



T.C.

BOZOK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**YOZGAT İLİNDE FARKLI YAŞ GRUPLARINDA ADENOVİRÜS
SEROPREVALANSININ ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIKTEZİ

ÜMMÜGÜLSÜM ALİYE AKÇADAĞ

MODERATÖR

PROF.DR. F.İNCİ ARIKAN

MODERATÖR YARDIMCISI

DOÇ. DR. ESRA AKYÜZ ÖZKAN

YOZGAT-2018

T.C.
BOZOK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİMDALI

**YOZGAT İLİNDE FARKLI YAŞ GRUPLARINDA ADENOVİRUS
SEROPREVALANSININ ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIKTEZİ
ÜMMÜGÜLSÜM ALİYE AKÇADAĞ

MODERATÖR
PROF.DR. F.İNCİ ARIKAN
MODERATÖR YARDIMCISI
DOÇ. DR. ESRA AKYÜZ ÖZKAN

YOZGAT-2018

Bu araştırma Bozok Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TPF-6602aTF/16-43 numaralı proje olarak desteklenmiştir.



TEŞEKKÜR

Bizlere sunmuş olduğu eğitim ve çalışma ortamı nedeniyle rektörümüz Prof. Dr. Salih KARACABEY' e, dekanımız Sayın Prof. Dr. Ferit ÇİÇEKÇİOĞLU ve başhekimimiz Sayın Yrd. Doç. Dr. Mesut Sipahi'ye, tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici olan, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum, maddi manevi desteğini esirgemeyen değerli danışman hocam sayın Prof. Dr. F. İnci ARIKAN' a ilgisini ve önerilerini göstermekten kaçınmayan Yrd. Doç. Dr. Esra AKYÜZ ÖZKAN' a, Yrd. Doç. Dr. Filiz TUBAŞ' a, Yrd. Doç. Dr. Adem YAŞAR' a sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimin laboratuvar çalışmaları aşamasında yardımcı olan ve imkân sağlayan Doç. Dr. Yeşim GÖÇMEN' e teşekkürü bir borç bilirim

6602aTF/16-43 no' lu tez projem Bozok Üniversitesi Proje Değerlendirme ve İzleme tarafından desteklendiği için teşekkür ederim.

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk kliniğindeki tüm asistan arkadaşlarıma, yardımlarını esirgemeyen tüm hemşirelere, çalışmalarım esnasında emeği geçen isimlerini sayamadığım tüm üniversite çalışanlarına;

Sonsuz sevgisiyle her zaman güç veren, saygı ve anlayışla hayatımın her aşamasında destek olan sevgili eşim Kenan AKÇADAĞ' a, bugünlere gelmemde büyük emeği olan, uzmanlık eğitimim sırasında her türlü desteğini esirgemeyen babam Hasan Hüseyin GEÇİT, annem Münevver GEÇİT ve kardeşim Mevlüt GEÇİT' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ü. Aliye AKÇADAĞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	İV
İÇİNDEKİLER.....	V
TABLO DİZİNİ.....	VI
GRAFİK DİZİNİ.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
1.ÖZET	VII
2.SUMMARY.....	IX
3.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
4.GENEL BİLGİLER	2
4.1.TARİHÇE.....	2
4.2.ADENOVİRÜSLERİN SINIFLAMASI.....	2
4.3.ADENOVİRÜSLERİN YAPISAL ÖZELLİKLERİ	3
4.4.ADENOVİRÜSLARIN REPLİKASYONU	4
4.5.EPIDEMİYOLOJİ	5
4.6.ADENOVİRÜS ENFEKSİYONLARI	5
4.6.1.Solunum sistemi enfeksiyonları	6
4.6.2. Genitoüriner sistem enfeksiyonları	7
4.6.3.Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları.....	7
4.6.4.Göz Enfeksiyonları.....	7
4.7.ADENOVİRÜS TANISI.....	8
4.8.ADENOVİRÜS TEDAVİSİ	9
4.9.KORUNMA	9
5.MATERYAL METOD.....	11
6.BULGULAR	12
7.TARTIŞMA	22
8.SONUÇ VE ÖNERİLER	27
9.KAYNAKÇA	28

TABLO DİZİNİ

Tablo 1 : Adenoviridea Ailesi.....	3
Tablo 2: Cinsiyete göre adenovirüs Ig M ve adenovirüs Ig G durumu	13
Tablo 3: Yaş gruplarına göre adenovirüs Ig G ve adenovirüs Ig M değerleri.....	14
Tablo 4: Yaş grubu ve cinsiyete göre adenovirüs Ig M ve Ig G durumu	14
Tablo 5: Olguların Sosyo-Demografik Özelliklerinin Dağılımı (n:1000).....	16
Tablo 6:Olguların Yaşadıkları Konutun Özelliklerine Göre Dağılımları (n:1000).....	17
Tablo 7: Olguların Adenovirüs İle Karşılaşma ve Sahip Olma Durumuna Göre Yaş Gruplarının Dağılımı (n:1000).....	18
Tablo 8: Olguların İshal, Öksürük, Konjonktivit Semptomlarına Göre Dağılımları (n:1000)	18
Tablo 9: Ig M pozitif olan olgularda semptom dağılımı	19
Tablo 10:Olguların Adenovirüs İle Karşılaşma ve Sahip Olma Durumuna Gö-re Beden Kitle İndeksi Gruplarının Dağılımı (n:1000).....	19
Tablo 11: Olguların Adenovirüs İle Karşılaşma ve Sahip Olma Durumuna Göre Kreşe Gitme Durumlarının Dağılımı (n:1000)	20
Tablo 12:Olguların Adenovirüs İle Karşılaşma ve Sahip Olma Durumuna Gö-re Ailede Kanser Öyküsü Bulunma Durumlarının Dağılımı (n:1000)	20
Tablo 13:Olguların Adenovirüs İle Karşılaşma ve Sahip Olma Durumuna Gö-re Hastanede Yatış Durumlarının Dağılımı (n:1000).....	21

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1:Tüm olgularda adenovirüs Ig G, Ig M'nin dağılımı	13
---	----

KISALTMALAR

DNA: Deoksiribonükleik asit

CAR: Coxsackie-adenovirüs reseptörü

PCR: Polymerase chain reaction

ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay

BOS: Beyin omurilik sıvısı

FDA: Food and drug administration

kg: Kilogram

BKİ: Beden kitle indeksi

m: Metre

Ig M: Immunglobulin M

Ig G: Immunglobulin G

tl: Türk lirası

RSV: Respiratuvar sinsityal virüs

Mp: Mycoplasma pneumoniae

1.ÖZET

YOZGAT İLİNDE ADENOVİRUS PREVALANSININ BELİRLENMESİ

AMAÇ: Adenovirüs oldukça geniş bir hastalık paternine sahiptir. Özellikle yenidoğan döneminde ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda önemli komplikasyonlara yol açmaktadır. Virüsün obezite ve onkojenitedeki rolü nedeniyle her geçen gün önemi artmaktadır. Spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Adenovirüsün sebep olduğu hastalıkları önleme açısından; aşı programına alınması düşünülmektedir. Çalışmanın amacı Yozgat İl'inde adenovirüs sıklığını saptamaktır.

YÖNTEM: Yozgat ilinde Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinin Çocuk Bölümüne 2016-2017 yıllarında başvuran 1000 çocuk hasta (0- 17 yaş arasında) üzerinde çalışıldı. Polikliniğimize herhangi bir şikâyet ile başvuran hastalardan alınan serum örnekleri santrifüj edilerek -20 derecede saklandı. ELISA yöntemiyle adenovirüs Ig G, adenovirüs Ig M düzeyleri araştırıldı.

BULGULAR:1000 çocuk hastadan; adenovirüs Ig G; %32. 3 negatif, %67. 7 pozitif çıktı. Adenovirüs Ig M; %23 negatif, %77. 0 pozitif olarak sonuçlanmıştır. Cinsiyetler karşılaştırıldığında adenovirüs açısından farklılık saptanmamıştır. Yaş grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak 3-5 yaş arası çocuklarda adenovirüs sıklığı fazla görülmektedir. Obezite ile adenovirüs arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Öksürük, konjonktivit, ishal ile adenovirüs ilişkisi bakılmış, anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

SONUÇ: Adenovirüs sıklığı toplumda oldukça sıktır. Çalışmamız diğer literatür bilgilerine paralel olarak adenovirüs prevalansını fazla olduğunu göstermektedir. Bu görülme sıklığından yola çıkarak; tedavi ve bağışıklama açısından yol gösterecek bir çalışma olmuştur.

ANAHTAR KELİMELELER: adenovirüs, adenovirüs Ig G, adenovirüs Ig M, prevalans

2.SUMMARY

DETERMINATION OF ADENOVIRUS PREVALENCE IN YOZGAT PROVINCE

OBJECTIVE: Adenovirus has a wide spectrum of disease patterns. It causes major complications especially in neonatal and immunocompromised patients. The importance of the virus increases day by day due to its role in obesity and oncogenic. There is no specific treatment. In terms of prevention of diseases caused by adenovirus; vaccination program is considered to be taken. The aim of this study was to determine the frequency of adenovirus in Yozgat province.

METHOD: It was studied on 1000 children patient (0-17 years) admitted to the child department of Bozok University Research and Application Hospital in Yozgat Province in the year of 2016 and 2017. Serum samples taken from patients with any complaint admitted to our outpatient clinic were centrifuged and stored at -20 degrees. Adenovirus Ig G and adenovirus Ig M levels were investigated by ELISA method.

SYMPTOMS: Adenovirus Ig G in 1000 children was found 32.3 % were negative and 67.7% were positive. Adenovirus Ig M resulted in 23% negative and 77% positive. There was no difference in adenovirus in comparison to sex. There was no significant difference between age groups. However, adenovirus incidence is more frequent in children between 3-5 years of age. There was no significant relationship between obesity and adenovirus. The relationship between cough, conjunctivitis, diarrhea and adenovirus was examined and no significant correlation was found.

RESULT: Adenovirus frequency is quite frequent in society. Our study shows that adenovirus prevalence is higher in parallel with other literature information. Based on the frequency of this occurrence; it is a study to guide treatment and immunization..

