

ZEYNEP KÂMİL HASTANESİNDEN ENTEROVİRUS ÇALIŞMALARI (1963 - 1969)

Doç. Dr. Ziyaettin AKBAY *

1963 - 1969 Senelerinde enteroviruslar üzerinde yaptığı-
mız çalışmaları 4 gurupta topladık.

1inci Gurup : Coxsackie A ve B gurup virusların et-
ken olduğu Bornholm - pleurodynia hastalığına aittir. Takip
ettiğimiz 60 vak'anın 30'unun dışkısında coxsackie B gur-
viruslarının 2nci ve 4üncü tiplerinin üretildiği Paris Pasteur
Enstitüsü tarafından bildirilmiştir.

2inci Gurup : Coxsackie A gurubu virusların etken ol-
duğu herpangina vakalarına aittir. Ve 30 Herpangina vaka-
sının 20'sinde Coxsackie A gurubu viruslarının 2 - 3 16ncı
tiplerinin üretildiği aynı enstitü tarafından bildirilmiştir.

3üncü Gurup : Aseptik menenjit vak'alarına aittir. Ve
27 vak'anın 18 inde Coxsackie B 2 virusu üretilmiştir.

4üncü Gurup : Çalışmalarımız ise yaz oylarında rast-
lanan dökmeli, ateşli hastalıklara aitti ve 23 Vak'anın 12'sin-
de Coxsackie M 4, A 9, A 2 ECHO 16 virusları üretilmiştir.

Bu çalışmalarımız da gösteriyorki bilhassa yaz ayların-
da entero virusların etken olduğu bir çok salgınlara rastla-
maktayız.

Barsakta bulunan, fiziksel ve kimyasal özellikleri birbirine
benzeyen, dışından ve boğazdan de elde edilebilen bir gurup virusa
entro - viruslar veya enterik viruslar ismi verilmiştir. Bunlar 20 - 30
mili. mikron çapında, RNA dan ibaret çekirdeği bulunan, etere daya-
nıklı ve çoğu doku kültürlerinde üretilen viruslardır. Enteroviruslar
grubuna polioviruslar, coxsackie viruslar ve ECHO viruslar dahil-
dir.

Enteroviruslar kendilerine benzeyen diğer viruslarla birlikte
picornavirus denilen yeni bir gurup içine konmuştur. Picornavirüsler
15 - 30 m. mikron çapında, küçük, etere dayanıklı ve RNA dan ibaret
çekirdekleri bulunan viruslardır. Kübik simetri gösteren ince yapı-
ları vardır. Picornavirus gurubunda :

* Zeynep Kâmil Hastanesi, Çocuk Servisi, Üsküdar/İstanbul

1. Enteroviruslar

- A — Poliovirus (3 tip)
- B — Coxsackie virus A (24 tip)
- C — Coxscakie virus B (6 tip)
- D — ECHO virus (33 tip)

2. Rhinoviruslar

3. Sınıflanmayan viruslar bulunur.

Enterovirusların muhtelif antijenik tipleri vardır. Ve bunlarla yetişkinlerde, çocuklarda ve yeni doğan çocuklarda muhtelif enfeksiyonlar husule gelmektedir.

1963 senesinden itibaren çocukların viral enfeksiyonları üzerinde yaptığımız çalışmaları 4 gruba ayırdık.

1 nci grup çalışmalarımız, klinik olarak epidemik mialgie, Bornholm veya pleurodynia isimleriyle anılan hastalığa aitti. 1856 senesinde Finşen ilk defa olarak bu hastalığı klinik olarak ayrıntılı olarak izah etmiştir.

Bu hastalıkta Coxsackie B gurubu virusların etken olduğunu Paris Partör Enstitüsünün dışkilar üzerinde yaptığı incelemeler sonunda öğrenmiş bulunuyoruz. Bu suretle klinik teşhis Laboratuarcada da teyit edilmiş oldu ve bu hastalığın İstanbul'da da salgınlar yaptığı tesbit ettik, 1963 senesinde yaptığımız bu çalışmaları, Prof Dr. Enver Tali Çetin'le beraber Tıp Fakültesi mecmuasında neşretmiştik (2).

1963 Senesinden 1969 senesine kadar takip etmek fırsatını bulduğumuz ve toplum olarak 60 vak'ının 30'unda Coxsackie B viruslarının muhtelif (2,4) tipleri üretilmiştir.

