerinden viral etkenler daha çok sorumlu iken, az gelişmiş ülkelerde ise bakteriyel etkenler daha ön planda görülmektedir. Ülkemizde son yıllarda etkenler göz önüne alındığında enfeksiyöz ishallerde viral patojenler %30-70'e varan oranlarda ilk sırayı almaktadır (4). Yapılan çalışmalarda özellikle 0-5 yaş grubunda viral gastroenterit etkenlerinin başında rotavirüs ve adenovirüsün geldiği bildirilmiştir. İngiltere ve Japonya'da yapılan çalışmalarda da gastroenteritle ilişkili bulunan norovirüslerin de viral gastroenteritlerin önemli bir nedeni olduğu gösterilmiştir (5,6).

AGE ajanları arasında Rotavirüs'ün (RV), tüm dünyada viral ishalin sık görülen etiyolojik ajanlarından biri olduğu ve hastaneye yatış ve doğrudan veya dolaylı olarak iş gücü kaybına yol açabildiği bilinmektedir (7). Rotavirüs'ün genel olarak fekal-oral yolla bulaştığı bilinmekteyken kış aylarında enfeksiyon sıklığının artması aerosol ile yayılımı da düşündürmüştür ve hayvan deneylerinde Rotavirüs'ün aerosol yolla da bulaştığı gösterilmiştir (4). Rotavirüs, Reovirüs ailesi içinde, çift iplikli ve segmentli RNA'sı olan, genomik materyali üç katlı bir kapsit yapısı ile çevrili bir virüstür. Kapsit içinde yer alan proteinlerin antijenik özellikler, Rotavirüs'un gruplara, alt gruplara ve serotiplere sınıflandırılmasını sağlar. Bu özelliklerine göre 7 Rotavirüs grubu (A-G) tanımlanmış olup, A grubu insanlarda en sık enterit yapan grubu oluşturmaktadır (8).

Norovirüs (NoV), Caliciviridae ailesinden, zarfsız, pozitif polariteli, tek zincirli bir RNA virusudur. NoV, RNA polimeraz ve kapsid proteinlerinin genetik farklılığına göre beş farklı genotipe (GI, GII, GIII, GIV ve GV) ayrılmaktadır. İnsanlarda ve hayvanlarda enfeksiyon oluşturabilen NoV'lerden GI, GII ve GIV genotipleri insanlarda gastroenterit etkeni olarak karşımıza çıkarken, GIII ineklerde, GV farelerde saptanmıştır. İnsanlarda NoV gastroenteriti kuluçka süresi 12-48 saat olup, hastalık son 12-60 saat içerisinde oluşan kusma, ishal veya her ikisinin birlikte görülmesiyle karakterizedir (1,9).

Adenovirüs (HAdV), çift iplikli, zarfsız, ikozahedral kapsitli, DNA'lı bir virüstür. Adenovirus subgrup F serotip 40-41; sıklıkla 2 yaş altı çocuklarda akut gastroenterit nedeni olarak Rotavirüs'ten sonra gelmektedir. Adenovirüs F40/F41'den başka, subgrup A'da adenovirüs tip 12, 18, 31'in de akut gastroenterit ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Rotavirüs'e göre hafif seyirli ancak uzun süreli bir gastroenterit tablosuna yol açar. Adenovirüs gastroenteriti mevsimsel patern göstermemekte ve bazen enfeksiyona solunum sistemine ait klinik belirtiler de izlenebilmektedir (1,4).

Astrovirüs (AstV); tek sarmallı, pozitif anlamlı, zarfsız RNA virüsüdür. İlk olarak 1975'te İngiltere'de bir doğum servisinde ishal ve kusma salgınıyla bağlantılı olarak Appleton ve Higgins tarafından tespit edilmişlerdir. İnsan astrovirüsleri (HAstV'ler) tüm dünyada rastlanabilen endemik patojenlerdir ancak, okullar, geriatric bakım üniteleri ve hastanelerde; özellikle de çocuk servislerinde ve çocuk bakım merkezlerinde HAstV gastroenteriti salgınları bildirilmiştir. Gastroenteritinden en sık etkilenen grup 2 yaşın altındaki çocuklardır. Bugüne kadar HAstV'nin sekiz serotipi tanımlanmış olup, en yaygın olarak HAstV-1 tespit edilmiştir. Etkenin bulaşma şekli genellikle insandan insana fekal-oral yolla olmaktadır (10,11).

Sapovirüs (SaV), ilk olarak 1977'de Japonya'nın Sapporo kentindeki bir yetimhanede bir gastroenterit salgınında keşfedilmiştir. Sapovirus; Caliciviridae ailesinde, RNA'lı, zarfsız, tek sarmallı pozitif anlamlı bir virustür. Sapporo benzeri Calicivirüslerin nükleotit dizilimi, kapsid yapısı ve sentezledikleri viral partiküller, diğer Caliciviridae'den genetik ve antijenik farklılıklar gösterdiği için Sapovirüs ayrı bir cins olarak kabul edilmiştir. İnsanlarda ve hayvanlarda akut gastroenterit etkeni olarak tanımlanmasına rağmen hayvan sapovirüslerinin insanlara bulaştığı bildirilmemiştir, bu da konak kısıtlamasını düşündürmektedir. Virüsün doğal konakçıları insanlar ve domuzlar olup, fekal-oral yolla bulaş söz konusudur. İnsanlarda patojen olan GI, GII, GIV ve GV genogrupları ile birlikte toplam 19 sapovirüs genogrubu (GI.1-7; GII.1-8; GIV.1; ve GV.1-2) tanımlanmıştır (12,13).

