

# İmmünoşüpresif Tedavi Alan ve İmmünokompetan İshalli Erişkinlerde Norovirus İnfeksiyonu Sıklığının Araştırılması

*Investigation of Norovirus Infections in Immunosuppressed and Immunocompetent Adults Suffering from Diarrhea*

Şeyma Dağcı-Yaprak<sup>1</sup>, Ayşen Bayram<sup>1</sup>, Mustafa Pehlivan<sup>2</sup>, Fahriye Ekşi<sup>1</sup>, Handan Haydaroğlu-Şahin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

<sup>2</sup>Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

## Özet

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, ishali olan immünoşüprese hastalarda ve immünokompetan yetişkinlerde norovirus enfeksiyonlarının sıklığını saptamaktır.

**Yöntemler:** Ocak-Haziran 2011 tarihleri arasında Hematoloji Kliniği'nde immünoşüpresif tedavi gören 94 ishali hasta norovirus enfeksiyonu yönünden değerlendirildi. Kontrol grubu olarak ishal yakınmasıyla başvuran 94 erişkin hasta seçildi. Norovirus antijeni dışkı örneklerinde ELISA yöntemiyle araştırıldı. Hasta ve kontrol grubunda bulunanlarda lökosit sayısı, C-reaktif protein (CRP), serum kreatinin düzeyleri araştırıldı.

**Bulgular:** Norovirus enfeksiyonu immünoşüpresif tedavi alan hastaların %36.2 (34/94)'sinde, kontrol grubundakilerin ise %9.6 (9/94)'sında tespit edildi. İmmünoşüpresif tedavi alan grupta norovirus enfeksiyonu immünokompetan bireylere göre daha sık görüldü ( $p=0.001$ ). Norovirusla infekte grupta ortalama lökosit ve CRP değerleri, anlamlı oranda yüksek bulunurken, serum kreatinin değerlerinde anlamlı fark tespit edilmedi.

**Sonuçlar:** Norovirusların immünoşüprese hastalarda, immünokompetan yetişkinlere göre daha sık enfeksiyon etkeni oldukları görüldü. İmmünoşüprese hastaların buldukları servislerde olası norovirus salgınlarından korunmak için el hijyenine ve yüzey dezenfeksiyonuna azami önem verilmesi vurgulandı.

*Klimik Dergisi 2012; 25(1): 10-3.*

**Anahtar Sözcükler:** Norovirus, immünoşüpresyon, ELISA.

## Abstract

**Objective:** The aim of this study was to investigate the prevalence of norovirus infections in immunosuppressed patients and in immunocompetent adults suffering from diarrhea.

**Methods:** Between January-June 2011, 94 patients with diarrhea receiving immunosuppressive therapy at the Hematology Clinic were investigated for norovirus infection. Ninety-four patients with diarrhea were selected as the control group. The norovirus antigen was investigated in fecal samples by ELISA. White blood cell (WBC) count, C-reactive protein (CRP), and creatinine levels in patient and control groups were determined.

**Results:** A norovirus infection was detected in 36.2% (34/94) of immunosuppressed patients, and in 9.6% (9/94) of the control group. Norovirus infection was seen more frequently in immunosuppressed patients than immunocompetents ( $p=0.001$ ). Mean WBC and CRP levels were found significantly higher in patients infected with the norovirus, however, the difference in creatinine levels was statistically insignificant.

**Conclusion:** Noroviruses have been detected more frequently in immunosuppressed patients, compared to immunocompetent adults. We emphasize that, in order to prevent norovirus outbreaks, strict hand hygiene and environmental disinfection procedures should be applied in the clinical wards of immunosuppressed patients. *Klimik Dergisi 2012; 25(1): 10-3.*

