

Adana İlinde Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirüs Prevalansı ve Genotip Dağılımı

Rotavirus Prevalence and Genotype Distribution in Children with Acute Gastroenteritis in Adana Province

Özlem Özgür GÜNDEŞLİOĞLU¹, Emine KOCABAŞ¹, Zeliha HAYTOĞLU², Gülperi TİMURTAŞ DAYAR³, Merve KILIÇ ÇİL¹, Rıza DURMAZ⁴

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Adana.

¹ Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Infectious Disease, Adana, Turkey.

² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana.

² Cukurova University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Adana, Turkey.

³ Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Antalya.

³ Antalya Training and Research Hospital, Antalya, Turkey.

⁴ Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

⁴ Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Ankara, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 30.01.2018 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 05.03.2018

ÖZ

Rotavirüs beş yaş altı çocuklarda görülen gastroenteritlerin en sık ve gelişmekte olan ülkelerde mortalite ve morbiditenin en yaygın nedenidir. Bu çalışmada rotavirüs aşısının ulusal aşılama programına dahil edilmesinden önce, Adana ilinde beş yaş altı, akut gastroenteritli çocuklardan elde edilen rotavirüs izolatlarının genotip dağılımının incelenmesi amaçlanmıştır. Aralık 2012-Kasım 2016 tarihleri arasında çalışmaya dahil edilen çocuklardan alınan dışkı örneklerinde immünokromatografik hızlı test ile rotavirüs antijeni araştırılmıştır. Antijen pozitif örneklerde rotavirüs G ve P genotip analizi için hemi-nested tip spesifik multipleks reverse transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) uygulanmıştır. Rotavirüs antijeni pozitif olan 107(%53.3)'si erkek, 94(%46.8)'ü kız 201 hastanın dışkı örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışmada rotavirüs gastroenteriti en sık 12-23 ay arasındaki hastalarda saptanmıştır. Rotavirüs gastroenteritlerin %45'i iki yaş altı çocuklarda görülmüştür. Rotavirüs gastroenteriti eylül-nisan ayları arasında daha sık görülmekle birlikte en sık görülme oranı ocak ayında tespit edilmiştir. Rotavirüs antijen testi pozitif 201 dışkı örneğinden 167'sinde PCR sonucu pozitif olarak bulunmuştur. Rotavirüsün en sık görülen beş G genotipi (G1, G2, G3, G4 ve G9) ve iki P genotipi (P4 ve P8) sırasıyla izolatların

İletişim (Correspondence): Dr. Öğr. Üyesi Özlem Özgür Gündeslioglu, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Adana, Türkiye.
Tel (Phone): +90 505 567 7801, E-posta (E-mail): ozlemozgur1978@yahoo.com

%91.6'sında ve %96.4'ünde saptanmıştır. G1P8 en yüksek saptanan G-P kombinasyonu olup, izolatların %29.9'unu oluşturmuş ve bunu %21 oranı ile G9P8 izolatları izlemiştir. Çalışmamızda en sık saptadığımız beş G-P kombinasyonu (G1P8, G9P8, G3P8, G2P4ve G2P8) tüm izolatların %78'ini oluşturmuştur. Çalışma sürecinde, rotavirüs genotiplerinin prevalansında belirgin değişim olduğu görülmüştür. G9P8 prevalansının %40'tan %8.1'e düştüğü ve G1P8 prevalansının %21.3'ten %48.6'ya yükseldiği saptanmıştır. İlk iki yılda görülmeyen G3P8 izolatları 2015 ve 2016 yıllarında sırasıyla %18.7 ve %13.5 oranlarında saptanmıştır. Rotavirüs genotipi ile hastalığın görülme yaşı, cinsiyet ve dehidratasyon gelişme riski arasında ilişki saptanmamıştır. Bu çalışma ile G1P8 ve G9P8 genotiplerinin klinik örneklerden elde edilen yaygın genotipler olduğu ortaya konulmuştur. Yıllara göre en sık görülen rotavirüs izolatlarının prevalansında önemli değişiklikler gözlenmiştir. Rotavirüs sürveyansı, dolaşımdaki rotavirüs suşlarının belirlenmesi, rotavirüs aşı etkinliğinin değerlendirilmesi ve dolaşıma girebilecek potansiyel yeni genotiplerin saptanması açısından önemlidir.

Anahtar sözcükler: Rotavirüs; genotip; çocuk; sürveyans.