AGE tablolarında özellikle, A grubu Rotavirüsler, İnsan Adenovirüsleri, Astrovirüsler ve de Norovirüs ve Sapovirüs gibi

insan calicivirüsleri (HucV), gastroenteritlere sebep olan diğer patojenlere göre daha sık karşımıza çıkmaktadırlar (10). Bu verilerden yola çıkarak çalışmamızda, Nisan 2017- Ekim 2022 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na akut gastroenterit (AGE) kliniğine neden olabilecek patojenlerin tanımlanması istemiyle gönderilmiş gaita örneklerinde saptanan viral etkenlere ait sonuçlar geriye dönük (retrospektif) olarak değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Grubu:

Çalışma grubunu, Nisan 2017 ile Ekim 2022 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'ne bulantı, kusma, ishal vb. şikayetlerle başvuran, akut gastroenterit şikayeti olan ve akut gastroenterite (AGE) neden olabilecek viral patojenlerin tespiti için dışkı örneği vermeyi kabul eden 18-65 yaş arası bireyler oluşturmuştur.

Bu retrospektif çalışma Biruni Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Tarih: Şubat 2023, Protokol No: 2015-KAEK-75-23-12) ve Helsinki Bildirgesi gerekliliklerine uygun olarak yapılmıştır. Çalışmanın retrospektif doğası nedeniyle bilgilendirilmiş onamdan feragat edilmiştir.

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 2017-2022 yılları arasında, akut gastroenterit (AGE) kliniğine neden olabilecek patojenlerin tanımlanması istemiyle gönderilmiş 354 dışkı örneğinin laboratuvarımızda mevcut multipleks sendromik gastrointestinal panelinde (QIAstat-Dx® Gastrointestinal Panel, Qiagen, Germany)

elde edilen moleküler sonuçlarda, viral etkenlerin (İnsan Adenovirüsü F40/F41, Norovirüs GI, Norovirüs GII, Rotavirüs A, Astrovirüs ve Sapovirüs) dağılımları geriye dönük değerlendirilmiştir. (Tablo-1). Olası AGE etkeni saptanacak örneklerin çalışılması için gerekli biyogüvenlik düzeyi II laboratuvar şartlarında araştırma gerçekleştirilmiş olup, araştırmacılar çalışma kapsamı hakkında bilgilendirilmişlerdir.

Nükleik Asit İzolasyonu ve Real-Time PCR:

QIAstat-Dx® Gastrointestinal Panel, gastrointestinal enfeksiyondan şüphelenilen hastalardan alınan dışkı örneklerini viral, parazitik veya bakteriyel nükleik asitler açısından analiz etmek için tasarlanan kalitatif multipleks Real Time PCR prensibinde bir testtir. QIAstat-Dx Gastrointestinal Panel ile çalışmamızda analiz ettiğimiz Norovirüs'ün 2 alt türü ile birlikte 6 viral etken dışında 18 ayrı tür patojen (bakteriler ve parazitler olarak) saptanabilmekte ve ayırt edilebilmektedir (14).

Tablo 1. QIAstat-Dx Gastrointestinal Panel tarafından saptanan viral patojenler





Patojen	Sınıflandırma (genom tipi)
İnsan Adenovirüsü F40/F41	Adenovirüs (DNA)
Norovirüs GI	Kalisivirüs (RNA)
Norovirüs GII	Kalisivirüs (RNA)
Rotavirüs A	Reovirüs (RNA)
Astrovirüs	Astrovirüs (RNA)
Sapovirüs GI, GII, GIV, GV	Kalisivirüs (RNA)

Gastrointestinal panelde kullanılan kartuş sistemi, gastrointestinal patojenlerin saptanması için tam otomatik moleküler testin yapılmasını sağlayan, plastik yapıda tek kullanımlık araçlar şeklindedir. Panel kartuşunda bulunan PCR için gerekli tüm reaktifler QIAstat-Dx Analyzer 1.0 cihazının analitik modülünde pnömatik bir sistem kullanılarak çalışmaktadır.

Analize alınacak gaita örneği öncelikle bir Cary-Blair taşıma besiyerine aktararak homojen bir süspansiyon haline getirilmiştir. Bu aşamada dikkat edilecek nokta, Cary-Blair taşıma besiyeri ml'si başına optimum konsantrasyon sağlamak için 25-100 mg arasında dışkı örneği konulmasıdır. PCR için ideal örnek süspansiyonun hazır-

lanması adına kullanılacak maksimum dışkı konsantrasyonu 250 mg 'ı aşmamalıdır. Cary-Blair taşıma besiyerinde süspansiyon haline getirilen dışkı örneğinden 200 µl alınarak QIAstat-Dx Gastrointestinal Panel Cartridge içine aktarılmıştır. Örnek barkodu ve QIAstat-Dx Gastrointestinal Panel kartuş barkodu kontrol edilip kayıt yapılmış ve QIAstat-Dx Analyzer 1.0 cihazında analiz başlatılarak dışkı örneklerindeki nükleik asitlerin ekstraksiyonu ve amplifikasyonu yapılmıştır. Cihazın sonuç ekranında, amplifikasyon eğrileri ve internal kontrol eğrileri görüntülenerek testlerin sonuçlarının değerlendirilmesi ile örneklerin raporlanması tamamlanmıştır. (Tablo-2 ve Tablo-3).