Hastalık, âni ateş yükselmesi vücutun muhtelif yerlerinde bilhassa göğüs ve karında şiddetli ağrılarla kendini gösteren ve evde mevcut bütün fertlerin bir iki gün ara ile aynı arazalarla hastalanması ve çok ağır klinik tablonun sekelsiz iyileşmesiyle karakterize idi.

Genel olarak B gurubu Coxsackie viruslar pleurodynia'ya sebep olmaktadır (3,4). Bu münasebet Curnen ve arkadaşları tarafından bulunmuştur (5).

Bununla beraber, coxsackie virusların A grubundan 4. ve 6. tiplerin, ayrıca 8. tip ECHO virusunun da etken olarak izole edildiği bildirilmiştir (6,7).

Hastalık poliomyelit ve tifo salgınları ile beraber zuhur eder. Bununla beraber, 40,000 kişinin hastalandığı ve coxsackie B 3 virusun etken olduğu bir epidemî sırasında çocuk felci insidensinin düşük olduğu ve bunun polioviruslar ile coxsackie B virusları arasında bir antagonizme bağlı olabileceği bildirilmiştir (4).

Kuluçka devri 2 - 4 gündür. Hastalık âni ateş, terleme ve baş ağrısı ile başlar. Ağrı daha ziyade göğüsün aşağı kısımlarında ve karnın üst kısımlarında lokalizedir. Ekstremite adeleleri nadiren hastalığa iştirak eder. Mevcut göğüs ağrısı bir plöreziyi taklit ederse de oskültasyon ve röntgende anormallik bulunmaz. Dalak büyülüüğü nadirdir. Lökosit sayısı normaldir. Ateş ve ağrı 2 - 3 günde azalır. Fakat vak'aların 1/4 içinde asemptomatik 2 - 3 günlük bir devreden sonra tekrarlamalar görülür.

Aynı ailenin muhtelif fertleri değişik semptomlar göstererek hastalanabilir. Merkez sinir sistemini tuttuğu zaman konvülsyon, ansefalist belirtileri veya beyin omurilik sıvasında hücre artışı görülür. Bazen meningial yayılmalar gösterebilir. Umumiyetle kendiliğinden şifa bulur.

Pleurodynia ağrıya sebep olan muhtelif hastalıklardan tefrik edilmelidir. Mesela göğüs ağruları pnömoni ve plörezi ile karışmasına sebep olabildiği gibi karın ağruları da gasteroenteriti, apandisiti taklit edebilir (7 - 8). Ağrının yüzeyel olması, derin abdominal veya rektal hassasiyetin olmayacağı ve lökosit miktarının normal oluşu ile apandisitten; anormal röntgen bulgularının olmayacağı ile de plörezi ve pnömoniden ayırcı teşhisi yaılır.

Tehhis, küçük epidemilerde diğer tipik vak'aların zuhurunda müsaittir. Virusun izole edilmesi ve özel tip antikorların mevcudiyeti teşhisi teyit eder.

2 nci gurup çalışmalarımızla Coxsackie A viruslarının etken olduğu herpangina hastalığının 1964 ve 1969 senelerinde salgınlar yaptığıni isbat etmiş olduk. 30 Herpangina vak'asının 20'sinde coxsackie A 2 - 3 - 16 nci tipleri tesbit edilmiştir. Herpangina bilhassa küçük çocuklarda görülen selim bir hastaliktır. Kuluçka müddeti 3 - 4 gündür. Âinden 39° C - 40° C ye yükselen ateş, baş ağrısı, kusma ile başlar. Hastalık ilk defa 1920 - 1924 senelerinde Zahorosky tarafından klinik bulgularına göre tarif etmiştir.

Sırtağrısı, kol bacak ve bazan karın ağrısı, ense sertliği de vardır. Yutma güçlüğü ve iştahsızlık her vak'ada vardır. 2 Yaşından büyükler boğaz ağrısından şikayet ederler. Ateş esnasında konvülzyona nadiren tesadüf edilir.

Boğazın muayenesinde patognomonik belirtiler görülür. Lezyonlar önce küçük, yuvarlak, papiül şeklindedir. Kırmızı bir areola bulunur. Bunlar çabucak vezikül haline geçerler; Veziküller yırtılır ve grimsi zemin gösteren ülserler teşekkül eder. Boğaza bakıldığından ekseriya 1 - 5 mm çapında vezikül veya ülser safhası görülür.

