

23214

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA ADENOVİRUS
ENFEKSİYONLARI

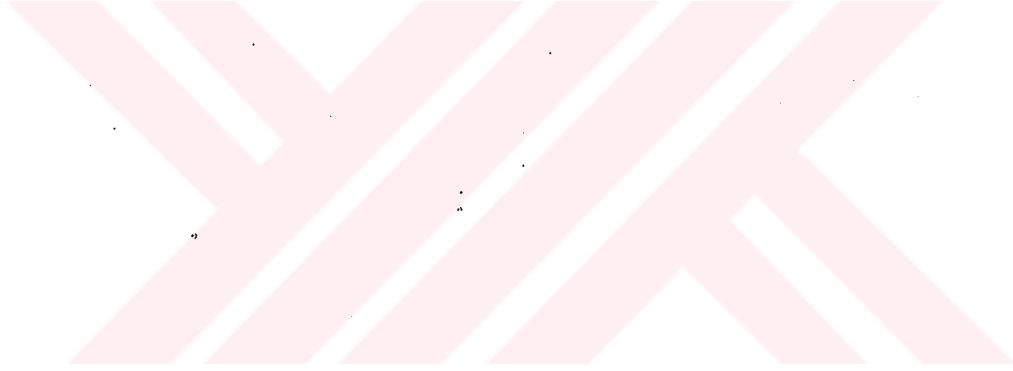
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

Dr. Esra BASKIN

SİVAS - 1992



Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosunun 5.1.1984 tarih ve 84/1 No'lu kararıyla kabul edilen tez yazma yönergesine göre hazırlanmıştır.

..... DEKANLIĐINA

İşbu çalışmamızda jürimiz tarafından
bilim dalında TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN.....

ÜYE

ÜYE

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu
onaylarım.

...../...../1992

DEKAN

TEŞEKKÜR

YetiŖmemde büyük desteklerini grdgm değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Asım Gültekin'e, Sayın Prof. Dr. AyŖe Gökalp'e, Sayın Prof. Dr. FatoŖ Tanzer 'e, Sayın Yrd. Doc. Dr. Dilara İağasioğlu'na, Sayın Yrd. Doc. Dr. Hayri Toksoy'a, Sayın Yrd. Doc. Dr. Sadi Türkay'a Ŗkranlarımı sunarım.

Ayrıca tezimin hazırlanmasında büyük katkıları olan tez danıŖmanı hocam Sayın Prof. Dr. AyŖe Gökalp'e, laboratuvar alıŖmalarını yapan Sayın Yrd. Doc. Dr. M. Zahir Bakıcı'ya, Yrd. Doc. Dr. Muharrem Gökoęlu'na, alıŖma arkadaşlarıma ve tezimin yazım iŖlemini yapan Sayın Oęuzhan Koyięit'e teŖekkr ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa :

I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER.....	2
A. Patogenez.....	3
B. Epidemiyoloji.....	4
C. Klinik Tablolar.....	5
- Solunum Yolu Hastalıları	
- Faringokonjonktival Ateş	
- Adenovirus Gastroenteriti	
- Hemorajik Sistit	
- İnvaginasyon	
- Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu	
- Epidemik Keratokonjonktivit	
- Adenovirusların sorumlu tutulduğu diğer enfeksiyonlar	
D. Teşhis.....	13
E. Tedavi	15
F. Korunma	15
III. GEREÇ VE YÖNTEM	17
IV. BULGULAR.....	19
V. TARTIŞMA.....	28
VI. SONUÇLAR.....	34
VII. ÖZET.....	35
VIII. KAYNAKLAR.....	36
IX. ANKET FORMU	42

KISALTMALAR

ELİSA : Enzyme linked immunosorbent assay.

PHPB : Parahiler Peribronşial infiltrasyon.

ESR : Eritrosit sedimentasyon hızı.

HEK : Human embriyonik kidney.

GIS : Gastrointestinal sistem.

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Adenovirusun vücutta yayılım mekanizması.....	4
Şekil 2. Adenoviruslara bağlı respiratuar enfeksiyonun seyri.....	6
Şekil 3. Adenovirus tespit edilen vakaların yaş grupları.....	19
Şekil 4. Adenovirus tespit edilen vakaların mevsimsel dağılımı.....	23

TABLolar

	<u>Sayfa</u>
Tablo I: Adenovirusların sınıflandırılması	3
Tablo II: Adenovirusların sebep olduğu hastalıklar.....	5
Tablo III: Grup I ve II'yi oluşturan tüm vakaların yaş dağılımı.....	19
Tablo IV: Adenovirus tespit edilen tüm vakaların yaşlara göre dağılım oranları.....	20
Tablo V: İshalli vakaların adenovirus tespit yöntemlerine göre dağılımı.....	20
Tablo VI: İshalli hastaların yaşlarına göre serolojik titre düzeyleri ve latex sonuçları.....	21
Tablo VII: Vakaların yaşlara göre pozitiflik oranları.....	22
Tablo VIII: Adenovirus tespit edilen ishalleri vakaların cinsiyet dağılımları.....	22
Tablo IX: İshalsiz solunum yolu enfeksiyonlu (GrupII) hastaların cinsiyet dağılımı.....	23
Tablo X : İshalleri olup, adenovirus tespit edilen vakaların (Grup I) klinik ve laboratuvar bulguları.....	25
Tablo XI: Grup II'de (ishalsiz solunum yolu enfeksiyonu olan olgular) adenovirus tespit edilen vakaların klinik ve laboratuvar özellikleri.....	26

GİRİŞ VE AMAÇ

Akut solunum yolu enfeksiyonları ve akut enfeksiyöz gastroenteritler tüm dünyada özellikle de gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde morbitite ve mortalite açısından ilk iki sırayı almakta ve önemli birer sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Özellikle çocukluk döneminde olmak üzere tüm çocuklarda hem solunum yolu enfeksiyonları, hemde akut gastroenteritlerin etiolojisinde viral ajanlar çok önemli bir yere sahiptir (1-4).

Gelişmekte olan ülkelerde bakteriyel ajanların daha ön planda yer almasına rağmen, özellikle son 10 yılda laboratuvar tekniklerinin ilerlemesi, yeni ve daha duyarlı metodların geliştirilmesi ile bu ülkelerde de viral ajanların etiolojideki rolleri daha iyi tanımlanmaya başlanmıştır (5).

Viral etkenler arasında, hem gastrointestinal sistem, hem de respiratuar sistemde akut enfeksiyon oluşturabilme yetenekleri nedeniyle adenovirusların ayrı bir yeri vardır (6). Buna rağmen özellikle gelişmekte olan ülkelerde adenovirusların önemi pek bilinmemektedir. Çünkü, bu konuda fazla çalışma yapılmamıştır (7,8). Ülkemizde de adenovirus enfeksiyonlarının sıklığı konusundaki bilgiler yetersiz düzeydedir.

Bölgemizde iklimin soğuk olması nedeniyle, yılın büyük bir kısmının kapalı yerlerde, toplu halde geçirilmesi zorunlu olmaktadır. Bu da enfeksiyon hastalıklarının daha kolay yayılmasına yol açmaktadır. Ayrıca düşük sosyoekonomik düzey ve eğitim yetersizliği nedeniyle kötü hijyen koşullarında hastalığa yatkınlığı artırmaktadır. Böyle bir ortamda viral enfeksiyonların sıklığının belirlenmesi ve viral ajanların hızlı bir şekilde tespiti ile hem gereksiz antibiotik kullanımı, hem de ekonomik açıdan gereksiz harcamalar önlenmiş olacaktır.

Bu çalışmada Sivas yöresindeki respiratuar sistem ve gastrointestinal sistem enfeksiyonu olan çocuklarda adenovirus enfeksiyonunun sıklığının saptanması, klinik ve laboratuvar özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Böylece bölgemizdeki adenovirus enfeksiyonlarının önemi değerlendirilebilecektir.

GENEL BİLGİLER

Adenovirüsler solunum sistemi, konjonktiva ve gastrointestinal sistemde akut enfeksiyon oluşturabilme özellikleri nedeniyle klinik olarak önemli ajanlardır. Aynı zamanda hayvanlarda tümör ve latent enfeksiyona yol açabilme özelliklerine de sahiptirler (6).

İlk kez 1953'de Rowe ve arkadaşları operasyonla çıkarılan adenoid dokuda, kültürde bir kaç hafta süre ile bekletilmeyi takiben karakteristik bir dejenerasyon oluşturduğunu gözlediler. Dejenere adenoid dokudan izole edilen ve orijini saptanamayan bu ajana adenovirüs adı verildi. Virüs epitelyal hücrelere geçebilmekte ve tipik sitopatojenik değişikliklere yolaçmaktaydı. Bir kaç yıl sonra adenoid dokuda latent enfeksiyona yol açan yeni adenovirüs serotipleri izole edildi. Akut solunum yolu hastalığı olanların pulmoner sekresyonlarından, konjonktivitli hastaların gözlerinden ve gastroenteritlilerin gaitalarından bir çok yeni serotipinin izole edilmesi ile yaklaşık 41 ya da 42 farklı tipi olduğu belirtilmiştir. Bazı serotiplerin, spesifik klinik tablolar oluşturduğu gözlenilmesine rağmen, henüz bir çoğunun insanların hastalıklarında rol oynayıp oynamadığı kesinlik kazanmamıştır (1, 6, 9).

Adenovirüslerin hepsi morfolojik özellikleri ve nükleik asit kompozisyonları bakımından benzer yapıda olup, hassas hücrelerde karakteristik üzüm salkımına benzer sitopatik değişiklikler oluşturur (6, 10).

Maymun, sığır, köpek, fare, kuş, domuz gibi bir çok hayvanda saptanan ve benzer özelliklerdeki adenovirüslerin, insanlarda hastalık yapıp yapmadığı henüz bilinmemektedir (6,10).

Genetik materyal olarak DNA'ya sahip olan adenovirüslerin üzeri protein yapısında bir kapsid ile çevrilidir. Kapsid ikosehedral simetriye sahiptir ve 252 adet kapsomer olarak adlandırılan alt ünitiden oluşur. Bu altünitelerin 240 tanesinin her birine hexon adı verilirken 12 tane olan köşe alt üniti penton olarak isimlendirilir. Pentonların ucunda bulunan ve topuzlu çubuğa benzeyen yapılara ise fiber adı verilir. Fiberler, hexonlar ve pentonlar morfolojik olduğu kadar immunolojik olarak da farklı özelliklere sahiptirler. Hexonlar tüm insan adenovirüslerinde benzer antijenik özellikler taşıırken, diğerleri tipe spesifik özellikler göstermektedir (6, 11).

Adenovirus DNA'sı 23×10^6 molekül ağırlığında ve çift sarmalıdır, virus kitlesinin %10 - 15'ini oluşturur. Virion çapı yaklaşık 70 nm olup, hayvan virusları sıralamasında orta büyüklükte olanların içinde yer alır (6, 11).

Virus DNA'sında guanin ve sitozin içeriği düşüklüğü ile onkojenik potansiyelin yüksekliği arasında önemli bir ilişki tespit edilmiştir. Son zamanlarda adenovirus ailesi mastadenovirus (memeli adenovirusu) ve avianadenovirus (kuşların adenovirusu) olmak üzere farklı grup antijenlerine sahip iki büyük jenerasyona bölünmüştür (6, 9, 11).

Tablo I'de adenovirusların sınıflandırılması gösterilmiştir(6).

Subgenus	Hemaglutinasyon Grupları	Serotipler	Onkojenik Potansiyel		DNA'da G+C %'si	Klinik Sendrom
			Hayvanlarda Tümör	Doküiltüründe Transformasyon		
A	IV(hafif aglutinasyon, ya da aglutinasyon yok)	12,18,31	Yüksek	Orta	48-49	Meningoensefalit
B	I (tam aglutinasyon)	3,7 11,21 14,16 34,35	Orta	Orta	50-52	Farenjit, trakeo bronşit Pnömoni faringokonjonktival ateş, meningoensefalit. Hemorajik sistit İmmun yetmezliklerde promoni uriner sistem enfeksiyonu.
C	III(parsiyel aglutinasyon)	1,2,5,6	Düşük ya da yok	Düşük	57-59	Çocukta respiratuar enfeksiyon, invaginasyon.
D	II (tam aglutinasyon)	8,19,37 9,10,13,16 17,42 19,20,22,30 32,33,36 38,39	Düşük ya da yok	Orta	57-61	Epidemik keratokonjonktivit.
E	III	4	Düşük ya da yok	Düşük	57-59	Çocuklarda ve kapalı popülasyonda respiratuar enfeksiyon:
F	(Fastidious)	40,41	Bilinmiyor			Çocukta enterit ve pnöm.

Tablo I: İnsan Adenoviruslarının sınıflandırılması.

Patogenez :

Adenovirusların hücre ile etkileşimi 3 tipte olmaktadır.

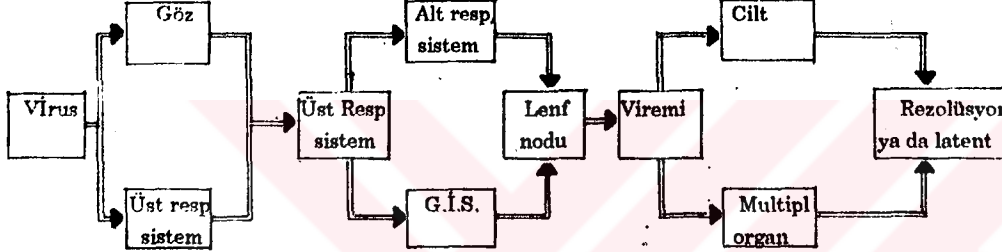
1- Litik enfeksiyon : İnsan epitelyal hücrelerinde oluşan enfeksiyon hücre ölümüne sebep olur. Her bir hücre içinde 10.000 ile 1.000.000 arasında virus ortaya çıkar ve bunların %1 - 5'i enfeksiyöz özelliindedir(6).