ABSTRACT

Rotavirus is the most common agent of acute gastroenteritis in children under five years of age and still a major cause of mortality and morbidity mainly in developing countries. The aim of this study was to determine the circulating rotavirus genotypes in children less than five years of age with acute gastroenteritis in Adana province, before the introduction of the rotavirus vaccine into the national immunization programme. Fecal specimens were collected from children enrolled between December 2012 and November 2016 and rotavirus antigen was searched by a rapid immunochromatographic test method. The antigen positive samples were G and P genotyped by hemi-nested type-specific multiplex reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR). Rotavirus antigen positive fecal specimens from 201 patients of 107 (53.3%) boys and 94 (46.8%) girls were included in this study. Rotavirus infection was most frequently detected in patients with gastroenteritis between the ages of 12 and 23 months. It has been determined that 45% of rotavirus gastroenteritis was determined in children under two years of age. Rotavirus gastroenteritis was more frequent between September and April, but the highest incidence was detected in January. Of 201 rotavirus antigen-positive stool specimens, 167 were PCR positive. Five common G (G1, G2, G3, G4 and G9) and two common P genotypes (P[8] and P[4]) were determined as 91.6% and 96.4% of the isolates, respectively. The most prevalent G and P genotype combination was G1P8 with a frequency of 29.9%, followed by 21% G9P8. About 78% of rotavirus isolates were classified into five common G-P combination genotypes, including G1P8, G9P8, G3P8, G2P4, and G2P8. During the study period, there were significant changes in the distribution of rotavirus genotype. The prevalence of G9P8 genotype sharply decreased from 40% to 8.1% and the prevalence of G1P8 genotype increased from 21.3% to 48.6%. Although no G3P8 isolates were detected in the first two years of the study, this genotype was detected in 18.5% and 13.5% of the samples in 2015 and 2016, respectively. There were no relationship between the age onset of the disease, sex, dehydration development risk and rotavirus genotype. The results from this study indicated that the predominant circulating strains of rotavirus determined in clinical specimens were G1P8 and G9P8. Significant changes were observed in the prevalence of the most common rotavirus isolates over the years. Rotavirus surveillance is important to determine the circulating strains of rotavirus to assess vaccine effectiveness, to monitor vaccine failures, and to detect potential emerging strains.

Keywords: Rotavirus; genotype; children; surveillance.

GİRİŞ

Rotavirüs *Reoviridae* familyasının bir üyesidir. İç ve dış kapsit ile çevrelenmiş 11 segmentli çift sarmallı RNA'sı mevcuttur. İç kapsitte bulunan VP6 proteinin antijenik ve genetik özelliklerine göre rotavirüsler sekiz ana gruba (A-H) ayrılmaktadır. Dış kapsitte bulu-

nan yapısal proteinlerden VP4 ve VP7 glikoproteinleri sırasıyla virüsün P ve G genotipini belirlemektedir^{1,2}. Günümüze kadar rotavirüsün 28 G, 39 P genotipi ve 70 farklı G/P kombinasyonu saptanmıştır. İnsanlardaki enfeksiyonların %90'lık kısmını beş farklı G-P kombinasyonu (G1P8, G2P5, G3P8, G4P8, G9P8) içeren suşlar oluşturmaktadır^{1,3}.

Sağlıktaki ilerlemelere rağmen tüm dünyada beş yaş altı çocuklarda ağır dehidratasyon ve ölüme neden olan ishallerin başlıca nedeni rotavirüs gastroenteritleridir^{4,5}. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2013 raporunda, beş yaş altı çocuklarda 578.000 ishale bağlı ölüm gerçekleştiği ve bu ölümlerin %37'sini (215.000) rotavirüs gastroenteritlerinin oluşturduğunu bildirmiştir⁶. Türkiye'de ishal hala önemli bir sağlık sorunudur ve beş yaş altı çocuklarda yıllık 352.000 ishal olgusu görülmektedir. Türkiye'de çocukluk çağı ishallerinde rotavirüs %21-43.6 oranında etken olarak bildirilmiştir⁷⁻¹¹.