KEY WORDS: adenovirus, adenovirus Ig G, adenovirus Ig M, prevalence

3.GİRİŞ VE AMAÇ

Adenoid dokuda 60 yılı aşkın bir zaman önce izole edilen insan adenovirüs; çift sarmallı zarfsız DNA virüsüdür. Yedi alt cins altında toplanan 52 farklı serotip ile insanlarda enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Çocuklarda akut solunum yolu hastalıkları, faringokonjunktival ateş, foliküler konjonktivit, epidemik keratokonjonktivit, miyokardit, hemorajik sistit, akut gastroenterit, invajinasyon ve ensefalomiyelite neden olmaktadır (1). Sağlıklı çocuklarda asemptomatik seyrederken yenidoğan ve immunsuprese hastalarda ölümcül tablolara yol açmaktadır (1; 2).

Adenovirüs 1950’li yıllarda bulunan bir virüstür (3). O günden bugüne kadar virüs ve virüsün neden olduğu hastalıklar konusunda oldukça fazla sayıda araştırma yapılmıştır. Son zamanlarda ise tedavi ve bağışıklanma hakkında araştırmalara yer verilmiştir (1; 4).

Adenovirüs oldukça geniş bir hastalık paternine sahiptir. Özellikle yenidoğan döneminde ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda önemli komplikasyonlara yol açmaktadır (5; 6). Aynı zamanda çağımızın en büyük sorunlarından birisi haline gelen obezitenin etiyolojisinde suçlanmaktadır (7; 8). Hayvanlarda yapılan çalışmalarda kanser öncüsü olarak suçlanmaktadır, insanlarda ise bu konu hakkında kesinleşmiş bir veri bulunmamakla birlikte birçok araştırma yapılmaya devam edilmektedir (9).

Adenovirüsün tropizm gösterdiği dokular oldukça geniştir. Gastrointestinal, oküler, genitoüriner sistemde enfeksiyonlara yol açmaktadır (1). Son yıllarda yapılan araştırmalarda adenovirüsün onkogenik özelliği üzerinde durulmaktadır. Bazı türlerinin çeşitli hayvan deneylerinde tümör growth faktörü uyararak güçlü onkogen olduğu gösterilmiştir. Virüsün onkojenik rolü hayvan çalışmalarında gösterilmiş olmasına rağmen, insanlardaki onkojenik rolü henüz net değildir. Diğer bir yandan adenovirüs tip 36 ve tip 5 in obezitenin etiyolojisinde suçlanmaktadır (7). Bu nedenle adenovirüsün toplum içindeki sıklığı, demografik özelliklere göre değişimi, yaş, cinsiyet vb. özelliklerle korelasyonu önem arz etmektedir.

Hastalık paterni ve yaygınlığı bu kadar fazla olan bir virüs için prevalans çalışması virüse karşı aşı geliştirmesi açısından oldukça önem taşımaktadır. Bizim çalışmamızın amacı Yozgat ilinde adenovirüs prevalansını belirlemektir.

4.GENEL BİLGİLER

4.1.Tarihçe

Adenovirüslerin keşfedilmesi 1950'li yıllara dayanmaktadır (3). Hilleman ve Werner (11), 1952-53 yıllarında bir askeri birlikte askerlerin boğaz çalkantı sularında yeni bir virüs saptadılar ve bunu RI-67 olarak adlandırdılar. 1953' de Wallace Rowe ve arkadaşları (12) çocukların adenoidlerinden hazırlanan kültürlerin spontan dejenerasyonunu stimüle eden bir uyaran tanımladılar ve adenoid dejenerasyon ajanı olarak adlandırdılar. 1956'da bu virüsler ilk olarak adenoid dokulardan elde edildiği için 'adenovirüs' olarak adlandırıldı (13).1999 yılında Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi tarafından adenovirüsler tür ve serotiplerine ayrılmıştır. Buna göre, yaklaşık 19 insan adenovirüs türünden 7'sinin insanları daha sık enfekte etmekte olduğu görülmüştür ve bu türler A'dan G'ye kadar sınıflandırılmıştır (14; 15).

Yapılan araştırmalarda, adenovirüslerin kemirgenlerde onkojen oldukları bulunmuş, ancak virüsün insan onkojenitesindeki rolü netleştirilememiştir (16). 2000 yılı itibari ile yapılan çalışmalar sonucunda ise bazı adenovirüs tiplerinin insanlarda obeziteye neden olduğu saptanmıştır (17).Adenovirüsler genellikle bağışıklık sistemi normal olan hastalarda hafif kendini sınırlayan klinik semptomlara neden olurken, immunsupresif hastalarda ciddi fırsatçı enfeksiyonlara neden olur (18). Son zamanlarda adenovirüsün gen tedavisi ve aşı olarak enfeksiyon hastalıklarında ve kanser tedavisinde kullanılabileceği konusunda çalışmalar artmıştır (19). Bu durum bizi adenovirüs hakkında ileri araştırmalara yönlendirmiştir.

4.2.Adenovirüslerin Sınıflaması

Adenovirüsler cins olarak 5 gruba ayrılmış olan adenoviridae ailesinin mastadenovirüs cinsinin bir üyesidir (20). Bu ailede yer alan diğer cinsler; aviadenovirüs, atadenovirüs, siadenovirüs ve ichtadenovirüs'tür (Tablo 1). Mastadenovirüs köken olarak

mastos (meme) kelimesinden gelmektedir. Memelileri infekte eder. İnsanlarda patojen olan türler A dan G'ye kadar sınıflandırılmıştır (20). Bu türler ise 62 serotip ile birlikte gruplandırılmıştır (4). Örneğin onkojen olduğu düşünülen serotipleri tür A'nın alt tipleridir. Gastroenterit etkeni olduğu düşünülen tip 40, 41 tür F'nin grubundadır. Bu serotiplendirme; hemaglutinasyon, viral nötralizasyon, genom sıralama özelliklerine göre yapılmıştır (20). Restriksiyon enzim analizi (REA) bir serotip içindeki spesifik genom tiplerini belirlemek için kullanılmıştır (1).

Tablo 1 : Adenoviridea Ailesi

AİLE	CİNS
ADENOVIRIDEA	Atadenovirüs
	Aviadenovirüs
	Siadenovirüs
	Ichadenovirüs
	Mastadenovirüs

4.3. Adenovirüslerin Yapısal Özellikleri

Adenovirüs; lineer, çift sarmallı DNA (deoksiribonükleik asit) genomuna sahip bir virüstür. Zarfsız, 70-90nm çapında, ikozahedral yapıdadır (21). Virion 252 kapsomerden oluşur; 240'ı hekzon, 12'si ise pentondur. Her penton, bir tabandan ve bir uç topuzlu fiberden oluşur. Pentonlar; hücrel reseptörlerle etkileşim halindedir. Tüm memeli adenovirüslerine ortak antijenik bileşen hekzonlardır. Hekzonlar ayrıca tipe özgü serotiplere ve nötralizasyonu engelleyen antikorlara sahiptirler (22). Tüm adenovirüslerin ortak antijeni penton antijenleridir ve pentonlar o virüsün adenovirüs olduğunu gösterir. Hekzonlar insan adenovirüsleri, pentonlar tüm adenovirüsler için ortaktır. Fiber antijenleri ise tipe ait farklılık gösterirler. Kapsidde bu

tür çıkıntıları bulunan tek virüs adenovirüslerdir. Bunlar tipe özgü antijenlerdir ve serotiplendirmede kullanılırlar (19).

Adenovirüsler DNA (deoksiribo nükleik asit)(%13) ve proteinlerden(%87) oluşmaktadır. İçerisindeki guanin (G) ve sitozin (S) miktarlarına göre 3 grup altında incelenir(düşük, orta, yüksek). Onkojenik olan tiplerinde guanin sitozin oranı yüksektir (19).

4.4.Adenovirüslerin Replikasyonu

Adenovirüsler hücreye pinositoz yolu ile girerler. Virüs fiber çıkıntı yapıları vasıtasıyla hücrelere bağlanır. Adenovirüsler yalnızca epitel kaynaklı hücrelerde çoğalırlar (19). Hücre yüzeylerinde bulunan coxsackie-adenovirüs reseptörlerine (CAR) bağlanır. Bu reseptör; immunglobulin gen ailesi üyesidir; akciğer, trakea, kornea, barsak, kalp ve karaciğerde bulunur (23). Mikrotübüller virüs partiküllerinin sitoplazmada çekirdeğe kadar olan transportundan sorumludur. Viral DNA replikasyonu çekirdekte gerçekleşir (19).

Tüm adenovirüsler viral replikasyon evreleri olarak; erken, orta ve geç genom bölümüne ayrılmışlardır. Genomun ilk bölgesi şunları içerir; replikasyon için gerekli olan E1'den E4'e kadar dört transkript bölgesi içerir. E3 transkripsiyon birimi adenovirüs türleri arasında oldukça farklıdır, bağışıklık yanıtı barındırır (4).

Virüs hücre içerisine alındıktan sonra hekzon ve penton antijenlerinden ayrılarak viral DNA hücre çekirdeğine taşınır. Erken (E) (E1A, E1B, E2, E3 ve E4) ve geç (L) (L1, L2, L3, L4 ve L5) m-RNA'lar sentezlenir. Bunlardan E1 bölgesi Adenovirüs replikasyonunun başlaması ve düzenlenmesinden sorumludur. E1A RNA sentezini aktive ederken, E1B virusla infekte olan hücrelerin apopitoza gitmesini engelleyen kısımdır. E2, DNA polimeraz enzimini kodlar. E3 ve E4 ise viral replikasyonun farklı dönemlerinde rol oynayan gen bölgeleridir (17).Viral m-RNA'lar sitoplazmada yapısal proteinleri sentezledikten sonra, bu proteinler çekirdeğe taşınır ve tüm virüs partikülü oluşturulur. Sentezlenen virüs partikülleri otolizis ile serbest hale geçerler (24).Adenovirüsler aynı zamanda girdikleri hücrenin immun sistemini ve inflamatuvar yanıtlarını baskılayan protein kodlarlar (16).