2- Latent ya da Kronik enfeksiyon: Mekanizması henüz açıklanamamıştır. Genellikle lenfoid hücreler tutulur ve enfeksiyon sırasında hücreler içinde salınan virus sayısı daha azdır. Bu durumda lenfoid hücre çoğalmasının hücre harabiyetinden daha üstün olduğu ve enfeksiyonun latent kaldığı bildirilmektedir (6, 12).

3- Onkojenik transformasyon: Burada virus replikasyonunda sadece erken hasamaklar oluşur. Viral DNA hücre içine girer ve hücrenin DNA'sını replike eder, ancak enfeksiyöz virionlar oluşturmaz (6).

Enfeksiyonun her üç tipinde de T antijeni olarak adlandırılan spesifik proteinler sentezlenir. Kompleman birleşmesi ve immunfloresan tekniği ile gösterilebilen bu antijenler infektif virus olmasada, adenovirusun varlığını gösterir (6).

Adenovirusun vücutta yayılım mekanizması Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1, Adenovirus yayılım mekanizması.

Epidemiyoloji :

Adenoviruslar dünyanın her tarafında yaygın olarak bulunurlar. Adenoviruslar ile primer enfeksiyon genellikle hayatın ilk bir kaç yılında ortaya çıkar ve populasyonun çoğu yaşamının ilk 10 yılı sonunda bir ya da daha fazla adenovirus serotipi ile karşılaşmış olur. Bu nedenle adenovirus enfeksiyonuna bağlı hastalık en çok çocukluk döneminde görülmektedir (6, 14).

Solunum sistemi enfeksiyonuna sebep olan adenoviruslar kişiden kişiye inhalasyon yoluyla yayılır. Diğer yayılma yolları tam bilinmemekle birlikte; yaş, enfeksiyonun tipi ve çevresel faktörlere göre değişiklik gösterebilir. Örneğin epidemik keratokonjonktivit kontamine oftalmolojik aletler ve yüzme havuzlarından bulaşır. Enterik tip adenoviruslar ise fekal-oral yolla geçerler. Adenoviruslara bağlı respiratuar ya da gastrointestinal nasokomial enfeksiyonlar görülebilir (15).

Erken çocukluk döneminde tüm ateşli hastalıkların %10'undan fazlası adenoviruslara bağlıdır. İnfantlarda tüm enfeksiyöz hastalıkların %5'ini, 2-4 yaş-

ta ise %3'ünü adenoviruslar oluşturur. Virus izolasyonu yerine serokonversiyon ile değerlendirme yapılırsa bu oranlar daha da yüksek bulunabilir(6,16, 17).

Adenovirus enfeksiyonu insidansı yaş ve serotipe göre değişir, cinsiyet ile ilişkisi yoktur. Çocukluğun her döneminde görülmekle beraber en sık 3 yaşın altında karşılaşılır. İlk enfeksiyonun %90'ı 2 yaşın altında görülür. Asemptomatik enfeksiyon oldukça sıktır. Enfeksiyon insidansında özellikle geç kış dönemi, ilkbahar ve erken yaz aylarında diğer aylara göre hafif artma olduğu bildirilmekle beraber, genellikle mevsimsel değişiklik göstermediği tespit edilmiştir(15, 17-19).

Adenovirus enfeksiyonuna bağlı mortalite düşüktür, fakat özellikle immün yetmezliği olanlarda ölüm görülebilir. Ender olarak immünitesi normal çocuklarda da ölüm bildirilmiştir (9, 16, 18,20).

Klinik Tablolar :

Adenovirusların oluşturduğu klinik durumlar Tablo II'de gösterilmiştir(6).

Etkilenen Grup	Sendromlar	Sık sebep olan Adenovirus serotipleri
İnfantlar	Burun akıntısı farenjit (sıklıkla asemptomatik)	1, 2, 5
Çocuklar	Üst solunum yolu enfeksiyonu	1, 2, 4-6
	Faringokonjonktival ateş	3, 7
	Hemorajik sistit	11, 21
	Diare	2, 3, 5, 40, 41
	İnvaginasyon	1, 2, 4, 5
	Meningoensefalit	2, 6, 7, 12
Genç Yetişkinler	Akut respiratuar hastalık ve pnömoni	3, 4, 7
Yetişkinler	Epidemik keratokonjonktivit	8,19, 37
İmmün Yetmezliği Olanlar	Yaygın enfeksiyon	5, 34, 35, 39
	Prömoni, üriner trokt enfeksiyonu	
	Santral sinir sistemi enfeksiyonu	7, 12, 32

Tablo. II : Adeno virusların sebep olduğu hastalıklar.

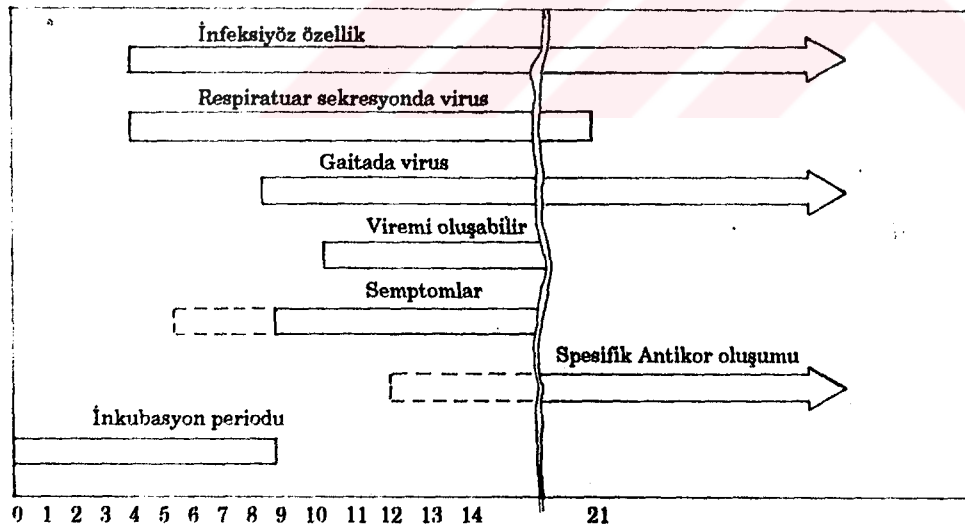
1- Solunum Yolu Hastalıkları:

Akut solunum sistemi enfeksiyonları erken çocukluk döneminde dünyanın her yerinde mortalite ve morbiditenin önemli bir sebebi olup, insidansı tüm dünya da benzerlik gösterirken, ölüm oranı gelişmekte olan ülkelerde, 20-50 kat daha fazladır (21, 22).

Çocuklardaki respiratuar sistem enfeksiyonlarının büyük bir kısmının viruslar tarafından oluşturulduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir. En sık sebep olan viral ajanlar respiratuar sinsityal virus, parainfluenza, adenovirus ve influenza virusudur (3, 4, 21-24).

7 yaşın altındaki çocuklarda solunum sistemi enfeksiyonlarının %10'undan adenoviruslar sorumlu tutulmaktadır (18). Tip 1, 2, 5 ve 6 erken çocukluk döneminde, özellikle de 5 yaşın altında sıktır ve endemik olarak görülür. Genellikle klinik olarak ateşli üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde seyreder. Bu grupta bronşiolit ve pnömoni oluşumu nadirdir ve sıklıkla primer enfeksiyondan sonra uzun süre asemptomatik olarak viruslar gaitadan atılmaya devam eder. Bir kısmı da tonsil ve adenoidlerde latent olarak kalır (3, 6).

Adenoviruslara bağlı respiratuar enfeksiyonun seyri Şekil 2'de belirtilmiştir (13).



Respiratuar epitelyal hücreye virusun inokülasyonu.

Şekil 2, Adenovirusa bağlı respiratuar sistem enfeksiyonlarının seyri.

Pacini ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 15 yıllık periodda, solunum yolu sekresyonlarından izole edilen adenovirusların %92'sinin tip 1, 2 ve 5 olduğu gösterilmiştir(17). Bu çalışmada enfeksiyonların 6-12 ay arasında olduğu bildirilmiştir. Vakaların %75'inde ateş tespit edilirken, özellikle 1 yaşın altındaki hastaların yarısından fazlasında otitis media bulunmuştur. Daha önceki çalışmalarda da diğer viruslarla karşılaştırıldığında akut otitis medianın adenoviruslarla daha sık olduğu gösterilmiştir. Hayatın erken döneminde oluşan otitis medianın tekrarlayan orta kulak hastalığı için bir risk faktörü olduğu bilinen bir gerçektir. Bu nedenle tekrarlayan otitis mediyı önlemek için çocuk yoğun bakım ünitelerinde adenovirus enfeksiyonlarına karşı profilaksi uygulanması yararlı olacaktır. Ancak henüz tip 2 ve 5 için etkili bir aşı yoktur (17).

Viral pnömoni ve bronşiolitlerin %10'undan fazlası adenoviruslarla oluşmaktadır. Tip 3, 7. ve 21 infant ve erken çocuklukta en sık pnömoniyeye sebep olan adenoviruslardır. Sporadik olabilir, ya da epidemiler yapabilirler. Bir kaç yılda bir göz ve solunum yolu hastalığına sebep olurlar. 2 yaşın altındaki çocuklarda bronşiolit ve pnömoni ataklarının çoğundan bu viruslar sorumludur(3, 6).Enfeksiyon bazen fatal seyreder, bazende kalıcı pulmoner hasara sebep olabilir. Bu hastaların uzun süreli takiplerinde, erişkin döneminde fulminant bronşiolitis obliterans ve unilateral hiperluseant akciğer sendromu olarak tanımlanan, MacLeod sendromu gelişebilir. Bu sendromda tek taraflı yaygın bronşial hastalığa bağlı pulmoner dolaşım bozukluğu da ortaya çıkar (25-27).

Özellikle adenovirus tip 7, infantta fulminan bronşiolit ve pnömoniyeye sebep olur. Yenidoğan döneminde tip 7 pnömonisine bağlı ölüm vakası bildirilmiştir (20, 28).

İnfantta görülen adenovirus pnömonisinin morbidite ve mortalitesi yüksek olup infektivitesi güçlüdür. Bu nedenle hızlı bir şekilde tespit ve tedavi yaklaşımı gerektirir (29).

Bazı araştırmacılar boğmaca tarzı öksürükte Bordotella pertussis suçlanmadığı zaman, sebebin adenovirus olabileceğini ileri sürmüşler ve Bordotella pertussis bakteri kültürlerinde virusu izole etmişlerdir(6). Bu kültürlerde diğer viruslara göre adenovirusların daha sık tespit edildiği bildirilmiştir. Ancak bunun sebebi tam olarak bilinmemektedir (6, 9).

Adenovirus enfeksiyonlarında öksürük, ateş, burun akıntısı en sık rastlanan semptomlardır. İnfantta konjonktivit otitis media, farenjit, tonsillit tablo-

su sıktır, daha büyük çocuklarda ilaveten baş ağrısı, göğüs ağrısı, iştahsızlık, miyalji bulunabilir. Bronşiolit ya da pnömoni varsa dinlenmekle akciğerlerde ral ve ronküsler duyulabilir(3, 27). Yine bu vakalarda mutlaka röntgen bulgusunun bulunduğu da bildirilmektedir(3, 24.). Bu görüntü genellikle parahilar peribronşial infiltrasyon şeklindedir. Wildin ve arkadaşlarının yaptığı 5 yıllık bir araştırmada adenovirus enfeksiyonlarının %100'ünde bu tip infiltrasyon saptanmıştır(24). Bu çalışmada vakaların %71'inde atalektazi, %57'sinde hilerlenfadenopati, %57'sinde hiperekspansiyon gözlenmiş olup, interstisiel infiltrasyona ise hiç rastlanmamıştır.

Çocukta adenovirus dışında atipik prömoniyeye sebep olan diğer ajanlar influenza, parainfluenza virusları ve mycoplasma pnömonia'dır. Ancak tüm atipik pnömonilerin %40'ını adenoviruslar oluşturur. Fizik muayene ve röntgen bulguları arasındaki uyum adenovirus pnömonilerinde, mycoplasma pnömonilerinden daha iyidir. Bu tip pnömonilerde hastalık genellikle kendi kendini sınırlar ve süper enfeksiyon nadirdir (6, 25)

Faringokonjunktival Ateş: Çocuklarda adenoviruslara bağlı en iyi tanımlanan ve ayırdedilebilen sendrom olan bu hastalık küçük epidemiler oluşturur. Yaz kampındaki çocuklarda en sık görülen hastalıklardan biridir. Daha çok tip 3 ve 7'nin sebep olduğu bu klinik tablo; konjunktivit, rinit, posterior servikal ve preauriküler lenfadenit, eksudatif tonsillit, farenkste hiperemi ve ateş ile karakterizedir. Başlangıç genellikle akutur, ateş ve diğer semptomlar 3-5 gün sürer (6, 27).

Faringokonjunktival ateş kızamığın prodromal dönemi ile benzer bulgular verir. Bulber ve palpebral konjunktivit bazan tek bulgu olabilir ve palpebral konjunktiva genellikle granüler görünüme sahiptir. Gözde kalıcı hasar olmaz(3,6).

Bu sendromda solunum yolu hastalığı genellikle bronş ve akciğerlere inmez ve bakteriyel süper enfeksiyon nadirdir. Kontamine yüzme havuzları hastalığın yayılmasında önemli kaynak oluşturur (3, 27).

Faringokonjunktival ateş dışındaki, adenoviruslara bağlı diğer solunum sistemi hastalıkları klinik olarak ayırdedilemez. Buna karşın konjunktivit ile birlikte respiratuar bir hastalığın bulunması adenovirus enfeksiyonunun varlığını düşündürür (3, 6, 14).