2006 yılından itibaren iki canlı rotavirüs aşısı, Rotarix ve Rotateq çocuklarda kullanılmak üzere ruhsat almıştır. 2009 yılında DSÖ tüm ülkelerde özellikle de ishale bağlı mortalitenin yüksek olduğu ülkelerde rotavirüs aşısının uygulanmasını ve ulusal aşılama programına dahil edilmesini önermiştir¹². Mayıs 2016 tarihi itibarıyla, 81 ülke rotavirüs aşısını ulusal aşılama programına dahil etmiştir. Yapılan çalışmalarla aşının etkin ve güvenilir olduğu bildirilmiştir^{13,14}. Ülkemizde rotavirüs aşısı ulusal aşılama programına henüz alınmamıştır. Aşılama öncesi dönemde ülkemizde rotavirüs süveyans çalışmaları, uygun sağlık politikaları ve aşılama kararı için çok önemlidir. Bu çalışmada Adana ilinde beş yaş altı çocuklarda gelişen rotavirüs enfeksiyonlarının demografik, klinik özellikleri ve enfeksiyona yol açan rotavirüs suşlarının G ve P genotiplerinin dağılımının incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Örneklerin Toplanması

Bu çalışmada, Aralık 2012-Kasım 2016 yılları arasında, üçüncü basamak araştırma hastanemize akut gastroenterit ile başvuran beş yaş altı çocuk hastalardan alınan dışkı örnekleri incelendi. Hastaneye yatırıldıktan 48 saat sonra gastroenterit gelişen çocukların dışkı örnekleri çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri çalışma izlem formlarına kaydedildi. Akut gastroenterit ile başvuran hastalarda rotavirüs araştırması için dışkı örneklerinin incelenmesi rutin bir işlem olduğu için, çalışmaya dahil edilen hastaların ebeveynlerinden örnekler toplanmadan önce sözlü onam alındı.

Antijen Saptanması

Rotavirüs antijen tespiti için dışkı örnekleri mevcut immünokromatografik test (Cer-Test, Biotec S.L. Zaragoza, İspanya) ile üretici firma önerisine uygun olarak test edildi. Antijen pozitif örnekler genotip analizi yapılana kadar -20°C'de saklandı. Tüm antijen pozitif örnekler moleküler incelemelerinin yapılması için Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Moleküler Mikrobiyoloji Araştırma Laboratuvarına soğuk zincir şartlarında gönderildi.

Nükleik Asit İzolasyonu

Fosfatla tamponlanmış tuz çözeltisi (PBS) içinde hazırlanan %10'luk (w/v) dışkı süspansiyonu vortekslenerek, 15 dakika 3000xg'de santrifüj edildi ve süpernatant alındı. RNA, EZ1 virüs Mini Kiti (Qiagen GmbH, Hilden, Almanya) kullanılarak firma önerisi doğrultusunda ekstrakte edildi.

G ve P Genotiplendirme

Tüm antijen pozitif örnekler, VP7 ve VP4 genlerini amplifiye etmek için, sırasıyla VP7-forward/VP7-reverse ve VP4-forward/VP4-reverse primerleri ile reverse-transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) uygulandı^{15,16}. Amplifikasyon karışımları ve ısı döngü cihazında kullanılan parametreler, Durmaz ve arkadaşları¹⁷ tarafından belirlenen protokole göre yapıldı. Superscript One-Step RT-PCR Seti (Invitrogen, Carlsbad, CA, ABD) kullanılarak 881 bp büyüklüğündeki parsiyel VP7 geninin amplifikasyonu gerçekleştirildi. Parsiyel VP4 gen amplifikasyonu için öncelikle rastgele hekzamer primerlerinin kullanıldığı cDNA sentez kitiyle (Thermo Scientific, Carlsbad, CA, ABD) cDNA sentezi gerçekleştirildi. Sonra cDNA, VP4-F/VP4-R primerleri kullanılarak ticari PCR master miks (Thermo Scientific, CA, ABD) ile amplifiye edildi. VP7 ve VP4 genlerinin amplikonları ile semi-nested multipleks PCR yöntemi kullanılarak G ve P genotipleri tanımlandı. G tiplendirme işlemi; PCR master miksinde (Thermo Scientific, Carlsbad, CA, ABD) VP7-R primerinin yanı sıra G1, G2, G3, G4, G8, G9, G10 ve G12 için spesifik forward primerleri kullanılarak gerçekleştirildi. P tiplendirme; VP4-F primeriyle birlikte P[4], P[6], P[8], P[9], P[10] ve P[11] için spesifik reverse primer setleri kullanılarak gerçekleştirildi. Amplifiye ürünler %2 agaroz jelde yürütüldü. G ve P genotipleri beklenen boyutlarına göre belirlendi (G1: 618bp; G2: 521bp; G3: 682bp; G4: 452bp; G8: 754bp; G9: 179bp; G10: 266bp; G12: 387bp; P[4]: 362bp; P[6]: 146bp; P[8]: 224bp; P[9]: 270bp; P[10]: 462bp ve P[11]: 191bp)¹⁷. Semined multipleks PCR ile sınıflandırılmayan nadir genotipler için ileri çalışma yapılmadı.