4.5.Epidemiyoloji

Tüm dünyada adenovirüs enfeksiyonları endemik, epidemik veya sporadik olarak tüm yıl boyunca (kış ve bahar aylarında daha sık) ve her yaşta görülebilmektedir (16). Damlacık, fekal-oral yol ile, uygun olmayan şekilde sterilize edilmiş tıbbi cihazlar aracılığı ve otoinokülasyon yolu ile bulaşabilir. Yaşamın ilk 30 gününde solunum yolu sekresyonlarıyla bulaş olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (25). İlk 30 gün sonrasında oluşan klinik tablo genellikle asemptomatiktir; bu durum hastalığın yayılımını kolaylaştırmaktadır (16). Toplu ortamlar; örneğin askeri barakalar, günlük bakım merkezleri ve huzurevlerinde adenovirüs bulaş ihtimali artmıştır (26).

Akut solunum yolu hastalığının neden olduğu bir salgın, eğitim tesisinde yaşayan genç erişkinler arasında 1997'de meydana gelmiştir. Kapalı ve kalabalık ortamlarda adenovirüs büyük morbiditeye neden olabilir. Bununla birlikte tecrübeli birliklerde adenovirüs salgını bir problem değildir (19). Ayrıca, yetersiz klorlu yüzme havuzları ve doğal su bünyeleri adenovirüs konjonktiviti ile bağlantılı salgınlar bildirilmiştir (26).

Virüsün tropizm gösterdiği hücreler solunum yolları, gastrointestinal ve genitoüriner sistem mukozal epitelyal hücreler ve konjonktivadır. Aynı anda birden fazla sistemi tutabilir. Geniş bir klinik semptom kuşağı mevcuttur (25). Genellikle endemik enfeksiyonlara (adenovirüs tip 1, 2, 5 ve 6) neden olurlar, toplu yaşanan yerlerde epidemilere (adenovirüs tip 4, 7, 14 ve 21) yol açabilirler (27).

4.6.Adenovirüs Enfeksiyonları

Adenovirüsler birçok sistemde enfeksiyona neden olmaktadır(göz, solunum sistemi, genitoüriner sistem ve gastrointestinal sistem) (1). Genellikle asemptomatik seyretmekle birlikte, immunsupresif hastalarda fırsatçı enfeksiyonlara yol açabilmektedirler. Oldukça geniş bir hastalık yelpazesi mevcuttur (6).

Adenovirüsün tropizm gösterdiği dokular oldukça geniştir. Gastrointestinal, oküler, genitoüriner sistemde enfeksiyonlara yol açmaktadır (1). Son yıllarda yapılan araştırmalarda adenovirüsün onkogenik özelliği üzerinde durulmaktadır. Bazı türlerinin çeşitli

hayvan deneylerinde tümör growth faktörü uyararak güçlü onkogen olduğu gösterilmiştir. Virüsün onkojenik rolü hayvan çalışmalarında gösterilmiş olmasına rağmen, insanlardaki onkojenik rolü henüz net değildir. Diğer bir yandan adenovirüs tip 5 ve tip 36 obezitenin etyolojisinde suçlanmaktadır (7). Bu nedenle adenovirüsün toplum içindeki sıklığı, demografik özelliklere göre değişimi, yaş, cinsiyet vb. özelliklerle korelasyonu önem arz etmektedir.

Adenovirüs hücrelerde; litik, latent ve onkojenik enfeksiyonlar yapabilir. Litik enfeksiyonda; insan epitel hücrelerinde replikasyon olur. Latent enfeksiyonda; virüs lenfoid dokularda latent olarak kalır. İmmun yetmezlik durumlarında reaktif olarak hastalık yapar. Onkogenik transformasyonda ise virüs DNA'sı hücre DNA'sına entegre olur. Hücrenin sentezlediği proteinlerin adenovirüse ait olması ile tanı alır (28).

Tutulmuş yerlerine göre birkaç başlık altında incelersek;

4.6.1.Solunum sistemi enfeksiyonları

Adenovirüsler farenjit, tonsillit, laringotrakeobronşit, bronşiolit ve pnömoni birden fazla hastalık tablosu oluşturmaktadır (15; 29). Alt solunum yolu enfeksiyonları B alt grupları ile üst solunum yolu enfeksiyonları C alt grupları tarafından oluşmaktadır. Birçok adenovirüs serotipi (1, 5, 7, 14 ve 21) çocuklarda pnömoniye sebep olurken, bazı serotipler (3,7, 14 ve 21) özellikle yenidoğanlarda ciddi pnömonilere sebep olmaktadır (5). Belirtilerin bir kısmında öksürük, burun akıntısı, nezle hali gibi tipik belirtiler hakimdir. Bazı klinik tablolara ek olarak konjonktivit eklenmekte ve faringokonjonktival ateş olarak isimlendirilmiştir. Diğer solunum yolu virüslerinden farklı olarak sistemik enfeksiyonlar da görülebilir (30).

Solunum yolundaki enfeksiyonlardan adenovirüs tip 3, 7 sorumlu tutulmaktadır (31).Kliniği ağır seyrettiği durumlarda mevcut olup pnömoni ve ağır solunum yetmezliği gelişebilmektedir (32). Adenovirüs genellikle toplum, okul ve askeri kamplarda akut solunum yolu hastalığı salgınlarına neden olur (31).Bu tablonun oluşmasında sorumlu tutulan serotip tip 4 ve 7dir. Bu ciddi hastalık tablosu için 1971 yılında askeri birliklerde oluşan ölümcül salgın üzerine aşı uygulaması başlatılmıştır (19).Tibet'te 2016 yılında 3 farklı askeri

kamplarda akut solunum yolu hastalığının salgını meydana geldi. Bu geniş çaptaki salgından adenovirüs tip 55 sorumlu tutuldu (31).

4.6.2. Genitoüriner sistem enfeksiyonları

Adenovirüsler çocuklarda hemorajik sistit etkenidirler. Gros hematüri, dizüri ve sık idrara çıkma ile karakterize olan bir durumdur. Sıklıkla kendini sınırlar. Hastanın kliniği hafiftir. Böbrek fonksiyon testleri normaldir (33; 34)Tip 11 ve 21 akut hemorajik sistit oluşturabilir (19). Renal transplantasyon geçirmiş hastalarda tübülointersisyal nefrit ile birlikte görülebilir (35).

4.6.3. Gastrointestinal Sistem Enfeksiyonları

Çocukluk çağı ishallerinde birçok vakada adenovirüs suçlanmaktadır. Özellikle meydana gelen salgınlarda adenovirüs serotip 40 ve 41'in ön plana çıktığı görülmektedir (36). Dünya genelinde bebek ve çocuklarda görülen akut gastroenterit vakasının %5-20'sinin adenovirüs serotip 40, serotip 41'den kaynaklandığı bildirilmektedir (37). Adenovirüs tip 40 ve 41 serotipleri ile enfekte olmak için yaş ortalaması sırasıyla 12 ve 19 ay olarak bildirilmiş olmakla birlikte daha büyük çocukları ve erişkinleri de enfekte edebilmektedir (38).

İshal genellikle bol sulu ve kansızdır. Lökosit içermez. Hafif ateş, karın ağrısı ve kusma eşlik edebilir. Yaklaşık 2 haftaya kadar sürebilir (13). Adenovirüs serotiplerinden 1, 2, 5 ve 6 mezenterik lenfadenit tablosu ile ilişkilidir ve bazen bu durum tıkanıklık yaparak invaginasyona sebep olduğu görülmüştür (39).

4.6.4. Göz Enfeksiyonları

Nozokomiyal ve toplum kaynaklı viral konjonktivit salgınlarnın en sık nedeni adenovirüslerdir (40). Konjonktivit etkeni olarak öne çıkan serotipler 1, 11, 15, 16, 17, 19, 20 ve 22 serotipleridir (41). Hafif seyirli den ciddi klinik tablolara kadar varan çeşitli hastalıklara neden olmaktadır. Faringokonjonktival ateş; foliküler konjonktivit, farenjit, ateş, servikal

lenfadenopati ile karakterize sık görülen bir sendromdur (42; 43). Toplu mekanlarda temas yolu ile bulaş sonucunda salgınlar oluşturur (42). Hastalık hafif bir klinik gösterir, kendi kendini sınırlandırır (44; 45).

Ciddi olan bir diğer tabloda epidemik keratokonjonktivitir. Birçok serotip (4, 8, 19, 37, 53, 54, 56) bu hastalık tablosundan sorumlu tutulmaktadır. Epidemik keratokonjonktivit; faringokonjonktival ateş tablosuna göre oldukça ağır bir tablodur (13). Tek veya çift taraflı konjonktivit ile gelen hastada ilerleyen dönemlerde ağrılı ve bulanık görme ile beraber korneal infiltrasyon saptanabilir. Epidemik keratokonjonktivit oldukça bulaşıcıdır. Askeriye, hastane ve toplu ortamlarda salgınlar yaptığı bildirilmiştir (46). Japonya'da (1990-2001) yılında adenovirüs tip 37'nin keratokonjonktivit salgını yaptığı bildirilmiştir (19).

4.6.5. Diğer Enfeksiyon Türleri

Çocuklarda miyokard kasını tutarak miyokardit yaptığı bulunmuştur. Yapılan miyokard kasında PCR (polymerase chain reaction) yöntemiyle miyokardit tanılı hastaların %23'ünde, dilate kardiyomiyopati tanılı hastaların %12'sinde adenovirüs saptanmıştır (47).

Bazı serotipleri; meningoensefalit ve menenjit vakalarından sorumlu tutulmuştur. Primer olarak gelişebileceği gibi, diğer enfeksiyonlara sekonder olarakta gelişebilir. Serotip 7,26 meningoensefalit tablosundan en çok sorumlu tutulan alt türlerdir (48).

Genital lezyonlardan izole edilen vakalar bildirilmiştir. Adenovirüs tip 2, 19 ve 37 herpes benzeri lezyonlar yapmaktadır. Klinik olarak erkeklerde penil ülser, kadınlarda ise servisit ve labial ülserler yapmaktadır. Cinsel yolla bulaş söz konusudur (49).

Özellikle immün yetmezliği olan çocuk hastalarda ve karaciğer, kemik iliği transplantı olan hastalarda adenovirüs kaynaklı hepatitler görülmektedir (50).