**Key Words:** Norovirus, immunosuppression, ELISA.

## Giriş

Noroviruslar, daha önceleri "Norwalk-like viruslar" olarak bilinen ve kupaya benzer görüntüleri nedeniyle Caliciviridae olarak adlandırılan bir virus ailesinin üyeleridir. Bu virüsle oluşan enfeksiyon, dünya çapında

yaygın olarak görülen sporadik viral gastroenterit tablosudur. Norovirus, mide ve barsakları etkileyerek gastroenterit ya da "mide gribi" olarak adlandırılan hastalığa yol açar. Bulaşma, temelde fekal-oral yolla olmaktadır. Virüs çok bulaşıcıdır ve 100 virüs partikülü bulaşma için

*IV. Ulusal Viroloji Kongresi (23-26 Haziran 2011, İstanbul)'nde bildirilmiştir.*

*Presented at the IV<sup>th</sup> National Congress of Virology (23-26 June 2011, İstanbul).*

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:**

Ayşen Bayram, Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep, Türkiye

Tel./Phone: +90 342 360 60 60 Faks/Fax: +90 342 360 16 17 E-posta/E-mail: aysenbayram@hotmail.com

(Geliş / Received: 9 Aralık / December 2011; Kabul / Accepted: 28 Ocak / January 2012)

doi:10.5152/kd.2012.04

yeterlidir. Bulaşma direkt olarak kişiden kişiye ve kontamine yüzeylerle, indirekt olarak fekal kontaminasyona uğramış su ve besinlerle olmaktadır. Norovirus aynı zamanda kontamine yüzeyler aracılığıyla da yayılmakta, sağlıklı bireylere kolaylıkla bulaşabilmektedir (1,2).

Virusun inkübasyon süresi genellikle 24-48 saat arasındadır. Hastaların çoğunda görülen ilk bulgu abdominal krampdır. Kusma ve ishal birlikte ya da her biri tek başına tabloya eşlik eder. Myalji, yorgunluk ve baş ağrısı da görülebilir. Olguların yaklaşık yarısında yüksek olmayan ateş görülür. Hastalık bulguları genellikle 2-3 gün sürer ve sekel bırakmadan kendiliğinden iyileşir (3). Kusma daha çok çocuk hastalarda gözlenirken, ishal yetişkin hastalarda daha sıktır. İshali dışkı örneklerinde kan ve mukus bulunmaz. Hastalarda tıbbi müdahale genellikle gerekmez, fakat altta yatan hastalığı bulunanlarda hastalık ağır seyredebilir (4).

Tanı genellikle hastanın klinik tablosuna göre yapılır. Gastroenterit salgını gibi özel durumlarda, hastalık etkeni olarak norovirusun laboratuvar tanısına gereksinim vardır. Bu gibi durumlarda ELISA yöntemi ve/veya moleküler yöntemler kullanılarak dışkıda virus aranır. Etkenin tanısı için başlıca iki test geliştirilmiştir. Bunlardan ilki, spesifik viral antijenler veya antikorları tespit eden rekombinan ELISA testi, diğeri ise viral RNA'nın tespiti için kullanılan "reverse transcriptase-polymerase chain reaction" (RT-PCR) testidir. Özellikle diğer gastroenterit etkenlerinden ayırıcı tanıda norovirus antikorlarının araştırılması oldukça önemlidir (5,6).

Bu çalışmanın amacı, ishal şikayeti olan bağışıklığı baskılanmış hastalarda ve immünokompetan yetişkinlerde norovirus enfeksiyonlarının sıklığını tespit etmek ve hastaların enfeksiyon sürecindeki laboratuvar bulgularını değerlendirmektir.