Tablo 2. Test sonuçlarının açıklamaları

Sonuç	Sonuç	Açıklama
Positive (Pozitif)	 pos	En az bir patojen pozitifdir
Negative (Negatif)	 neg	Analit saptanmamıştır
Failed (Başarısız)	 fail	Bir hata olduğu veya test kullanıcı tarafından iptal edildiği için test başarısız olmuştur
Successful (Başarılı)	 suc	Test pozitif veya negatiftir ancak kullanıcının test sonuçlarını görüntülemek için erişim hakkı yoktur

Tablo 3. Dahili Kontrol sonuçlarının yorumlaması

Kontrol sonucu	Açıklama	Eylem
Passed (Başarılı)	Dahili Kontrol başarıyla amplifiye edilmiştir	Çalışma başarıyla tamamlanmıştır. Tüm sonuçlar onaylanmıştır ve raporlanabilir. Saptanan patojenler "positive" (pozitif) olarak, saptanmayan patojenler ise "negative" (negatif) olarak rapor edilir.
Failed (Başarısız)	Dahili Kontrol başarısız olmuştur	Pozitif olarak saptanan patojenler rapor edilir; ancak tüm negatif sonuçlar (test edilen ancak saptanmayan patojenler) geçersizdir. Yeni bir QIAstat-Dx Gastrointestinal Panel Cartridge kullanarak testi tekrarlayın.

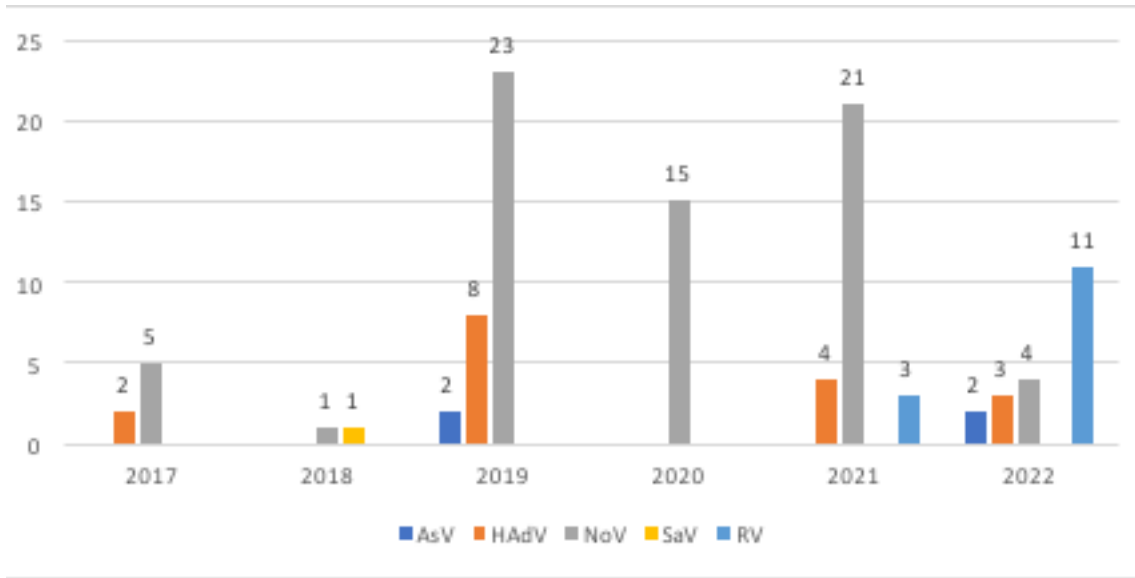
BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen örneklerden alınan sonuçlara göre, 2017 yılına ait verilerde; gelen 23 gaita örneğinin 7'sinde viral etken saptanmış olup geri kalan 16 gaitada viral etken saptanmamıştır. Pozitif örneklerden 2 tanesinde Adenovirüs, 5 tanesinde ise Norovirüs rapor edilmiştir. 2018 yılına ait verilerde; 21 gaita örneğinin 2'sinde viral patojen saptanmış olup, bunlardan 1'i Norovirüs, 1'i de Sapovirüs olarak rapor edilmiştir. Çalışılan 19 gaita örneğinde ise viral etken saptanmamıştır. 2019 yılı verilerine göre çalışmaya alınan 106 gaita örneğinin 33 tanesi pozitif, 73 tanesi de viral etken açısından negatif bulunmuştur. Pozitif saptanan gaitaların; 2'si Astrovirüs, 8'i Adenovirüs, 23'ü Norovirüs şeklinde rapor

edilmiştir. 2020 yılında laboratuvara gelen AGE şüpheli 27 gaita örneğinin 15'inde Norovirüs pozitif bulunurken, 12 örnek ise negatif olarak rapor edilmiştir. 2021 yılına ait verilerde; çalışılan 122 gaita örneğinin 28 tanesinde viral etken saptanırken, 94 tanesi de viral etken negatif olarak sonuçlandırılmıştır. Pozitif bulunan 28 gaitanın 4'ü Adenovirüs, 21'i Norovirüs ve 3'ü Rotavirüs pozitif olarak raporlanmıştır. 2022 yılındaki verilerde ise; AGE şüphesiyle gelen toplam 55 gaita örneğinin 20 tanesinde viral etken pozitifliği bildirilmişken, 35 örnekte viral etken saptanmamıştır. Pozitif bulunan örneklerden 2'sinde Astrovirüs, 3'ünde Adenovirüs, 4'ünde Norovirüs ve 11 tanesinde de Rotavirüs saptanmıştır. (Tablo-4) (Şekil-1).