4.7. Adenovirüs Tanısı

Tanı için en uygun metodlar, hücre kültüründe virüs izolasyonu, antijen tespiti ve genom algılamadır. Elektron mikroskobu klinik laboratuvarlarda rutin olarak kullanılmaz. Son yıllarda geliştirilen PCR ile DNA amplifikasyonu kullanan moleküler yöntemlerin

incelenmesi tanı hassasiyetini ve hızını arttırmıştır (22). Antijen tespiti için adenovirüs 40 ve 41 tip spesifik antikorlarının kullanıldığı veya adenovirüs grup spesifik monoklonal antikorların kullanıldığı ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)ve latex aglütinasyon testleridir. Hızlı antijen testleri, solunum ve gastrointestinal enfeksiyonların teşhisinde kullanılır, çünkü hızlı ve oldukça duyarlıdır (22). İmmunflorans yöntemi (IFA) solunum yolları için, ELISA serotip 40 ve 41 tayininde gereklidir (51).

Adenovirüs serotip 40 ve 41 hariç çoğu doku kültüründe üretilebilmektedir. Bazı serotiplerinin üretilmesi iki haftayı aşan sürelerle uzayabilir. Adenovirüs çok geniş bir hastalık yelpazesine sahiptir. Alınan farklı örneklerle adenovirüs bakılmıştır. Nazafarengal aspirat örneğinde (15; 20), gaita örnekleri (52; 53; 54; 55; 56; 57), boğaz sürüntü örneği (21; 58), konjonktiva sürüntü örneğinde (59) adenovirüs çalışılmıştır. Literatürdeki çalışmalarda adenovirüs prevalansı açısından çoğunlukla PCR yöntemi kullanılmıştır (15; 20; 21; 52; 58). Farenjitli hastalarda 1-3 gün içinde, keratokonjonktivitli hastalarda da iki haftayı bulan sürelerde üretilebilir (60).

4.8. Adenovirüs Tedavisi

Bugüne kadar adenovirüs enfeksiyonlarının tedavisinde FDA (food and drug administration) onaylı hiçbir antiviral ilaç yoktur (61). İmmünsüpresif tedavi alan hastalarda adenovirüsün destek tedavisine ek olarak antiviral tedavi başlanabilir (62). Bazı gruplarda T hücre ile yapılan immunoterapi yöntemi denenmiştir. Lakin kesin bir sonuca varılamamıştır (63).

Sidofovir; adenovirüsün tüm tiplerine etkilidir (64). İmmun yetmezlik durumunda gelişen adenovirüs enfeksiyonlarında sidofovir yaygın şekilde kullanılmaktadır. Üveit ve nefrotoksisite gibi yan etkileri mevcuttur (22). Şu ana kadar sidofovirin klinik etkinliği umut vericiydi ama hala onaylanamamıştır (65).

4.9. Korunma

Adenovirüsler; kuruluğa, dezenfektanlara, gastrointestinal sistem salgılarına dirençlidir. Fekal-oral yolla, enfekte cisimlerle temas ile ve havuzlar aracılığıyla bulaşabilir. Adenovirüslerden korunmada en önemli faktör; efektif bir şekilde el yıkanmasıdır (66).

Adenovirüs enfeksiyonlardan korunmak için canlı aşılar kullanılmaktadır. Bu aşılar oral yoldan kullanılır. Özellikle askeri birliklerde serotip 4 ve serotip 7 tarafından salgınlar olması nedeniyle aşılama yapılmaktadır. Aşılama ile bağışıklama hastalığın insidansını oldukça azaltmıştır. Tip 40-42 için henüz aşı bulunmamaktadır (67; 68). Adenovirüs aşısının çocukların aşılanması için lisansı yoktur. Klinik çocuklarda ve immunsuprese hastalarda daha ağır seyretmektedir. Yenidoğan döneminde ölümcül tablolara yol açabilmektedir. Bu yüzden aşılama açısından daha yoğun bir çalışma gerekmektedir. Çocuklarda en sık enfeksiyona neden olan AdV1, AdV2 ve AdV5'e karşı aşı çalışmaları devam etmektedir (69).





5.MATERYAL METOD

Bu çalışma Yozgat ilinde Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesine 31 Mayıs 2016-31 Ocak 2017 tarihleri arasında gelen yaklaşık 10.000 çocuk hasta içerisinde rastgele seçilen ve kan örneği alınan 1000 hasta üzerinde yürütüldü.

Gelen olguların tamamında, cinsiyet, boy, kilo, şikâyeti, özgeçmişi, soy geçmişi alındı. Çalışmamıza dâhil olan 1000 çocuk hastada bu verilere ilave olarak, kreşe gidip gitmediği, kardeş sayısı, evlerindeki oda sayısı, yaşadığı yer, yaşadıkları konutun mülkiyet durumu, yaşadıkları konutun tipi, yaşadıkları evin ısınma durumu, ailenin gelir durumu, fizik muayene, ishal, öksürük ve konjonktivit şikâyetinin olup olmadığı, hastaneye geliş şikâyeti, daha önce hastaneye yatış öyküsü, ailesinde herhangi bir hastalık olup olmadığı sorgulandı.

Olguların yaşları ebeveynlerinin veya hastaların bildiği olarak; yıl, ay, gün olarak belirlendi. Olgular; 1-2 yaş (0,00-24,00 ay arası), 3-5 yaş (24,01-60,00 ay arası) , 6-10 yaş (60,01-120,00 ay arası) ve 11-17 (120,01-208,00 ay arası) olarak dört gruba ayrılarak değerlendirildi. Olguların boyları stadiometre cihazında ölçüldü, santimetre (cm) olarak kaydedildi. İki yaş altı çocukların boyları yatarak, iki yaş üstü çocukların boyları ise ayakta ölçüldü. Olguların kiloları ayakkabıları çıkarılarak tartılmış ve kilogram (kg) cinsinden iki ondalıklı olarak kaydedildi. Beden kitle indeksi (BKİ); hastanın kilogram cinsinden ağırlığının, metre (M) cinsinden boyunun karesine bölünmesi ile hesaplandı.

Kardeş sayısı; olguların kendileri dışındaki kardeş sayıları belirlenmiştir. Kardeş sayısı bir ve iki olanlar az kardeş sayısına sahip, kardeş sayısı iki ve üç olanlar normal kardeş sayısına sahip, kardeş sayısı 5 ve beşten yukarı olanlar çok kardeş sayısına sahip olan olgular olarak değerlendirildi. Evlerindeki oda sayısı; olgulara, yaşadıkları evin kaç odalı olduğu sorulmuş ve salon dâhil kaç odalı evde oturdukları belirlenmiştir. Toplam oda sayısı üç ve daha aşağı olanlar az odalı evlerde oturan olgular, toplam oda sayısı dört olanlar normal odalı evlerde oturan olgular, toplam oda sayısı beş ve daha yukarı olan evlerde oturanlarda fazla odalı evlerde oturan olgular olarak değerlendirildi. Olgulardan alınan kanlar üzerinde adenovirüs Ig G ve adenovirüs Ig M çalışmaları yapıldı.

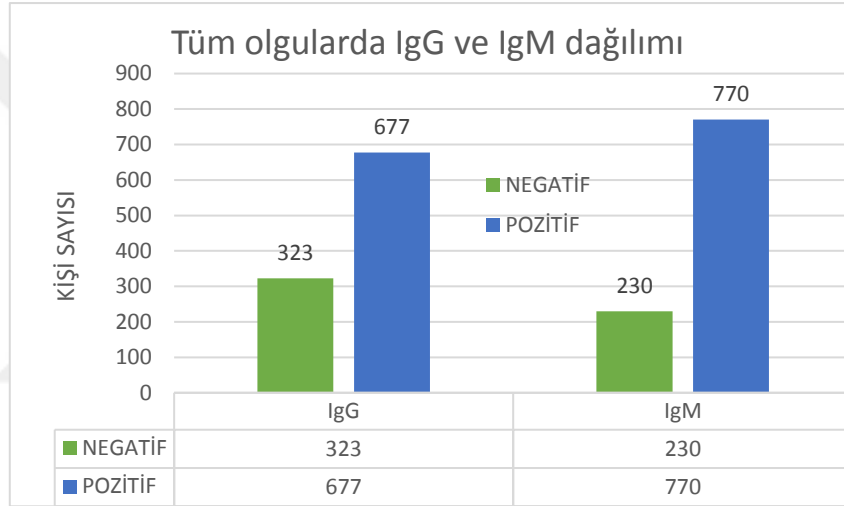
6.BULGULAR

Çalışma Yozgat ili Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Çocuk Bölümüne 2016-2017 yılları arasında başvuran 0-17 yaş aralığındaki 1000 çocuk olgu üzerinde yapılmıştır. Üzerinde çalışılan 1000 çocuk olgunun 530'u (%53. 0) erkekti.

Hastalar 0-2, 3-5, 6-10 ve 11- 17 yaş olarak gruplandırılarak değerlendirilmiştir. Olguların tamamına yakını Yozgat il sınırları içerisinde yaşamaktadır. Gelen olguların yaş ortalaması 6,33'tür. Ailelerin gelir düzeyleri orta (1300-4500 TL arası) ve ortanın altındadır (1300 TL'nin altında). Olguların hastaneye geliş sebeplerinin başında; öksürük, kusma, ishal, karın ağrısı ve ateş gelmektedir. Gelen hastaların %0,7'sinde ishal, %16'sında öksürük ve %0,1'inde konjonktivit tespit edilmiştir.

Grafik 1'de adenovirüs Ig G, Ig M pozitif ve negatif olan çocukların dağılımı verilmiştir.

Grafik 1:Tüm olgularda adenovirüs Ig G, Ig M'nin dağılımı



Adenovirüs Ig G; gelen olguların 677'sinde (%67.7) pozitif, adenovirüs Ig M ise gelen olguların 770'inde (%77.0) pozitif çıktı. Tablo 2'de cinsiyetin adenovirüs Ig G ve Ig M üzerine etkisi gösterilmiştir.

