

# INFECȚIA CU ROTAVIRUS – UN STUDIU CASE-CONTROL PE 2 ANI

## *Rotavirus infection – a 2 years case control study*

**Dr. Ștefan Lazăr<sup>2</sup>, Dr. Simona Tetrarov<sup>1</sup>, Dr. Rodica Rusu<sup>1</sup>, Dr. Geta Vancea<sup>1</sup>,  
Dr. Gabriela Scurtu<sup>1</sup>, Dr. Maria Nica<sup>1</sup>, Dr. Elena Turcu<sup>2</sup>, Dr. Amalia Dascălu<sup>1</sup>,  
Dr. I. Nedelcu<sup>1</sup>, Dr. Gianina Arsene<sup>1</sup>, Dr. Cătălina Ene<sup>1</sup>, Dr. P. Calistru<sup>2</sup>,  
Dr. Emanoil Ceaușu<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. V. Babeș”, București

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

### REZUMAT

Infecția cu Rotavirusuri reprezintă o problemă de sănătate publică majoră la nivel mondial prin nivelul înalt de contagiozitate și prin problemele socio-economice pe care le implică, afectând în aceeași măsură copiii din țările dezvoltate sau sărace.

Lucrarea de față reprezintă un studiu case-control desfășurat în Spitalul de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș” din București în perioada 1.01.2009 – 31.12.2010, pornind de la constatarea creșterii în ultimii ani a numărului de cazuri internate cu diagnosticul de boală diareică acută și a creșterii incidenței infecției cu Rotavirus în cadrul acestora. Datele au fost obținute prin studiul foilor de observație ale copiilor internați cu diagnosticul de enterită cu Rotavirus (CIM 10 – A08.0) stabilit prin determinarea în scaun a antigenului virusului prin latex-aglutinare (truse Vikia-rot-a-veno Bio Merieux).

**Rezultate:** în această perioadă s-au identificat 692 de cazuri de infecție cu rotavirus, cu o prevalență ușor crescută la sexul feminin (1,14/1), media vârstei apariției bolii fiind de 35 de luni, majoritatea pacienților provenind din mediul urban (2,4/1). Perioada de la debutul simptomatologiei până la internare a fost în medie de 44 de ore, cele mai frecvente modalități de debut fiind vărsăturile, urmate de scaunele diareice și febră. La momentul internării, 94% dintre pacienți prezentau semne de deshidratare acută, iar un procent de 56,7 au prezentat și simptomatologie extradigestivă (majoritar respiratorie). Durata medie de spitalizare a fost de 4,5 zile. Din totalul cazurilor studiate, 20% au putut fi considerate infecții nosocomiale. Nu s-a înregistrat nici un deces.

**Concluzii:** în ultimii ani s-a constatat o creștere a incidenței bolilor diareice acute, în special a celor produse de Rotavirus, cu un număr mare de zile de spitalizare (1.676/an într-o singură secție de pediatrie, 3.085 în tot spitalul). Datorită contagiozității deosebite la grupele mici de vârstă și a dificultăților în prevenirea transmiterii, boala va continua să reprezinte o problemă de sănătate publică.

**Cuvinte-cheie:** gastroenterită, Rotavirus, infecții nosocomiale, vaccin, costuri

### ABSTRACT

The Rotavirus infection represents a worldwide major public health problem through the high level of contagiousness and through the socio-economic problems it creates by affecting in the same way children from poor and rich countries alike.

The present article represents a 2 year case control study that was made in „Dr Victor Babes” Hospital of Infectious and Tropical Diseases, Bucharest, during 01.01.2009 – 31.12.2010. The idea of the study appeared after our observations of the increasing numbers of cases with acute diarrheic disease admitted and of their rotaviral etiology. The data was obtained by studying the admittance papers of the patients with the diagnosis of acute rotaviral enteritis (CIM 10 A08.0). The diagnosis was made using the Rotavirus antigen in the stool of the patients using Vikia-rot-a-veno kits.

**Results:** in the studied period we have identified 692 cases of infection with Rotavirus, with a slightly higher females affected (1.14/1), the mean age of the patients was of 35 months, the majority of the patients coming from an urban environment. The time frame from the symptoms inset to the time of admittance was, in average, of 44h. Most frequently the first symptom was vomiting, followed by diarrhea and fever. At the time

Address for correspondence:

Dr. Ștefan Lazăr, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. V. Babeș”, Șos. Mihai Bravu, Nr. 281-283, București

of admittance 94% of patients presented with dehydration signs and 56.7% also had extradigestive symptoms. The average period of hospitalization was of 4.5 days. Out of the studied cases, 20% could be labeled as nosocomial. No death was registered.