Tablo 4. Yıllara Göre Viral Etkenlerin Dağılımı

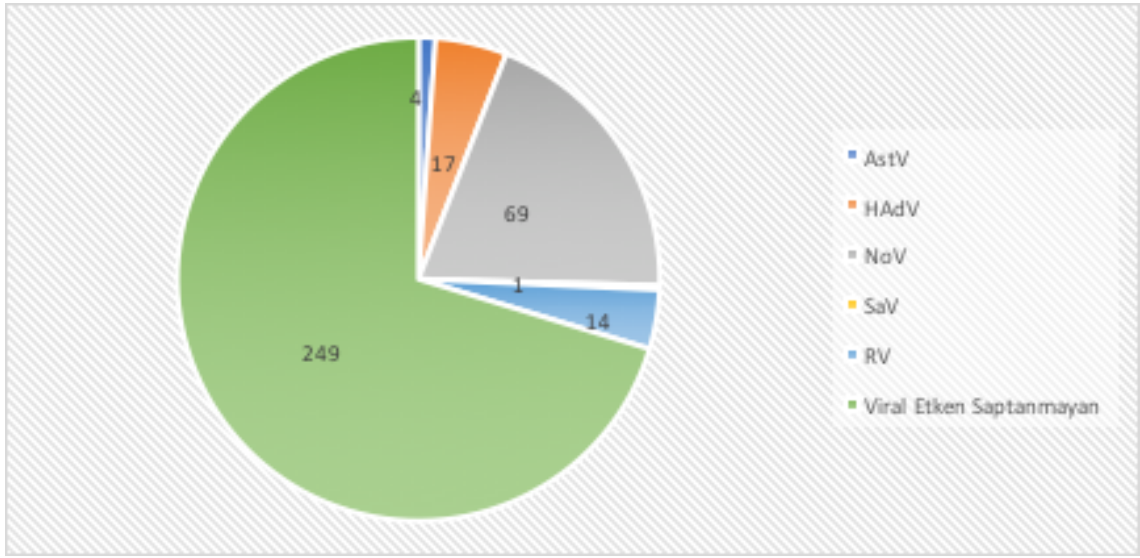
Yıl	AstV	HAdV	NoV	SaV	RV	Viral Etken Saptanan Örnek Sayısı
2017	-	2	5	-	-	7
2018	-	-	1	1	-	2
2019	2	8	23	-	-	33
2020	-	-	15	-	-	15
2021	-	4	21	-	3	28
2022	2	3	4	-	11	20
Toplam	4	17	69	1	14	105



Şekil-1: Yıllara Göre Viral Etkenlerin Dağılım Grafiği

Toplamda 2017-2022 arasında AGE şüphesiyle gelen 354 gaita örneğinin 105 tanesi viral etken yönünden pozitif bulunmuşken, 249 tanesinde ise viral patojen saptanmamıştır. Pozitif bulunan 105 örnekteki dağı-

lım ise; 4 AstV, 17 HadV, 69 NoV, 1 SaV ve 14 RV olarak bulunmuş ve Şekil-2 'de gösterilmiştir.



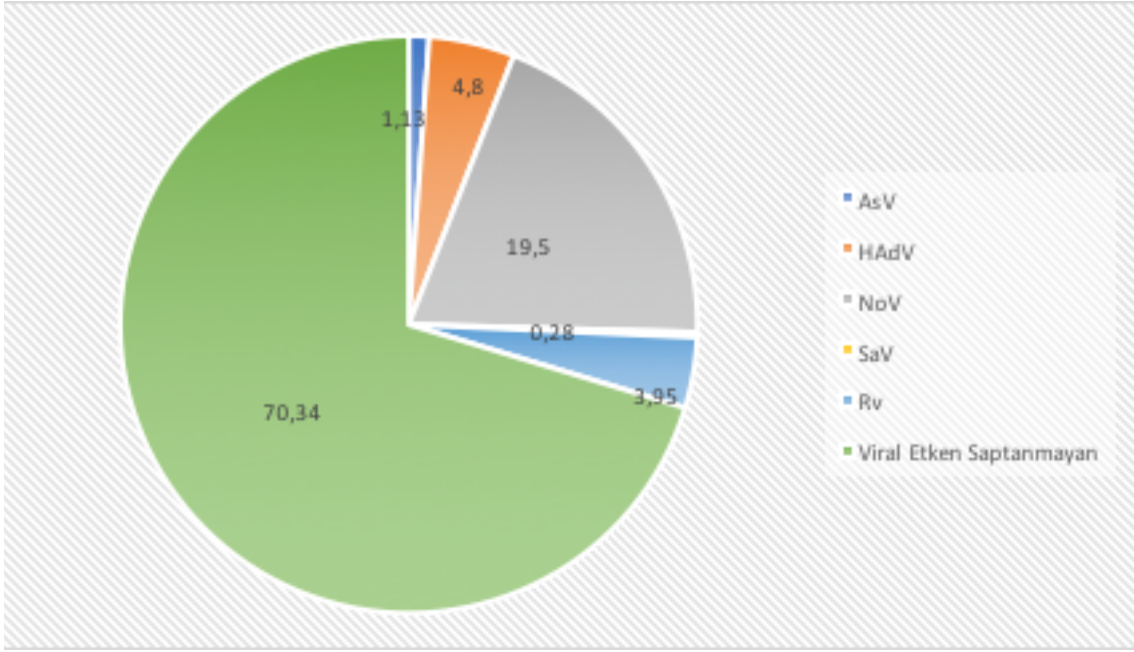
Şekil -2: Çalışılan gaita örneklerinde viral etkenlerin dağılımı

Yıllara göre çalışılan 354 gaita örneklerindeki pozitiflik yüzdeleri ise; 2017’de %30,4, 2018’de %9,52, 2019’da %31,1, 2020’de %55,5, 2021’de %22,95 ve 2022’de %36,36 olarak bulunmuştur. Tüm yılların dağılımı göz önüne alındığında 354 örneğin %29,66’sında viral etken saptanmıştır. (Tablo-5).