Adenovirus Gastroenteriti :

Enfeksiyöz diareler tüm dünyada çocukluk döneminde, solunum yolu enfeksiyonlarından sonra ikinci sıklıkta hastalık ve ölüm nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır(1). Gelişmekte olan ülkelerde ise önemi daha fazla olup, etiolojide bakteriyel ajanlar ön plandadır. Ancak viral etkenlerin, hem gelişmiş, hemde gelişmekte olan ülkelerde, özellikle infant ve erken çocukluk dönemindeki gastroenteritlerde, çok önemli rol oynadığı bilinen bir gerçektir. (1,2).

İnfantil diarenin viral etiolojisi konusunda son yıllarda bir çok önemli araştırmalar yapılmıştır. Bu konudaki ilerlemelerin çoğu 1970'li yıllarda elektron mikroskop ve immünelektron mikroskopun kullanılmaya başlanması ile olmuştur. Böylece virus partiküllerinin morfolojik ve immünolojik ayırımı yapılabilmıştır (8, 30, 31).

İnfantil gastroenteritten sorumlu olan ajanlar rotaviruslar, enterikadenoviruslar, calicivirus, astrovirus ve küçük yuvarlak viruslardır. Tüm bu viruslar içinde en önemli ve en sık görülen ajan rotaviruslar olup, bunu adenoviruslar takip eder(6, 32-35).

Gastroenteritte adenovirusların rolü konusunda değişik sonuçlar elde edilmiştir. Bazı araştırmacıların ishallilerde, kontrollere göre daha yüksek oranda adenovirus bulurken, diğerleri iki grup arasında fark olmadığını öne sürmüşlerdir (33, 36-41).

Respiratuar adenoviruslar, sıklıkla gaitada tespit edilebilirler ve solunum yolu enfeksiyonundan sonra haftalar, hatta aylar boyunca gaitadan atılmaya devam edilebilirler. Fox ve arkadaşları adenovirus Tip 1, 2 ve 5'in hiç bir semptom olmadan, primer enfeksiyondan sonraki 2 yıl boyunca barsaklardan atılabildiğini göstermişlerdir (7, 18).

1975 yılında ishalleri infantların gaitaları elektron mikroskop ile incelendiğinde; değişik, daha önceden tanınmayan adenovirus tespit edildi ve bu viruslar diğer bilinen ajanların bulunmadığı ishalleri bazı hastaların feçeslerinde, oldukça fazla miktarda görüldü. Bunlar bilinen hücre kültürlerinde üretileniyordular. (42).

Gastroenteritlerde adenovirusun önemi, insan embriyonik böbrek hücresi kültürlerinde üretilmeyen ancak elektron mikroskop ile gösterilen bu virusların bulunması ile anlaşıldı ve bunlara enterik adenovirus adı verildi. Daha sonra DNA restriksiyon enzim analizi, enterik adenoviruslar için spesifik immünassay yöntemlerinin geliştirilmesi ile bu enterik adenovirusların

tiplendirilmesi yapılabildi. Grup F adenovirus olarak tanımlanan bu viruslar şimdi tip 40 ve 41 olarak bilinmektedir. Diğer adenovirusların aksine bilinen hücre kültürlerinde üretilmemelerine rağmen Graham 293 isimli özel hücre kültüründe iyi bir şekilde üretilirler. Adenoviruslara bağlı gastroenteritlerin büyük çoğunluğundan da bu iki tip sorumlu tutulmaktadır (6, 8, 43-45).

Ancak son zamanlarda tip 40 ve 41'den farklı enterik adenoviruslar olduğunu düşündüren ve tip 5'e benzeyen adenovirusların bulunduğu bildirilmiştir (46,47). Ayrıca tip 31'in de gastroenterit etiolojisinde önemli bir ajan olabileceğini öne süren yayınlar vardır (48).

Dünyanın farklı yerlerinde enterik adenoviruslar, infantil gastroenteritin sebebi olarak giderek artan biçimde tanımlanabilmektedirler(49,50). 1981 yılında Maki, Finlandiya'da ishal nedeniyle hastaneye yatırılan çocukların %11'in de adenovirus tespit etmiştir (51). 1986'da Uhnoo ve arkadaşları İsveç'te yaptıkları bir yıllık bir prospektif çalışmada akut gastroenteritli çocukların %13'ünde adenovirus tespit etmiş olup, bunların %8'inin enterik adenovirus tip 40, 41'e bağlı olduğunu göstermişlerdir (7).

Rodriquez ve arkadaşları 29 aylık bir süre içinde yaptıkları bir araştırmada 6-12 aylık çocuklarda gaitada adenovirus insidansını %7 oranında bulmuşlardır. Aynı zamanda, özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda, semptomlu ve semptomsuzlar arasında adenovirus tespiti yönünden çok belirgin farklılık bulunduğunu bildirmişlerdir. Bu, adenovirusun ishal etiolojisinde rolü olduğunun bir göstergesidir (36). Gastroenterit ile enterik adenovirus arasındaki bağlantının bir kanıtı da bu virüsü ekskrete eden hastaların %71'inde serolojik cevap gelişirken, asemptomatik olarak diğer adenovirusları salanların hiç birisinde serolojik cevap oluşmamasıdır (8).

Gelişmekte olan ülkelerde infantil ishale adenovirusların önemi pek bilinmemektedir. Çünkü bu konuda çok fazla çalışma yapılmamıştır (7, 8, 52). 1988'de Tayland'da yapılan bir çalışmada gastroenteritlilerde adenovirus %4.4, ishali olmayanlarda ise sadece %1.8 oranında bulunmuştur (53).

Enterik adenoviruslara bağlı enfeksiyonların büyük çoğunluğu 2 yaş altında görülür. Özellikle 6 ayın altındaki bebeklerde rotavirustan daha sık görüldüğü bildirilmektedir(19). Rotavirus enfeksiyonlarının aksine önemli mevsimsel değişiklik göstermezler ve tüm yıl boyunca görülebilirler (36, 50, 52).

Hastalık 8 - 10 günlük bir inkubasyon döneminden sonra gelişir ve ishal en belirgin semptomdur. Rotavirus ve küçük yuvarlak virusların inkubasyon periodu ise 1 - 3 gün kadardır. (43, 52, 54).

Adenovirüsler hastane salgınları yapabilmelerine rağmen, rotavirusların aksine epidemiden ziyade, endemik şekilde görülürler ve uzamış ishallerde, rotaviruslardan daha sık tespit edilirler (8, 19, 33, 54).

Adenovirüs tip 41'e bağlı ishaller tip 40'la oluşana göre daha uzun sürelidir. Grup F adenovirüsler ile diare oluşumu, kapalı toplumlarda küçük çocuklarda görülür. Virüs gaitadan ortalama 7-14 gün süreyle atılır ve çoğunlukla fekal-oral yolla yayılır. Aile teması ile geçiş nadirdir ve rotavirüse benzer. (52).

Günlük sayısı 3 ile 30 arasında değişen gaita sulu ve kansızdır, vakaların 1/5'inde mukus tespit edilebilir. Hastaların yaklaşık %50 - 60'ında ishalin başlamasından 1 - 2 gün sonra genellikle hafif olan kusma ortaya çıkar ve sadece 2 gün kadar sürer. %40 - 90 vakada 2 - 3 gün süren ateş vardır. Enterik adenovirüsler ile oluşan hastalık tablosu, diğer adenovirüslerle oluşana göre farklılık gösterir. Enterik adenovirüs enfeksiyonu uzun süreli ishale ilaveten daha kısa süren ateş ve kusma ile karakterizedir. Diğer grupta ise ishal kısa süreli, kusma daha seyrek ve ateş yüksekliği daha uzun süreli (ortalama 5 - 6 gün) bulunmuştur. (7, 8, 52).

Enterik adenovirüs enfeksiyonlu infantta gastroenterit ile birlikte respiratuar semptomlar tespit edilebilir. Bu konuda bir çok çalışmada birbirinden çok farklı sonuçlar elde edilmiş olup, bu değerler % 0 ile % 93 arasında değişme göstermektedir (7, 8, 43, 51, 55).

Ciddi dehidratasyon enderdir, ancak literatürde bir vakada ölüm olayı tanımlanmıştır(9,52). Enterik adenovirüslerin ve özellikle tip 41'in uzun süreli diareye sebep olması nedeniyle malnütrisyon ve kronik ishal oluşmasına katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir(7). Bir çalışmada 32 vakanın 3 tanesinde sekonder laktoz iintoleransı, bir tanesinde ise gluten intoleransı geliştiği bildirilmiştir (5).

Semptomatik gastroenteriti olan ve dışkısında adenovirüs tespit edilen vakaların % 60 - 80'i enterik adenovirüsler tarafından oluşturulur. Başka bir deyişle gaitasında adenovirüs gösterilen ishallerli hastaların her beş tanesinden, yaklaşık dördünde enterik adenovirüs enfeksiyonu vardır (30, 50, 53).

Hemorajik Sistit :

Amerikan ve Japon çocuklarındaki hemorojik sistit vakalarının % 23 - 51 inde adenovirus gösterilmiş olup, tip 11 ve 21 diğer viral ve bakteriyel ajanlardan daha sık izole edilmiştir. Ayrıca tip 34 ve 35'inde daha az oranda olmakla birlikte etiolojide rolü vardır (6, 9).

Bakteriyel hemorajik sistitler kızlarda daha fazla görülmelerine rağmen adenoviruslara bağlı hemorajik sistitler erkeklerde kızlardan daha sıktır (2-3/1) (6). Makroskobik hematüri en önemli bulgu olup ortalama süresi 3 gündür. Mikroskobik hematüri, dizüri, sık idrara çıkma gibi bulgular bir kaç gün daha uzar. Bazen hematürinin süresi 2 haftayı bulabilir (6, 9, 27).

Hastalığın süresi ve ciddiyeti Japonlarda, Amerikalı çocuklara göre daha fazla bulunmuştur. Bunun sebebi bilinmemektedir. Hasta çocuklarda tespit edilen herhangi bir yapısal anomali yoktur ve sistit üretradan retrograd olarak yayılmaz (6).

İnvaginasyon :

Özellikle çocuklardaki invaginasyon vakalarında, adenovirus en sık tespit edilen ajan olarak karşımıza çıkmaktadır. Kısa bir süre önce yapılan bir çalışmada, tüm vakaların %41'inde, patojen ajanın belirlenebildiği vakaların ise %80'inde adenovirus tespit edilmiştir (6).

İnvaginasyonda genellikle tip 1, 2, 3 ve 5'in sorumlu olduğu gösterilmiştir. Hastaların çoğunda daha önceden geçirilmiş, ya da aynı zamana rastlayan solunum sistemi enfeksiyonu mevcuttur. Genişlemiş mesenterik lenf nodlarının invaginasyon için odak oluşturduğu düşünülmektedir. Mesenterik lenfadenit bazen akut apandisiti taklit edebilir. Nadiren virus izolasyonu ile birlikte tip spesifik antikor yükselmesi tespit edilebilir (6, 9).

Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonu :

Adenoviruslara bağlı oluşan ensefalit ve meningoensefalit tablosu genellikle sporadik olarak görülür. Ancak respiratuar epidemilerin komplikasyonu olarak ensefalit epidemisi şeklinde de görülebilir (6).

En sık tip 7 sorumlu tutulmakla beraber, tip 1, 6 ve 12 de sebep olabilir. Adenoviruslara bağlı santral sinir sistemi enfeksiyonlarında pnömoni oldukça sık görülen bir bulgudur. Spinal sıvı özellikleri değişik vasıfta olabilir ve hücre sayısı, protein ve glukoz düzeyleri teşhiste yardımcı olmaz. Hipogamaglobuline-

mik hastalarda tip 7, 12 ve 32 ile kronik meningoensefalit tanımlanmaktadır (6, 14, 27).

Epidemik Keratokonjonktivit :

Konjonktivit ile birlikte keratit ve bilateral preauriküler lenfadenopati mevcuttur. En çok tip 8, 19 ve 37 sorumludur. İnkubasyon periodu 2-24 gündür. Vakaların %10'un da temas ile ev halkına sekonder yayılma olur, sıklıkla oftalmolojik aletler ve yüzme havuzlarından bulaşır (27).

Adenovirusların Sorumlu Tutulduğu Diğer Enfeksiyonlar :

Adenoviruslar seyrek olarak perikardit, Reye sendromu, kronik intertisiyel fibrozis, intertisiyel nefrit, rubella benzeri bir hastalık ve konjenital anomalilere sebep olabilir (6, 11).

Renal transplantasyon ya da kemik iliği transplantasyonu gibi immüntenin baskılandığı durumlarda yaygın hastalık oluşturabilir. Ayrıca AIDS'de de kültürlerde sıkça üretilir (6).

TEŞHİS :

Adenovirus enfeksiyonu teşhisi genellikle klinik kriterlere göre konur. Kesin tanı ise virusun elektron mikroskop ile gösterilmesi, doku kültürlerinde izolasyonu ya da hastalığın seyri sırasında adenovirus antikörlerinin tespiti ile yapılır (6).

Farinks, balgam, gaita, konjonktival sıvı ve taze idrar örneklerinde üretilen adenoviruslar için viral kültürler insan epitelyal hücrelerinde yapılır. Ekilen virus miktarına bağlı olarak tipik sitopatojenik değişiklikler 2 - 7 günde oluşur. HEp-2, HeLa hücresi, insan embriyonik böbrek hücresi (HEK) gibi standart virus besiyerlerine ekim yapılabilir. HEK hücresi adenovirus için daha spesifik olmasına rağmen, özellikle enterik adenovirusların izolasyonunda yetersiz kalmaktadır. Tüm standart besiyerlerinde yeterli üretilmeyen bu tip adenovirusların en iyi izole edilebildiği yerler Graham 293 hücresi ve Chang konjonktival hücreleridir (8, 9, 47).