**Conclusions:** in the last years we have witnessed an increase in the incidence of acute diarrheic disease, especially Rotavirus related, with a high number of cases (1676/year in only one pediatric unit, 3085 in the whole hospital). Due to high contagiousness, especially in young children and to difficulties in preventing transmission, this disease will continue to represent a public health problem.

**Key words:** Cytomegalovirus (CMV), sexually transmitted diseases (STDs)

Dintotdeauna bolile diareice acute au reprezentat probleme de sănătate publică, însoțind omenirea de-a lungul istoriei. Și în prezent boala diareică acută reprezintă încă o cauză importantă de mortalitate infantilă, în lume fiind raportate 5-10 milioane de decese anual. Dacă în trecut infecțiile digestive bacteriene (holera, dizenteria bacilară, febra tifoidă) determinau epidemii importante marcate de o mortalitate importantă, în prezent, datorită îmbunătățirii condițiilor de viață, a sănătății și datorită posibilităților de diagnostic și tratament antibiotic pe scară largă, s-a observat un „viraj” etiologic către infecții virale. Astfel, în prezent, gastroenterocolitele acute virale au devenit principalele afecțiuni infecțioase digestive la grupele mici de vârstă (sugar-preșcolar), vârstele cel mai frecvent implicate fiind între 3 luni și 2 ani.

Gastroenterocolitele acute virale sunt determinate în principal de rotavirusuri, calicivirusuri, adenovirusuri și astrovirusuri; alte virusuri (toravirusuri, coronavirusuri și picornavirusuri) pot cauza boli diareice, dar, datorită dificultăților de diagnosticare în practica medicală, importanța acestora rămâne neclară.

Rotavirusul rămâne etiologia cea mai importantă a bolii diareice la sugar și copilul mic, toți autorii fiind de acord că până la vârsta de 5 ani, aproape orice copil din lume a fost infectat cu acest virus cel puțin o dată.

Rotavirus face parte din familia Reoviridae, familie ce reunește un grup larg de virusuri, agenți patogeni ai animalelor, insectelor și plantelor, dar și ai omului, determinând sindroame clinice variate.

Denumirea de reoviridae, **Respiratory Enteric Orphan**, a fost propusă de către Sabin în 1959, pentru desemnarea echovirusului 10, care se deosebea prin proprietăți morfologice și biologice de celelalte virusuri echo. Primele ipoteze cu privire la existența unui nou patogen au fost emise încă din 1943 (Hodes), care a evidențiat o posibilă etiologie comună a unor cazuri de enterită la sugari și bovine, dar abia în 1973-1974, separat, Ruth Bishop (3) și Thomas Henry Flewett au reușit izolarea și

identificarea acestuia prin microscopie electronică, virusul primind numele de Rotavirus, numit după aspectul de „roată” pe care îl avea la examinarea microscopică.



Virusul are diametru de 70 nm, genom ARN cu 11 segmente dublu spiralate, nu are anvelopă, cu o capsulă icosaedrică în trei straturi: stratul exterior (capsida externă), stratul intermediar (capsida internă), stratul intern (core). În funcție de proteinele structurale, rotavirusurile sunt clasificate în **7 grupe** (de la A la G), subgrupe (I, II) și serotipuri. Dintre acestea, grupul **A** este cauza majoră a infecției umane. Grupul **B** a fost raportat în izbucniri epidemice la adulți în China și cazuri sporadice în India și Bangladesh, iar grupul **C** determină rareori infecție la om. Celelalte grupe sunt patogene doar pentru animale (17).