Tablo 5. Yıllara Göre Viral Etken Pozitiflik Yüzdesi

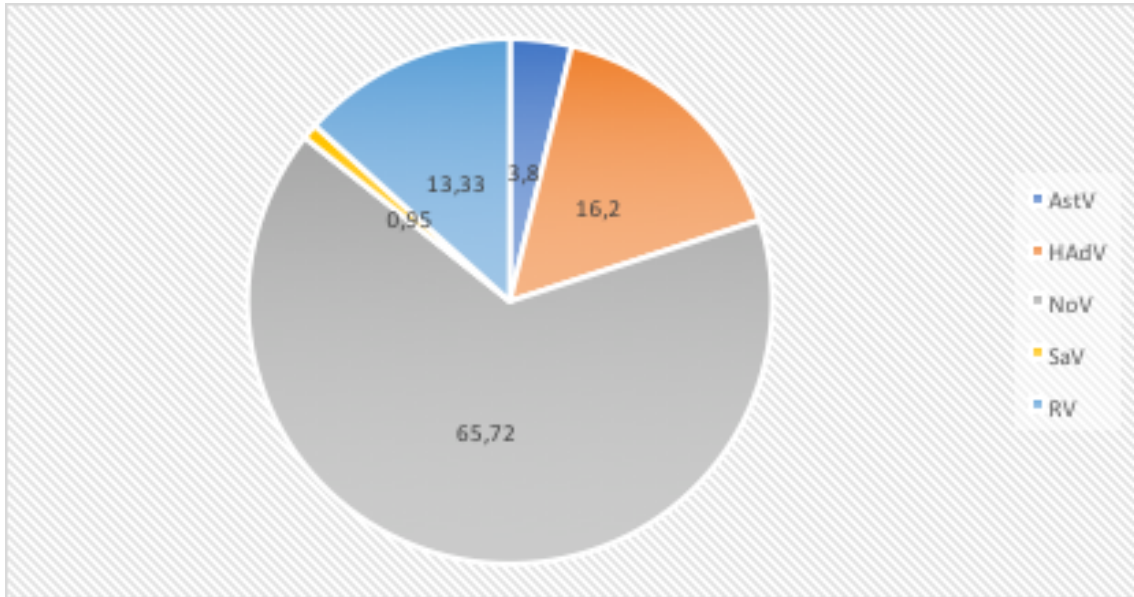
Yıl	Viral Etken Pozitif Örnekler	Viral Etken Negatif Örnekler	Gelen Örnek Sayısı	Viral Pozitiflik Yüzdesi (%)
2017	7	16	23	30,4
2018	2	19	21	9,52
2019	33	73	106	31,1
2020	15	12	27	55,5
2021	28	94	122	22,95
2022	20	35	55	36,36
Toplam	105	249	354	29,66

Çalışmaya alınan toplam örnek sayısı göz önüne alındığında 354 örnekteki yüzde olarak dağılımlar; Astrovirüs %1,13, Adenovirüs %4,80, Norovirüs %19,50, Sapovirüs %0,28 ve Rotavirüs %3,95 olarak hesaplanmıştır. (Şekil 3).



Şekil 3: Gaita örneklerinde viral etkenlerin yüzdeleri dağılımı

Viral gastroenterit etkeni saptanan pozitif 105 gaita örneğinde viral etkenlere göre dağılım yüzdeleri de Şekil-4'te sunulmuştur.



Şekil-4: Pozitif örneklerde viral etkenlerin dağılım yüzdesi

TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü, akut gastroenteritlerin dünya çapında küçük çocuklar arasında ikinci önde gelen ölüm nedeni olarak sıralamaktadır. Bu ölümler, ishale bağlı dehidrasyon ve yetersiz beslenmeyi hafifletmek için karşı önlemlerin yetersizliği veya bulunmaması nedeniyle büyük ölçüde dünyanın kaynakları sınırlı gelişmekte olan ülkelerinde meydana geliyor. AGE insidansı en yüksek küçük çocuklar arasında olmasına rağmen, sporadik ve salgına sebep olan AGE vakaları genellikle her yaşta insanı etkilemektedir (10).

2009-2018 yılları arasında Çin'de yapılan bir çalışmada AGE tanısı alan tüm yaş grubundaki hastaların ulusal tabanlı prospektif sürveyans çalışmasına katılan hastalarda önde gelen iki viral patojenin Norovirüs ve Rotavirüs olduğu bildirilmiş, bunu Adenovirüs ve Astrovirüs'ün izlediği belirtilmiştir (15). Bir başka çalışmada, viral gastroenterit salgınlarının genellikle Rotavirüsler, Astrovirüsler, Adenovirüsler ve insan Calicivirüsleri (Norovirüs ve Sapovirüs) ile ortaya çıktığını belirtmiştir. Bizde çalışmamızda bu veriler ışığı altında en sık rastlanan bu 5 viral etkenin dağılımlarını incelemiş bulunmaktayız. Dünyadaki gıda kaynaklı salgınların yaklaşık %28'inden Norovirüs enfeksiyonlarının sorumlu olduğu ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yapılan bir araştırmada, sebebi viral ajanlar olarak açıklanmış ishal salgınlarının %60-95'inin Norovirüs genusu ile olduğu bildirilmiştir (16).