Lezyonların sayısı 5 - 14 kadardır. 12 den fazla bulunmaları nadirdir. Hastalarımızdaki lezyon sayısı 5 ila 10 arasında bulunmaktadır. Bunlar karakteristik olarak bademciklerde, ön fossa plisinde sert ve yumuşak damakta, arka farinks duvarında ve bazen dilde husule gelirler. Dudaklar gingiva ve ağız mukozasında husule gelmezler. Hastanın ateş 2 - 4 giinde düşer, Ülserler bir haftada iyileşir ve sekel kalmaz, Lökosit sayısı çoğulukla normaldir. Nadiren hafifçe artmıştır.

Ayırıcı Teşhisi : Herpangina anjin ve herpetik gingivo-stomatitden ayırt edilmelidir. Anjinde püstüler görülür. Herpes lezyonları daha fazla sayıda ve daha ağrılıdır. Dudaklarda, ağız mukozasında, yanaklarda ve dilde husule gelir. Ön plileri ve yumuşak damağı da hastalandırabilir. Herpangin vakalarımızı incelediğimiz günlerde anjin teşhisi koyduğumuz 4 vak'ada laboratuvar muayenesi sonucu coxsackie virusu elde edilememiştir.

Steigmen ve arkadaşları 1962 de ülsere olmayan nodüler faringeal lezyonlarla seyreden akut ateşli bir hastalık bildirmişlerdir. Coxsackie virus A gurubunun 10. tipi ile husule gelen bu hastalık herpangina'dan ayırtedilebilir (10).

Epidemioloji: Bildirdiğimiz vak'alarda olduğu gibi hastalık daha ziyade yaz aylarında görülür. Herpangina küçük salgınlar yapabilir. Etken olan virusun elde edildiğini bildirdiğimiz 20 vak'anın incelenmesi esnasında aile içinde ve civarında hastalanan diğer çocukların ve bazı annelerin de bulunduğu müşahade etmiş bulunuyoruz. İnfeksion ekseriya yakın temasla geçer. Hastalığın geçisi damlacıklar, öpüşme, dişki yada virusla bulaşmış yiyecek kapları gibi eşyalarla olur. İnfeksiyon kaynağı hastalar yada subklinik infeksiyon geçiren kimselerdir.

3üncü gurup çalışmalarımız aseptik menenjit vak'alarıdır. 1965 - 1969 seneleri Haziran - Eylül ayları arasında Zeynep Kâmil hastanesine yatırlarak tedavi edilen aseptik menenjit vak'alarının toplamı 27 yi geçmiştir. Bu vak'alarda yapılan viral çalışma sonunda, 18 inde Coxsackie B2 Virusu üretilmiştir. Bu esnada coxsackie B2 virusunun memleketimizde de aseptik menenjit vak'alarında etken olduğu anlaşılmıştır. Hakikaten son senelerde bir çok ya-

zar aseptik menenjit ve ensefalitik vak'alarında Coxsackie B2 - B5 viruslarının rolünü kat'i olarak ispat etmişlerdir (11, 19). 1956 yılı yaz ve sonbahar aylarında Minnesota aseptik menenjit salgılardında hastaların 61 nin dışkısından Coxsackie B5 virusları elde edilmiştir (11).

Coxsackie B Virusları ile husule gelen menenjit vak'alarının bazlarının plörodotinia gibi seyrettiği görüldüğü halde, diğer bazlarında plörodotinia belirtileri görülmez (20). 2 Vak'amız da aseptik menenjit, plorodotinia'nın seyri esnasında husule gelmiştir. Coxsackie B virusları çocuklarda merkez sinir sisteminde leptomenenjitle hudutlandığı halde, yeni doğanlarda ensefalomyelit husule getirir ve miyokardite de sebep olabilir.

Aseptik menenjit teshisi konan vak'alarda laboratuvar muayeneleri ile etkenin tesbit edilmesi mümkünür. Bu suretle virus menenjitleri tüberküloz menenjitten ayırt edilebilir. Virus menenjitle rinde прогноз iyidir. Hastalık kısa sürer ve tam olarak iyileşir. 4 cü gurup çalışmalarımız, döküntülü hastalıklarda enterovirusların rolüne aittir.

Yaz aylarında tesadüf edilen âni ateş yükselmeleri ile morbiform döküntü gösteren ve kızamık teşkisi konabilecek bazı hastalıklarda etken enteroviruslar olabilir. Bu yönden yaptığımız çalışmalardan aldığımız sonuçları özetliyelim.