## Yöntemler

Bu çalışma, Ocak-Haziran 2011 tarihleri arasında yürütüldü. Hastanemizin Hematoloji Kliniği'nde yatarak immünoşüpresif tedavi gören ve çalışma döneminde ishal şikayeti olan 94 erişkin hasta, hasta grubu olarak seçildi. Kontrol grubu olarak, yukarıda belirtilen süre içinde İç Hastalıkları Polikliniği'ne ishal yakınmasıyla başvuran ve bilinen başka bir hastalığı olmayan 94 erişkin seçildi. Çalışmaya alınan hastaların yaş, cinsiyet, klinik tanı vb. demografik bilgilerinin yanında, ishal yakınmasına ek olarak bulunan şikayetleri, diğer sağlık problemleri ve almış oldukları tedaviler kaydedildi. Çalışmanın yürütülmesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Hastalardan toplanan dışkı örnekleri ağız kapaklı, fiksatif içermeyen kaplara alınarak çalışma yapılana dek -20°C'de saklandı. Dışkı örneklerinde norovirus antijeni ticari olarak satılan üçüncü jenerasyon ELISA kiti (RIDASCREEN, R-Biopharm, Darmstadt, Almanya) ile araştırıldı. Sandviç enzim immünoessey yönteminin kullanıldığı bu kitte mikro-kuyucukların yüzeyi monoklonal antikorlarla kaplı olup, dışkıdaki antijeni yakalama özelliğine sahipti. Norovirus GI ve GII genotiplerine ait antijenleri saptayabilen ELISA testi üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı. Örneklerin absorbans değerleri 450 nm'de ölçüldü. Negatif kontrolün ölçülen optik dansite (OD) değerinin üzerine 0.150 eklenerek "cut-off" değeri belirlendi. Örneklerden elde edilen sonuçlar "cut off" değeriyle karşılaştırılarak pozitif ya da negatif olarak rapor edildi.

Norovirus enfeksiyonlarının immünoşüpresif tedavi alan hastalarda CRP, potasyum ve kreatinin düzeylerinde değişikliklere sebep olduğu önceki bir çalışmada bildirildiğinden (7), ça-

lışmada hasta ve kontrol grubunda bulunanlardan kan örnekleri toplanarak lökosit, CRP ve kreatinin düzeyleri araştırıldı.

İstatistiksel değerlendirmede, grup karşılaştırmalarında normal dağılan değişkenler için Student t testi, normal dağılmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler  $\chi^2$  analiziyle test edildi. Tanımlayıcı istatistik olarak ortalama±standard sapma değerleri, yüzde ve frekanslar verildi. Analizler "SPSS for Windows 15" paket programında yapıldı ve  $p \leq 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Hasta grubunu oluşturan immünoşüpresif tedavi gören 94 hastadan 46 (%48.9)'sı erkek, 48 (%51.1)'i kadındı. Kontrol grubu olarak seçilen ve ishal yakınması dışında bilinen başka bir hastalığı olmayan 94 hastadan 37 (%39.4)'si erkek, 57 (%60.6)'si kadındı. Gruplar arasındaki cinsiyet dağılımına bakıldığında hasta grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmedi ( $p=0.186$ ).

Çalışmada yer alan hastaların yaş aralığı 18-84 (ortalama  $41.32 \pm 17.65$ ), kontrol grubunda bulunanların yaş aralığı 18-78 (ortalama  $37.17 \pm 15.06$ ) idi. Her iki grup arasındaki yaş dağılımında istatistiksel açıdan önemli fark görülmedi ( $p=0.085$ ).

Çalışmamızda, hasta grubunda dışkıda norovirus antijeni 94 hastadan 34 (%36.2)'ünde pozitif, 60 (%63.8)'inde ise negatif olarak bulundu. Kontrol grubundaki 94 hastadan 9 (%9.6)'unda dışkıda norovirus antijeni pozitif, 85 (%90.4)'inde negatif olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, norovirus antijeninin hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık tespit edildiği görüldü ( $p=0.001$ ) (Tablo 1).