Tablo 2: Cinsiyete göre adenovirüs Ig M ve adenovirüs Ig G durumu

	ERKEK (n:530)				KIZ (n:470)			
	Ig G	%	Ig M	%	Ig G	%	Ig M	%

NEGATİF	173	32,6	133	25,1	150	31,9	97	20,6
POZİTİF	357	67,4	397	74,9	320	68,1	373	79,4
TOPLAM	530	100,0	530	100,0	470	100,0	470	100,0

Adenovirüs Ig G erkek olguların 357'sinde (%67. 4) pozitif, adenovirüs Ig M 397 'sinde (%74. 9) pozitif çıktı. Adenovirüs Ig G kız olguların 320'sinde (%68. 1) pozitif, adenovirüs Ig M 373'ünde (%79. 4'ünde) pozitif çıktığı görüldü (Tablo 2).

Tablo 3'de hastaların yaş gruplarına göre adenovirüs Ig G ve adenovirüs Ig M değerleri görülmektedir. Yaş gruplarına göre bakıldığında Ig G ve Ig M değerlerinin pozitif olması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Tablo 3: Yaş gruplarına göre adenovirüs Ig G ve adenovirüs Ig M değerleri

	Ig G Sonuç %		Ig M Sonuç %	
	NEG.	POZ.	NEG.	POZ.
GENEL TÜM. HAS.	32,3	67,7	23,0	77,0
0-2 YAŞ GENEL	33,4	66,6	25,3	74,7
3-5 YAŞ GENEL	31,8	68,2	22,2	77,8
6-10YAŞ GENEL	27,6	72,4	19,1	80,9
11-17 YAŞ GENEL	36,4	63,6	25,3	74,7

Tablo 4: Yaş grubu ve cinsiyete göre adenovirüs Ig M ve Ig G durumu

Değişken	Ig G %				Ig M %			
	POZ.		NEG.		POZ.		NEG.	
	E	K	E	K	E	K	E	K
0-2 YAŞ	63,9	70,3	36,1	29,7	72,4	78	27,6	22,0
3-5 YAŞ	71,5	64,7	28,5	35,3	78,5	77,2	21,5	22,8
6-10 YAŞ	69,4	75,4	30,6	24,6	75,8	86,1	24,2	13,9
11-17 YAŞ	64,2	63,1	35,8	36,9	72,6	76,2	27,4	23,8

Yaş grubu ve cinsiyet açısından bakıldığında en yüksek oran Ig M %86.1 ile kız olgularda, Ig G olarak bakıldığında %75,4 ile yine kız olgularda gözlenmiştir.

Hastalar 0-2, 3-5, 6-10 ve 11-17 yaş olarak gruplandırılarak değerlendirilmiştir. Gelen olguların yaş ortalaması 6.34 ± 4.59 . Gelen olgular içerisinde kız hastaların yaş ortalamaları (6,98), erkek hastaların yaş ortalamalarından (5,78) daha yüksektir.

Olguların sosyodemografik özellikleri Tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 5: Olguların Sosyo-Demografik Özelliklerinin Dağılımı (n:1000)

Sosyo- Demografik Özellikler	Sayı	%
Yaş		
1-2 (0-24 ay)	257	25.7
3-5 (24.01-60 ay)	280	28.0
6-10 (60,01-120 ay)	246	24.6
11-17 (120,01-208 ay)	217	21.7
Yaş ortalaması	6.34±4.59	
Cinsiyet		
Kız	470	47.0
Erkek	530	53.0
Beden Kitle İndeksi		
Normal	956	95.6
Şişman	44	4.4
Kardeş Sayısı		
0 (kardeş yok)	21	2.1
1 (az)	93	9.3
2-3 (normal)	722	72.2
4 ve üstü (çok)	164	16.4
Ailenin Gelir Durumu		
1300 tl ve altı	310	31.0
1301- 3500 tl	618	61.8
3501 tl ve üstü	72	7.2
Yaşanılan Yer		
İl	634	63.4
İlçe	280	28.0
Köy	86	8.6
Kreşe Gitme durumu		
Gidiyor	457	45.7
Gitmiyor	543	54.3

Ailede kanser öyküsü bulunma durumu		
Yok	562	56.2
Var	438	43.8
Hastanede yatış deneyimi		
Yok	550	55.0
Var	450	45.0

Olguların tamamına yakını Yozgat il sınırları içerisinde yaşamaktadır. Ailelerin gelir düzeyleri orta (1300-4500 TL arası) ve ortanın altındadır (1300 TL'nin altında). Doğalgazla ısınan ve kendi özel evi olan hasta sayısı oldukça fazladır (Tablo 6).

Tablo 6: Olguların Yaşadıkları Konutun Özelliklerine Göre Dağılımları (n:1000)

Konuta Ait Özellikler	Sayı	%
Mülkiyet tipi		
Kendine ait	652	65.2
Kira	348	34.8
Konutun tipi		
Gecekondu	31	3.1
Müstakil	218	21.8
Apartman dairesi	720	72.0
Lojman	31	3.1
Toplam Oda Sayısı		
3 ve altı (az)	247	24.7
4 (normal)	735	73.5
5 ve üstü (çok)	18	1.8
Isınma Türü		
Soba	260	26.0
Doğalgaz	740	74.0

Yaş grupları ile adenovirüs karşılaşma durumunun arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Ancak 3-5 yaş aralığındaki çocukların yüzdesi daha fazladır ($p>0.05$). Cinsiyet durumu ile adenovirüs karşılaşma durumunun arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. Ancak erkek yüzdesi daha fazladır ($p>0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7: Olguların Adenovirüs İle Karşılaşma ve Sahip Olma Durumuna Göre Yaş Gruplarının Dağılımı (n:1000)

Özellikler	Ig G				Test	Ig M				Test
	Pozitif		Negatif			Pozitif		Negatif		
Yaş Grupları	Sayı	%	Sayı	%		Sayı	%	Sayı	%	
1-2 (0-24 ay)	170	25.1	87	26.9		191	24.8	66	28.7	
3-5 (24.01-60 ay)	191	28.2	89	27.6		218	28.3	62	27.0	
6-10 (60,01-120 ay)	178	26.3	68	21.1	$X^2=4.430$	199	25.8	47	20.4	$X^2=3.940$
11-17 (120,01-208 ay)	138	20.4	79	24.5	$P=0.219$	162	21.0	55	23.9	$P=0.268$

Gelen hastaların %7.1'inde ishal, %19.3 'ünde öksürük ve %1'inde konjonktivit tespit edilmiştir (tablo 8).

Tablo 8: Olguların İshal, Öksürük, Konjonktivit Semptomlarına Göre Dağılımları (n:1000)

Özellikler	Sayı	%
İshal	71	7,1
Öksürük	193	19,3
Konjonktivit	10	1.0

Olguların geliş şikayeti ile adenovirüs Ig M arasındaki korelasyon bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (Tablo 9).

Tablo 9: Ig M pozitif olan olgularda semptom dağılımı

SEMPTOM	Ig M		TOPLAM	TEST
	POZİTİF	NEGATİF		
İshal var	51	20	71	P=0.283
Öksürük var	146	47	193	P=0.619
Konjonktivit var	6	4	10	P=0.199

Adenovirüs ile karşılaşan çocukların beden kitle indeksleri hesaplanmıştır. Obez olan hastaların % 5'inde pozitif, % 3,1'inde Ig G negatif olarak bulunmuştur (Tablo 10).

Tablo 10:Olguların Adenovirüs İle Karşılaşma ve Sahip Olma Durumuna Göre Beden Kitle İndeksi Gruplarının Dağılımı (n:1000)

Özellikler	Ig G				Test
	Pozitif		Negatif		
	Sayı	%	Sayı	%	
Beden Kitle İndeksi					
Normal	643	95.0	313	96.9	$X^2=1.929$
Obez	34	5.0	10	3.1	$P=0.165$

Beden kitle indeksi ile adenovirüs Ig G arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p>0.05$).

Tablo 11: Olguların Adenovirüs İle Karşılaşma ve Sahip Olma Durumuna Göre Kreşe Gitme Durumlarının Dağılımı (n:1000)

Özellikler	Ig G				Test	Ig M				Test
	Pozitif		Negatif			Pozitif		Negatif		
Kreşe gitme durumu	Sayı	%	Sayı	%		Sayı	%	Sayı	%	
Gidiyor	309	45.6	148	45.8	$X^2=0.060$	357	46.4	100	43,5	$X^2=0.594$
Gitmiyor	368	54.4	175	54.2	$P=0.806$	413	53.6	130	56.5	$P=0.441$
Toplam		100		100			100		100	

Kreşe gitme durumu ile adenovirüs karşılaşma ve sahip olma durumunun arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çalışma grubunun ailede kanser öyküsü sorgulanmış ve adenovirüs ile karşılaşmanın kanser öyküsü ile ilişkisi araştırılmıştır (Tablo 12).

Tablo 12:Olguların Adenovirüs İle Karşılaşma ve Sahip Olma Durumuna Göre Ailede Kanser Öyküsü Bulunma Durumlarının Dağılımı (n:1000)

Özellikler	Ig G				Test	Ig M				Test
	Pozitif		Negatif			Pozitif		Negatif		
Ailede Kanser Öyküsü Bulunma Durumu	Sayı	%	Sayı	%		Sayı	%	Sayı	%	
Yok	372	54.9	190	58.8	$X^2=0.060$	426	55.3	136	59.1	$X^2=1.042$
Var	305	45.1	133	41.2	$P=0.806$	344	44.7	94	40.9	$P=0.307$

Ailesinde kanser öyküsü bulunma durumu ile adenovirüs karşılaşma ve sahip olma durumunun arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 13:Olguların Adenovirüs İle Karşılaşma ve Sahip Olma Durumuna Göre Hastanede Yatış Durumlarının Dağılımı (n:1000)

Özellikler	Ig G				Test	Ig M				Test
	Pozitif		Negatif			Pozitif		Negatif		
Hastanede yatış Deneyimi	Sayı	%	Sayı	%		Sayı	%	Sayı	%	
Var	140	43.3	310	45.8	$X^2=0.529$	355	46.1	95	58.7	$X^2=1.648$
Yok	183	56.7	367	54.2	$P=0.467$	415	53.9	135	41.3	$P=0.199$

Hastanede yatış deneyimi ile adenovirüs karşılaşma ve sahip olma durumunun arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

7.TARTIŞMA

Adenovirüs yetişkinlerde asemptomatik seyretmesine rağmen, çocuk yaş grubunda farklı bulgularla karşımıza gelmektedir. Yenidoğanlarda ölümcül seyredabilmektedir (5). Çocuklarda akut solunum yolu hastalıkları, faringokonjonktival ateş, foliküler konjonktivit, epidemik keratokonjonktivit, miyokardit, hemorajik sistit, akut gastroenterit, invajinasyon ve ensefalomyelit gibi hastalıklara neden olmaktadır (2).