Başka bir çalışmada da; Norovirüs'lerin, dünya çapında sporadik vakaların ve AGE salgınlarının çoğuna neden olduğu ve son yıllarda etiyojisi belirlenen Amerika Birleşik Devletleri'ndeki AGE salgınlarının

yaklaşık %60'ına Norovirüs sebep olduğu bildirilmiştir. Ayrıca; Amerika Birleşik Devletleri'nde 2009'dan 2013'e kadar uzun süreli bakım tesislerinde bildirilen AGE salgınlarının %79'unu Norovirüs'ün oluşturduğu ileri sürülmüştür (5,6,17,18).

Bizim çalışmamıza dahil ettiğimiz 354 gaita örneğinde literatürlerdeki bu çalışmalara benzer şekilde Norovirus ilk sırada yer alırken, bunu Adenovirüs ve Rotavirüs izlemiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz 5 yıllık verilerde, viral etken pozitif AGE örneklerindeki Norovirüs pozitifliği %65.72 oranında tespit edilmiştir. Bunu sırasıyla %16,2 ile Adenovirüs, %13,33 ile Rotavirüs takip etmektedir. Ayrıca, viral etken pozitif saptanan örneklerde Astrovirüs %3,8 iken Sapovirüs ise %0,95 olarak bulunmuştur.

2017-2022 yılları arasında yaptığımız bu retrospektif çalışma Covid-19 pandemisine de denk geldiğinden özellikle alınan sokağa çıkma yasağı kararları ve kişisel izolasyon önlemleri ile doğrudan kişiden kişiye temas, ve aile içi fekal-oral bulaşan Norovirüs'ün böylesi yüksek oranlarda görülmesinin sebebi olabileceğini düşünmekteyiz. Norovirüs salgınları, genelde kış mevsiminde ve toplu yaşanan ortamlarda daha sık görülmekte ve ayrıca, çevresel kontaminasyon, gıda ve su kaynaklı bulaşmanın Norovirüs'ün AGE salgınları oluşturmaya önemli ölçüde katkıda bulunduğu yayınlarda belirtilmiştir (1,19,20).

Aşılama takvimine eklenen Rotavirüs aşılarının uygulanma sıklığının artması, Rotavirüse bağlı enteritlerin azalması, bunun yerine birçok ülkede çocuklarda birinci sıraya AGE etkeni olarak Norovirüs'ün geldiğine dair veriler birçok çalışmada sunulmaktadır (21). Mevcut çalışmamızda da sunduğumuz veriler bu yönde sonuç-

lanmıştır. Türkiye’de yapılan farklı çalışmalarda Rotavirüs görülme oranı % 10-30 arasında bildirilmiştir (8). Bizim çalışmamızda da Rotavirüs pozitif saptadığımız viral etkenler içinde %13,3 ile üçüncü sırada bulunmuştur. Çalışmamızda bulduğumuz bu değer Türkiye’de saptanan değerlere paralellik göstermektedir. Elimizdeki sonuçlarla, AGE etkeni olarak Rotavirüs’ün sıklığının Norovirüs ve Adenovirüs’ün gerisinde kalmasının nedeninin de yaygınlaşan Rotavirüs aşılama politikaları sebebiyle olabileceğini düşünmekteyiz.

Adenovirüs enfeksiyonları, birçok ülkede bildirildiği üzere, ishale ilişkili çocuklarda ikinci en yaygın gastroenterit nedenidir (4). Bu çalışmada da %16,2 oranıyla Adenovirüs viral etkenler arasında ikinci sıklıkta tespit edilmiştir. Çalışmamızda Adenovirüs pozitifliğinin Rotavirüs’ten %3 lük bir farkla daha yüksek görülmesini Rotavirüs aşılamaındaki artışın sebep olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmamızdaki sonuçlara göre, pandemi dönemine denk gelen süreçte eve kapanma ve evde izolasyon ile aile içi bulaşın Norovirüs’lerdeki önemli artışın sebebi olabileceğini; maske-mesafe-hijyen kuralları ile de toplumdaki izolasyonun Adenovirüs’ün bulaş sirkülasyonunun bir nebze önüne geçerek AGE etkenleri arasında ikinci sıklıkta bulmamızı açıklayabileceğini öngörmekteyiz.

Moleküler tanı testlerinin gelişmesi ve artan kullanımıyla birlikte, çocukluk çağı ishelinin küresel yükü açısından Astrovirüs ve Sapovirüsün önemine dair artan kanıtlar bulunmaktadır. En önemlisi, Rotavirüs aşılarının tanıtıldığı ülkelerde, Sapovirüs küçük çocuklarda ishale en çok neden olan etkenler arasında gösterilmektedir. Sapovirüs ayrıca yaşlı erişkinlerde, özellikle uzun süreli bakım tesislerinde yaşayanlarda ve

bağışıklık sistemi baskılanmış durumdaki bireylerde ishelin önemli bir nedeni olarak tanımlanmıştır (12,13,15,22).

Bizim çalışmamızda da 5 yıllık viral etken profilinde Sapovirüs pozitifliği %0,95, Astrovirüs pozitifliği ise %3,8 oranında bulunmuştur. Hızlı, hassas ve spesifik yeni nesil nükleik asit testlerinin kullanıma sunulması ile, özellikle nadir görülen Astrovirüs ve Sapovirüs gibi viral etkenlerin bebekler ve küçük çocuklarda önemli ölçüde gastroenterite neden olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (23). Moleküler testlerin daha yaygın kullanılmasıyla, nadir görülen bu viral etkenlerin saptanma oranının ve literatüre katkısının artacağı kanaatindeyiz.