Se consideră că infecția cu Rotavirus este răspândită în toată lumea afectând toate rasele, dar prevalența sa nu este cunoscută. Din datele furnizate de OMS virusul a reprezentat cauza a aproape 40% dintre toate cazurile de diaree severă pentru sugari, cu 527.000 de decese/an, cu un vârf de incidență la grupa de vârstă sub 2 ani (date din 2004). Mortalitatea este cea mai mare în Asia de sud și sud-est, dar și Africa sub-sahariană, cu aproape 100.000 de decese în fiecare an numai în India și mai mult de 200.000 în țările africane. În Statele Unite, înainte de introducerea vaccinurilor, s-a estimat că acest virus provoacă 2,7 milioane de episoade diareice în

fiecare an, cu 55.000-70.000 spitalizări și 20-60 de decese, ducând la costuri directe și indirecte anuale de aproximativ 1 miliard de dolari. În Uniunea Europeană, în aceeași perioadă, în fiecare an se înregistrau 3,6 milioane de episoade diareice, cu 700.000 de consulturi medicale, peste 87.000 de spitalizări și 230 de decese (4,13,16).

În funcție de zona geografică, în regiunile calde boala este mai des întâlnită în sezonul secetos și în perioadele mai reci, iar în regiunile temperate în special în sezonul rece (6).

Vârsta maximă de apariție a bolii se consideră a fi între 6 luni și 5 ani, cu un maxim de 22-24 de luni. Infecțiile asimptomatice se întâlnesc de obicei la sugari mai mici de 6 luni, deoarece au anticorpi protectori de la mamă, un rol important avându-l alăptarea la sân. Infecțiile asimptomatice neonatale nu previn reinfecția, dar pot împiedica dezvoltarea unei forme severe de boală. Studiile efectuate arată o incidență de două ori mai mică la adulți față de copii, cu episoade mult mai rare de gravitate medie sau mare, posibil din cauza anticorpilor dobândiți în perioada copilăriei.

Transmiterea infecției cu Rotavirus este fecal-orală, dar există unele dovezi de posibilă transmitere pe cale aeriană. Contactii adulți pot fi infectați, dar foarte rar prezintă simptome, iar virusul este detectat inconstant în scaunul lor.

Cantitatea de virus excretată de bolnav este foarte mare, peste  $10^{10}$ - $10^{11}$  particule virale per gram de fecale, în timpul episoadelor de diaree și până la o săptămână sau mai mult după debutul simptomelor, ajungând la perioade de 30 de zile la gazdele imunocompromise (11).

Faptul că infecția afectează toate țările lumii, indiferent de gradul de sanitație, că nivelul de virusuri excretate de o persoană infectată este foarte mare, că acesta rezistă până la 30 de zile în mediul extern și că numărul de virusuri necesare producerii infecției variază de la 10 la 100 explică de ce infecția cu rotavirus se răspândește atât de repede în colectivitățile de copii, în familie și comunități.

Rotavirusurile infectează epiteliul absorbativ matur al vilozităților din primele două treimi ale intestinului subțire. Diareea produsă de rotavirusuri este de tip osmotic și secretor și este produsă prin mai multe mecanisme legate de activitatea virală (1). Alimentația naturală are efect protector, iar alimentația artificială în primul trimestru de viață crește mult riscul de diaree. (5)

Infecția cu rotavirus poate fi asimptomatică sau poate duce la deshidratare severă sau chiar la deces. Prima infecție este, de obicei, mai zgomotoasă clinic. Manifestările apar în aproximativ 2 zile de la

contactul infectant și constau în: semne și simptome generale, digestive și ale deshidratării. Uneori pot fi prezente și simptome ale unei infecții respiratorii. Simptomele generale includ anorexie, febră, apatie. Manifestările digestive sunt relativ caracteristice: diaree apoasă, cu scaune numeroase, până la 10 pe zi, vărsături și crampe abdominale. Volumul scaunelor poate fi foarte mare în timpul fazei diareice a bolii, ducând la deshidratare, acesta fiind unul dintre motivele prezentării la medic. Vărsăturile, de obicei de scurtă durată, apar cel mai frecvent înainte de apariția febrei sau diareei, motiv pentru care la un posibil consult în această fază se poate face confuzia cu alte patologii ce pot implica acest sindrom (angine, insolatie, toxiinfecție alimentară).

Deși perioada de excreție a virusurilor poate fi mai lungă, evoluția febrei și a sindromului diareic nu depășește în general 72 de ore.

Rotavirusul a fost, de asemenea, raportat ca agent al diareei călătorilor (16).

În afara manifestărilor respiratorii, unii autori au constatat asocierea Rotavirusului cu meningita aseptică și sindromul Kawasaki (10).

În practică, diagnosticul se pune prin intermediul testelor de identificare rapidă (kit-uri Rotazim, Rotatek), microscopie cu imunofluorescență sau identificarea de antigen specific rotavirusului de grup A în materiile fecale prin reacție imunoenzimatică.