Çalışmamızda hasta grubunda bulunan ve immünoşüpresif tedavi alan hastalardan 22 (%23.4)'sine akut myeloid lösemi (AML), 20 (%21.3)'sine anemi, 11 (%11.7)'ine idiyopatik trombositopenik purpura (ITP), 9 (%9.6)'una multipl myelom (MM), 8 (%8.5)'ine akut lenfoid lösemi (ALL), 6 (%6.4)'sına non-Hodgkin lenfoma (NHL), 5 (%5.3)'ine Hodgkin lenfoması (HL), 2 (%2.1)'sine aplastik anemi (AA), 2 (%2.1)'sine lenfoma, 2 (%2.1)'sine pansitopeni, 1 (%1.1)'ine tüylü hücreli lösemi (HCL), 1 (%1.1)'ine kronik myeloid lösemi (KML), 1 (%1.1)'ine myelodisplastik sendrom (MDS), 1 (%1.1)'ine "mantle" hücreli lenfoma (MCL), 1 (%1.1)'ine von Willebrand hastalığı (vWD), 1 (%1.1)'ine AML ve allojenik kemik iliği transplantasyonu (AML+AKİT), 1 (%1.1)'ine ITP ve akut lenfoid lösemi (ITP+ALL) tanısı konulmuştu.

Hasta grubunda ve kontrol grubunda bulunanların tamamında ishal şikayeti vardı. Çalışmaya alınan 94 hastadan 4 (%4.3)'ünde ishalle birlikte kusma görülürken, kontrol grubunda böyle bir bulguya rastlanmadı. Gruplar arasındaki

**Tablo 1. İmmünoşüprese ve İmmünokompetan Hasta Gruplarında Norovirus Antijeninin Dağılımı**

| Gruplar        | Norovirus Antijeni |                  | Toplam |
|----------------|--------------------|------------------|--------|
|                | Pozitif Sayı       | Negatif Sayı (%) |        |
| İmmünoşüprese  | 34 (36.2)          | 60 (63.8)        | 94     |
| İmmünokompetan | 9 (9.6)            | 85 (90.4)        | 94     |
| Toplam         | 43 (22.9)          | 145 (77.1)       | 188    |

$p=0.001$

kusma sıklığına bakıldığında, hastayla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü ( $p=0.018$ ). Çalışma grubundaki hastaların 22 (%23.4)'sinde ve kontrol grubundaki yetişkinlerin 24 (%25.5)'ünde ishalle birlikte karın ağrısı şikayeti bulunduğu saptandı. Hasta ve kontrol grupları arasında karın ağrısı şikayetinin sıklığı açısından anlamlı bir fark görülmedi ( $p=0.734$ ) (Tablo 2).

Çalışma grubundaki 94 hastadan 3 (%3.2)'ünde tip 2 diabetes mellitus, 1 (%1.1)'inde göz tansiyonu, 1 (%1.1)'inde hepatit C infeksiyonu, 1 (%1.1) hastada psikiyatrik tedavi öyküsü vardı.

Norovirusla infekte grupta ortalama lökosit değeri  $8.32 \pm 11.59 \times 10^3/\mu\text{l}$ , norovirusla infekte olmayan grupta  $7.51 \pm 2.79 \times 10^3/\mu\text{l}$  bulundu. Lökosit değerlerinin norovirusla infekte olan grupta anlamlı ölçüde yüksek olduğu görüldü ( $p=0.003$ ) (Tablo 3).

Norovirusla infekte grupta ortalama CRP değeri  $14.65 \pm 33.81$  mg/lt, norovirusla infekte olmayan grupta  $9.94 \pm 20.02$  mg/lt bulundu. CRP değerlerinin norovirusla infekte grupta anlamlı ölçüde yüksek olduğu görüldü ( $p=0.027$ ) (Tablo 3).

Serum kreatinin değerleri bakımından iki grup karşılaştırıldığında, norovirusla infekte grupta ortalama kreatinin değeri  $0.80 \pm 0.40$  mg/dl, norovirusla infekte olmayan grupta  $0.79 \pm 0.21$  mg/dl olarak saptandı. Kreatinin değerleri bakımından iki grup karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü ( $p=0.237$ ) (Tablo 3).

## İrdeleme

Gastroenterit salgınları sırasında etkenin belirlenmesi tedavinin planlanması açısından büyük önem taşımaktadır. Norovirusların tanısında hücre kültürü ve deney hayvanı modeli geliştirilemediğinden, etkenin tanımlanması için alternatif yöntemler kullanılmıştır (8,9). Bu amaçla en çok elektron mikroskopu, RT-PCR ve ELISA yöntemlerinden yararlanılmıştır (9,10).