Virüs tropizmi, oküler dokudan, solunum sistemi dokuları ve gastrointestinal sistem dokularına kadar değişen geniş bir yelpazede olmaktadır. Doku tropizminin temeli hala henüz net açıklanamamıştır. Virüsün hastalık oluşturmak üzere immunkompetan konağa bulaşı genellikle enfekte bireylerin aerosol damlacıklarının inhalasyonu ya da direkt konjonktival inokulasyonu ile gerçekleşmekle birlikte genellikle fekal oral yol ile olmaktadır. Konak yanıtı, diğer virüs enfeksiyonlarında olduğu gibi kazanılmış ya da doğal bağışık yanıt şeklinde olmaktadır (19).

Adenovirüsün tropizm gösterdiği dokular oldukça geniştir. Gastrointestinal, oküler, genitouriner sistemde enfeksiyonlara yol açmaktadır (1). Son yıllarda yapılan araştırmalarda adenovirüsün onkogenik özelliği üzerinde durulmaktadır. Bazı türlerinin çeşitli hayvan deneylerinde tümör growth faktörü uyararak güçlü onkogen olduğu gösterilmiştir. Virüsün onkojenik rolü hayvan çalışmalarında gösterilmiş olmasına rağmen, insanlardaki onkojenik rolü henüz net değildir. Diğer bir yandan adenovirüs tip 36 ve tip 5 in obezitenin etyolojisinde suçlanmaktadır (7). Bu nedenle adenovirüsün toplum içindeki sıklığı, demografik özelliklere göre değişimi, yaş, cinsiyet vb. özelliklerle korelasyonu önem arz etmektedir.

Adenovirüs prevalansı açısından bakıldığında dünyada Sriwanna ve arkadaşlarının (20)2013 yıllarında arasında yaptıkları araştırmada; alınan farklı örneklerde adenovirüs sıklığı %1.04 olarak saptanmıştır. Lanata ve arkadaşlarının (70)dünya sağlık örgütü verilerini inceleyerek yaptıkları araştırmada adenovirüs sıklığını %4,7 bulmuşlardır. Jain ve arkadaşları (71) beş yaşından küçük çocuklarda adenovirüs sıklığı %15, daha büyük çocuklarda %3 olarak bulmuşlardır. Beka ve arkadaşları (72)%3,6, Chen ve arkadaşları (21) % 13.7, Esposito ve arkadaşları (15) % 19.9, Sdiri-Loulizi ve arkadaşları (52)Tunus'ta %2.7 olarak bulmuşlardır. Yu Lin ve arkadaşları (53)adenovirüs görülme oranını %4, Chen ve arkadaşları

(54) ise %2.7 olarak bulunmuştur. Ülkemizde ise Hatipoğlu ve arkadaşlarının (73) 1 ay -5 yaş arasında topladıkları 147 çocukla yaptıkları çalışmada adenovirüs oranını %5,6 elde etmişlerdir. Altındış ve arkadaşları (55) adenovirüs sıklığını %4,9 olarak bulmuşlardır. Bayraktar ve arkadaşlarının (56) İstanbul'da yaptıkları bir çalışmada adenovirüs insidansı ise %1,5 saptanmıştır. Tekin ve arkadaşlarının (57) Mardin'de yaptığı bir çalışmada; (%1,0), Bodur ve arkadaşlarının (58) Ankara'da yaptıkları çalışmada; adenovirüs sıklığı (%2,2), Kiraz ve arkadaşları (59) konjonktiva sürüntü örneklerinde sıklığı (%46) bulmuşlardır. Çalışmamızda; adenovirüs Ig G %32,3 negatif, %67,7 pozitif çıktı. Adenovirüs Ig M %23 negatif, %77,0 pozitif çıkmıştır. Bu pozitiflik ülkemizde yapılan prevalans çalışmalarına göre oldukça yüksek bir orandır. Bu durum olguların kardeş sayısının fazla olması, yaşam alanlarının kalabalık olması ile ilgili olabilir.

Mardin'de yapılan bir çalışmada; adenovirüs pozitifliği açısından; cinsiyetler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (57). Çalışmamızda da buna paralel olarak pozitif korelasyon saptanmamıştır.

2013 yılında Tayvan'da yapılan bir araştırmada adenovirüs sıklığı 3 yaşın altındaki çocuklarda anlamlı olarak yüksek bulunmuş, 6-15 yaş grubunda sıklık düşük bulunmuştur (20). Jain ve arkadaşlarının (71) 2638 çocukla yaptıkları bir çalışmada; beş yaşından küçük çocuklarda adenovirüs saptanma oranı %15 iken, daha büyük çocuklarda %3 olarak bulunmuştur. 2012 yılında Peru'da yapılan çalışmada Julia ve arkadaşlarının; adenovirüs sıklığı %6,2 bulunmuş, 15 yaş altı çocuklarda sıklık 15 yaş üzerine göre daha sık bulunmuştur (26). Türkiye'de yapılan diğer bir çalışmada enterik adenovirüs ve rotavirüs-adenovirüs antijenlerinin birlikte pozitiflik oranları ise 5-24 ay yaş grubunda diğer yaş gruplarına göre yüzdesel olarak daha yüksek tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (57). Esposito ve arkadaşlarının (15) yaptıkları araştırmada adenovirüs pozitif olan bireylerin yaş ortalaması adenovirüse sahip olmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Çalışmamızdaki 1000 hasta 1-2 yaş, 3-5 yaş, 6-10 yaş, 11-17 yaş olarak gruplandırılmıştır. Adenovirüs pozitiflik durumu incelendiğinde yaş gruplarında anlamlı bir fark bulunmamaktadır. Ancak 3-5 yaş aralığında adenovirüs pozitiflik oranı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da fazladır.

Adenovirüs bazı serotipleri akut gastroenterit yapmaktadır (36). İshal şikâyeti ile gelen hastalarda bakılan adenovirüs sıklığı; Yu Lin ve arkadaşları (53) %4, Chen ve

arkadaşları (54)%2. 7, Sdiri- Loulizi ve arkadaşları (52)Tunus'ta %2. 7, Sriwanna ve arkadaşları (20) %5.84 bulmuşlardır. Tekin ve arkadaşlarının (57) Mardin'de yaptığı bir çalışmada gastroenterit şikâyetiyle gelen hastalardan bakılan adenovirüs sıklığı % 1. 0, Bayraktar ve arkadaşları (56) İstanbul'da yaptıkları bir çalışmada adenovirüs insidansı ise %1. 5 saptanmıştır. Altındış ve arkadaşlarını (55) 2016 yılında yaptığı çalışmada; adenovirüs sıklığını %4, 9 olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızdaki 1000 hastadan 71'inde ishal şikâyeti mevcut idi. Bu hastalardan 51'inde (%6, 6) adenovirüs Ig M pozitif bulunmuştur. İshal ile başvuran hastalarda öksürük, konjonktivit şikâyeti ile gelen hastalarda tanı olarak aklımıza adenovirüs gelmesi gerekmektedir. Bu durum hem gereksiz antibiyotik kullanımı engelleyecek, hem de gereksiz maliyeti engelleyecektir.

Adenovirüsler farenjit, tonsillit, laringotrakeobronşit, bronşiolit ve pnömoni birden fazla hastalık tablosu oluşturmaktadır (15; 29). 2012 yılında Peru'da yapılan bir çalışmada 38 sağlık merkezine akut üst solunum yolu enfeksiyonu ile başvuran 26.375 hastadan 10,647 sinde viral ajan saptanmış, bunlar arasında ise adenovirüs sıklığı %6,2 bulunmuştur (26). Esposito ve arkadaşları (15) üst solunum yolu enfeksiyonu ile gelen hastalarda adenovirüs sıklığı (% 19. 9), Chen ve arkadaşları (21)% 13. 7 bulmuşlardır. Hatipoğlu ve arkadaşlarının (73)2011 yılında akut üst solunum yolu enfeksiyonu tanısı almış, 1 ay -5 yaş arasında topladıkları 147 çocukla yaptıkları çalışmada; solunum yolları virüsleri arasında adenovirüs oranını %5,6 elde etmişlerdir. Beka ve arkadaşları (72) 2012 yılında yaptıkları çalışmada; polikliniğine üst solunum yolu enfeksiyonu ile başvuran hastalarda adenovirüs sıklığını %3,6 olarak bulmuşlardır. Tayvan'da yapılan araştırmada7921 nazofarengeal aspirat örneğinde adenovirüs sıklığı %1. 04 (82/ 7,921) olarak saptanmıştır. Bodur ve arkadaşları (58) yaptıkları çalışmada; mart 2007 ile nisan 2007 tarihleri arasında Ankara ilindeki farklı bölgelerde bulunan on ilköğretim okulu ziyaret edilerek üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) hastalığı yakınmaları (boğaz ağrısı, öksürük, halsizlik, gibi) olan 500 ilköğretim öğrencisinden pamuklu eküvyon çubuklar ile farens duvarının lateral ve posterior bölgelerinden boğaz sürüntü örneği ile yapılan çalışmada; PCR yöntemiyle 500 hastadan sadece 11 hastada (%2,2) adenovirüs pozitif bulunmuştur (58). Çalışmamızda rastgele toplanan 1000 hastanın 193'ünde öksürük şikâyeti vardı. Bu hastalar arasında adenovirüs Ig M pozitiflik oranı ise %20,4 idi.