İncelediğimiz 23 vak'a, 7 yıl içinde hastanemiz poliklinik ve servislerin morbiliform döküntü gösteren hastalıklarıdır. Bu vak'alar döküntülerini yönünden ilk bakışta kızamık ve kızamıkçığa benzetilmişsede bu hastalıkların klâsik belirtilerini vermemişler ve bunların entarovirus enfeksiyonu olabilecekleri düşünülmüştür. Hastaların dışkısı Pastör Enstitüsünde enterovirusler yönünden incelenmiştir. İncelenen 23 dışkının 12 sinden Virus üretilmiştir. Üretilen virusların :

3 tanesi	Coxsackie	B4
1	»	A9
3	»	A2
2	»	ECHO 9
3	»	ECHO 16

12

Coxscaki A2 ve Coxscaki B4 virusleri üreyen 2 vak'ada hastalardan çift serum alınmış ve kompleman birleşmesi reaksiyonu yapılmıştır. Bunlarda antikor titresi 1/32 - 1/328 bulunmuştur, 4 misli artmıştır.

Enterovirusların yaygın bulunduğu yaz aylarında rastlanan döküntülü hastalıklar arasında kızamık, kızamıkçık, Suçiçeği ve 5inci hastalık 6inci hastalık gibi bilinen klasik hastalıklar dışında diğer dökmeli viral hastalıklarında düşünmek icap eder. Klasik görünlü ve kat'i teshis koyabildiğimiz vak'alarda viral araştırma yapmak, gerek zaman kaybı ve gerekse masraflı olması bakımından lüzumsuz kabul edilebilir.

Diğer döküntülü hastalıkların teshisi için ise laboratuvar çalışmalarına lüzum vardır. Laboratuvar teshisinin hastalığın seyri ve tedavisi bakımından bir faydası olmamakla beraber, epidemiyojik önemi vardır. Bilhassa gebe kadınların etrafında bulunan çocukların dökmeli bir hastalığın veya çocukların toplu bulunduğu müesseselerde görülen dökmeli hastalıkların kat'i teshisi için virolojik araştırma lüzumluudur. Kızamıkçık gebeliğin ilk üç ayında kadına bulaştığı takdirde, doğacak çocukta anomalilere sebep olmaktadır. Bu nün gibi entero viruslarla gebeliğin ilk aylarında olan enfeksiyonların da anomalilere sebep olduğu bildirilmiştir. Laboratuvar çalışmaları ile hastalığın kat'i teshisi yapılabılır. Ve icabında korunma için lüzumlu tedbirler alınabilir. Entero viruslar dökmeli hastalıklar yapabildiklerinden, böyle hastalardan korunmak daha kolay olabilir (21, 27).

Summary

THE ENTEROVIRUS STUDIES IN ZEYNEP KÂMİL CHILDREN HOSPITAL, ISTANBUL (1963 - 1969)

Ziyaettin AKBAY M. D. *

The enterovirus studies that have performed in our unit, could be classified in four groups.

In the first group : There have been Bornholm pleurodynia infections caused mostly by Coxsackie A and B viruses. There have been altogether 60 cases in this group that we have studied, where Coxsackie B viruses type 2 and 4 were isolated from half of them in Pasteur Institute - Paris. With which we have collaborated.

* Ass. Prof. Dr. Children Department of Zeynep Kâmil Hospital Üsküdar - İstanbul/Turkey.

In the second group : Herpangina is included in this group cases have been studies. 20 stool specimens, out of 30 cases gave positive virus isolation, namely Coxsackie A2, A3 and a 16 respectively.

In the third group : 27 aseptic meningitis have been studied. Coxsackie B2 virus isolated from 18 specimens out 27. finally.

In the fourth group : There have been 27 cases with spotted fever and rash in the summer months. These cases were not considered among the well known childhood diseases, such as Measles, Rubella and other Laboratory studies reveal the the isolation of Coxsackie B4, A9, A2. ECHO 9 and ECHO 16 virus from 12 specimens out of 23.

It is understood that whenever such infections as mentioned above have been occurred, it is always necessary to as carry out viral laboratory studies to find out the real causes of the infections. This way, Medical doctors and Public health officers could have the opportunity to evaluate, estimate and take necessary precautionary steps in the future.