İstatistiksel Analiz

İstatistik analizinde SPSS 23.0 (version 23.0, SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma gerekli yerlerde ortanca ve minimum, maksimum olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

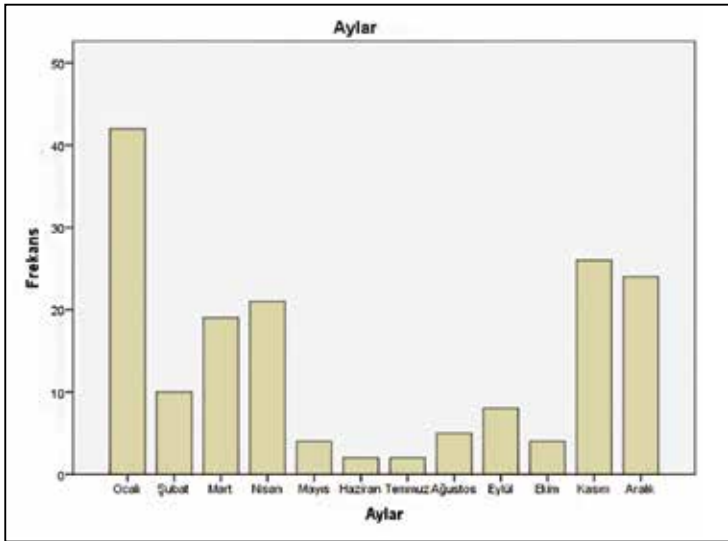
BULGULAR

Rotavirüs antijeni pozitif olan 107 (%53.3)'si erkek, 94 (%46.8)'ü kız 201 hastanın dışkı örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışma kapsamındaki hastalar 0-1 ay, 12-23 ay, 24-35 ay, 36-47 ay, 48-59 olacak şekilde yaş gruplarına ayrıldığında; rotavirüs gastroenteritinin %45'ini iki yaş altı çocukla-

Tablo 1. Çalışmaya Alınan Hastaların Demografik, Klinik Özellikleri ve Laboratuvar Özellikleri

Yaş	Ortalama (ay): 12 Aralık (ay): 0-59
Cinsiyet	
Erkek	107
Kız	94
Anne sütü alımı n (%)	67 (33.3)
Dehidratasyon varlığı n (%)	64 (31.8)
Rotavirüs PCR pozitifliği n (%)	167 (83.08)
Rotavirüs aşısı olan n (%)	6 (2.98)



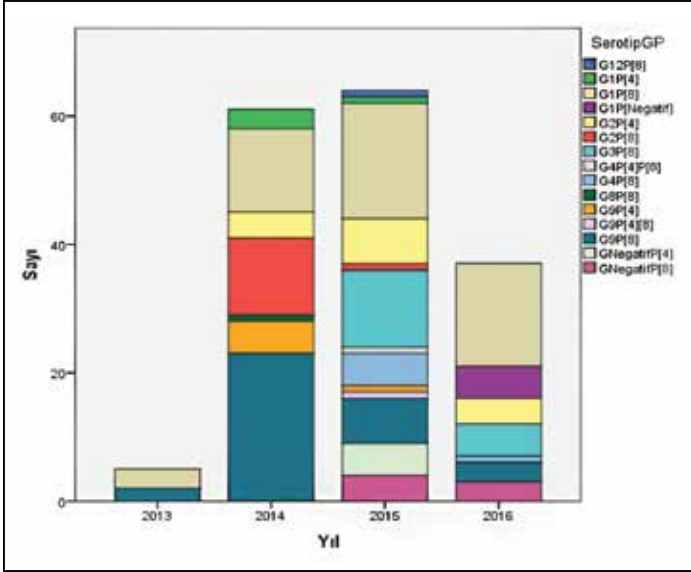
Şekil 1. Rotavirüs gastroenteriti mevsimsel dağılımı.