Çalışmamızda norovirus tanısında dışkı örneklerinde antijen tespit etme prensibiyle çalışan RIDASCREEN ELISA testi kullanılmıştır. Bu test ucuz, hızlı ve basit bir tanı yöntemi olup, daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda da yüksek özgüllük ve duyarlılık oranları bildirilmiştir (11-15). RIDASCREEN testinin geniş epidemiyolojik araştırmalar için uygun olduğu ve ticari olarak satılan en duyarlı ELISA yöntemi olduğu belirtilmiştir (16).

Noroviruslar, yetişkin yaş grubunda hem sporadik hem de epidemik olgularda en sık görülen ishal etkeni olarak gösterilmekte ve dünya genelindeki viral gastroenteritlerin yaklaşık %80'inden sorumlu tutulmaktadır (17,18). Çin, Hindistan ve Gürcistan'da yapılan çeşitli çalışmalarda, akut gastroenterit şikayetiyle hastaneye başvuran yetişkin hastaların sırasıyla %11.9, %16 ve %26.4'ünde norovirusların etken olduğu bildirilmiştir (19-22). Goodgame (1) tarafından kaleme alınan bir makalede, akut infeksiyöz ishalle başvuran yetişkinlerde yaklaşık %20 sıklıkla, çocuklarda ise %7-9 oranında etkenin norovirus olduğu belirtilmektedir.

Ülkemizde sporadik norovirus infeksiyonlarıyla ilgili olarak yapılan bir çalışmada 88 diyareli çocuğun 15 (%17)'inde RT-PCR ile norovirus infeksiyonu tanısı konulmuştur (18). Norovirus salgınlarıyla ilgili ilk çalışma ise 2008 yılında Uyar ve arkadaşları (23) tarafından yapılmış ve 50 dışkı örneğinde ELISA yöntemiyle %26, PCR yöntemiyle %33 pozitiflik saptanmıştır.

Noroviruslar, immünokompetan kişilerde akut, hafif seyirli ve genellikle 24-72 saatte kendiliğinden iyileşen gastroenterite sebep olmakta (3), buna karşılık immünokompromize

**Tablo 2. İmmünoşüprese ve İmmünokompetan Hasta Gruplarında Klinik Bulguların Dağılımı**

|                | Klinik Bulgular |     |       |              |     |        |
|----------------|-----------------|-----|-------|--------------|-----|--------|
|                | Kusma           |     |       | Karın Ağrısı |     |        |
|                | Var             | Yok | (%)   | Var          | Yok | (%)    |
| İmmünoşüprese  | 4               | 90  | (4.3) | 22           | 72  | (23.4) |
| İmmünokompetan | 0               | 94  | (0)   | 24           | 70  | (25.5) |
| Toplam         | 4               | 184 | (2.1) | 46           | 142 | (24.5) |
|                | $p=0.018$       |     |       | $p=0.734$    |     |        |

**Tablo 3. Hastaların Norovirus Antijen Pozitiflik Durumuna Göre Laboratuvar Bulgularının Dağılımı**

|                 | Lökosit ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ) |      | CRP (mg/lt) |       | Kreatinin (mg/dl) |      |
|-----------------|---------------------------------------|------|-------------|-------|-------------------|------|
|                 | Ortalama                              | SS   | Ortalama    | SS    | Ortalama          | SS   |
|                 | Antijen-Pozitif                       | 8.32 | 11.59       | 14.65 | 33.81             | 0.80 |
| Antijen-Negatif | 7.51                                  | 2.79 | 9.94        | 20.02 | 0.79              | 0.21 |
|                 | $p=0.003$                             |      | $p=0.027$   |       | $p=0.237$         |      |

CRP: C-reaktif protein; SS: Standard sapma.

hastalarda semptomların ağırlaşmasına, diyarenin ve dışkıda virus atılımının uzamasına sebep olmaktadır (24-26). Ludwig ve arkadaşları (24), hematolojik ve onkolojik hastalıkları bulunan bir grup çocukta yaptıkları çalışmada, norovirus infeksiyonunun bu çocuklarda immünokompetan çocuklara göre daha uzun süren semptomlarla seyrettiğini ve viral atılım süresinin uzamış olduğunu saptamışlardır. Nozokomiyal infeksiyonların önlenmesi için bu çocukların en kısa sürede tanılarının konması gerektiğini bildirmişlerdir.