Nozokomiyal ve toplum kaynaklı viral konjonktivit salgınlarının en sık nedeni adenovirüslerdir (40). Kiraz ve arkadaşlarının (59) 2013 yılında yaptıkları çalışmada; 50

hastadan alınan konjonktival sürüntü örneklerinden PCR yöntemiyle adenovirüs çalışılmıştır. Elde edilen sonuçlarda 50 hastadan 23'ünde (%46) adenovirüs DNA pozitif bulunmuş. Çalışmamızda 10 hasta konjonktivit pozitif olarak saptanmış, adenovirüs pozitifliği ile konjonktivit arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Adenovirüs çok geniş bir hastalık yelpazesine sahiptir. Alınan farklı örneklerle adenovirüs bakılmıştır. Nazofarengeal aspirat örneğinde (15; 20), gaita örnekleri (52; 53; 54; 55; 56; 57), boğaz sürüntü örneği (21; 58), konjonktiva sürüntü örneğinde (59) adenovirüs çalışılmıştır. Literatürdeki çalışmalarda adenovirüs prevalansı açısından çoğunlukla PCR yöntemi kullanılmıştır (15; 20; 21; 52; 58). Çalışmamızda adenovirüs ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. PCR yöntemi ELISA testine göre duyarlılığı ve özgüllükleri daha yüksektir. Çalışmamızda toplanan kan örneklerinden ELISA yöntemiyle adenovirüs Ig M ve Ig G çalışılmış olup, PCR yönteminin ELISA yöntemine göre duyarlılığı daha yüksektir.

2014 yılında 307 nazofarengeal örnek üzerinden yapılan PCR yöntemiyle yapılan çalışmada olguların demografik özellikleri arasında anlamlı farklılık bulunamamıştır (15). Adenovirüs pozitif olan hastalarda lökosit yüksekliği anlamlı olarak bulunmuştur. Adenovirüse sahip olan bireylerin hastaneye yatış öyküsü anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Başka bir çalışmada; hastaneye yatan ve yatmayan çocuk grupları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır (52). Çalışmamızda hastaneye yatış öyküsü ise adenovirüs pozitifliği ile korele bulunmamıştır.

Atkinson ve arkadaşlarının (7)502 gönüllüde yaptığı adenovirüs tip 36 antikor taramasında; adenovirüs tip 36 antikor (+) olanların beden kitle indeksleri adenovirüs tip 36 (-) olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tosh ve arkadaşlarının (8) 2017 yılında Amerika'da yaptıkları çalışmada adenovirüs tip 36 ile obezite arasındaki ilişkiyi bulmayı amaçlamışlardır. Bu nedenle 10-18 yaş arasında 41 obez- 37 obez olmayan çocuğu çalışmaya almışlardır. Bu iki grup karşılaştırıldığında obez olan çocuklarda adenovirüs tip 36 anlamlı olarak fark bulunamamıştır. Çalışmamızda obez ve obez olmayan bireyler karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bunun nedeni çalışmamızdaki bireyler rastgele toplanmış olup, obez olan birey sayısı oldukça az olması olabilir.

Çalışmamız Yozgat ilindeki adenovirüs prevalansını göstermektedir. Çocuk nüfus yoğunluğu ele alındığında 1000 hasta sayısı bize prevalansı doğru göstereceği düşünülmektedir. Ülkemizde ve dünyadaki diğer çalışmalar ele alındığında adenovirüs sıklığı oldukça fazla çıkmıştır. Bunun nedeni örneklerin herhangi bir semptom gözetlemeden rastgele seçilmiş olmasından kaynaklanabilir. Prevalansın bu kadar fazla olması ve bazı hasta gruplarında ölümcül komplikasyonlara yol açması adenovirüsün önemini artırmaktadır. Bu ve bunun gibi yapılan diğer çalışmalar bağışıklanma ve tedavi açısından diğer çalışmalara ışık tutacaktır.



8.SONUÇ VE ÖNERİLER

Viral enfeksiyonlar toplumda sık görülmesine rağmen, çok fazla önemsenmemektedir. Bunun sebebi olarak spesifik bir tedavilerinin bulunmaması olabilir. Etkenin saptanmasına yönelik bir tetkik veya araştırma yapılmamaktadır. Oysa toplumda bu kadar sık görülen viral etkenin tanı almasıyla hem gereksiz antibiyotik kullanımı azaltılmış olacaktır, hem de bir çok enfeksiyon önlenmiş olacaktır.

Adenovirüs yetişkinlerde asemptomatik seyretmesine rağmen, çocuk yaş grubunda oldukça geniş bir hastalık tablosuna yol açmaktadır. Yeni doğanlar da ölümcül seyredebilmektedir. Çocuklarda akut solunum yolu hastalıkları, faringokonjonktival ateş, foliküler konjonktivit, epidemik keratokonjonktivit, miyokardit, hemorajik sistit, akut diyare, invajinasyon ve ensefalomyelit gibi hastalıklara neden olmaktadır. Son yıllarda yapılan araştırmalarda adenovirüsün onkogenik özelliği üzerinde durulmaktadır. Bu nedenle adenovirüsün toplum içindeki sıklığı, demografik özelliklere göre değişimi, yaş, cinsiyet gibi özelliklerle korelasyonu önem arz etmektedir. Çalışmamız bu yönden yol gösterici olmaktadır.

Çalışmamızda bulunan sonuca göre adenovirüs sıklığı oldukça fazladır. Bu sıklık bizi bağışıklama programına yönlendirmektedir. Türkiye’de adenovirüse karşı aşı bulunmamaktadır. Eğer rutin bağışıklama programına girecek olursa adenovirüs enfeksiyonu ve komplikasyonları önlenmiş olacaktır.

9.KAYNAKÇA

- 1. Lebeck MG, McCarthy TA, Capuano AW, Schnurr DP, ML, MD, Setterquist SF, Heil GL, Kilic S MD, Gray GC. Emergent US adenovirus 3 strains associated with an epidemic and serious disease. J Clin Virol 2009; 46: 331-336.**
- 2. Damen M, Minnaar R, Glasius P, Ham AV, Koenn G, Wertheim Pauline, Beld Marcel. Real-time PCR with an internal control for detection of all known human adenovirus serotypes. J Clin Microbiol 2008; 46: 3997-4003.**
- 3. Mahy BWJ, Van Regenmortel MHV. Adenoviruses:Molecular Biology. Desk Encyclopedia of General Virology , 1st ed, USA, Academic Press, 2010, sf: 419-426.**
- 4. Lion T. Adenovirus Infections in Immunocompetent and Immunocompromised Patients. Clin Microbiol Rev. 2017; 27: 441-462.**
- 5. Faden H, Wynn RJ, Campagna L, Ryan RM. Outbreak of adenovirus type 30 in a neonatal intensive care unit. J Pediatr 2005; 146: 523-527.**
- 6. Buckwalter SP, Teo R, Espy MJ, Sloan LM, Smith TF, Pritt BS. Real-time qualitative PCR for 57 human adenovirus types from multiple specimen sources. J Clin Microbiol 2012; 50: 766-771.**
- 7. Atkinson RL, Dhurandhar NV, Allison, DB, Bowen, RL, Israel, BA, Albu, JB, Augustus AS. Human Ad-36 is associated with increased body weight and paradoxical reduction of serum lipids. Int J Obes 2005; 29: 281-286.**
- 8. Tosh AK, Wasserman MG, Mcleay MK, Tepe SK. Human adenovirus-36 seropositivity and obesity among Midwestern US adolescents. Int J Adolesc Med Health 2017; 29: 0126.**
- 9. Zhao lj, loewenstein pm,green m. enhanced myc association with the nua4 histone acetyltransferase complex mediated by the adenovirus e1a n-terminal domain activates a subset of myc target genes highly expressed in cancer cells. Genes Cancer 2017; 8: 752-761.**
- 10. Hilleman MR, Werner JH. Recovery of new agent from patients with acute respiratory illness. Proc Soc Exp Biol Med 1954; 85: 183-188.**
- 11. Rowe WP, Heubner R, Gilmore L, Parrot R, Ward T. Isolation of a cytopathogenic agent from human adenoids undergoing spontaneous degeneration in tissue culture. Proc Soc Exp Biol Med 1953; 84: 570-573.**
- 12. Zuckerman AJ, Banatvala JE, Schoub BD, Griffiths PD, Mortimer P. Adenoviruses, Principles&Practice of Clinical Virology, 6th ed, UK,Wiley-Blackwell Press, 2009, sf: 343-360.**

13. Dinç HÖ. 2015. Obez Çocuklarda Adenovirus Tip 36 Seropozitifliği ve Adipokin Düzeyleri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, Türkiye, 96s.
14. Esposito S, Zampiero A, Bianchini S. Epidemiology and Clinical Characteristics of Respiratory Infections Due to Adenovirus in Children Living in Milan, Italy, during 2013 and 2014. PLoS One, 2016 ; 11: e0152375.
15. Murray, PR. Rosenthal, KS. Pfaller, MA. Tıbbi Mikrobiyoloji. 6. Baskı. Çeviri Editörü: Başustaoglu A. Atlas Kitapçılık. Ankara, 2010, sf: 509-515, 601.
16. Çakmakhoğulları E. İnfektobezite: Adenovirusların Çocuklarda Obezitedeki Rolü. Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Manisa: Celal Bayar Üniversitesi, 2011.
17. Ison MG. Adenovirus infections in transplant recipients. Clinical Infectious Diseases 2006; 43: 331-339.
18. Brooks GF, Carroll KC, Butel JS, Morse SA, Mietzner TA. Adenoviruses , Jawetz, Melnick, & Adelberg's Medical Microbiology, 26th Edition , USA, Mx Graw Hill, 2013, sf: 457-464.
19. Sriwanna P, Chieochansin T, Vuthitanachot C, Vuthitanachot V, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Molecular characterization of human adenovirus infection in Thailand, 2009–2012. Virol J 2013; 10: 193-200.
20. Chen Y, Liu F, Wang C, Zhao M, Deng L. Molecular Identification and Epidemiological Features of Human Adenoviruses Associated with Acute Respiratory Infections in Hospitalized Children in Southern China, 2012-2013. PLoS One, 2016; 11: e0155412-28.
21. Echavarria, M. Adenoviruses in immunocompromised hosts. Clinic Microbiology Rewiev 2008; 21: 704-709.
22. Wold ws, Woth k. Adenovirus vectors for gene therapy, vaccination and cancer gene therapy. Curr gene ther. 2013; 13: 421-433.
23. W Illke Topçu, A. Söyletir, G. Doğanay, M. İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi. 3. Baskı. Nobel Tıp Kitapevleri, 2008, sf:1696-1700.
24. Montone KT, Furth EE, Pietra GG, Gupta PK. Neonatal adenovirus infection: a case report with in situ hybridization confirmation of ascending intrauterine infection. Diagn Cytopathol 1995; 12: 341-344.
25. Ampuero J, Ocana V, Gomez J, Gamero M, Garcia J. Adenovirus respiratory tract infections in Peru. PLOS ONE 2012; 10:46898-46904.
26. Kocazeybek, B. Kiraz, N. Samastı, M. Aygün, G. Edt. Retroviruslar ve Adenoviruslar, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ders Kitabı, 2011, sf:1147-1149.