rın oluşturduğu saptanmıştır. Rotavirüs gastroenteritinin en sık %43.1 oranında 12-23 ay arasındaki çocuklarda olduğu ve bunu %39.5 ile 24-35 ay arasındaki çocukların izlediği belirlenmiştir. Anne sütü alan hastalar ile almayan hastalar arasında dehidratasyon görülme sıklığı açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Rotavirüs gastroenteriti eylül-nisan ayları arasında daha sık görülmekle birlikte, en yüksek oran ocak ayında (%25.1) gözlenmiştir. Rotavirüs enfeksiyonunun aylara göre görülme sıklığı Şekil 1’de gösterilmiştir. Rotavirüs antijen testi pozitif olan 201 dışkı örneğinin 167’sinde PCR sonucu pozitif bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen hastaların G ve P genotip dağılımı Tablo II’de gösterilmiştir. Rotavirüs PCR pozitifliği bulunan 167 örneğin genotip analizinde, 12 (%7.2) örnekte

Tablo II. Rotavirüs İçin PCR Pozitif Dışkı Örneklerinde G ve P Genotiplerin Dağılımı

Genotip P	Sayı	%
Negatif	5	3
P3	1	0.6
P4	32	19.2
P8	129	77.2
Genotip G		
Negatif	12	7.2
G1	60	35.9
G2	28	16.8
G3	16	9.6
G4	7	4.2
G8	1	0.6
G9	42	25.1
G12	1	0.6
Genotip G-P kombinasyonu		
G12P8	1	0.6
G1P4	4	2.4
G1P8	50	29.9
G1P(-)	5	3
G2P4	15	9
G2P8	13	7.8
G3P8	17	10.2
G4P4P8	1	0.6
G4P8	6	3.6
G8P8	1	0.6
G9P4	6	3.6
G9P4P8	1	0.6
G(-)P[4]	5	3
G(-)P[8]	7	4.2
G[9]P[8]	35	21

G, 5 (%3) örnekte ise P genotipi saptanmamıştır. Genotiplendirmesi yapılan olguların %91.6'lık kısmında beş yaygın G genotipi (G1, G2, G3, G4 ve G9), %96.4'ünde iki yaygın P genotipi (P4 ve P8) saptanmıştır. G1P8 genotipi en yaygın G-P kombinasyonu



Şekil 2. Yıllara göre rotavirüs genotip dağılımı.

olup, örneklerin %29.9'unda bulunmuştur. Bu sonucu %21 oranındaki sıklık ile G9P8 izlemiştir. Beş yaygın G-P kombinasyon genotipi (G1P8, G9P8, G3P8, G2P4 ve G2P8) izolatların %78'ini oluşturmuştur. Yıllar içinde genotiplerin dağılımında belirgin değişimler kaydedilmiştir. Yıllar içerisindeki rotavirüs genotip dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir. 2013 yılında incelemeye alınmış olan beş izolatin 3 (%60)'ü G1P8, 2 (%40)'si G9P8 olarak bulunmuştur. 2014 yılında incelenen 61 izolatin 23 (%37.7)'ü G9P8, 13 (%21.3)'ü G1P8; 2015 yılında incelenen 64 izolatin 18 (%28.1)'i G1P8, 7 (%10.9)'si G9P8; 2016 yılında incelenen 37 izolatin 18 (%48.6)'i G1P8, 3 (%8.1)'ü G9P8 olarak saptanmıştır. Çalışma süresinde ilk iki yılda görülmeyen G3P8 izolatı 2015 ve 2016 yılında sırasıyla %18.7 ve %13.5 oranında tespit edilmiştir. Yaş gruplarına göre genotip dağılımında en sık G1P8 ve G9P8 izolatları belirlenmiş ve yaş gruplarına göre rotavirüs genotip dağılımında fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Genotipler arasında yaş, cinsiyet ve dehidratasyon gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada rotavirüs gastroenteritlerinin %45'ini iki yaş altı çocuklar, bu olguların da %43.1'ini 12-23 ay arası çocuklar oluşturmaktaydı. Türkiye'de görülen rotavirüs gastroenteritlerinin %70'den fazlasını iki yaş altı çocukların oluşturduğu ve en sık 12-23 ay arasında görüldüğü bildirilmiştir^{10,18,19}. Çalışmamızda rotavirüs gastroenteriti eylül ayından itibaren artış göstermeye başlamıştır ve en sık görülme %25.1 oranı ile ocak ayında olmak üzere nisan ayına kadar daha sık olarak gözlenmiştir. Rotavirüs gastroenteritinin görülme sıklığı mevsimsel olarak değişiklik göstermektedir. Rotavirüs gastroenteriti