KAYNAKLAR

- 1 — Melnick, J. L. and Co-Workers : Picornavirus group, Virology; 19 : 114; 1963.
- 2 — Akaby Z. ve Çetin E. T. : 1963 senesi İstanbul pleurodynia salgısında takip ettiğimiz 30 vak'a İst. Tıp Fak. Mec., 27 : 194, 1964.
- 3 — Dallarf, G. and Co-Workers : Coxsackie virus group. Viral and Rickettsial Infections of man, 3 rd ed. Ed. T. M. Rivers. and F. L. Horsfall, Jr. p, 1957; Lippincott, 1959.
- 4 — Lennartz, H. : Coxsackie und Echovirusisolierungen 1958 (Korrelation Zwischen Erkrankung und virustyp, Zbl. Bakt. (Orig.), 176 : 385, 1959.
- 5 — Waldo, E. Nolson' : Textbook of Pediatrics, Seventh edition, W. B. Saunders Company p. 528 Pehiladelphia, London, 1959.
- 6 — Gibinski, K. and Co-Workers, Brounholm disease in upper Silesia, Bull. W. H. O. 22 : 421; 1960.
- 7 — Kantor, F. S. and Hsiung, G. D. : Pleurodynia associated with ECHO virus type 8, New Eng. J. Med., 266 : 661; 1962.
- 8 — Truckenbrodt, H : Klinische und Epidemiologische Beobachtungen bei Bornholmer Krankheit. Deutsch. Med. Wschr., 86 : 2055, 1961.
- 9 — Zahorsky, J. : Herpangina, a specific infection disease. Arch. Pediat., 41 : 181. 1924.

- 10 — Steigman, A. J. and CO - Workers': Acute Lymphonodular pharyngitis, A newly described coundition due to Coxsackie A virus. *J. Pediat.*, 61 : 331, 1962.
- 11 — Syverton İ. T. and Co - Workers : Outbreak of aseptic meningitis caused by Coxsackie B virus. *J. A. M. A.*, 164 : 2015, 1957.
- 12 — Rhodes, A. J. and Beale A. J. : Aseptic meningitis, Evidence for the etiologic role of Coxsackie Band orphan viruses *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 67 : 212, 1957.
- 13 — Wilkins, A. J. W. and Co'-Workers : Meningoencephalitis due to Coxsackie B virus in Southern Rhodesia. *S. Afr. Med. J.* 29 : 25, 1955.
- 14 — Shelakov, A. and Habel, K. : Viremia in Coxsackie B meningitis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 94 : 782, 1957.
- 15 — Seltser, R. : An evaluation of the role of Coxsackie group of viruses as etiological agents of central nervous system disease in man. *Milit Med.* 119 : 106, 1956.
- 16 — Thieffry, S. : Enterovirus (Poliomyelite, Coxsackie, ECHO) et maladies du système nerveux, revision critique et expérience personnelle. *Rev. Neurol.* 108 : 753, 1963.
- 17 — Sacrez, R. and Co - Workers : Sur quelques encephalites virales observées à la clinique de pédiatrie et de puériculture de Strasbourg. *Rev. Neurol.* 108 : 797, 1963.
- 18 — Lausecker, C. and Co Workers : A propos te trois cas d'encephalite de l'enfant a virus Coxsackie. *Arch. Franç. Pediat.* 20 : 1183, 1963.
- 19 — Hughes, D. T. D. and Co - Workers : Aseptic meningitis in Hong Kong. *Brit. Med. J.*, 1 : 649, 1963.
- 20 — Hodes, H. L. : Coxsackie virus infections of childhood, Viral infections of infancy and childhood. Hoeber - Harper, New York. 1960.
- 21 — Artenstein, M. S. and Denis D. J. : Recent advances in the diagnosis and treatment of viral diseases of the skin. *New Eng. J. Med.*, 270 : 1101, 1964.
- 22 — Church, R. : Virus infections of the skin. *Practitioner*, 192 : 629, 1964.
- 23 — Eizawahry, M. : Virus diseases of the skin, Frequency and experimental treatment with an anti - virus agent. *Minerva Derm.*, 39 : 4, 1964.
- 24 — Pal, S. R. and Aikat, B. K. : ECHO viruses from two sporadic cases of vesicular eruption. *Indian J. Med. Res.*, 53 : 1408, 1965.
- 25 — Cherry, J. D. and Jahn, C. L. : Virologic studies of exanthems. *J. Pediatrics*, 68 : 204, 1966.
- 26 — Joncas, J. H. et al. : Rash associated with coxsackie A 9 infection. *Canadian Med. Ass. J.*, 95 : 372, 1966.
- 27 — Mims, C. A. : Pathogenesis of rashes in virus diseases. *Bact. Rev.*, 30 : 739, 1966.