Solunum sistemi hastalığı ya da konjonktivit vakalarının %50 ile %70'in de virusun izolasyonu mümkün olabilmektedir. İzole edilen adenoviruslar hemaglutinasyon yöntemi ile gruplandırılabilir ve spesifik serotiplendirme yapılabilir(6, 9).

Virus kültüründen daha ucuz ve daha kolay olan ve yeni geliştirilen indirek immunfloresan tekniğinin son zamanlarda yapılan çalışmalarda virus izolasyonu ile son derece uyumlu bulunduğu bildirilmektedir (56).

Adenovirus enfeksiyonunun serolojik teşhisi; komplemanı bağlayan, virusu nötralize eden ya da adenoviral hemaglutinasyonu engelleyen antikörlerin, akut ve konvelasan dönemler arasında 4 kat yükselmesi ile konur (6, 10, 11). Kompleman bağlayan antikörler grup spesifiktir, nötralizan ve hemaglutinasyonu inhibe edenler ise tip spesifiktir (6).

Antikörlerin ortaya çıkışı, yaklaşık enfeksiyondan bir hafta sonra başlar. Diğer viral enfeksiyonlardaki gibi komplemanı bağlayan antikörler en erken düşer ve enfeksiyondan yaklaşık 1 yıl sonra tamamen kaybolur(6, 11). Kompleman bağlama deneyi ile adenovirus antikörleri %65 oranında tespit edilmektedir (7, 57). Nötralizan antikörler ise 10 yıl boyunca yüksek kalabilir, ya da relatif olarak ölçülemeyecek titrelerde daha uzun süre devam edebilir. Heterotipik reenfeksiyon bu uzun süre yaşayan antikörlerin tekrar artmasına bağlı olabilir(6, 13).

Tüm adenoviruslar grup reaktif poliklonal, ya da monoklonal antikörler kullanılarak gösterilebilir(29, 43, 45, 58). ELİSA, immünelektroforez, immün elektronmikroskop gibi tekniklerle grup spesifik antiserum kullanılarak adenovirus tespiti yapılabilmektedir (30, 45).

Gaitada adenovirusun tespiti için bir kaç method kullanılmaktadır. Gaita örneğinde hem grup spesifik (anti adenovirus tip 2 hexon antijen), hem de tip spesifik (tip 40, 41) solid faz immunassay yöntemi ile adenoviruslar tespit edilebilir. Son zamanlarda enterik adenoviruslar için tipe özel ELİSA yöntemi de geliştirilmiştir (8, 48, 51, 52).

Elektron mikroskobu ile gaitadaki adenovirusları göstermek mümkündür(9, 52). Dışkıda tespit edilen adenovirus partikül sayısı özellikle gastroenteriti olan semptomatik hastalarda enterik adenovirusun varlığı ya da yokluğu hakkında güçlü bir tahmin sağlayabilir. Bu konuda yapılan bir araştırmada enterik adenovirus içeren örneklerdeki virus partikülü, nonenterik adenovirus içeren örneklerden 8 kat daha fazla bulunmuştur. Buna ilaveten şüpheli vakalarda immün elektron mikroskop ayırımında yardımcı olabilmektedir (30).

Enterik adenovirusların kültürlerde üretilme gücünü nedeniyle alternatif teşhis metodları geliştirilmiştir. Immün elektro-osmoferez, viral DNA'nın

enzim analizi, dot-blot hidridizasyon, endonükleaz restriksiyon analizi gibi methodlar kullanılmaktadır (9, 48, 59-61).

1986 yılında Finlandiya'da adenovirus teşhisi için gerekli özel malzeme gereksinimini azaltan, uygulanma zamanı kısa, pratik ve sensitif bir metod olan Latex aglutinasyon metodu geliştirilmiş ve yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar elde edilmiştir. ELİSA ve elektron mikroskobu ile karşılaştırıldığında sensitivitesi %95-100 ve spesifitesi %100 bulunmuştur (31, 32).

TEDAVİ :

Adenovirus enfeksiyonunun kesin bir tedavisi yoktur, genellikle semptomatik tedavi uygulanır. Enfeksiyonların çoğu kendi kendini sınırlar. Ancak infantta adenovirus pnömonisinin morbidite ve mortalitesi yüksek olup, enfeksiyon yapma kapasitesi güçlüdür. Bu nedenle hızlı bir şekilde tespit ve tedavi yaklaşımı gereklidir (3, 6, 15, 29).

Adenovirus pnömonisinde yatak istirahati, analjezik, antipiretik kullanımı, yeterli sıvı alımı, ağır durumlarda hastaneye yatırılarak akciğerlerin yeterli havalanmasının temin edilmesi, gerekirse oksijen verilip, sekresyonların temizlenmesi sağlanmalıdır (3).

Etkili bir antiviral ajan mevcut değildir. 1984 yılında bildirilen bir raporda ciddi adenovirus pnömonisinin tedavisi için yüksek titrede anti adenovirus serumunun başarı ile kullanıldığı belirtilmiştir(16). Çinli araştırmacılar ciddi pnömonilerde ribavirin aerosülünün kullanıldığını rapor etmelerine rağmen, invitro çalışmalarda bu ilacın etkinliği gösterilememiştir (25, 28). Akut ağır adenovirus pnömonili çocuklarda yüksek doz intravenöz Immünglobulin kullanımı denenmiştir, ancak bu uygulamanın da etkinliği tespit edilememiştir (27, 28).

Adenovirus gastroenteritinin tedavisinde de semptomatik yaklaşım önemlidir. Sıvı ve elektrolit kayıpları varsa, yerine konmalıdır. Gastroenterit genellikle kendini sınırlar ve ilaç tedavisi gerektirmez. Antiemetik, antidiaretik ajanların yan etkileri nedeniyle tedavide yeri yoktur (54, 62).

KORUNMA :

Enterik adenoviruslar çoğunlukla fekal-oral yolla yayıldığı için el yıkama ve iyi hijyen koşulları korunmada önemlidir(15, 63, 64). Konjonktivitten

korunmada ise oftalmolojik aletlerin ve yüzme havuzlarının sterilizasyonu büyük önem taşır (15).

Adenovirus respiratuar enfeksiyonlarının sıklığı ve ciddiyeti nedeniyle, bir takım aşular geliştirilmiştir. Canlı ve inaktive aşuların kullanımının etkili olabileceği düşünülmesine rağmen adenovirusların onkojenik olduğunun bilinmesi ve SV40 ile kombine görülebilmesi nedeniyle, parenteral aşuların kullanımına kısa sürede son verilmiştir (6).

Orduda kullanılmak üzere oral aşular geliştirilmiş olup, bu aşular yaşayan adenovirus tip 4 ve 7 içeren kapsül şeklindedir. Bunlar zayıflatılmış aşı değildir, ancak avantajları, solunum sistemine inokule olduğunda hastalık oluşturmamasına karşın, gastrointestinal sisteme inokulasyonunda hastalık oluşturmamasıdır. Bu aşı virusları gastrointestinal sistemde asemptomatik enfeksiyona sebep olarak, solunum yolu enfeksiyonuna karşı korunmayı sağlar. Orduda bu aşular sayesinde akut respiratuar hastalık oranı başarılı bir şekilde düşürülmüştür, ancak bunlar çocuklarda ve diğer sivil kişilerde kullanıma uygun değildir. (14, 15, 27).

Çocuklarda sık görülen tip 1, 2 ve 5 için etkili bir aşı yoktur. Özellikle çocuk yoğun bakım ünitelerinde sık tekrarlayan otitis media'yı önlemek için endemik adenovirus enfeksiyonuna karşı profilaksi uygulamasının yararlı olacağı ileri sürülmektedir. Özellikle sık solunum sistemi hastalığı geçiren çocuklar için, diğer sık görülen respiratuar viruslar kadar adenovirus enfeksiyonu için de aşı geliştirme çabalarının, artırılması gerektiği araştırmacılar tarafından vurgulanmaktadır. (17, 65).

GEREÇ VE YÖNTEM

1- Hastaların Seçimi :

Çalışmamız Eylül 1990 - Şubat 1992 tarihleri arasındaki 18 aylık sürede Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatri bölümüne ishal ve/veya solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle yatırılarak tedavi edilen 282 çocuğu kapsamaktadır. 50 olguda sadece ishal, 150 olguda hem ishal hemde solunum yolu enfeksiyonu vardı (Grup I). 82 vakada ise sadece solunum yolu enfeksiyonu mevcuttu (Grup II).

Çalışmaya alınan hastaların yaşları 0-13 arasındaydı. Çocukların ayrıntılı öyküleri, anne ya da babalarından öğrenildi.

Hastalar iki gruba ayrıldı:

I. Grup : En az bir günden beri mevcut olan ve 15 günü geçmeyen, günde 3 ya da daha fazla sayıda sulu gaita çıkaran çocuklardan oluşuyordu. İshal ile birlikte burun akıntısı, kusma, öksürük, otitis media, tonsilit ve/veya akciğer enfeksiyonu bulunan hastalar da ishalleri gruba dahil edildi.

II. Grup : Sadece solunum sistemi ile ilgili şikayetleri bulunan hastalardan oluşmaktaydı. Bu grupta burun akıntısı, ateş ($37,5^{\circ}\text{C}$ nin üstü (koltuk altı)), öksürük, konjoktivit, tonsillit, otitis media ve alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklar bulunuyordu.

2- Laboratuvar İncelemeleri:

Grup I'deki çocuklardan hem gaita, hem de periferik venöz kan örnekleri alınıp serumları ayrıldı, grup II'den ise sadece kan örneği alınarak serumları ayrıldı. Gaita ve serumlar bekletilmeden -20°C 'lik dondurucuya konarak, çalışma anına kadar burada saklandı.

Ayrıca hastalardan alınan dışkı örneklerinde direkt mikroskopik inceleme yapıldığı gibi, bakteriyel patojenler yönünden de incelendi. Tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, boğaz kültürü alındı ve akciğer grafileri çekildi.

Adenovirusların tesbiti:

- 1- Gaitada adenovirusun tesbiti için 67488 numaralı Diarlex Adeno (Orion Diagnostica, Espoo, Finland) test kullanıldı.
- 2- Serumda adenovirus tesbiti için ise kompleman birleşme testi klasik olarak önceden tanımlandığı şekilde yapıldı. (65).1/8 ve üzerindeki titreler pozitif olarak kabul edildi.

Çalışmamız longitudinal bir araştırmadan ziyade bir kesit çalışması olduğundan, hastalardan akut dönemde tek serum örneği alınarak titreler incelendi. Ancak 18 hasta da, tesadüfen ilk örneğin alınmasından iki-üç hafta kadar sonra polikliniğe başvurduklarında ikinci serum örnekleri alındı.

Çalışmada istatistik inceleme olarak bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında t-student testi ve Ki-kare testi kullanıldı (66).

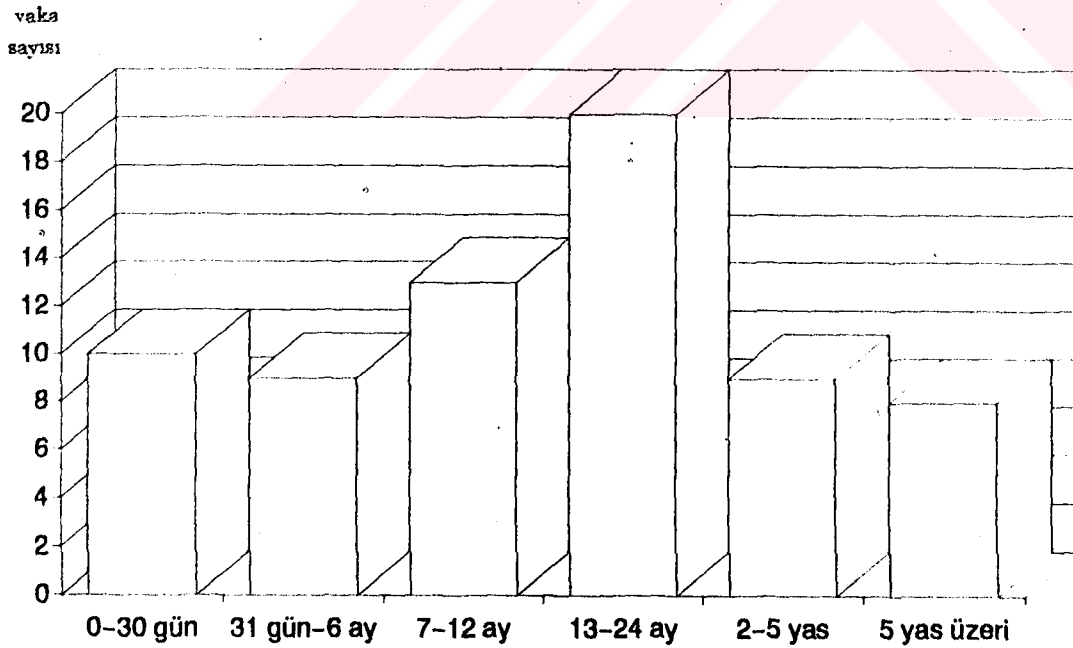
BULGULAR

Çalışma kapsamına giren 282 çocuğun hepsi hastaneye yatırılarak tedavi edilenlerden oluşmaktaydı. Hastaların yaşları 6-13 arasında değişmekle birlikte 222 çocuk (%79) 2 yaşın altındaydı, 34 vaka (%12) 2-5 yaş arasında, 26 vaka (%9) ise 5 yaşın üzerindedir (Tablo III).

Tablo III: Grup I ve II'yi oluşturan tüm vakaların yaş dağılımı.