Nükleik asit amplifikasyon testleri (NAAT) dışkıdaki viral enterik patojenleri saptamak için konvansiyonel testlerin büyük ölçüde yerini almaktadır. Çünkü NAAT yöntemi, antibiyotik kullanımını ve prosedürlerini muhtemel azaltabilen ve çok az bir dışkı örneği gerektiren, doğru ve oldukça hassas test sonuçlarını hızlı bir şekilde sağladığı için özellikle de viral etkenlerin tanımlanması ve hastaların tedavi protokollerinin daha akılcı programlanmasında da yol göstermektedir. Enterik virüslerin NAAT tabanlı testlerle saptanması, bu virüslerin AGE’lerdeki rolünün ve kapsamının aydınlatılmasında büyük bir ilerleme olmuştur. Bununla birlikte, bu testlerden elde edilen sonuçların hastanın kliniği ile birlikte yorumlanarak hatta birden fazla etkenin aynı anda patojen olarak bulunabileceğini de göz ardı etmemek gerektiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu durumun aydınlatılması özellikle de immünsüpresif hasta gruplarında ve çocuklarda önem arz etmektedir (10,20).

SONUÇ

Akut gastroenterit (AGE), hem yüksek hem de düşük gelirli ülkelerde önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Her ne kadar 1 yaşından küçük çocuklar özellikle viral enfeksiyonlara en duyarlı popülasyon olarak karşımıza çıksa da AGE tanısı alan tüm yaş grubundaki hastalarda ishal, kusma ve ateş en sık görülen klinik semptomlardır. Nükleik asit bazlı testlerin geliştirilmesi fakat geniş bir kullanımının olmaması, virüslerin akut gastroenteritin yaygın, ancak sıklıkla saptanamayan bir nedeni olduğunu göstermiştir. Multipleks PCR panellerinin geliştirilmesi ve kullanımının yaygınlaşması, patojenlerin öncekinden daha yüksek hassasiyet ve hızla tespit edilmesini mümkün kılmaktadır. Salgın sürveyansı, antimikrobiyal yönetim ve bağışıklığı baskılanmış hastaların bakımı gibi bu testlerin günümüzde klinik olarak yararlı olabileceği belirli senaryolar ve hasta popülasyonları vardır. Özellikle gereksiz antibiyotik kullanımını önleme, hastaların hızla toplumdan izolasyonunun sağlanması, hastanede kalış süresini öngörme, nozokomiyal izolasyon önlemlerinin alınabilmesi ve hassas gruplarda tedavi ve sıvı replasmanına erken başlanabilmesi amaçlı bu multipleks sendromik panel sistemlere olan ihtiyaç her geçen gün artmaktadır.

AGE tablolarında olası viral etkenlerin hızlı ve güvenilir bir tanı yöntemi ile saptanması, özellikle bağışıklığı baskılanmış hasta gruplarında gereksiz antimikrobiyal ilaç kullanımı da önlenmiş olacaktır.

Potansiyel AGE ajanlarının hızlı ve doğru tayini; tedavi, hastaneye yatış, enfeksiyon kontrolü ve hastanın sağlığına kavuşması açısından uygun kararlar verilmesine ve

kontrol önlemlerinin daha hedefe uygun olarak uygulanmasına yardım edecektir. Ayrıca, bilinçli antimikrobiyal kullanımını ve halk sağlığı açısından gerekli önlemlerin alınmasını büyük ölçüde destekleyebilir. Bu sebeple AGE etkenlerinin özellikle de risk gruplarında hızlı tanısı için moleküler testlerin yaygınlaşması ve analizlerin birçok etkene aynı anda bakılmasına olanak sağlayacak test sistemlerinin yaygınlaşması ile hem hızlı ve doğru sonuç açısından hem de tüm gastroenterit etken profillerine ait sağlıklı verilerin toplanmasına destek olacağını düşünmekteyiz.

Ülkemizde akut gastroenteritlerde viral etkenlerin varlığını saptamak ve önemini ortaya koymak için daha geniş kapsamlı araştırmalara gereksinim duyulmaktadır. Yaptığımız bu çalışma ile hastanemize başvuran ve 18-65 yaş grubunda gelişen akut gastroenteritlerde viral etkenler arasında Norovirüs, Rotavirüs ve enterik Adenovirüs'lerin önemli bir etken olduğunu ve bu etkenler arasındaki görülme sıklıklarının gerek aşılama gerekse pandemi koşullarındaki alınan izolasyon önlemlerine göre değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca gaita örneklerinin moleküler yöntemler ile analiz edilmesi olası viral etkenlerin varlığını daha hızlı ve doğru olarak ortaya koyacak ve böylece hastalara erken müdahale ile hem dehidratasyon-malnutrisyon gelişimi hem de endikasyon dışı antimikrobiyal kullanımının önlenmesi sağlanmış olacaktır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı T.C. Biruni Üniversitesi Etik Kurulu (Tarih: Şubat 2023, Protokol No: 2015-KAEK-75-23-12).

Yazar Katkıları: Fikir - K.M.; Tasa-

rım – K.M., M.A.K.; Denetim – M.A.K.; Kaynaklar – Y.T.T.; Malzemeler – Y.T.T., O.K.N.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi – Y.T.T., S.S.Y., A.D.G.; Analiz ve/veya Yorum - Y.T.T., S.S.Y., A.D.G.; Literatür Taraması - Y.T.T., A.D.G., Ö.A.; Makaleyi Yazan – A.D.G.; Eleştirel İnceleme – Y.T.T., M.A.K.

Menfaat Beyanı: Yazarlar, rekabet eden menfaatleri olmadığını beyan ederler.