ılıman iklimlerde özellikle kış mevsiminde görülürken, tropikal iklimlerde yıl boyunca görülmektedir²⁰. Ülkemizde rotavirüs gastroenteriti tüm yıl boyunca görülmekle birlikte, en sık olarak eylül ve mayıs ayları arasında görüldüğü bildirilmiştir^{8,11}. Aynı coğrafik bölgede farklı zamanlarda bile rotavirüs suşları arasında değişim olmasına rağmen dünyada dolaşan rotavirüs suşlarının %85'ini beş G (G1-G4, G9) ve üç P (P8, P4 ve P6) genotipleri oluşturmaktadır²¹⁻²⁴. Türkiye'de yapılan çalışmalarda, ülkemizde G1-G4 genotiplerinin P4, P8 ile kombinasyonundan oluşan rotavirüs izolatlarının baskın olduğu bildirilmiştir^{9,13,17}. Bu çalışmada literatüre uygun olarak beş yaygın G genotipi (G1-G4 ve G9) izolatların %91.6'sını, iki yaygın P genotipinin (P8 ve P4) ise %96.4'ünü oluşturduğu saptanmıştır. G1 %35.9 ile en sık saptanan G genotipi, P8 ise %77.2 ile en sık saptanan P genotipi olmuştur.

Dünya genelinde insanlardaki enfeksiyonların %90'nını beş farklı G-P kombinasyonunu (G1P8, G2P8, G3P8, G4P8 ve G9P8) içeren suşların oluşturduğu bildirilmiştir^{1,3}. Rotavirüsün moleküler epidemiolojisinin değerlendirildiği birçok çalışmada G1P8 en sık görülen izolat olarak saptanmıştır. G1P8 suşları kuzey Amerika'da %73, Avustralya'da %82, Avrupa'da %72, Güney Amerika'da %34, Asya'da %34 oranında ve en sık görülen suş olarak bildirilmektedir²⁵. EuroRotaNet verilerine göre, 16 farklı Avrupa ülkesinde 39.786 rotavirüs izolatı değerlendirildiğinde Bulgaristan ve Yunanistan hariç diğer tüm ülkelerde G1P8 %48 oranında en sık saptanan izolat olmuştur. G1P8 Bulgaristan'da en düşük (%24) Fransa'da en yüksek (%63) sıklıkta belirlenmiştir. Yunanistan ve Bulgaristan'da G4P8, G2P4 en sık tespit edilen izolatlar olmuştur²⁶. Durmaz ve arkadaşlarının yaptıkları surveyans çalışmasında¹⁷, Türkiye'nin yedi farklı coğrafik bölgesinden 1644 izolat elde edilmiş ve örneklerin yaklaşık %83.7'sini G9P8 (%40.5), G1P8 (%21.6), G2P8 (%9.3), G2P4 (%6.5), G3P8 (%3.5) ve G4P8 (%3.4)'in oluşturduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda bu bulgulara benzer olarak, en sık (%29.9) görülen rotavirüs genotipi G1P8 olup bunu %21 sıklık ile G9P8 ve %10.2 sıklıkla G3P8 izolatı izlemiştir. Örneklerin %78'ini G1P8, G9P8, G3P8, G2P4 ve G2P8 genotiplerinin oluşturduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda rotavirüs izolatlarında yıllar arasında belirgin değişim olduğu görülmüştür. 2013 yılında G1P8 %60, G9P8 %40 oranında saptanmıştır. 2014 yılında %37.7 ile en sık görülen izolat G9P8 olarak saptanırken ve G1P8 %21.3 sıklığında gözlenmiştir. 2015 ve 2016 yıllarında G1P8 izolatının %28.1 ve %48.6 oranıyla artan sıklıkta, G9P8 izolatının ise %10.9 ve %8.1 oranlarıyla azalan sıklıkta olduğu belirlenmiştir. Çalışma süresinde ilk iki yılda görülmeyen G3P8 izolatının 2015 ve 2016 yıllarında sırasıyla %18.7, %13.5 oranlarında görüldüğü saptanmıştır. Durmaz ve arkadaşlarının yaptıkları surveyans çalışmasının devamı niteliğindeki çalışmada²⁷, bizim çalışmamızla uyumlu olarak 2014-2016 yıllarında G1P8 ve G3P8 izolatlarında artış ve G9P8, G2P4 izolatlarında azalma olduğu bildirilmiştir. Rotavirüs izolatlarının genotip dağılımındaki bu değişim, oluşan nokta mutasyonları ve hayvan izolatlarının insan izolatlarına olan etkisi sonucu yeniden ortaya çıkan genetik yapılanma nedeniyle gelişmektedir²⁸. Aynı bölgede farklı zamanlarda bile rotavirüs genotip dağılımındaki bu değişiklikler rotavirüs surveyansının yapılmasını gerekli kılmaktadır.