Hasta Grubu	0-30 gün	31gün-6ay	7-12 ay	13-24 ay	2-5 yaş	5 yaş üzeri	Toplam
Grup I	40	66	41	22	15	16	200
Grup II	1	20	16	16	19	10	82
Toplam	41	86	57	38	34	26	282

282 vakanın 69'unda gaita ve/veya serumda adenovirus tespit edildi (%24,5). Adenovirus tespit edilen vakaların yaş grupları Şekil 3'de, yaş dağılım oranı ise Tablo IV'de gösterildi. En yüksek oran 13-24 ay arasında olup, bu yaş grubundaki 38 hastanın 20'sinde adenovirus tespit edildi (%52,6). 13-24 ay arasındaki pozitiflik oranı diğer yaş gruplarına göre istatistiki olarak anlamlı bulundu. ($P < 0.05$). Sadece 13-24 ay ile 5 yaş üzeri vakalar karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo IV).



Şekil 3, Adenovirus tespit edilen vakaların yaş grupları.

Tablo IV: Adenovirus tespit edilen tüm vakaların yaşlara göre dağılım oranları.

Yaş Grubu	Test Edilen Toplam Vaka Sayısı	Pozitif Vaka Sayısı	Oran (%)
* 0-30 gün	41	10	24,4
+ 31 gün - 6 ay	86	9	10,5
^ 7 - 12 ay	57	13	22,8
13 - 24 ay	38	20	52,6
** 2 - 5 yaş	34	9	26,5
*** 5 yaş üzeri	26	8	30,7
Toplam	282	69	24,5

13-24 ay ile diğer yaş grupları karşılaştırıldı.

*t: 2,66 +t: 5,18 ^t: 3,06 **t: 2,28 ***t: 1,76
P<0,01 P<0,01 P<0,01 P<0,05 P<0,05

I. Gruptaki 200 hastanın toplam 46 tanesinde adenovirus tespit edildi (%23). Adenovirus 13 vakanın gaitasında (% 6,5), 28 vakanın serumunda (%14), 5 vakanın ise hem serum hem de gaitasında (%2,5) saptandı (Tablo V). 0-30 gün arasındaki hastaların sadece 1 tanesinde yalnız seroloji ile adenovirus tespit edilirken, 31 gün - 6 ay arasındaki hastaların ise 5'inde yalnız seroloji ile adenovirus saptandı.

Tablo V: İshalli vakaların adenovirus tespit yöntemlerine göre dağılımı.

Grup I n=200	0-30 gün	31 gün - 6 ay	7 - 12 ay	13 - 24 ay	2 - 5 yaş	5 yaş üzeri	Toplam	%
Gaita (Latex aglutin.)	6	2	3	1	1	-	13	6,5
Serum (seroloji)	1	5	7	9	2	4	28	14
Hem Gaita Hem serum	3	1	1	-	-	-	5	2,5
Toplam	10	8	11	10	3	4	46	23

İshalli hastaların yaşlarına göre serolojik titre düzeyleri ve latex sonuçları Tablo VI'da gösterilmiştir.

Tablo VI : İshalli hastaların yaşlarına göre serolojik titre düzeyleri ve latex sonuçları.

Yaş *	Seroloji (CF)	Latex	Yaş*	Seroloji(CF)	Latex
7/365	-	+	9/12	1/16	+
9/365	-	+	10/12	1/8	-
12/365	-	+	12/12	1/16	-
16/365	-	+	12/12	1/8	-
8/365	-	+	12/12	1/16	-
10/365	1/8	+	12/12	-	+
10/365	1/8	-	13/12	1/8	-
11/365	1/16	+	14/12	1/8	-
11/365	1/8	+	18/12	1/8	-
16/365	-	+	18/12	1/16	-
35/365	1/8	-	18/12	-1/8	-
39/365	1/16	-	18/12	1/16	-
40/365	-	+	18/12	1/32, 1/128	-
45/365	1/16	-	20/12	1/16	-
45/365	1/8	-	20/12	-	+
4/12	-	+	24/12	1/8	-
5/12	1/16	+	2,5 y	1/8	-
6/12	1/8	-	3 y	-	+
7/12	-	+	5 y	1/32, 1/128	-
8/12	-	+	6 y	1/8	-
8/12	1/16	-	8 y	1/8	-
8/12	1/8	-	9 y	1/64	-
9/12	1/8	-	9 y	1/16	-

* 2 ayın altındakiler gün, 2 ay - 2 yaş arası ay, 2 yaş üzerindeki ise yıl olarak verilmiştir.

I. Gruptaki hastaların yaşlarına göre adenovirus dağılımı incelendiğinde en yüksek oranın 13-24 ay arasındaki vakalarda olduğu gözlemlendi. Bu yaş grubundaki 22 hastanın 10 tanesinde adenovirus pozitif idi (%45,5) (Tablo VII).

Tablo VII : Vakaların yaşlara göre pozitiflik oranları,

Grup I				Grup II		
Yaş Grubu	Test Edilen Vaka	Pozitif Vaka	Pozitiflik Oranı %	Test Edilen Vaka	Pozitif Vaka	Pozitiflik Oranı %
0-30 gün	40	10	25.0	1	-	0
31gün-6ay	66	8	12.1	20	1	5.0
7-12 ay	41	11	26.8	16	2	12.5
13-24 ay	22	10	45.5	16	10	62.5
2-5 yaş	15	3	20.0	19	6	31.5
5 yaş üzeri	16	4	25.0	10	4	40.0
Toplam	200	46	23.0	82	23	28.0

II. Grup solunum yolu hastalığı olan 82 vakadan oluşuyordu. Bu gruptaki hastaların 23'ünde adenovirus tespit edildi (%28). Bu hastaların 13 tanesi 2 yaşın altında olup, bunlarında 10 tanesi 13-24 ay arasındaydı. 6 vaka 2-5 yaş arasında, 4 vaka da 5 yaşın üzerindediydi. Hastaların yaşlarına göre adenovirus pozitiflik oranları bu grupta da 13-24 ay arasında en yüksek düzeyde bulundu. 13-24 ay arasındaki 16 vakanın 10'unda adenovirus pozitif idi (%62,5) (Tablo VII).

Çalışılan 282 vakanın 166'sı (%58,9) erkek, 126'sı (%44,7) kız idi. İshalli 200 vaka bulunan I. grupta 119 erkek, 81 kız hasta vardı. Bu grupta adenovirus tespit edilen olguların ise 19'u (%23,5) kız, 27'si (%22,6) erkek idi. İki cins arasında adenovirus açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($P>0,05$) (Tablo VIII).

TabloVIII:Adenovirus tespit edilen ishelli vakaların cinsiyet dağılımları.

Cinsiyet	Pozitif (%)	Negatif (%)	Toplam (%)
Kız	19 (23.5)	62 (76.5)	81 (100)
Erkek	27 (22.6)	92 (77.4)	119 (100)
Toplam	46 (23.0)	154 (77.0)	200 (100)

$$\chi^2 = 0,0196 ; P > 0,05$$

II. gruptaki vakaların 35'i kız, 47'si erkek idi. Bunlardan adenovirus tespit edilenlerin 7'si (%20) kız, 16'sı (%34) erkek idi. Bu grupta da iki cins arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu ($P>0,05$) (Tablo IX).

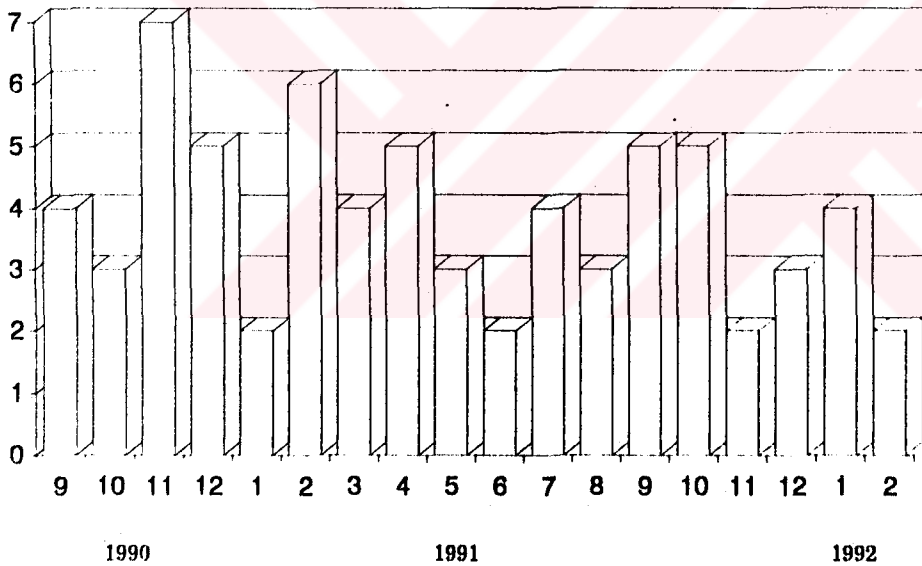
Tablo IX : İshalsiz solunum yolu enfeksiyonlu (Grup II) hastaların cinsiyet dağılımı.

Cinsiyet	Pozitif (%)	Negatif (%)	Toplam (%)
Kız	7 (20.0)	28 (80.0)	35 (100)
Erkek	16 (34.0)	31 (66.0)	47 (100)
Toplam	23 (28.0)	59 (72.0)	82 (100)

$$\chi^2 : 1,99 ; P>0,05$$

Her iki grupta adenovirus tespit edilen 69 vakanın mevsimsel dağılımı incelendiğinde vakaların yıl boyunca her mevsimde görüldüğü, özel bir mevsimsel toplanma göstermediği bulundu ($P>0,05$) (Şekil 4).

Vaka Sayısı



$$\chi^2 = 1,866 P>0,05$$

Şekil 4. Adenovirus tespit edilen vakaların mevsimsel dağılımı.

I. gruptaki 200 hastanın hepsinin ishali mevcuttu, bunların 150'sinde ishalle birlikte respiratuar semptom da bulunmaktaydı. İshalli 200 vakanın 34'ünün gaitasında patojen bakteri tespit edildi, 3 vakada ise candida türleri üredi. Olguların 23'ünün kültüründe salmonella enteritis tespit edildi.

Bunlardan 2'sinde gaitada salmonella ve adenovirus birlikte mevcuttu. 4 vakada gaitada shigella bulundu, ancak hiç birinde adenovirus ile birlikte mevcut oluş gözlenmedi, 6 vakada ise saf E.Coli üretildi, bunların 1'i gaitada adenovirus ile birlikte bulundu. Ayrıca 1 vakada gaita kültüründe pseudomonas üredi. Serumda serolojik olarak adenovirus antikorları tespit edilenlerin 3'ünün gaitasında salmonella enteritis üretildi, 1 vakada E.Coli, 1 vakada Candida bulundu.

Adenovirus tespit edilen olgularda ortalama ishal süresi 5,8 gün idi. Günlük ishal sayısı 7 vakada (%15,2) 10 ve daha fazla, 21 vakada (%45,6) 6 ile 9 arası, 18 vakada (%39,1) ise 5'in altında bulundu (Tablo X).

Adenovirus tespit edilen 46 ishalleri vakanın 18'inde (%39,1) kusma, 32'sinde (%69,6) ateş, 22'sinde (%50) öksürük, burun akıntısı, boğaz ağrısı gibi respiratuar semptom mevcuttu. Tespit edilen dehidratasyon I. ve II. derecelerdeydi. Dehidratasyon 14 vakada görüldü(%30,4). Konvülsiyon ise 5 hastada mevcuttu (%10,9). Fizik muayenede de 25 vakada tonsillit bulundu (%54,3). Bunlardan sadece 1 tanesi eksüdatif tonsillit şeklinde idi. Otitis media 6 vakada (%13,0), akciğer enfeksiyonu ise 29 vakada (%63) tespit edildi. 46 vakanın toplam 33 tanesinde eşlik eden bir respiratuar semptom ya da bulgu mevcuttu (%71,0) (TabloX).

Laboratuvar bulguları gözden geçirildiğinde adenovirus tespit edilen ishalleri vakaların 22'sinde fekal lökosit mevcuttu (%47,8). Sedimentasyon hızı 9 vakada 25mm/saat 'den daha yüksek bulundu (%19,6), 6 vakada beyaz küre sayısı 15000 mm³'ün üzerinde idi (%13). Vakaların 25'inde gaitada mukus görüldü, kan ise sadece 2 vakada tespit edildi (%4,3). Gaitasında kan bulunanların 1'inde konkomitan enfeksiyon olarak salmonella tespit edildi. Mukus tespit edilenlerin ise 7'sinin gaitasında bakteriyel ajan üretildi (6 vakada salmonella, 1 vakada EPEC). Bu vakalar hariç tutulduğunda mukus tespit edilen vaka sayısı 18 (%39,1) olarak belirlendi. Akciğer grafisinin incelenmesinde 13 vakada (%28,2) parahiler peribronşial infiltrasyon(PHPB), 9 vakada (%19,7) yaygın bronkopnomonik infiltrasyon, 5 vakada (%10,8) lobar infiltrasyon görüldü (Tablo X). Akciğer grafisi normal olarak değerlendirilen 17 vakanın 13'ünde hiçbir respiratuar semptom olmayıp, sadece ishal vardı. Kalan 4 vakanın 3'ünde tonsillit tablosu mevcuttu, ancak akciğer enfeksiyonu tespit edilemedi. Sadece bir vakada akciğer enfeksiyonunun klinik bulguları olmasına rağmen, röntgen bulgusu tespit edilemedi.

Tablo X : İshalli olup, adenovirus tespit edilen vakaların (Grup I) klinik ve laboratuvar bulguları.