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

KAYNAKLAR

1. Özdemir M, Demircili M E, Feyzioğlu B, Yavru S. İshalli Hastalarda Akut Viral Gastroenterit Etkenlerinin Araştırılması Investigation of Acute Viral Gastroenteritis Agents in Diarrhaeic. 2013;29(3):127-130.

2. Çelik AY, Emiroğlu M, Kurtoğlu MG, İnci A, Odabaş D. Investigation of the Frequency of Viral Agents in Children with Acute Gastroenteritis in the 0-5 Years Age Group. Turkish J Pediatr Dis. 2016. doi:10.12956/tjpd.2016.213.

3. Motamedifar M, Amini E, Shirazi PT. Frequency of rotavirus and adenovirus gastroenteritis among children in Shiraz, Iran. Iran Red Crescent Med J. 2013;15(8):729-733. doi:10.5812/ircmj.4415.

4. Tekin A. Mardin'deki akut gastroenteritli çocuklarda Rotavirüs ve Enterik Adenovirüs sıklığı. J Clin Exp Invest www.clinexpinvest.org Vol. 2010;1(1):41-45. http://clinexpinvest.org/dergi-ler/1/2010_0001_0001/0113/09.pdf.

5. Lopman BA, Reacher M, Gallimore C, Adak GK, Gray JJ, Brown DWG. noroviruses in England and Wales , 1995 to 2002. BMC Public Health. 2003;4:1-4.

6. Iritani N, Seto Y, Kubo H, et al. Prevalence of Norwalk-like virus infections in cases of viral gastroenteritis among children in Osaka City, Japan. J Clin Microbiol. 2003;41(4):1756-1759. doi:10.1128/JCM.41.4.1756-1759.2003.

7. Cunliffe N, Witte D, Ngwira B. History of rotavirus research in children in Malawi: The pursuit of a killer. Malawi Med J. 2009;21(3):113-115. doi:10.4314/mmj.v21i3.45631.

8. İnci A, Kurtoğlu MG. Bir Eğitim Ve Araştırma Hastanesinde Rotavirus Gastro-Enteriti Prevalansının Araştırılması. Turkish J Infect. 2009;23(2):79-82.

9. Zheng DP, Ando T, Fankhauser RL, Beard RS, Glass RI, Monroe SS. Norovirus classification and proposed strain nomenclature. Virology. 2006;346(2):312-323. doi:10.1016/j.virol.2005.11.015.

10. Meier JL. Viral Acute Gastroenteritis in Special Populations. Gastroenterol Clin North Am. 2021;50(2):305-322. doi:10.1016/j.gtc.2021.02.003.

11. Moser LA, Schultz-Cherry S. Pathogenesis of astrovirus infection. Viral Immunol. 2005;18(1):4-10. doi:10.1089/vim.2005.18.4.

12. Becker-Dreps S, Gonzalez F, Bucardo F. Sapovirus: An emerging cause of childhood diarrhea. Curr Opin Infect Dis. 2020; 33(5):388-397. doi:10.1097/QCO.0000000000000671.

13. Becker-Dreps S, Bucardo F, Vin-

- je J. Sapovirus: an important cause of acute gastroenteritis in children. *Lancet Child Adolesc Heal.* 2019;3(11):758-759. doi:10.1016/S2352-4642(19)30270-6.Sapovirus.
14. Gmbh Q, Strasse Q. QIAstat-Dx ® Gastrointestinal Panel Kullanım Talimatları (El Kitabı). 2020.
15. Wang LP, Zhou SX, Wang X, et al. Etiological, epidemiological, and clinical features of acute diarrhea in China. *Nat Commun.* 2021;12(1):1-12. doi:10.1038/s41467-021-22551-z.
16. Uyar Y, Carhan A, Ozkaya E, Ertek M. Evaluation of laboratory diagnosis of the first norovirus outbreak in Turkey in 2008. *Mikrobiyol Bul.* 2008;42(4):607-615. ISBN:0374-9096 (Print)n0374-9096 (Linking).
17. Ahmed SM, Hall AJ, Robinson AE, et al. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(8):725-730. doi:10.1016/S1473-3099(14)70767-4.
18. Ospino DU, Young G, Navarro OA. Viral gastroenteritis and diversity of Rotavirus strains in Colombian children: a systematic review. *J Infect Dev Ctries.* 2008;2(2):99-105. doi:10.3855/T2.2.99.
19. Hall AJ, Wiksw M, Manikonda K, Roberts VA, Yoder JS, Hannah Gould L. Acute gastroenteritis surveillance through the national outbreak reporting system, United States. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(8):1305-1309. doi:10.3201/eid1908.130482.
20. Wiksw M. Outbreaks of acute gastroenteritis transmitted by person-to-person contact-United States, 2009-2010. *Am J Public Health.* 2014;104(11):e13-e14. doi:10.2105/AJPH.2014.10411e13.
21. Meqdam MM, Thwiny IR. Prevalence of group a rotavirus, enteric adenovirus, norovirus and astrovirus infections among children with acute gastroenteritis in Al-Qassim, Saudi Arabia. *Pakistan J Med Sci.* 2007;23(4):551-555.
22. Cho SR, Chae SJ, Jung S, et al. Trends in acute viral gastroenteritis among children aged ≤ 5 years through the national surveillance system in South Korea, 2013–2019. *J Med Virol.* 2021;93(8):4875-4882. doi:10.1002/jmv.26685.
23. Fischer TK, Rasmussen LD, Fonager J. Taking gastro-surveillance into the 21st century. *J Clin Virol.* 2019;117(March):43-48. doi:10.1016/j.jcv.2019.05.013.