Rotavirüse karşı günümüzde lisanslı iki aşı mevcuttur. Monovalan rotavirüs aşısı (Rota-rix, GlaxoSmithKline, Birleşik Krallık) G1P8 serotipini içeren attenüe canlı rotavirüs aşısıdır. Korunmada homotipik antikor yanıtı kadar heterotipik antikor yanıtı oluşturmada ve sadece G1 enfeksiyonuna karşı değil G9 serotipi de dahil tüm rotavirüs serotiplerine karşı koruma sağlamaktadır. Pentavalan rotavirüs aşısı (RotaTeq, Merck, ABD) G1-G4 ve P8 serotiplerini içermektedir. Pentavalan aşı, serotipe özgül antikor yanıtı oluşturmaktadır. Aşının içerdiği 5 serotip, son 20 yılda dünya genelinde elde edilen rotavirüs izolatlarının %85'ten fazlasını kapsamaktadır^{13,29}. Bizim çalışmamızda, özellikle son yıllarda en sık saptanan serotip G1P8 olup bunu G9P8 serotipi izlemektedir. Çalışmamızdaki izolatların %67'sinde G1-G4, %78.1'inde P8 genotipi mevcuttu. Türkiye'de rotavirüs aşısı henüz çocukluk çağı aşı takvimine eklenmemiştir. Aşılama öncesi dönemde, çalışmamız yerel veriler sunmuş olsa da, Türkiye genelini yansıtan son çalışmalarla uyumlu verilere ulaşılmıştır. Ayrıca yıllar içerisindeki değişimi göstermesi de oldukça dikkat çekicidir.

Sonuç olarak, bu çalışmada Adana ilinde rotavirüs gastroenteritinin en sık 12-23 ay arası çocuklarda görüldüğü ve kış aylarında daha sık olduğu belirlenmiştir. Çalışma süresince rotavirüs gastroenteritine neden olan dolaşan izolatlar içerisinde G1P8 ve G9P8 izolatlarının baskın olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda yıllar içerisinde rotavirüs genotipleri arasında belirgin değişim olduğu ve bu nedenle rotavirüs süveyans çalışmalarının devamlılığının hem uygulanacak aşı seçiminde, hem de uygulanan aşının etkinliğini ve kapsayıcılığını izlemede önemli olduğunu bir kez daha vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

1. Desselberger U. Rotaviruses. *Virus Res* 2014; 190: 75-96.
2. Rotavirus Classification Working Group, 2015, Rotavirus Classification Working Group 7th Meeting, India, October 2015. <https://rega.kuleuven.be/cev/viralmetagénomics/virusclassification/rcwg>.
3. Gautam R, Mijatovic-Rustempasic S, Esona MD, Tam KI, Quayle O, Bowen MD. One step multiplex real-time RT-PCR assay for detecting and genotyping wild-type group A rotavirus strains and vaccine strains (Rotarix(R) and RotaTeq(R)) in stool samples. *Peer J* 2016; 4: e1560.
4. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Steele AD, Duque J, Parashar UD; WHO-coordinated global rotavirus surveillance network. 2008 estimate of worldwide rotavirus associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12(2): 136-41.
5. Liu L, Oza S, Hoğan D, et al. Global, regional and national causes of child mortality in 2000-13 with projections to inform post 2015 priorities: an up to dated systematic analysis. *Lancet* 2015; 385(9966): 430-40.
6. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Parashar UD; for the World Health Organization-Coordinated Global Rotavirus Surveillance Network. Global, Regional, and National Estimates of rotavirus mortality in children < 5 years of age, 2000-2013. *Clin Infect Dis* 2016; 62(Suppl 2): 96-105.
7. Hacimustafaoğlu M, Celebi S, Aşın M, Ozkaya G. Rotavirus epidemiology of children in Bursa, Turkey: a multi-centered hospital-based descriptive study. *Türk J Pediatr* 2011; 53(6): 604-13.
8. Tapisiz A, Karahan ZC, Ciftci EI, Dogru U. Changing patterns of rotavirus genotypes in Turkey. *Curr Microbiol* 2011; 63(6): 517-22.
9. Meral M, Bozdayi G, Ozkan S, Dalgic B, Alp G, Ahmet K. Rotavirus prevalence in children with acute gastroenteritis and the distribution of serotypes and electrophero types. *Mikrobiyol Bul* 2011; 45(1): 104-12.