Klinik Özellikler	Vaka Sayısı (n:46)	%
Günlük İshal Sayısı		
< 5	18	39.1
6 - 9	21	45.6
10 >	7	15.2
Kusma	18	39.1
Ateş	32	69.6
Respiratuvar Semptomlar	23	50.0
Dehidratasyon	14	30.4
Konvulsiyon	5	10.8
Tonsillit	25	54.3
Otitis Media	6	13.0
Akciğer Enfeksiyonu	29	63.0
Laboratuvar Bulguları		
Gaita İncelemesi		
Fekal Lökosit	22	47.8
Gaitada Mukus	18	39.1
Gaitada Kan	2	4.3
Lökositoz (15000/mm ³)	6	13.0
ESR'de yükselme (25mm/Saat)	9	19.6
AC grafisinde :		
PHPB İnfiltrasyon	13	28.3
Yaygın İnfiltrasyon	9	19.7
Lober İnfiltrasyon	5	10.8
Nonspesifik Minimal İnfiltrasyon	2	4.3
İshale Eşlik Eden Diğer Sistem Hastalıkları		
Hemorajik sistik	3	6.5
Meningoensefalit	3	6.5
Rash	1	2.1
Purpura Fulminans	1	2.1
Nefrit	1	2.1

II. gruptaki adenovirus tespit edilen 23 vakanın hepsinde öksürük mevcuttu (%100). Öksürük süresi ortalama 6, 7 gün idi. Ateş vakaların 17'sinde tespit edildi (%73,9). Ateş yüksekliği 37,5°C ile 39,2°C (koltuk altı) arasında değişmekteydi. 19 vakada (%82,6) tonsillit tespit edilirken, 1 vakada (%4,4) exudatif tonsillit vardı. Konjonktivit 4 (%17,4), otitis media 5 (%21,7) vakada görüldü. Bu grupta adenovirus tespit edilen vakaların hepsinde akciğerde ral ya da ronkus alındı, 5 vakada (%21,7) kalp yetmezliği mevcuttu (Tablo XI).

Laboratuvar incelemesinde 5 vakada lökosit sayısı 15000/mm³'ün üzerindeydi (%21,7). ESR 10 vakada 25 mm/saat'in üzerindeydi (%43,5). 12 vakanın akciğer grafisinde PHPB infiltrasyon tespit edildi (%52,2). Vakaların 2'sinde (%8,7) plörezi, 4'ünde (%17,4) yaygın infiltrasyon, 4'ünde (%17,4) lobar infiltrasyon vardı. Sadece 1 vakada akciğer enfeksiyonu fizik muayene ile tespit edilmesine rağmen, grafide infiltrasyon gözlenmedi (Tablo XI).

Grup II'deki hastalarda solunum sistemi dışında herhangi bir sistem bulgusu yoktu.

Tablo XI : Grup II'de (ishalsiz solunum yolu enfeksiyonu olan olgular) adenovirus tespit edilen vakaların klinik ve laboratuvar özellikleri.

Klinik Özellikler	Vaka Sayısı (n:23)	%
Ateş	17	73.9
Öksürük	23	100.0
Konjonktivit	4	17.4
Otitis Media	5	21.7
Kalp Yetmezliği	5	21.7
Tonsilit	19	82.6
Kriptik Tonsillit	1	4.4
Akciğer Enfeksiyonu	23	100.0
Laboratuvar Özellikleri		
Lökositoz (15000/mm ³)	5	21.7
ESR (25mm/saat)	10	43.5
AC grafisinde		
-PHPB İnfiltrasyon	12	52.2
-Plörezi	2	8.7
-Yaygın infiltrasyon	4	17.4
-Lobar İnfiltrasyon	4	17.4

Kompleman fiksasyon testi ile incelenen 282 serum örneğinde, her iki grupta toplam 56 vakada $1/8$ ile $1/128$ arasında değişen titrelerde adenovirus müspetliği saptandı. Bunlardan 5 tanesinin gaitasında da adenovirus vardı. Bu 5 vaka çıkarıldığında toplam 51 hastada sadece seroloji ile tanı konuldu (%18). 2-3 hafta sonra tesadüfen kontrolü alınabilen 18 hastanın 2'sinde ilk serum örneğinde negatif iken, daha sonra pozitifleştiği görüldü, 6 olguda ise akut ve konvelasan dönemler arasında 4 kattan daha fazla yükselme tespit edildi .

TARTIŞMA

Adenovirüsler hem solunum yolu, hem de gastrointestinal sistemde enfeksiyon oluşturma yeteneğine sahip olmaları nedeniyle önemli viral ajanlardır. Ancak gelişmekte olan ülkelerde diğer viral ajanlar gibi adenovirüslerin de tespit edilebilmeleri konusundaki çalışmalar sınırlı düzeyde kalmaktadır (7,22). Ayrıca adenovirüslerin izolasyonundaki güçlükler tüm dünyanın sorunu olup, yeni geliştirilen bazı metodlar sayesinde adenovirüslerin tespit ve tanımlanması giderek artmaktadır.

Adenovirüslerin tespit oranı kullanılan yöntem, tespit yeri ve yaşa göre değişiklik göstermektedir. Erken çocukluk döneminde tüm ateşli hastalıkların %10'undan adenovirüsler sorumludur (6, 16, 28). Gastroenteritlilerde ise adenovirüslerin tespit oranı konusunda değişik sonuçlar ortaya çıkmaktadır. Brandt ve arkadaşları fekal örnekler ve trakeal aspiratın incelenmesinde adenovirüsleri %8,6 oranında tespit etmişlerdir (50). Uhnö ve arkadaşları ise gastroenteritli çocuklarda adenovirüsleri gaita incelemesi ve/veya serolojik çalışma ile %13,5 oranında bulmuşlardır(7). Bizim çalışmamızda gastroenteritli vakaların, gaitalarının latex aglutinasyon ile incelenmesi ve serolojik çalışma ile toplamı %23'ün de adenovirüs tespit edilmiştir. Bu sonuç daha önceki araştırmacıların elde ettiklerinden oldukça yüksektir.

Gastroenteritlilerin sadece gaitalarında adenovirüsün tespiti gözden geçirildiğinde Vesikari ve arkadaşlarının %11, Madeley'in %6-8 bulunduğu görülmektedir (9, 51). Rodriquez ve arkadaşlarının 29 aylık periyotta yaptıkları bir longitudinal çalışmada 2 yaş altındaki çocukların gaitalarında %6, Kotloff ve arkadaşları %10,6 oranında adenovirüs tespit edilmiştir (36, 43). Guerrant ve arkadaşları gelişmekte olan ülkelerde gaitada adenovirüs sıklığını %5-10 civarında rapor etmişlerdir (2). Puerto ve arkadaşları ise Meksika'da yaptıkları araştırmada % 12 oranında feçeste adenovirüs bulmuşlar ve rotavirüsten sonra gastroenteritte ikinci viral ajan olduğunu bildirmişlerdi(68). Tayland'lı çocuklar arasında gaitada adenovirüs insidansı Herman ve arkadaşları tarafından %4,4 olarak bulunurken, Hindistan'da yapılan bir çalışmada %8,8 oranında tespit edilmiştir (33, 53). Bizim çalışmamızda da gastroenteritlilerde gaitada adenovirüs oranı %9 olarak tespit edilmiş olup (Tablo V), daha önce yapılan araştırma sonuçları ile uygunluk göstermektedir.

Adenovirus enfeksiyonları ile ilgili olarak Van Lierde ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada vakaların % 14'ünde seroloji ile teşhis konulmuştur (18). Madeley ise teşhislerin % 13'ünde serolojinin kullanıldığını bildirmektedir(9). Çalışmamızda da toplam 282 vakanın %18'inde serolojik çalışma ile adenovirus enfeksiyonu tanısı konmuştur.

Adenoviruslar çocukluk çağı respiratuar hastalıklarında da önemli rol oynayan viral patojenlerdir. Edwards ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tüm akut respiratuar semptomlu hastaların %8,2'sinde adenovirus izole edilmiştir (65). Uruguay'da Hartal ve arkadaşları %9,2, Puthavathana ve arkadaşları %6,4 oranında adenovirus tespit etmişlerdir(4, 69). Brezilya'da yapılan bir çalışmada akut solunum yolu enfeksiyonlarının %9,9'unda adenovirus bulunmuştur (22). Tupasi ve arkadaşları akut respiratuar hastalık nedeniyle hastaneye yatırılan vakaların %18,2'sinde adenovirus tespit etmişlerdir(70). Çalışmamızda ise akut solunum yolu hastalığı nedeniyle hastaneye yatırılan vakaların %28'inde adenovirus bulunmuştur.

Hem semptomu olan, hem de hiçbir semptomu bulunmayan vakalarda Söyletir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, adenovirus grup kompleman fiksasyon testi yapılmış ve 0-2 yaş arası çocuklarda %8,3 oranında antikor tespit edilmiştir(71). Kompleman birleşmesi antikorlarının serumda uzun süre kalmayışı nedeniyle bu sonuçlar adenovirus enfeksiyonlarının sıklığı konusunda bir fikir verebilir. Bizim çalışmamızda ise tüm hastalar, hastaneye yatırılacak düzeyde semptomatik idi ve adenovirus tespit edilenlerin büyük çoğunluğu 2 yaşın altındaydı. Ayrıca Brandt ve arkadaşları yaptıkları bir araştırmada asemptomatik taşıyıcıların hiç birinde kompleman fiksasyon yöntemi ile ölçülebilen bir serolojik cevabın oluşmadığını bildirmişlerdir (39). Buna göre serolojik testlerin çok hassas olmasa bile aktif enfeksiyon ile asemptomatik taşıyıcıların ayırılmasında yardımcı olduğu sonucuna varılmaktadır (65). Tüm bunların ışığında akut solunum yolu enfeksiyonlu vakalarımızda elde ettiğimiz %28 oranında adenovirus müspetliği akut ya da oldukça kısa bir süre önce geçirilmiş enfeksiyonla uyumlu kabul edilebilir. Bizim vakalarımızın literatürde bildirilenlere göre fazlalığı, belki hastalarımızın hepsinin hastanede yatan vakalardan oluşması ile açıklanabilir. Nitekim bizim sonucumuza en yakın olan Tupasi ve arkadaşlarının %18,2'lik oranı hastaneye yatırılan vakalardan elde edilen sonuçtur (70). Buna ilaveten gastroenteriti olan vakalarımızdan elde ettiğimiz %16,5 oranındaki serolojik müspetlik de aynı şekilde yorumlanabilir.

Gastroenteritli vakalarımızda gaita ile adenovirus tespit ettiğimiz olguların büyük bir kısmında serolojik cevap tespit edemememiz, ya da serolojik olarak tanımladığımız vakalarda, gaitada adenovirus görememiş olmamız ilginç bir durum oluşturmaktadır. Buna benzer bir sonuç Vesikari ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada da ortaya çıkmıştır (51). Onlar bu sonuçların konkomitan rotavirus enfeksiyonuna bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (51). Biz çalışmamızda rotavirusları inceleyemedik. Ancak adenovirus tespit ettiklerimiz dışında, gastroenteritin etiolojisini açılacak bir patojen ajanı tespit edebildiğimiz vakaların sayısı oldukça düşüktür. Bu vakalar belki de bizim gösteremediğimiz rotavirüslara bağlı olabilir.

Adenovirus enfeksiyonuna bağlı hastalık tablosunun daha çok erken çocukluk döneminde ortaya çıktığı bilinmektedir (27). İlk enfeksiyon atağının vakaların %90'ında 2 yaşın altında görüldüğü bildirilmektedir (17). Uhnoo ve arkadaşlarının ishalleri hastalarda yaptığı çalışmada adenovirus tespit edilen çocukların %70'i 2 yaşın altında bulunmuştur (7). Tayland'da yapılan bir çalışmada ise adenovirusların %70'i 18 ayın altında tespit edilmiştir (53). Paerregaard ve arkadaşları tüm adenovirus gastroenteritlerinin 6 ay - 2 yaş arasında bulunduğunu bildirmektedirler (35). Ayrıca solunum yolu enfeksiyonlarında da son yayınlarda adenovirusun en sık 13-24 ay arasında görüldüğü ileri sürülmektedir (22, 70). Richmond ve arkadaşları 1988 yılında yaptıkları bir araştırmada adenovirusları en sık 1-4 yaş arasında tespit etmişlerdir. Ancak enterik tip (tip 40-41) adenovirusların daha erken yaşlarda ortaya çıktığını, genellikle 6 ayın altındaki infantlarda görüldüğünü bildirmişlerdir (19). Rodriguez ve arkadaşları da gaitada tespit ettikleri adenovirusların en sık görüldüğü yaşın 13 - 24 ay olduğunu ancak enterik tip adenovirusların 1 yaş altında daha sık görüldüğünü belirtmektedir (36). Yine daha önceki yıllarda yapılan çalışmalarda enterik tip adenovirusların 6 aydan küçük çocuklarda daha sık görüldüğü bir çok araştırmacı tarafından belirtilmiştir (43, 50, 68).

Bizim çalışmamızda da yukarıdaki belirtilen literatür sonuçlarına uygun olarak hem I. grup, hem de II. grup hastalarımızda en fazla 13 -24 aylar arasında adenovirus tespit edilmiştir (Tablo VI). Biz çalışmamızda enterik tip ya da nonenterik tip adenovirusları ayrı ayrı tespit edemedik. Ancak yukarıda belirtilen literatür bilgilerinin ışığında bu konuda bazı yorumlar yapabileceğimize ortaya çıktı. Enterik tip adenovirusların diğer adenoviruslara göre

serolojik olarak tespit oranı daha düşüktür. Kompleman fiksasyon testi ile adenovirus antikörlerinin tespit oranı %65 olarak bildirilirken, bu oran enterik tip adenoviruslar için %28'e düşmektedir (7, 51, 57). Ayrıca 6 ayın altında serolojik tespit, immün cevabın yetersizliğine bağlı olarak daha zor olmaktadır (7, 35). İlaveten gaitalarında adenovirus gösterilen akut gastroenteritli hastaların her 5 tanesinden, 4'ünde enterik adenovirus enfeksiyonu olduğu bildirilmektedir (30, 50, 53). Enterik adenovirusların 6 ayın altında daha sık görüldüğü gözönünde bulundurularak vakalarımız incelendiğinde, özellikle 0-30 gün arasındaki hastalarda gaitada adenovirus oranı yüksek iken, sadece serolojik olarak tespit edilen adenovirus oranının düşük olduğu görülmektedir. Bu bilgiler ve verilere göre, bu vakalarımızın enterik tip adenoviruslar tarafından oluşturulduğunu düşünmekteyiz.