Cultivarea virusurilor (pe medii îmbogățite cu tripsină) și identificarea lor prin microscopie electronică au rol mai mult în cercetarea teoretică.

În ceea ce privește diagnosticul, în majoritatea cazurilor „analizele uzuale” sugerează, în general, un aspect de infecție virală, cu modificări minime ale hemoleucogramei în absența sindromului inflamator. Destul de frecvent întâlnite sunt tulburările hidroelectrolitice care necesită monitorizare și corectare atentă.

Tratamentul infecției cu Rotavirus trebuie să fie adaptat în special în funcție de gradul de deshidratare, dar și de condițiile preexistente ale pacientului.

Dacă în majoritatea cazurilor cu deshidratare ușoară sau medie este suficient doar un tratament simptomatic, antisecretor, dietetic și de rehidratare orală cu soluții electrolitice (de tip gesol), în cazul deshidratărilor severe sau în cazul vârstelor mici cu potențial de evoluție spre forme mai severe, se impune spitalizarea și instituirea unui tratament susținut de reechilibrare hidro-electrolitică alături de celelalte modalități de tratament: adsorbante, antisecretorii, antitermice, dar și de susținere a homeostaziei altor sisteme, în cazul în care acestea sunt implicate, uneori chiar prin măsuri de terapie

intensivă. Din fericire, în țările în care există un sistem sanitar bine pus la punct, prin adresabilitate rapidă la medic, cazurile în care deshidratările severe apar sunt foarte rare.

O infecție anterioară cu rotavirus nu conferă imunitate totală individului, dar reducerea severității infecțiilor ulterioare a oferit cercetătorilor un promițător punct de pornire. Scopul vaccinurilor care au fost dezvoltate a fost să mimeze efectul infecției inițiale fără să producă boala asociată replicării virale. Primul vaccin (RotaShield) a fost retras după scurt timp de pe piață datorită raportării unor cazuri de invaginație intestinală, în ultimii ani s-au impus alte două vaccinuri cu virusuri vii atenuate cu administrare orală: RotaTeq (2006) și Rotarix (2008). Studiile efectuate după introducerea acestor vaccinuri pe scară largă au demonstrat reducerea, în unele cazuri dramatică (cu 85% în SUA), a incidenței enterocolitelor grave cu Rotavirus (18). Acest fapt a făcut ca Organizația Mondială a Sănătății să recomande introducerea în schemele naționale de vaccinare ale acestora în cazul țărilor cu incidență semnificativă a infecției rotavirale.

Actualul studiu a pornit de la observațiile conform cărora în ultimii ani se observă o incidență în creștere a infecțiilor digestive la copii și mai ales a

celor având drept etiologie Rotavirusul. În 2006 au fost internate în Clinica noastră 1.747 de cazuri de enterită, pentru ca în 2010 numărul să ajungă la 3.850 de cazuri. (fig. 1, 2)

Datele care urmează fac parte dintr-un studiu retrospectiv desfășurat în perioada 01.01.2009 – 31.12.2010 în Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș” din București.

Datele au fost culese din foile de observație ale pacienților internați în această perioadă și care au fost diagnosticați cu infecție cu Rotavirus (cod CIM 10 A08.0). Au fost urmăriți parametrii demografici, caracteristicile debutului și evoluției bolii, gravitatea, tratamentul primit până la momentul diagnosticului și ulterior. De asemenea, am încercat să identificăm cazurile de infecție nosocomială cu Rotavirus și bolile asociate.

În perioada studiată au fost identificate 6.941 de cazuri de internări cu diagnosticul de gastroenterite acute, iar dintre acestea 692 au avut drept etiologie Rotavirusul (10%)

Dintre cei 692 de pacienți diagnosticați cu enterită cu Rotavirus, majoritatea proveneau din mediul urban, iar repartiția pe sexe era relativ omogenă cu o ușoară favorizare a sexului feminin (M:F 1/1.14). Vârsta medie la diagnostic a fost de 35 de luni, cu o