27. Nava, M. Adenovirus small e1a regulates host cell transcription (Doctoral dissertation, University of California, Los Angeles), 2015.
28. Irving W, Ala'Aldeen D, Boswell T. Medical Microbiology (1st ed). Taylor&Francis Group, UK 2005.
29. Russell WC. Update on adenovirus and its vectors. *J Gen Virol*, 2000; 81: 2573-604.
30. Wang W, Liu Y, Zhou Y, Gu L, Zhang L. Whole-genome analyses of human adenovirus type 55 emerged in tibet, sichuan and yunnan in china, in 2016. *PLoS ONE* 2017; 12: e0189625
31. Girouard G, Garceau R, Thibault L, Bourque C, Bastien N, Li Y. Province-wide adenovirus type 3 outbreak with severe cases in new brunswick. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2011; 22: 4-6
32. Lee HJ, Pyo JW, Choi EH, Ha IS, Cheong HI, Choi Y, Kasel JA, Piedra PA. Isolation of adenovirus type 7 from the urine of children with acute hemorrhagic cystitis. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 633-634.
33. Mufson MA, Belshe RB. A review of adenoviruses in the etiology of acute hemorrhagic cystitis. *J Urol* 1976; 115: 191-194.
34. Swenson PD, Lowens MS, Celum CL. Adenovirus types 2, 8, and 37 associated with genital infections in patients attending a sexually transmitted disease clinic. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2728-2734.
35. Tran A, Talmud D, Lejeune B, Jovenin N, Renois F, Payan C, Leveque N. Prevalence of Rotavirus, Adenovirus, Norovirus, and Astrovirus Infections and Coinfections among Hospitalized Children in Northern France. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 1943-1946.
36. Birmpa A, Kalogeropoulos K, Kokkinos P, Vantarakis A. Evaluation of a loop-mediated isothermal amplification (LAMP) assay for the detection of viruses in ready-to-eat foods. *J Microbiol Biotech Food Sci* 2015; 5: 132-135.
37. Yarkin F, Us AD, Ergünay K. Viral Gastroenteritler. *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi 2012, sf: 217-250.
38. Bines JE, Liem NT, Justice FA, Son TN, Kirkwood CD, de Campo M, Barnett P, Bishop RF, Robins-Browne R, Carlin JB. Risk factors for intussusception in infants in Vietnam and Australia: adenovirus implicated, but not rotavirus. *J Pediatr* 2006; 149: 452-460.
39. Kaneko H, Mori S, Suzuki O, Iida T, Shigeta S, Abe M, Ohno S, Aoki K, Suzutani T. The cotton rat model for adenovirus ocular infection: antiviral activity of cidofovir. *Antiviral Research* 2004; 61: 63-66.
40. Maranhao AG, Soares CC, Albuquerque MC, Santos N. Molecular epidemiology of adenovirus conjunctivitis in Rio de Janeiro, Brazil, between 2004 and 2007. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2009; 51: 227-229.

41. Mahmood AR, Narang AT. Diagnosis and management of the acute red eye. *Emerg Med Clin N Am* 2008; 26:35-55.
42. Van Heerden J, Ehlers MM, Grabow WO. Detection and risk assessment of adenoviruses in swimming pool water. *J Appl Microbiol* 2005; 99: 1256-1264.
43. Kinchington PR, Romanowski EG, Gordon YJ. Prospects for adenovirus antivirals. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 424-429.
44. Mueller JB, McStay CM. Ocular infection and inflammation. *Emerg Med Clin North Am* 2008; 26: 57-72.
45. Jernigan JA, Lowry BS, Hayden FG, Kyger SA, Conway BP, Gröschel DH, Farr BM. Adenovirus type 8 epidemic keratoconjunctivitis in an eye clinic: risk factors and control. *J Infect Dis* 1993; 167: 1307-1313.
46. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, Pauschinger M, Schultheiss HP. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 466-472.
47. Dubberke ER, Benjamin Tu, Dennis J. Rivet, Gregory A. Storch, Anucha Apisarnthanarak, Robert E. Schmidt, Stuart Weiss, Louis B. Polish. Acute meningoencephalitis caused by adenovirus serotype 26. *Journal of NeuroVirology* 2006; 12: 235-240.
48. Swenson P, Lowens S, Connie L, J C Hierholzer JC. Adenovirus types 2, 8, and 37 associated with genital infections in patients attending a sexually transmitted disease clinic. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2728–2731.
49. Cimsit, B., Tichy, E. M., Patel, S. B., Rosencrantz, R., Emre, S. Treatment of adenovirus hepatitis with cidofovir in a pediatric liver transplant recipient. *Pediatric Transplantation* 2012; 16: E90-E93.
50. Shetty AK, Treynor E, Hill DW. Comparison of conventional viral cultures with direct fluorescent antibody stains for diagnosis of community-acquired respiratory virus infections in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 789-794.
51. Wold WSM, Horwitz MS, Knipe DM, Howley PM. Adenoviruses. *Fields Virology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins , 2007, sf: 2395-2436.
52. Hoeben CR, Uil GT. Adenovirus DNA Replication . *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013; 5: a013003.
53. Yusuf, U. Hale, Ga. Carr, J. Cidofovir for the treatment of adenoviral infection in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients. *Transplantation* 2006; 81: 1398-1404.
54. YILMAZ İ., İstanbul Üniversitesi. Çapa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, 2013.

55. Kinchington PR, Romanowski EG, Gordon YJ. Prospects for adenovirus antivirals. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 424-429.
56. Ljungman P. Treatment of adenovirus infections in the immunocompromised host. *Eur J Clin Microbiol Infect* 2004; 23: 583-588.
57. Altındış, M. Rotavirus infeksiyonları ve Epidemiyolojisi. *TMC Mikrobiyoloji Haber Dergisi* 2006;3: 8-10.
58. Kocazeybek, B. Kiraz, N. Samastı, M. Aygün, G. Edt. *Retroviruslar ve Adenoviruslar, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ders Kitabı*, 2011, sf:1147-1149.
59. Özgüven, V. Hayat, L. *ProspektUS Mikrobiyoloji. 2. Baskı. 2. Cilt, Klinisyen Yayıncılık*, 2011, sf: 755-757.
60. Langley, J. M. Adenoviruses. *Pediatr Review*, 2005 ;26: 244-249.
61. Lanata CF, Fischer-Walker CL, Olascoaga AC, Torres CX, Aryee MY, Black RE. Global Causes Of Diarrheal Disease Mortality İn Children <5 Years Of Age: A Systematic Review. *Plos One* 2013; 8:72788-11.
62. Jain S, Williams DJ, Arnold SR. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. children. *N Engl J Med*, 2015; 372: 835-845.
63. Beka H, Kilic A, Unuvar E, Onel M, Oğuz F, Sidal M. Frequency of common viruses in etiology of acute respiratory tract infections. *Indian J Pediatr* 2013; 80:91-96.
64. Sdiri-Loulizi, K. Gharbi-Khélifi, H. De Rougemont, A. Chouchane, S. Sakly, N. Ambert-Balay, K. Hassine, M. Guédich. Acute Infantile Gastroenteritis Associated with Human Enteric Viruses in Tunisia . *J Clin Microbiol*, 2008; 46: 1349-1355.
65. Lin, Cy. Chiu, Nc. Lee, Hc. Chuang, Ck. Lin, Sp. Yeung, Cy. The emerging importance of norovirus as the etiology of pediatric gastroenteritis in Taipei. *J Microbiol Immunol Infect* 2010; 43: 105-110.
66. Chen, Sy. Chang, Yc. Lee, Ys. Chao, Hc. Tsao, Kc. Lin, Ty. Tsai, Cn. Chiu, Ch. . Molecular epidemiology and clinical manifestations of viral gastroenteritis in hospitalized pediatric patients in Northern Taiwan. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 2054-2057.
67. Hatipoğlu N, Somer A, Badur S, Unüvar E, Akçay-Ciblak M, Yekeler E, Salman N, Keser M, Hatipoğlu H, Siraneci R. Viral etiology in hospitalized children with acute lower respiratory tract infection. *Turk J Pediatr*, 2011; 53: 508-16.
68. Altındış M, S. Küçükkurt, R. Kalaycı, Y. Yoldaş. Akut Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirus, Enterik Adenovirus ve Norovirus Sıklığı. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi* 2016; 1: 1-12.
69. Bayraktar B, Toksoy B, Bulut E. Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus ve adenovirüs saptanması. *Klinik Dergisi* 2010; 23: 15-17.

70. TEKİN, A. Gastroenteritli çocuklarda Rotavirüs ve Adenovirüs sıklığı. J Clin Exp Invest 2010; 1:41-45.

71. Bodur E, Yapar M, Şener K. . Üst solunum yolu infeksiyonu yakınmaları olan ilköğretim çağı çocuklarında PZR yöntemi kullanılarak adenovirüs araştırılması Gülhane Tıp Dergisi 2009; 51: 162-167.

72. Kiraz A, Gökahmetoğlu S, Özüberk O, Öner A. Investigation of adenoviruses in patients with conjunctivitis by various methods. Eur J Basic Med Sci 2013; 3: 83-89.