Henke-Gendo ve arkadaşları (27), yaptıkları çalışmada immünoşüprese hastalarda ve küçük çocuklarda norovirus infeksiyonunun eliminasyonunun yapılamadığını ve hastaların uzun süre yüksek miktarda virus çıkardıklarını bildirmişlerdir. Özellikle son yıllarda bazı araştırmacılar solid organ transplantasyonu yapılan ve uzun süre immünoşüpresif tedavi alan hastalarda 1-3 yıl devam eden "kronik" seyirli norovirus infeksiyonları rapor etmişlerdir (28-30). Yazarlar bu durumun, nozokomiyal bulaşma ya da salgının önlenmesi amacıyla, norovirusla infekte hastaların izolasyon sürelerinin uzamasına yol açacağına dikkat çekmişlerdir.

Çalışmamızda, norovirus antijeni immünoşüpresif tedavi alan 94 hastadan 34 (%36.2)'ünde, kontrol grubundaki immünokompetan 94 hastadan ise 9 (%9.6)'unda pozitif bulunmuştur. Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, norovirus antijeninin immünoşüprese hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde sık tespit edildiği dikkati çekmektedir ( $p=0.001$ ).

Noroviruslar, yetişkin hastalarda hem epidemik hem de sporadik ishal olgularında en sık rastlanan etkindir (17). Günümüze dek yapılan ulusal ve uluslararası çalışmalarda genellikle norovirusların etken olduğu salgın olguları irdelenmiştir. Literatürde, immünoşüpresif tedavi alan hastalarda hastalığın şiddetinin, süresinin ve virus atılımının uzadığı vurgulanmış olmasına rağmen (31,32), bu hasta grubunda norovirus infeksiyonunun sıklığı bugüne dek araştırılmamıştır.

Genel olarak immünoşüpresif hastaların hastane ortamında karşılaştıkları riskler, ayaktan başvuran immünokompetan hastaların sahip olduğu risklerden fazladır. Çalışmamızda bu

durumun göz ardı edilmesinin iki sebebi vardır. Bunlardan birincisi bölgemizde ishale başvuran olgularda norovirus enfeksiyonu sıklığının daha önce araştırılmamış ve bilinmiyor olmasıdır. İkinci sebep ise, çalışmada hastanede yatan ve ayaktan başvuran bireylerin norovirusla infekte olma sıklıklarının karşılaştırılmasının amaçlanmış olmasıdır. İshal, hastanede yatmakta olan bireyler arasında en sık immünoşüpresif tedavi alan grupta görülmekte olduğundan, bu grup çalışmamızda hasta grubu olarak seçilmiştir.

Norovirus enfeksiyonu alta yatan hastalığı olan ya da immünoşüpre hastalarda laboratuvar bulgularında değişikliklere yol açabilmektedir. Çalışmamızda, norovirusla infekte hastalarda lökosit ve CRP değerlerinin, norovirusla infekte olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmış olduğu görülmüştür. Her iki grup arasında serum kreatinin değerleri karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Norovirusla infekte hastalarda CRP değerlerinin yükselmesi önceki çalışmalarda da bildirilmiştir (7,33).

Bu çalışmayla elde edilen sonuçlara göre, norovirusların özellikle immünoşüpre hastalarda, daha sıklıkla enfeksiyon etkeni oldukları görülmüştür. Bu nedenle, immünoşüpre hastaların buldukları servislerde olası salgınlardan korunmak için el hijyenine önemle uyulmalı, norovirusla infekte hastalar izole edilerek diğerlerinden ayrılmalı ve hastaların bulunduğu ortamlarda geniş çaplı yüzey dezenfeksiyonu yapılmalıdır.

### Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

### Kaynaklar

- Goodgame R. Norovirus gastroenteritis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2006; 8(5): 401-8. [\[CrossRef\]](#)
- Alaşam R. Gastroenterit etkeni diğer virüsler. In: Ustaçelebi Ş, ed. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 977-80.
- Treanor JJ, Dolin R. Norwalk virus and other caliciviruses. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 1949-56.
- Green KY. Caliciviridae: The noroviruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 949-79.
- Marshall JA, Bruggink LD. Laboratory diagnosis of norovirus. *Clin Lab*. 2006; 52(11-12): 571-81.
- Jiang X, Matson DO, Cubitt WD, Estes MK. Genetic and antigenic diversity of human caliciviruses (HuCVs) using RT-PCR and new EIAs. *Arch Virol [Suppl]*. 1996; 12: 251-62.
- Mattner F, Sohr D, Heim A, Gastmeier P, Vennema H, Koopmans M. Risk groups for clinical complications of norovirus infections: an outbreak investigation. *Clin Microbiol Infect*. 2006; 12(1): 69-74. [\[CrossRef\]](#)
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). "Norwalk-like viruses": public health consequences and outbreak management. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2001; 50(RR09): 1-17.
- Rabenau HF, Stürmer M, Buxbaum S, Walczok A, Preiser W, Doerr HW. Laboratory diagnosis of norovirus: which method is the best? *Intervirology*. 2003; 46(4): 232-8. [\[CrossRef\]](#)
- Atmar RL, Estes MK. Diagnosis of noncultivable gastroenteritis viruses, the human caliciviruses. *Clin Microbiol Rev*. 2001; 14(1): 15-37. [\[CrossRef\]](#)
- de Bruin E, Duizer E, Vennema H, Koopmans MP. Diagnosis of norovirus outbreaks by commercial ELISA or RT-PCR. *J Virol Methods*. 2006; 137(2): 259-64. [\[CrossRef\]](#)
- Schmid M, Oehme R, Schalasta G, Brockmann S, Kimmig P, Enders G. Fast detection of noroviruses using a real-time PCR assay and automated sample preparation. *BMC Infect Dis*. 2004; 4:15. [\[CrossRef\]](#)
- Bai XL, Lim SH, Seng EH, Loke WL, Chan KP. Evaluation of two commercial enzyme immunoassays for rapid detection of norovirus antigen in human stool specimens [Abstract]. In: *Abstracts of 13th International Congress on Infectious Diseases* (Kuala Lumpur, Malaysia, June 19-22, 2008). Brookline, MA: International Society for Infectious Diseases, 2008: 12: e474.
- Sanz JC, Revilla A, Fernández M, Herranz N, Moreno S, Sánchez-Fauquier A. Assessment of two methods of antigenic detection by ELISA for the diagnosis of norovirus outbreaks. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006; 24(9): 564-7.
- Castriciano S, Luinstra K, Petrich A, et al. Comparison of the RIDASCREEN norovirus enzyme immunoassay to IDEIA NLV GI/GII by testing stools also assayed by RT-PCR and electron microscopy. *J Virol Methods*. 2007; 141(2): 216-9. [\[CrossRef\]](#)
- Kirby A, Gurgel RQ, Dove W, Vieira SC, Cunliffe NA, Cuevas LE. An evaluation of the RIDASCREEN and IDEIA enzyme immunoassays and the RIDAQUICK immunochromatographic test for the detection of norovirus in faecal specimens. *J Clin Virol*. 2010; 49(4): 254-7. [\[CrossRef\]](#)
- Apelt N, Hartberger C, Campe H, Löscher T. The prevalence of norovirus in returning international travelers with diarrhea. *BMC Infect Dis*. 2010; 10: 131-7. [\[CrossRef\]](#)
- Altindis M, Bányai K, Kalayci R, et al. Frequency of norovirus in stool samples from hospitalized children due to acute gastroenteritis in Anatolia, Turkey, 2006-2007. *Scand J Infect Dis*. 2009; 41(9): 685-8. [\[CrossRef\]](#)
- Gao Y, Jin M, Cong X, et al. Clinical and molecular epidemiologic analyses of norovirus-associated sporadic gastroenteritis in adults from Beijing, China. *J Med Virol*. 2011; 83(6): 1078-85. [\[CrossRef\]](#)
- Liu LJ, Liu W, Liu YX, et al. Identification of norovirus as the top enteric viruses detected in adult cases with acute gastroenteritis. *Am J Trop Med Hyg*. 2010; 82(4): 717-22. [\[CrossRef\]](#)
- Hall AJ, Rosenthal M, Gregoricus N, et al. Incidence of acute gastroenteritis and role of norovirus, Georgia, USA, 2004-2005. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(8): 1381-8.
- Chhabra P, Dhongade RK, Kalrao VR, Bavdekar AR, Chitambar SD. Epidemiological, clinical, and molecular features of norovirus infections in western India. *J Med Virol*. 2009; 81(5): 922-32. [\[CrossRef\]](#)
- Uyar Y, Carhan A, Ozkaya E, Ertek M. Türkiye'de 2008 yılında ortaya çıkan ilk norovirus salgınının laboratuvar sonuçlarının değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bül*. 2008; 42(4): 607-15.
- Ludwig A, Adams O, Laws HJ, Schrotten H, Tenenbaum T. Quantitative detection of norovirus excretion in pediatric patients with cancer and prolonged gastroenteritis and shedding of norovirus. *J Med Virol*. 2008; 80(8): 1461-7. [\[CrossRef\]](#)
- Gallimore CI, Lewis D, Taylor C, Cant A, Gennery A, Gray JJ. Chronic excretion of a norovirus in a child with cartilage hair hypoplasia (CHH). *J Clin Virol*. 2004; 30(2): 196-204. [\[CrossRef\]](#)
- Simon A, Schildgen O, Maria Eis-Hübinger A, et al. Norovirus outbreak in a pediatric oncology unit. *Scand J Gastroenterol*. 2006; 41(6): 693-9. [\[CrossRef\]](#)
- Henke-Gendo C, Harste G, Juergens-Saathoff B, Mattner F, Deppe H, Heim A. New real-time PCR detects prolonged norovirus excretion in highly immunosuppressed patients and children. *J Clin Microbiol*. 2009; 47(9): 2855-62. [\[CrossRef\]](#)
- Capizzi T, Makari-Judson G, Steingart R, Mertens WC. Chronic diarrhea associated with persistent norovirus excretion in patients with chronic lymphocytic leukemia: report of two cases. *BMC Infect Dis*. 2011; 11: 131. [\[CrossRef\]](#)
- Nilsson M, Hedlund KO, Thorhagen M, et al. Evolution of human calicivirus RNA in vivo: accumulation of mutations in the protruding P2 domain of the capsid leads to structural changes and possibly a new phenotype. *J Virol*. 2003; 77(24): 13117-24. [\[CrossRef\]](#)
- Schorn R, Höhne M, Meerbach A, et al. Chronic norovirus infection after kidney transplantation: molecular evidence for immune-driven viral evolution. *Clin Infect Dis*. 2010; 51(3): 307-14. [\[CrossRef\]](#)
- Siqueira JA, Linhares Ada C, Oliveira Dde S, et al. Evaluation of third-generation RIDASCREEN enzyme immunoassay for the detection of norovirus antigens in stool samples of hospitalized children in Belém, Pará, Brazil. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011; 71(4): 391-5. [\[CrossRef\]](#)
- Furuya D, Kuribayashi K, Hosono Y, et al. Age, viral copy number, and immunosuppressive therapy affect the duration of norovirus RNA excretion in inpatients diagnosed with norovirus infection. *Jpn J Infect Dis*. 2011; 64(2): 104-8.
- Gendrel D, Raymond J, Coste J, et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections. *Pediatr Infect Dis J*. 1999; 18(10): 875-81. [\[CrossRef\]](#)