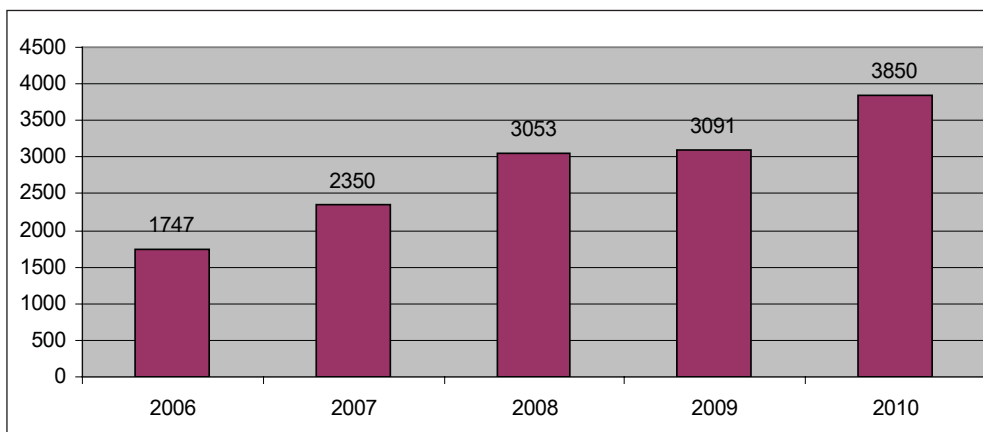


FIGURA 1. Evoluția BDA internate

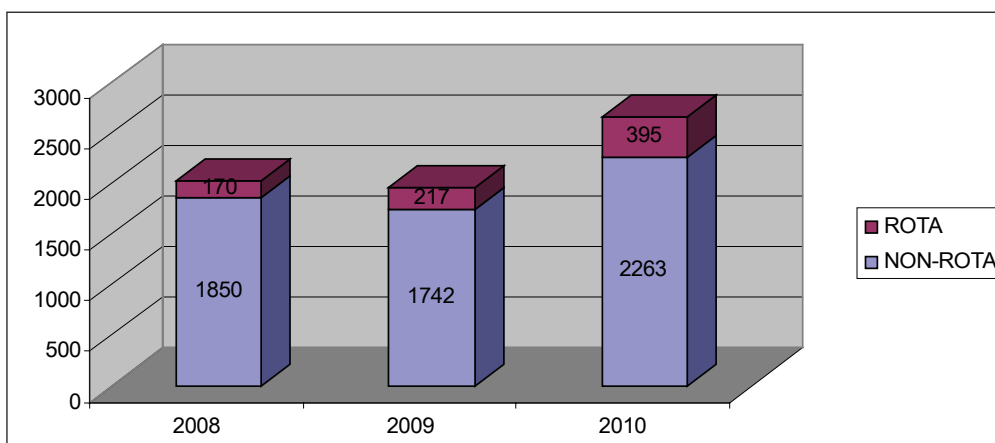


FIGURA 2. Evoluția etiologiei BDA

mediană a acesteia la 22 de luni. Majoritatea pacienților se încadrează în grupa de vârstă 12-23 de luni (287 de cazuri – 44,29%) (fig. 2), vârstele extreme fiind 1 lună și 52 ani. De menționat că nici unul dintre pacienți nu primise anterior vaccin antirotavirus.

Pacienții studiați proveneau predominant din mediul urban (U:R-2,45/1) și doar 17,5% proveneau din colectivități. Nu am putut demonstra existența unor focare epidemice, deși sporadic s-au evidențiat cazuri provenite din aceeași comunitate, în aceeași unitate de timp.

În ceea ce privește sezonalitatea, afecțiunea prezintă o incidență crescută în sezonul rece, ceea ce corespunde modelului epidemiologic de climat temperat prezentat în literatură. În cei doi ani studiați s-au constatat două vârfuri de creștere a internărilor în lunile decembrie și martie, urmate de scăderea acestora progresiv până în luna iunie, ulterior numărul cazurilor crescând spre lunile de iarnă. (fig. 4 și 5)

Am studiat, de asemenea, durata de la apariția primului simptom până la prezentarea și internarea în clinică, mediana acesteia fiind de 36 de ore.

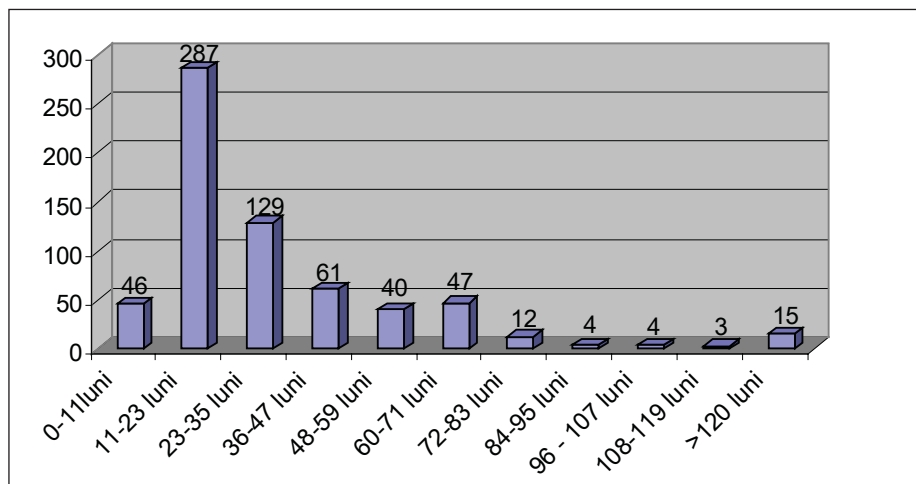


FIGURA 3. Distribuția pe grupe de vârstă

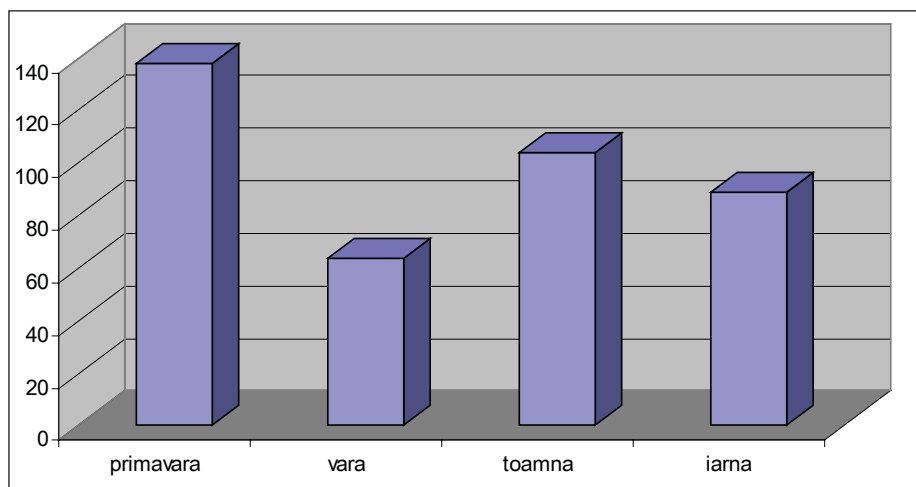


FIGURA 4. Sezonalitatea cazurilor internate

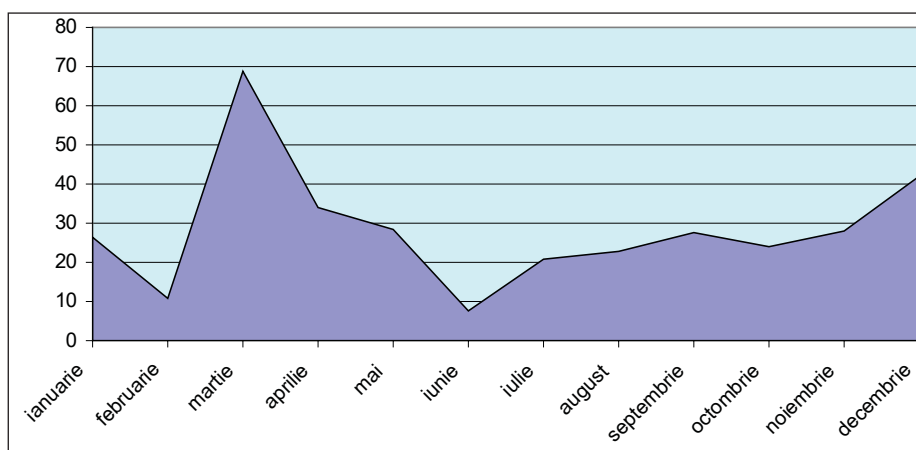


FIGURA 5

Mai jos sunt evidențiate modalitățile de debut (primul simptom): vărsături (38%), febră (28%), scaune diareice (22%); la restul manifestările au fost respiratorii sau nespecifice.

Durata de la debut până la internare a fost mai scurtă în cazul vărsăturilor (36h) decât în cazul scaunelor diareice (54h), respectiv febrei (50.54h) ( $p < 0.001$ , CI 95%). Aceste rezultate pot fi explicate prin faptul că deshidratarea apare mai rapid în cazul vărsăturilor, ceea ce grăbește prezentarea în vederea internării.

Marea majoritate au prezentat scaune diareice apoase (94%), restul scaune semilegate și 3% scaune cu striuri de sânge. Numărul mediu de scaune pe 24 de ore a fost de 5,32, iar durata totală medie a episodului diareic de 100,5 ore.

Cu excepția a 97 de pacienți (15%), toți au fost febrili, cu o valoare medie a febrei de 38,4°C și o durată medie de 48 de ore.

80 de pacienți (11,3%) au prezentat un sindrom ușor de hepatocitoliză și 389 (58,2%) au fost diagnosticați cu faringită. Majoritatea pacienților internați (96%) au prezentat diverse grade de deshidratare – gradul I 610 de cazuri (88,15%), gradul II 85 (12,28%) și doar 5 cu deshidratare gradul III.

Paraclinic, s-a decelat sindrom inflamator la 181 de pacienți (21,1%), leucocitoza la 122 (17%), leucopenie la 131 (18%). Examenul coprocitologic a relevat dismicrobism la 211 de pacienți, rare sau absente leucocite în scaun la 464 dintre cazuri, iar frecvente leucocite la 100.

Înainte de internare, 151 de pacienți au primit tratament antibiotic, iar pe parcursul internării 208 dintre ei. O parte dintre aceștia au primit antibioticoterapie până la punerea diagnosticului etiologic, cealaltă parte pentru tratarea altor afecțiuni concomitente, cel mai frecvent respiratorii.

Dintre cele 692 de cazuri studiate, 135 de cazuri au fost interpretate drept infecții nosocomiale – diagnostic cert sau posibil definit după cum urmează: pacienți cu internări recente (cu 72h înainte de apariția sau reapariția simptomelor) sau la care simptomatologia digestivă apare pe parcursul aceleiași internări. În 105 cazuri, simptomatologia digestivă a apărut de novo sau după rezoluția unui episod digestiv, documentat cu Ag Rotavirus negativ. În restul cazurilor (29) au fost definite drept posibile la pacienți care după un episod de infecție digestivă cu evoluție favorabilă, dar la care Ag Rotavirus nu este disponibil și care, pe parcursul aceleiași internări sau după externare, prezintă un nou episod, cu Ag Rotavirus prezent de această dată.

În cazul infecțiilor nosocomiale, durata medie de persistență a scaunelor diareice a fost de 113h,

semnificativ mai mare decât în cazul infecțiilor primare (96h) ( $p < 0.001$ , CI 95%).

Dintre aceste cazuri, 5 au fost la pacienți adulți, unul la o pacientă cu hepatită acută cu VHB, iar restul la mame internate ca însoțitoare ale copiilor cu enterită.

Durata totală medie de internare în cazul infecțiilor primare a fost de 4-5 zile, față de 6 zile în cazul infecțiilor nosocomiale ( $p < 0,001$ , CI 95%, -3,32 până la -2.25). Durata totală de internare a enteritelor cu Rotavirus este de 2.375 de zile (~6,5 ani).

Costul mediu al unei internări pentru o enterită cu Rotavirus este de ~ 600 RON, pentru o infecție nosocomială ~ 900 RON, iar costurile totale ale internărilor cu acest diagnostic în perioada studiată este de 314.400 RON, din care aproape o treime (121.500 RON) sunt legate de infecțiile nosocomiale.

## CONCLUZII

Infecțiile digestive cu Rotavirus reprezintă o importantă problemă de sănătate publică la nivel mondial, datorită mortalității și morbidității ridicate din țările sărace, dar și implicațiilor medico-economice la nivelul țărilor cu sisteme sanitare bine puse la punct.

În studiul prezentat se constată o creștere semnificativă a infecțiilor digestive, în special cu etiologiei virale în perioada anilor 2008-2010.

Incidența infecției cu Rotavirus a crescut în perioada 2008-2010 sau a crescut doar numărul de cazuri testate?

Vârsta medie a pacienților a fost de 35 luni (~3 ani), fără diferențe semnificative de sex, mediul de proveniență fiind majoritar urban (posibil datorită profilului de adresabilitate a clinicii).

Numărul de cazuri internate a fost mai mare în sezonul rece, cu creșteri semnificative în lunile decembrie și martie.

Perioada de la debut la momentul spitalizării a fost de 36 h, simptomul principal a fost reprezentat de vărsături, acesta constituind și motivul principal al adresabilității la spital.

Perioada sindromului diareic a fost în medie de 100,5 ore (~4 zile), cu un număr de 5,32 scaune/episod diareic.

Datorită cazurilor majoritare cu deshidratare, principalul tratament a constat în reechilibrare hidro-electrolitică (i.v. și p.o.), dar au existat și cazuri de tratament antibiotic (înainte de admisia în spital 151, respectiv 208 în perioada de spitalizare).

Nici unul dintre pacienții implicați nu a fost vaccinat înainte de episodul diareic.

A fost documentat un procent de 20% infecții nosocomiale, care au avut o perioadă medie de spitalizare de 6 zile, ce a implicat un cost mediu/pacient de 900 RON.

Mediana perioadei de internare a fost de 4,5 zile, costul mediu al spitalizării fiind de 600 RON.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Arias, C. & Torres, D.** – Fisiopatologia de la infección por rotavirus. *Pediatrica* 4, 21-27 (2001)
2. **Ball, J.M., Mitchell, D.M., Gibbons, T.F. & Parr, R.D.** – Rotavirus NSP4: a multifunctional viral enterotoxin. *Viral Immunol.* 18, 27-40 (2005).
3. **Bishop R.F., Davidson G.P., Holmes I.H., Ruck B.J.** – Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet* 1973; 1:1281-3
4. **Bresse, J. et al.** – First report from the Asian Rotavirus Surveillance Network. *Emerg. Infect. Dis.* 10, 988-995 (2004)
5. **Ciofu, E. & Ciofu, C.** – Esențial în pediatrie. Editura Cartea Medicală (2002).
6. **Estes M.K.** – Rotaviruses and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, Chanock RM, Monath TP, Melnick JL, et al, editors. *Fields virology*, 3<sup>rd</sup> ed. Vol.2. New York: Raven Press; 1996. P. 1625-55.
7. **Levy, Karen; Hubbard, Alan E; Eisenberg, Joseph N.S.** – Seasonality of rotavirus disease in the tropics: a systematic review and meta-analysis
8. **Lundgred, O. et al.** – Role of the enteric nervous system in the fluid and electrolyte secretion of rotavirus diarrhea. *Science* 287, 491-495 (2000).
9. **Mathiesen, P.R. & Andersen, J.** – Hyponatremia and neurological complications in rotavirus gastroenteritis. *Ugeskr. Laeger* 167, 409-410 (2005).
10. **Matsuno S., Utagawa E., Sugiura A.** – Association of rotavirus infection with Kawasaki syndrome. *J Infect Dis.* Jul 1983; 148(1):177.
11. **Parashar, U.D., Bresse, J.S., Gentsch, J.R. & Glass, R.I.** – Rotavirus. *Emerg. Infect. Dis.* 4, 561-570 (1998)
12. **Parashar U.D., Joseph S. Bresee, Jon R. Gentsch, and Roger I.** – Glass Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA *Rotavirus*
13. **Ramig, R.F.** – Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection. *J. Virol.* 78, 10213-10220 (2004)
14. **Soriano-Gabarró, Montse; Mrukowicz, Jacek; Vesikari, Timo; Verstraeten, Thomas** – Burden of Rotavirus Disease in European Union Countries
15. **Santosham M., Yolken R.H., Quiroz E., Dillman .L, Oro G., Reeves W.C., et al.** – Detection of rotavirus in respiratory secretions of children with pneumonia. *J Pediatr.* Oct 1983; 103(4):583-5.
16. **Vollet J.J., Ericsson C.D., Gibson G., Pickering L.K., DuPont H.L., Kohl S., et al.** – Human rotavirus in an adult population with travelers' diarrhea and its relationship to the location of food consumption. *J Med Virol.* 1979; 4(2):81-7.
17. <http://www.cdc.gov/rotavirus/about/>
18. [http://www.who.int/immunization\\_monitoring/burden/rotavirus\\_estimates/en/](http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/rotavirus_estimates/en/)