Literatürde yeni doğan döneminde adenovirus enfeksiyonuna bağlı ciddi pnömoni vakaları bildirilmektedir (20, 28). Ancak bu dönemde adenovirus enfeksiyonuna bağlı gastroenterit olgusu ile ilgili bir bildiriye rastlanmamıştır. Bizim sonuçlarımız bu yönden değişik özellik arz etmektedir. I. grupta tespit edilen 46 adenovirus müspet vakanın 10 tanesi yenidoğan döneminde (%25,0). Hamilelikte transplental olarak geçen antikörlerin yenidoğan döneminde kompleman fiksasyon yöntemi ile %73 oranında ve yüksek titrelerde tespit edildiği bildirilmektedir (28). Bu antikörlerin 3. ayda %12'ye düştüğü ve ancak 6. aydan sonra infantın kendi antikörlerini yaptığı rapor edilmektedir (28). Bizim yenidoğan dönemindeki vakalarımızın ise 9 tanesinin gaitasında adenovirus tespit edilmiş, bunlardan 3'ünde eşlik eden serolojik cevap da görülmüştür. Sadece 1 vakada yalnız seroloji ile adenovirus müspetliği saptanmıştır, bu vakadaki adenovirus antikörleri anneden geçen antikörler olarak kabul edilebilir. Hem seroloji ile hem de latex ile adenovirus tespit edilen 3 vakanın ise akut enfeksiyon geçirdiğini düşünmekteyiz.

Bizim tespit ettiğimiz adenovirus enfeksiyonları daha önceki bir çok çalışmada belirtildiği gibi mevsimsel değişiklik göstermiyordu (9, 22, 36, 50, 51, 53).

İki cins arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Her iki cins eşit etkilenmekte idi. Bu durum literatür bilgileriyle uygun bulundu (17, 52, 68).

Adenovirus tespit ettiğimiz olgularda ishal süresi ortalama 5,8 gün bulundu. Puerto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 5,13 gün, Kotloff ve arkadaşlarının araştırmasında ise 5,4 gün süren ishal tespit edilmiş olup, bizim

sonuçlarımızla uyumludur (43, 68). Ancak literatürde özellikle enterik tip adenoviruslara bağlı ishallerin ortalama 8,8-12 gün ya da daha uzun sürdüğünü belirten yayınlar daha fazladır (5, 7, 52). Vakalarımızda günlük ishal sayısı 3-20 arasında değişmekte olup bunların %45,6'sında günlük ishal sayısı 6-9 arasında bulundu.

Kusma daha önce yapılan çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde %39,1 oranında tespit edildi (36, 52).

İshalli vakalarda respiratuar semptom ya da bulgu sıklığı değişik yayınlarda %0 ile %93' arasında değişmektedir (5, 7, 8, 34, 36, 43, 51, 72). Çalışmamızda gastroenteritli vakalarda respiratuar semptom ya da bulgu sıklığı Kotloff, Ellis ve Uhnoo ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer şekilde bulundu (%71) (5, 7, 34, 43).

Adenovirus tespit edilen gastroenteritli vakalarımızda akciğer enfeksiyonunun oldukça yüksek oranda (%63) mevcut olduğu görülmektedir. Yolken ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında %43 oranında pnömoni tespit etmişlerdir (72). Daha önce yapılan bir araştırmada da gastroenterit ile birlikte alt respiratuar sistem enfeksiyonu olan vakalarda en sık tespit edilen viral ajanın adenovirus olduğu bildirilmektedir (34). Bizim sonuçlarımızda bunu destekler özellikte bulunmuştur.

Pacini ve arkadaşları solunum yolu hastalığı olan adenovirus enfeksiyonlu çocukların %37'sinde otitis media bulmuşlardır (17). Gastroenteriti olan adenovirus enfeksiyonlu vakalarda ise %31 oranında otitis media bildirilmektedir (51). Çalışmamızda solunum yolu enfeksiyonlularda %21,7 gastroenteritlilerde ise %13 oranında otitis media tespit edilmiştir.

Viral gastroenteritlerde gaitada kan ve mukus tespit edilmesi beklenen bir bulgu değildir. Ancak seyrek de olsa görülebilmektedir. Uhnoo ve arkadaşları enterik adenovirus tespit ettikleri vakalarda %3 oranında gaitada kan, %19 oranında ise mukus görmüşlerdir (5). Başka bir araştırmacı %9 kan, %57 mukus tespit etmiştir (43). Çalışmamızda ise 2 vakada (%4.3) gaitada kan tespit edilmiş olup, bunların birisinde konkomitan salmonella enfeksiyonu bulunmuştur. Mukus ise bakteriyel ajanların birlikte bulunduğu vakalar çıkarıldığında %39,1 oranında tespit edilmiştir.

Adenovirus enfeksiyonlarında sedimentasyon hızı ve beyaz küre sayısının diğer viral enfeksiyonlarla karşılaştırıldığında belirgin artmış bulunduğu bildirilmektedir (73). Ancak bunun sebebi bilinmemektedir. Putto ve

arkadaşları adenovirusa bağı akut solunum yolu enfeksiyonlarında 30mm/saat üzerindeki ESR yi %89, 15000/mm³ üzerindeki lökositozu ise %55 vakada tespit etmişlerdir (74).Adenovirus gastroenteritlerinde, yapılan bir çalışmada ESR yüksekliğinin %20, lökositozun ise %33 oranında görüldüğü bildirilmektedir (5).Başka bir çalışmada da ESR yüksekliği %40, lökositoz %44 oranında bulunmuştur (7).Çalışmamızda ise I.grupta ESR yüksekliği %19,6, II.grupta %43,5 oranında tespit edilmiştir.Lökositoz ise I.grupta %13, II.grupta %21,7 oranında gözlenmiştir.

Adenoviruslara bağı akciğer enfeksiyonlarında klinik bulgulara muhakkak radyolojik bulguların da eşlik ettiğı bildirilmektedir(24).Bizim çalışmamızda da her iki grupta klinik ve fizik muayene bulguları ile akciğer enfeksiyonu tesbit edilenlerde, birer vaka dışında hepsinde radyolojik olarak da akciğer enfeksiyonu bulgusu mevcuttur. Adenoviruslara bağı akciğer enfeksiyonlarında en sık görülen radyolojik bulgunun parahiler peribronşial infiltrasyon olduğı bildirilmektedir (24).Çalışmamızda da parahiler peribronşial infiltrasyon en sık görülen radyolojik bulgu olarak tesbit edilmiştir.Ancak sadece solunum yolu enfeksiyonu olan II.grupta %52,2, I.grupta ise %28,3 oranında bulunmuştur.

Sonuç olarak adenovirus enfeksiyonları bölgemizde oldukça sık görülmektedir. Ancak enfeksiyonun daha iyi tanımlanabilmesi için çeşitli popülasyonlarda ve değışik yaş gruplarında, adenovirus serotiplerinin de ayırd- edilebildiğı daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

1- Bölgemizde adenovirus enfeksiyonu sıklığı, hastaneye yatırılan gastroenterit ve solunum yolu enfeksiyonlarında toplam %24,5 oranında bulundu. Bu oran gastroenteritlerde %23, solunum yolu enfeksiyonlarında %28 idi. İshallilerde %9 oranında gaitada, %16,5 serolojik çalışma ile adenovirus tespit edildi. Bu sonuçlara göre adenoviruslar bölgemizde enfeksiyon ajanları olarak önemli bir yer tutmaktadırlar.

2- Adenovirus enfeksiyonlarının en sık görüldüğü yaşın 13-24 ay arasında olduğu bulundu ($P < 0,05$).

3- Gastroenteritlilerde yenidoğan dönemindeki vakaların %25'inde adenovirus tespit edildi. Bu vakaların biri hariç diğerlerinin, enterik tip adenoviruslara bağlı aktif enfeksiyon olabileceği düşünüldü.

4- Adenovirus enfeksiyonlarının her iki cinste de aynı oranda görülebildiği, cinsler arasında istatistiki olarak anlamlı fark olmadığı tespit edildi ($P > 0,05$).

5- Adenovirus enfeksiyonlarında mevsimler arasındaki farkın istatistiki olarak anlamsız olduğu tespit edilerek, yılın her mevsiminde görülebildiği, literatür bilgileriyle uyumlu bulundu ($P > 0,05$).

6- Gastroenterite eşlik eden respiratuar semptom ya da bulgu adenovirus enfeksiyonlarında %71 oranında görüldü. Gastroenteritli vakaların %63'ünde klinik ve radyolojik olarak akciğer enfeksiyonu tespit edildi. Bu sonuçlar adenovirus enfeksiyonlarında gastrointestinal sistem bulgularına ilaveten solunum sistemi bulgularının da sık görüldüğü şeklindeki literatür bilgilerini desteklemektedir.

7- Adenoviruslara bağlı akciğer enfeksiyonlarında en sık görülen radyolojik bulgu, parahiler peribronşial infiltrasyon idi. Sadece solunum yolu enfeksiyonu olan II. grupta %52,2, gastroenteriti bulunan I. grupta ise %28,3 oranında tespit edildi.

8- ESR yüksekliği adenovirus enfeksiyonlularda I.grupta %19,6, II.grupta %43,5, lökositoz ise I. grupta %13, II.grupta %21,7 oranında bulundu.

ÖZET

Bu çalışmada 0-13 yaşları arasında, 82 si solunum yolu enfeksiyonu, 200'ü gastroenterit olmak üzere toplam 282 vakada adenovirus enfeksiyonlarının sıklığı, klinik ve laboratuvar özellikleri araştırıldı. Solunum yolu enfeksiyonu olanlarda serolojik çalışma, gastroenteritlilerde ise hem serolojik çalışma, hem de gaita incelemesi ile adenovirus tespiti yapıldı.

Adenovirus enfeksiyonunun ortalama sıklığı %24,5 oranında bulundu. Gastroenteritlilerde %9 oranında gaitada adenovirus tespit edilirken, seroloji ile vakaların %16,5'unda adenovirus bulundu. Solunum yolu enfeksiyonlarında ise %28 oranında adenovirus tespit edildi.

Özel bir mevsimsel dağılım göstermeyen adenovirus enfeksiyonlarının en sık 13-24 aylar arasındaki çocuklarda görülmesine rağmen özellikle adenovirus gastroenteritini yenidoğan döneminde de görülebildiği belirlendi.

Adenovirus enfeksiyonu olanlarda gastroenterite eşlik eden respiratuvar semptom %71 olarak bulundu. Gastroenterit ve solunum yolu enfeksiyonunun birlikte olduğu, özellikle 2 yaşın altındaki çocuklarda adenovirusların ilk akla gelecek ajanlardan biri olduğu vurgulandı.

Bölgemizdeki gastroenterit veya solunum yolu enfeksiyonlu çocuklarda, etkenler araştırılırken, bu bölge için önemli bir ajan olduğunu saptadığımız adenovirusların da düşünülerek, araştırılması gerektiği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

- 1- Krugman S., Katz S.L., Gershon A.A., Wilfert C.M., Infectious disease of children (Eight ed), The C.V. Mosby Company, St Louis, Toronto 1985.pp. 93-101,
- 2- Guerrant, R.L., Hughes J.M., Lima N.L., Crane J: Diarrhea in developed and developing countries: magnitude, special settings, and etiologies. *Rev. Infect Dis.* 12:S41-50,1990.
- 3- Hamparian, V.V., Cramblett H.G.: Viral etiology of respiratory illness In: Kendig E.L., Chernick V.(Eds). Disorders of the respiratory tract in children (Fourth ed), W.B., Saunders Company, Philadelphia, London, 1983 pp 322-331,
- 4- Puthavathana P., Wasi C., Kositanont U., et al: A hospital based study of acute viral infections of the respiratory tract in Thai children with emphasis on laboratory diagnosis. *Rev Infect Dis* 12:S 988- S 994, 1990.
- 5- Uhnoo I., Stenkvis E.O., Kreuger A: Clinical features of acute gastroenteritis associated with rotavirus, enteric adenoviruses and bacteria. *Arch Dis Child* 61:732-738, 1986.
- 6- Baum S.G.: "Adenovirus" In: Mandell, G.L., Douglas, R.G., Bennet, J.E.(Eds). Principles and practice of infectious diseases (Third ed), Churchill Livingstone, New York, London, 1990 pp 1185-1191,
- 7- Uhnoo I., Wadell G., Svensson L., Johansson M.E.: Importance of enteric adenoviruses 40 and 41 in acute gastroenteritis in infants and young children. *J Clin Microbiol* 20:365-72, 1984.
- 8- Raj P., Bhandari N., Bhan, M.K.: Enteric adenoviruses in childhood diarrhea. *Indian J Pediatr* 55:825-8, 1988.
- 9- Madeley, C.R.: The emerging role of adenoviruses as inducers of gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis* 5:563-74,1986.
- 10- Akan E., Özel Viroloji. Kemal Matbaası, Adana,1978 sayfa: 69-81.
- 11- Kasel J.A.:"Adenoviruses" In: Lennette, E.H., Schmidt, N.J.(Eds). Diagnostic Procedures for viral, rickettsial and chlamydial infections (Fifth Ed), Amer Publ Hith Assn, Washington, 1979 pp 229-255.
- 12- Jones J.F.: Latent or persistent infection with adenovirus [editorial]. *Am Rev Respir Dis* 139:1327-8, 1989.
- 13- Murray P.R., Drew W.L., Kobayashi G.S., Thompson J.H.: Medical Virology, Wolfe publishing Limited, London,1990, pp 491 - 497.