10. Ceyhan M, Alhan E, Salman N, Kurugol Z, Yildirim I, Çelik U. Multicenter prospective study on the burden of rotavirus gastroenteritis in Turkey, 2005-2006: a hospital-based study. *J Infect Dis* 2009; 200(Suppl 1): 234-8.
11. Ozdemir S, Delialioğlu N, Emekdas G. Investigation of rotavirus, adenovirus and astrovirus frequencies in children with acute gastroenteritis and evaluation of epidemiological features. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44(4): 571-8.
12. World Health Organization. Rotavirus vaccines: WHO position paper-January 2013. *Wkly Epidemiol Rec* 2013; 88(5): 49-64.
13. Leshem E, Lopman B, Glass R, et al. Distribution of rotavirus strains and strain-specific effectiveness of the rotavirus vaccine after its introduction: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2014; 14(9): 847-56.
14. Payne DC, Selvarangan R, Azimi PH, et al. Long-term consistency in rotavirus vaccine protection: RV5 and RV1 vaccine effectiveness in US children, 2012-2013. *Clin Infect Dis* 2015; 61(12): 1792-9.
15. Iturriza-Gómara M, Kang G, Gray J. Rotavirus genotyping: keeping up with an evolving population of human rotaviruses. *J Clin Virol* 2004; 31(4): 259-65.
16. Simmonds MK, Armah G, Asmah R, et al. New oligonucleotide primers for P-typing of rotavirus strains: Strategies for typing previously untypeable strains. *J Clin Virol* 2008; 42(4): 368-73.
17. Durmaz R, Kalaycioglu AT, Acar S, et al. Turkish Rotavirus Surveillance Network. Prevalence of rotavirus genotypes in children younger than 5 years of age before the introduction of a universal rotavirus vaccination program: report of rotavirus surveillance in Turkey. *PLoS ONE* 2014; 9(12): e113674.
18. Black RE, Cousens S, Johnson HL, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010; 375(9730): 1969-87.
19. Kurugol Z, Geylani S, Karaca Y, et al. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in Izmir, Turkey. *Turk J Pediatr* 2003; 45(4): 290-4.
20. Cook SM, Glass RI, Le Baron CW, Ho MS. Global seasonality of rotavirus infections. *Bull WHO* 1990; 68(2): 171-7.
21. Kirkwood CD. Genetic and antigenic diversity of human rotaviruses: Potential impact on vaccination programs. *J Infect Dis* 2010; 202(Suppl): S43-8.
22. da Silva Soares L, de Fátima Dos Santos Guerra S, do Socorro Lima de Oliveira A, et al. Diversity of rotavirus strains circulating in Northern Brazil after introduction of a rotavirus vaccine: High prevalence of G3P[6] genotype. *J Med Virol* 2014; 86(6): 1065-72.
23. Oh HK, Hong SH, Ahn BY, Min HK. Phylogenetic analysis of the rotavirus genotypes originated from children, 5 years of age in 16 cities in South Korea, between 2000 and 2004. *Osong Public Health Res Perspect* 2012; 3(1): 36-42.
24. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol* 2005; 15(1): 29-56.
25. Chen SC, Tan LB, Huang LM, Chen KT. Rotavirus infection and the current status of rotavirus vaccines. *J. Formos Med Assoc* 2012; 111(4): 183-93.
26. Hungerford D, Vivancos R; EuroRotaNet network members, et al. In-seasons and out-of-season variation of rotavirus genotype distribution and age of infection across 12 European countries before the introduction of routine vaccination, 2007/08 to 2012/2013. *Euro Surveill* 2016; 21(2).
27. Durmaz R, Bakkaloglu Z, Unaldi O, et al. Prevalence and diversity of rotavirus genotypes circulating in Turkey during a 2-year sentinel surveillance period, 2014-2016. *J Med Virol* 2018; 90(2): 229-38.
28. Tcheremenskaia O, Marucci G, De Petris S, et al. Molecular epidemiology of rotavirus in Central and Southeastern Europe. *J Clin Microbiol* 2007; 45(7): 2197-204.
29. Vesicari T. Rotavirus vaccination a concise review. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18(Suppl 5): 57-63.