14- Parrott R.H., " Adenoviral Infections" In: Behrman R.E., Vaughan V.C., Nelson W.E. (Eds). Nelson Textbook of pediatrics (Thirteen ed), W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, 1987, pp 682-83.

15- Peter G., Hall C.B., Lepow M.L., Philips C.F.: Report of the Committee on infectious disease, Redbook (Twenty-first ed), American Academy of pediatrics, 1988, p.116.

16- Reynolds, M.A., Hart, C.A., Sills, J.A.: Two cases of adenovirus type I pneumonia; diagnosis by direct electron microscopy and culture. *Pediatr Infect Dis* 5:105-7, 1986.

17- Pacini, D.L., Collier, A.M., Henderson, F.W.: Adenovirus infections and respiratory illnesses in children in group day care. *J Infect Dis* 156:920-6, 1987.

18- Van Lierde, S., Corbeel, L., Eggermont, E.: Clinical and laboratory findings in children with adenovirus infections. *Eur J Pediatr* 148:423-5, 1989.

19- Richmond, S.J., Wood, D.J., Bailey, A.S.: Recent respiratory and enteric adenovirus infection in children in the Manchester area. *R Soc Med J* 81:15-8, 1988.

20- Shikes, R.H., Ryder, J.W.: Adenovirus pneumonia in a newborn. *Pediatr Pathol* 9:199-202, 1989.

21- Hug, F., Rahman M., Nahar N., et al: Acute lower respiratory tract infection due to virus among hospitalized children in Dhaka, Bangladesh. *Rev Infect Dis* 12: S 982-87, 1990.

22- Eurico de Arruda, Hayden F.G., Mc Auliffe J.F., et al: Acute respiratory viral infections in ambulatory children of Urban Northeast Brazil. *J Infect Dis* 164:252-8, 1991.

23- Navarro, E.E., Gonzago, N.C., Lucero, M.G., et al: Clinicopathologic studies of children who die of acute lower respiratory tract infections: Mechanism of death. *Rev Infect Dis* 12: S 1065-1073, 1990.

24- Wildin, S.R., Chonmaitree T., Swischuk, L.E.: Roentgenographic features of common pediatric viral respiratory tract infections. *Am J Dis Child* 142:43-6, 1988.

25- Gleezen W.P.: "Viral pneumonia, In: Chernick V., Kendig E.L. (Eds). Disorders of the respiratory tract in children (Fifth ed), W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, 1990, pp: 394-402.

- 26- Lillington G.A.: A diagnostic approach to chest diseases (Third ed) William & Wilkins, Baltimore, 1987, pp, 258-59.
- 27- Henderson, F.W.: Viral respiratory Infections In: Rudolph, A.M., Hoffman, J.I.E., Rudolph, C.D., Sagan, P. (Eds). Rudolph's pediatrics (19th ed), Appleton & Lange, London, Sydney, 1991, pp 656-57.
- 28- Abzug M.J., Levin M.Y.: Neonatal adenovirus infection: four patients and reiew of the literature. *Pediatrics* 87: 890-896, 1991.
- 29- Fu, W.Y., Lu, J.R., Guo H.J., Leng Li: Monoclonal antibody technique in detecting adenovirus antigens of virus pneumonia in children. *Chin Med J* 100:384-7, 1987.
- 30- Brandt, C.D., Rodriquez W.J., Kim, H.W., et al: Rapid presumptive recognition of diarrhea - associated adenoviruses. *J Clin Microbiol*, 20:1008-9, 1984.
- 31- Grandien, M., Pettersson, C.A., Svensson, L., Uhnno, I: Latex agglutination test for adenovirus diagnosis in diarrheal disease. *J Med Virol*. 23:311-6, 1987.
- 32- Sanekata, T., Taniquchi, K., Demura, M., Fujinaga, K.: Detection of adenovirus type 41 in stool samples by a latex agglutination method. *J Immunol Methods* 127:235-9, 1990.
- 33- Bhan, M.K., Raj P., Bhandari N., et al : Role of enteric adenoviruses and rotavirus in mild and severe acute enteritis. *Pediatr Infect Dis J* 7:320-3, 1988.
- 34- Ellis, M.E., Watson B., Mandal B.K., et al: Microorganizms in gastroenteritis. *Arch Dis Child* 59:848-855, 1984.
- 35- Paerregard A., Hjelt K., Genner J., Moslet U., Krasilnikoff P.A.: Role of enteric adenoviruses in acute gastroenteritis in children attending Day- Care Center. *Acta Paediatr Scand* 79:370-371, 1990.
- 36- Rodriguez, W.J., Kim, H.V., Brandt, C.D., et al: Fecal adenoviruses from a longitudunal study of families in metropolitan Washington, D.C.: Laboratory clinical and epidemiologic observations. *J. Pediatr* 107:S14-20, 1985.
- 37- Gomes S.A., Candeias, J.A.N., Monterio, S.P., Pereira, H.G., Niel C.: New genome types of adenovirus types 1, 3 and 5 isolated from stools of children in Brazil. *J Clin Microbiol* 27:1022-26, 1989.
- 38- Brandt, C.D., Kim, H.V., Jeffries, B.C., et al : Infections in 18000 infants and children in a controlled study of respiratory tract disease.

II. Variations in adenovirus infections by year and season. Am J Epidemiol 95:218-227, 1972.

39- Brandt, C.D., Kim H.W., Vargosko A.J., et al: Infections in 18000 infants and children in a controlled study of respiratory tract disease. I. Adenovirus pathogenicity in relation to serologic type and illness syndrome. Am J Epidemiol 90:484-500, 1969.

40- Fox, J.P., Brandt, C.D., Wasserman, F.E., et al: The virus watch program, a continuing surveillance of viral infections in metropolitan New York families. VI. Observation of adenovirus infections: virus excretion patterns, antibody response, efficiency of surveillance and relation to illness. Am J Epidemiol 89:25-50, 1969.

41- Tiemessen, C.T., Wegerhoff, F.O., Erasmus, M.J., Kidd, A.H.: Infection by enteric adenoviruses, rotavirus, and other agents in a rural African environment. J Med Virol 28:176-82, 1989.

42- Flewett, T.H., Bryden, A.S., Davies, H., Morris, C.A.: Epidemic viral enteritis in a long-stay children's ward. Lancet, I:4-5, 1975.

43- Kotloff, K.L., Losonsky, G.A., Morris, J.G., et al : Enteric adenovirus infection and childhood diarrhea : An epidemiologic study in three clinical settings. Pediatrics 84:219-25, 1989.

44- Shinozaki T., Araki, K., Ushijima, H., Fuji, R., Eshita Y.: Use of Graham 293 cells in suspension for isolating enteric adenoviruses from the stools of patients with acute gastroenteritis. J Infect Dis 156:246, 1987.

45- Herrmann J.E., Perran-Henry D.M., Blacklow N.R.: Antigen detection with monoclonal antibodies for the diagnosis of adenovirus gastroenteritis. J Infect Dis 155:1167-1171, 1987.

46- Bishai, F.R., Yolken, R.H., Chernesky, M.A., Jonston S., Rossier E.: Studies on fastidious adenoviruses in Ontario: a distinct strain associated with gastroenteritis in Canada from 1983 to 1986. J Clin Microbiol 23:398-400, 1986.

47- Adrian, T., Wigand, R., Richter J.,: Gastroenteritis in infants, associated with a genome type of adenovirus 31 and with combined rotavirus and adenovirus 31 infection. Eur J Pediatr. 146:38-40, 1987.

48- Brown, M.: Laboratory identification of adenoviruses associated with gastroenteritis in Canada from 1983 to 86. J Clin Microbiol 28:1525-29, 1990.

- 49- Singh-Naz N., Naz, R.K.: Development and application of monoclonal antibodies for specific detection of human enteric adenoviruses. *J Clin Microbiol* 23:840-2, 1986.
- 50- Brandt, C.D., Kim, H.W., Rodriguez, W.J.: Adenoviruses and Pediatric gastroenteritis. *J Infect Dis* 151:437-43, 1985.
- 51- Vesikari, T., Maki, M., Sarkkinen, H.K., Arstila, P.P., Halonen, P.E.: Rotavirus, adenovirus and non-viral enteropathogens in diarrhoea. *Arc Dis Child* 56:264-70, 1981.
- 52- Wood, D.J.: Adenovirus gastroenteritis. *Br Med J* 296:229-30, 1988.
- 53- Herrmann, J.E., Blacklow, N.R., Perron-Henry, D.M., et al: Incidence of enteric adenoviruses among children in Thailand and significance of these viruses in gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 26:1783-86, 1988.
- 54- Offit, P.A.: Viral gastroenteritis In: Rudolph, A.M., Hoffman, J.I.E., Rudolph, C.D., Sagan, P (Eds). *Rudolph's pediatrics* (19th ed), Appleton & Lange, London, Sydney, 1991, pp. 670-71.
- 55- Chiba, S., Nakata, S., Nakamura, I., et al: Outbreak of infantile gastroenteritis due to type 40 adenovirus. *Lancet* 2:954-57, 1983.
- 56- Ray, C.G., Minnich, L.L.: Efficiency of immunofluorescence for rapid detection of common respiratory viruses *J Clin Microbiol* 25:355-57, 1987.
- 57- Thiele, G.M., Okano, M., Purtilo, D.T.: Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for detection antibodies in sera of patients with adenovirus infection. *J Virol Methods* 23:321-32, 1989.
- 58- August, M.J., Warford, A.L.: Evaluation of commercial monoclonal antibody for detection of adenovirus antigen. *J Clin Microbiol* 25:2233-35, 1987.
- 59- Lehtomaki, K., Julkunen, I., Sandelin, K., et al: Rapid diagnosis of respiratory adenovirus infections in young adult men. *J Clin Microbiol* 24:108-11, 1986.
- 60- Dahlen, P., Hurskainen, P., Lövgren, T., Hyypia, T.: Time resolved fluorometry for the identification of viral DNA in clinical specimens. *J Clin Microbiol* 26:2434-36, 1988.
- 61- Hammond, G., Hannan, C., Yeh, T., et al: DNA Hybridization for diagnosis of enteric adenovirus infection from directly spotted human fecal specimens. *J Clin Microbiol* 25: 1881-85, 1987.
- 62- Hamilton, J.R.: Viral enteritis. *Pediatr Clin N Am* 35:89-101, 1988.

63- Pickering, L.K.: The day care center diarrhea dilemma. *A J P H*: 76:623-24, 1986.

64- Bartlett, A.V., Moore, M., Gary, G.W., Starko, K.M.: Diarrheal illness among infants and toddlers in day care centers. I. Epidemiology and pathogens. *J Pediatr* 107:495-502, 1985.

65- Edwards, K.M., Thompson, J., Paolini J., Wright, P.F.: Adenovirus infections in young children. *Pediatrics* 76:420-24, 1985.

66- Ballew H., Forrester F.T., Lyerla H., Velleca, W.M., Bird, B.R.: Laboratory diagnosis of viral diseases. Course 8241-C, U.S. Dept of Health and Human services, Atlanta, Georgia, 1981, pp 39-45.

67- Sümbüloğlu K., Sümbüloğlu V.: Biyoistatistik (1. Baskı). Çağ matbaası, Ankara, 1987, sayfa 58, 114.

68- Puerto, F.I., Polanco, G.G., Gonzalez, M.R., Zavala, J.E., Ortega, G.: Role of rotavirus and enteric adenovirus in acute paediatric diarrhoea at an urban hospital in Mexico. *Royal Soc Trop Med Hyg Trans* 83:396-8, 1989.

69- Hortal, M., Russi, J.C., Arbiza, J.R., et al: Identification of viruses in a study of acute respiratory tract infection in children from Uruguay. *Rev Infect Dis* 12:S 995-97, 1990.

70- Tupasi, T.E., Lucero, M.G., Magdangal, D.M., et al: Etiology of acute lower respiratory tract infection in children from Alabang, Metro Manila. *Rev Infect Dis* 12:S 929- 39, 1990.

71- Söyletir, G., Us, D., Çerikçioğlu, N., Babacan, F.: Çocuklarda adenovirus grup kompleman birleşmesi antikor dağılımı. *Mikrobiyoloji Bülteni* 24:16-24, 1990.

72- Yolken, R.H., Lawrence, F., Leister, F., Takiff, H.E., Strauss, S.E.: Gastroenteritis associated with enteric type adenovirus in hospitalized infants. *J Pediatr* 101:21-26, 1982.

73- Ruuskanen, O., Putto, A., Sarkkinen, H., Meurman, O., Irjala, K.: C-reactive protein in respiratory virus infections. *J Pediatr* 107:97-100, 1985.

74- Putto, A., Meurman, O., Ruuskanen O.: C-reactive protein in the differentiation of adenoviral, Epstein-Barr viral and streptococcal tonsillit in children. *Eur J Pediatr* 145:204-6, 1986.

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA
ADENOVİRUS ENFEKSİYONLARI
ANKET FORMU

Adı Soyadı :

Prot. No. :

Yaş :

Cinsiyet :

Tarih :

Şikayeti :

Hikayesi:

Fizik Muayene:

Ağırlık:

Ateş:

Boy :

Nabız:

Solunum:

Kan Basıncı:

Genel Durum :

Cilt :

KBB Muayenesi :

Solunum Sistemi:

Dolaşım Sistemi :

Batın Muayenesi :

Genito Üriner Sistem :

Nörolojik Muayene :

Diğer :

Laboratuvar :

Hb : B. K. : ESR:

İdrar Tetkiki :

A.C. Grafisi :

Boğaz Kültürü :

Gaita Kültürü :

İdrar Kültürü : T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon