

Adenovirusa Bağlı Solunum Yolu Enfeksiyonu Olan Çocukların Klinik ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Evaluation of Clinical and Laboratory Findings of Pediatric Patients with Adenovirus-Associated Respiratory Tract Infections

Suat BIÇER¹, Öznur KÜÇÜK¹, Tuba GİRAY¹, Defne ÇÖL¹, Gülay ÇİLER ERDAĞ¹, Yeşim GÜROL², Gülden YILMAZ², Ayça VİTRİNEL¹

¹ Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.

¹ Yeditepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Istanbul, Turkey.

² Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji ve Viroloji Anabilim Dalı, İstanbul.

² Yeditepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology and Virology, Istanbul, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 07.12.2012 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 25.02.2013

ÖZET

Adenovirusa bağlı üst solunum yolu enfeksiyonları, beş gün süren ateş ve akut faz reaktanlarında belirgin yükselme nedeniyle bakteriyel enfeksiyonlarla karışan ve sıklıkla antibiyotik tedavisi uygulanan virus enfeksiyonlarıdır. Adenovirus enfeksiyonlarının tanısında direkt antijen tayini, virus izolasyonu ve virus DNA'sının polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile saptanması gibi yöntemler kullanılmaktadır. Bu çalışmada, çocuklarda multiplex PCR (mPCR) ile tanımlanmış solunum yolu adenovirus enfeksiyonlarının klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya, ticari mPCR (Seeplex® RV15 ACE Detection Kit, Seegene Inc, Kore) yöntemiyle nazofaringeal sürüntü örneklerinde adenovirus DNA'sı tespit edilen 27 çocuk hasta (18 erkek, 9 kız; yaş aralığı: 1-7 yıl, yaş ortalaması: 4.4 yıl) dahil edilmiştir. Bulguların boğaz kültürleri normal ve EBV VCA-IgM antikorları negatiftir. Uzun ve yüksek ateş şikayetiyle başvuran ve etken olarak adenovirus saptanan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiş; başvuru şikayetleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar verileri ve uygulanan tedavi yöntemleri araştırılmıştır. Olgular, hem üst (ÜSYE) ve alt (ASYE) solunum yolu enfeksiyonu bulgularına göre, hem de hastanede yatış sürelerine (< 3 gün ve ≥ 3 gün) göre gruplandırılmış; hastalardaki semptom sayıları (≤ 2 ve > 2), ÜSYE ya da ASYE varlığı bakımından yatış oranı ve yatış süreleri arasında farklılık olup olmadığı değerlendirilmiştir. Adenoviral solunum yolu enfeksiyonu olan hastaların en sık nisan-mayıs-haziran aylarında (20/27; %74) başvurduğu ve en sık başvuru şikayetinin ateş (27/27; %100) olduğu saptanmıştır. Hastaların ateş ortalaması 38.4°C (aralık: 38-39.8°C) olup, hastaneye yatıştan sonra ateşin devam süresi 1-5

İletişim (Correspondence): Yrd. Doç. Dr. Suat Biçer, Yeditepe Üniversite Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Devlet Yolu Ankara Cad. No: 102-104, 34752 Ataşehir, İstanbul, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 216 578 4910, **E-posta (E-mail):** suat.bicer@yeditepe.edu.tr

gün arasında değişmektedir. Hastaların fizik muayenesinde en sık tonsillerde hiperemi ve hipertrofi (%63) saptanmış; diğer bulgular olarak alt solunum yolu hastalığı (%37), akut otitis media (%14.8), konjunktivit (%7.4), döküntü (%3.7) ve konvülsiyon (%3.7) izlenmiştir. Laboratuvar testleri 24 hastada çalışılabilmiş ve %95.8'inde yüksek CRP, %87.5'inde yüksek sedimentasyon hızı, %62.5'inde nötrofili, %33.4'ünde lökositoz ve %20.8'inde lenfositoz tespit edilmiştir. Başvuru sırasında olguların %85.2 (23/27)'sinin antibiyotik tedavisi almakta olduğu dikkati çekmiştir. Hastaların 23 (%85.2)'ü yatırılarak izlenmiş, yatış süresinin 1-8 (ortalama: 3.78) gün arasında olduğu görülmüştür. Hastaneye yatış oranları değerlendirildiğinde; semptom sayısı ≤ 2 olanların %81.8 (18/22)'inin, > 2 olanların tümünün (5/5); ASYE bulgusu olanların tümünün (10/10); nötrofilisi olanların tümünün (15/15); CRP düzeyi ≥ 2.8 - < 100 mg/L olanların %88.2 (15/17)'sinin ve CRP düzeyi ≥ 100 mg/L olanların tümünün (6/6) hastaneye yatırıldığı belirlenmiştir. Hastalarda saptanan nötrofili ve yüksek CRP düzeyinin yatışa etki eden faktörler olduğu saptanmıştır ($p < 0.05$). Sonuç olarak, boğaz kültüründe üreme olmayan, ancak lökositoz, nötrofili ve CRP yüksekliği saptanan tonsillofarenjit olgularında, adenoviral etiyolojinin mPCR gibi hızlı ve duyarlı bir laboratuvar yöntemiyle belirlenmesinin, gereksiz antibiyotik tedavisi ve hospitalizasyonun önlenmesi açısından gerekli olduğu düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: Adenovirus; ateş; çocuk; multipleks polimeraz zincir reaksiyonu; CRP; nötrofili.

ABSTRACT

Upper respiratory tract infections caused by adenoviruses present long lasting fever for five days and elevated acute phase reactant levels. They are generally misdiagnosed as bacterial infections and are mistreated with antibiotics. The diagnosis of adenovirus infections mainly depends on direct antigen tests, virus isolation and detection of viral DNA using polymerase chain reaction (PCR). The aim of this study was to evaluate the clinical and laboratory findings of the children diagnosed as adenoviral respiratory tract infection by multiplex PCR (mPCR). A total of 27 children (18 male, 9 female; age range: 1-7 years, mean age: 4.4 years) whose nasopharyngeal swab samples were found positive for adenovirus DNA with a commercial mPCR method (Seeplex® RV15 ACE Detection Kit, Seegene Inc, Korea) were included in the study. The throat cultures of the patients revealed no bacterial pathogens and EBV VCA-IgM antibodies were negative. The clinical and laboratory data of the children with long lasting high fever diagnosed as adenovirus infection were evaluated retrospectively in terms of their complaints on admission, symptoms detected in physical examination, laboratory findings and therapy protocols. The patients were categorized according to hospitalization period (< 3 days or ≥ 3 days) and also according to the symptoms compatible with upper or lower respiratory tract infections. The quantity of clinical symptoms (≤ 2 or > 2) and the presence of upper or lower respiratory tract findings were evaluated if there were a difference by means of hospitalization rate and period. The most common complaint of the patients with adenoviral respiratory diseases was fever (27/27; 100%), and the most common admittance season was april-may-june period (20/27; 74%). The mean temperature was 38.4°C (range: 38-39.8°C) and the fever continued for 1-5 days after hospitalization. The most common physical examination finding was tonsillary hyperemia and hypertrophy (63%), followed by lower respiratory tract disease symptoms (37%), otitis media (14.8%), conjunctivitis (7.4%), and rash (3.7%). Laboratory tests could be performed for 24 cases and 95.8% of them yielded high CRP level, 87.5% high sedimentation rate, 62.5% neutrophilia, 33.4% leukocytosis and 20.8% lymphocytosis. It was noticed that 85.2% (23/27) of the patients were under antibiotic treatment on admission. Twenty-three patients (85.2%) were hospitalized, and the duration of hospitalization was between 1-8 (mean: 3.78) days. When the hospitalization rate was evaluated in terms of different measures, it was found that the rate was 81.8% (18/22) in patients with ≤ 2 symptoms, 100% in patients with > 2 symptoms (5/5); 100% (10/10) in patients with lower respiratory tract disease symptoms; 100% (15/15) in patients with neutrophilia, 88.2% (15/17) in patients with CRP levels of ≥ 2.8 - < 100 mg/L, and 100% (6/6) in patients with CRP levels of ≥ 100 mg/L. Neutrophilia and high CRP levels were found to be the main factors related to the hospitalization rate ($p < 0.05$). In conclusion, adenoviral etiology should be determined by a rapid and sensitive labora-

tory method such as mPCR, in cases with tonsillopharyngitis who exhibit leukocytosis, neutrophilia and high CRP levels and no bacterial pathogens in throat culture, in order to prevent unnecessary antibiotic use and hospitalization.

Key words: Adenovirus; fever; child; multiplex polymerase chain reaction; CRP; neutrophilia.

GİRİŞ

Çocuklarda görülen solunum yolu enfeksiyonlarının %5-10'nundan adenoviruslar sorumludur¹. Adenoviral solunum yolu enfeksiyonları daha çok kış ve ilkbahar aylarında bölgesel salgınlar şeklinde, yaz aylarında ise faringokonjunktival ateş salgınları şeklinde ortaya çıkabilir^{2,3}. Adenovirus enfeksiyonlarının en belirgin klinik bulgusu yüksek ve uzun süreli ateş olup, bakteriyel enfeksiyon belirteçlerinin (örn. nötrofili, CRP yüksekliği), adenovirus enfeksiyonlarında diğer virus enfeksiyonlarına göre daha belirgin olması gereksiz antibiyotik kullanımına yol açmaktadır⁴. Bu nedenle bakteriyel enfeksiyonlarla ayırıcı tanının yapılması hasta yönetimi açısından gerekli olmaktadır. Adenovirus enfeksiyonlarının tanınması; antijen tayini, virus izolasyonu ve viral DNA'nın polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile saptanması gibi yöntemler kullanılmaktadır⁵. Solunum yolu enfeksiyonlarının ayırıcı laboratuvar tanısında geleneksel altın standart olan kültür yöntemi, zaman alıcı olması ve özel donanımlı laboratuvar gerektirmesi nedeniyle rutin olarak kullanılmamaktadır. Hızlı tanıda yeri olan antijen tayini yönteminin (direkt floresan antikor, DFA) ise duyarlılık sorunu söz konusudur⁵. Günümüzde, birçok solunum yolu virusunun birlikte araştırılmasına olanak sağlayan multipleks PCR, yüksek duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle hızlı tanıda tercih edilmektedir^{6,7}.

Bu çalışmada, adenovirusların neden olduğu solunum yolu enfeksiyonlarının klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi ve ilk bakışta bakteriyel enfeksiyon olarak değerlendirilen uzamış ve yüksek ateşli olgularda multipleks PCR (mPCR) ile saptanan adenovirus enfeksiyonuna dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar

Bu çalışma, Yeditepe Üniversite Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı (12.02.2013 tarih ve 287 karar no) ile gerçekleştirildi. Çalışmada, 1 Ocak 2011-31 Aralık 2011 tarihleri arasında, ateş (> 38°C), tonsillit/farenjit/otitis media/sinüzit/laringotrakeit/bronkopnömoni ve/veya konjunktivit bulguları olan ve solunum yolu hastalığı tanısına yönelik olarak viral etkenlerin araştırıldığı 102 hasta arasından, viral solunum yolu enfeksiyonu ayırıcı tanısı için yapılan mPCR testinde adenovirus saptanan 27 çocuk hasta incelendi. Boğaz kültüründe A grubu beta-hemolitik streptokok saptanan ve Epstein-Barr viral kapsid IgM antikor (EBV VCA-IgM) pozitif bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenerek başvuru şikayeti, fizik muayene bulguları, laboratuvar verileri ve uygulanan tedavi yöntemleri araştırıldı. Ayrıca, bakteriyel enfeksiyon ayırıcı tanısı için alınmış olan kan kültürü sonuçları değerlendirildi.

Klinik Bulgular

Hastaların başvuru şikayetleri, ilk başvuruda ve hastanede yatışı sırasında değerlendirilerek kaydedildi. Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi; klinik bulguların şiddeti, üst (ÜS-YE) ve alt (ASYE) solunum yolu enfeksiyonu varlığı ve yatış süresi (≤ 3 gün ve > 3 gün) dikkate alınarak yapıldı. Farinks, sinüsler, orta kulak, larinks ve trakeyi etkileyen enfeksiyonlar ÜS-YE; bronş, bronşiyoller ve akciğer parankimini etkileyen enfeksiyonlar ASYE olarak değerlendirildi. Yardımcı solunum kaslarını kullanan ve stridoru olan hastalar dispneik, yaşına göre dakikadaki solunum sayısı yüksek olan hastalar takipneik olarak kabul edildi. Vücut ısı $\geq 38^\circ\text{C}$ olanlar ateşli; günde ≥ 3 sulu dışkı çıkışı olanlar ishal; boyun bölgesinde > 1 cm çapında lenf nodları varlığı ise lenfadenopati olarak kabul edildi. Tonsil, farinks, kulak zarları ve konjunktivalarında hiperemi ve diğer inflamasyon bulguları olanlar sırasıyla tonsillit, farenjit, otitis media ve konjunktivit olarak değerlendirildi. Oskültasyonda krepitan/subkrepitan/sibilan raller $\pm$ dispne $\pm$ takipne $\pm$ infiltrasyon $\pm$ hava bronkogramı $\pm$ atelektazi şeklinde radyolojik bulguları olan hastalar ASYE olarak tanımlandı. Hastaların semptom sayıları (≤ 2 ve > 2), ÜS-YE ya da ASYE varlığı bakımından yatış oranı ve yatış süreleri (≤ 3 gün ve > 3 gün) arasında farklılık olup olmadığı değerlendirildi.

Laboratuvar Bulguları

Çalışmada, olgulardan alınan nazofaringeal sürüntü örneklerinde önemli solunum yolu viruslarına (parainfluenza virus tip 1-4, adenovirus A/B/C/D/E, coronavirus 229E/NL63, coronavirus OC43, rhinovirus A/B/C, influenza virus tip A ve B, RSV tip A ve B, bocavirus 1/2/3/4, enterovirus, metapneumovirus) ait nükleik asitlerin varlığı, özgülük ve duyarlılığı bilinen ticari mPCR testi (Seeplex® RV15 ACE Detection Kit, Seegene Inc, Kore) ile araştırıldı. Bu yöntemde adenovirus DNA pozitifliği saptanan hastaların tam kan sayımı (lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit sayıları), C-reaktif protein (CRP) düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), periferik kan yayması, biyokimya tetkikleri, akciğer grafisi, boğaz kültürü ve EBV VCA-IgM sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Lökositoz, nötrofili, lenfositoz, monositoz, lökopeni, nötropeni, lenfopeni, yüksek ESH (> 20 mm/saat) ve yüksek CRP [hafif (2.8-15 mg/L), orta (16-100 mg/L), belirgin (> 100 mg/L) artış] düzeylerinin, hastaneye yatış oranları ve yatış süresine (≤ 3 gün ve > 3 gün) olan etkisi irdelendi.

İstatistiksel Değerlendirme

Hastalar, yatış süresine göre iki grupta (< 3 gün ve ≥ 3 gün) kategorize edilerek karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin istatistiksel analizi için ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel analizler SPSS v.12.0 ile yapıldı.

BULGULAR

Bu çalışmada, solunum yolu örneklerinde mPCR ile adenovirus saptanan 27 çocuk olgu incelenmiştir. Olguların 18 (%66.6)'i erkek, 9 (%33.4)'u kız olup, yaş aralığı 1-7 (yaş ortalaması: 4.4) yıldır. Hastaların %74'ünün 1-5, %66.7'sinin ise 4-6 yaş arasında olduğu belirlenmiştir (Tablo I).

Tablo I. Hastaların Yaş Dağılımı ve Başvuruların Mevsimsel Dağılımı (n= 27)

Yaş (yıl)	Sayı (%)	Başvuru zamanı	Sayı (%)
1	1 (3.7)	Şubat	1 (3.7)
2	4 (14.8)	Mart	4 (14.8)
3	3 (11.1)	Nisan	7 (25.9)
4	4 (14.8)	Mayıs	6 (22.2)
5	8 (29.6)	Haziran	7 (25.9)
6	6 (22.2)	Temmuz	2 (7.4)
7	1 (3.7)		

Adenovirus ile enfekte hastaların en sık nisan-mayıs-haziran aylarında (20/27; %74) başvurduğu izlenmiştir (Tablo I). En sık başvuru şikayeti ateş (%100) olup, solunumsal semptomların (öksürük, boğaz ağrısı, burun tıkanıklığı) %37, sindirim sistemi semptomlarının (karın ağrısı, kusma, ishal) %26 ve diğer semptomların (beslenme bozukluğu, döküntü, konvülsiyon) %18.5 oranlarında görüldüğü belirlenmiştir (Tablo II). Olguların 22 (%81.5)'sinde iki ve daha az, 5 (%18.5)'inde ise ikiden fazla semptom saptanmıştır. Hastaların ateş ortalamasının 38.4°C (aralık: 38-39.8°C) olduğu ve ateşin, hastaların yatışından sonra 1-5 gün arasında devam ettiği belirlenmiştir. Fizik muayene bulguları olarak en sık tonsillerde hiperemi ve hipertrofi (%63) saptanmış; bunu alt solunum yolu bulguları (pnömoni/bronşit/bronşiyolit) (10/24; %37), akut otitis media (%14.8), konjunktivit (%7.4) ve döküntü (%3.7) izlemiştir (Tablo II).

Hastaların laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; lökosit, nötrofil, lenfosit, CRP ve ESH düzeyleri, çalışılan 24 hastanın sırasıyla %33.4, %62.5, %20.8, %95.8 ve %87.5'inde yüksek bulunmuştur (Tablo III). Hastaların 22'sinde alanin (ALT) ve aspartat (AST) transaminaz testleri çalışılmış; ALT'nin 9-33 U/L, AST'nin ise 11-94 U/L arasında değişti-

Tablo II. Hastaların Başvuru Şikayetleri ve Fizik Muayene Bulguları (n= 27)

Başvuru şikayetleri	Sayı (%)	Fizik muayene bulguları	Sayı (%)
Ateş	27 (100)	Tonsillit	17 (63)
Öksürük	6 (22.2)	Lenfadenopati	4 (14.8)
Boğaz ağrısı	3 (11.1)	Otitis media	4 (14.8)
Karın ağrısı	2 (7.4)	Konjunktivit	2 (7.4)
Kusma	2 (7.4)	Alt solunum yolu enfeksiyonu	10 (37)
İshal	3 (11.1)	Tartı kaybı	2 (7.4)
Beslenme bozukluğu	3 (11.1)	Döküntü	1 (3.7)
Burun tıkanıklığı	1 (3.7)		
Döküntü	1 (3.7)		
Konvülsiyon	1 (3.7)		

Tablo III. Hastaların Laboratuvar Bulguları (n= 24)

	Minimum-maksimum değerler (ortalama)	Yüksek değer saptanan hasta sayısı (%)
Lökosit (/mm ³)	3.400-22.800 (11.760)	8 (33.4)
Nötrofil (/mm ³)	300-16.300 (7.880)	15 (62.5)
Lenfosit (/mm ³)	730-7.500 (2.390)	5 (20.8)
CRH (mg/L)	0.4-175.1 (52.3)	23 (95.8)
ESH (mm/saat)	13-87 (39.8)	21 (87.5)

CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı.

ği görülmüştür. ALT tüm hastalarda normal sınırlarda saptanırken, 4 (%18.2) hastada AST yüksekliği belirlenmiştir. Akciğer grafisi yedi hastada değerlendirilmiş ve 5 (%71.4)'inde infiltrasyon saptanmıştır.

Yapılan incelemede, hastaların %85.2 (23/27)'sinin başvuru sırasında antibiyotik tedavisi aldığı saptanmış olup, antibiyotik kullanım süresi ortalama 4 (aralık: 1-8) gündür. Hastaların 23 (%85.2)'ü takip ve tedavi amacıyla yatırılmış; nötrofili ve CRP yüksekliğinin yatışa etki eden faktörler olduğu belirlenmiştir ($p < 0.05$) (Tablo IV). Semptom sayısı, ASYE bulgusu varlığı, lökositoz, lökopeni, nötropeni ve ESH yüksekliği, yatış gereksinimini anlamlı olarak etkilememiştir. Olguların yatış süresi 1-8 gün (ortalama: 3.78 gün) arasında değişmekte olup, hiçbir klinik ve laboratuvar bulgusunun yatış süresini anlamlı olarak etkilemediği görülmüştür.

TARTIŞMA

Çocuklarda görülen solunum yolu enfeksiyonlarının büyük ölçüde etkeni viruslar olup, önemli morbidite ve mortalite oranlarına sahip olduklarından hızlı ve doğru tanı büyük önem taşımaktadır⁸. Adenovirüsler tarafından oluşturulan solunum yolu enfeksiyonları hafif ya da orta şiddette klinik tablolarla seyredebileceği gibi, özellikle küçük çocuklarda alt solunum yollarının tutulması ciddi sonuçlar doğurabilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, ÜSYE ve ASYE'lerde çocuk yaş grubunda adenovirus prevalansı sırasıyla %2.2-19.2 ve %3.4-10 olarak bildirilmektedir⁹⁻¹⁶. Bizim çalışmamızın amacı, ilk bakışta bakteriyel enfeksiyon olarak değerlendirilen uzamış ve yüksek ateşli olgularda, mPCR ile saptanan adenovirus enfeksiyonlarının, klinisyenlere yol gösterici olabilecek klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesidir.

Adenovirus enfeksiyonları, ilk beş yaş içinde geçirilen akut alt solunum yolu hastalıkları arasında sıklık olarak üçüncü sırada yer almaktadır¹⁷. Çiçek ve arkadaşlarının¹⁸ yaptığı çalışmada, olguların %63.6'sını ≤ 4 yaş olgular, Cheng ve arkadaşlarının¹⁹ yaptığı çalışmada ise, olguların %90.8'ini < 7 yaş olgular oluşturmaktadır. Bizim hastalarımızın da çoğu (%66.7) 4-6 yaş arasında olup, ilk beş yaştaki hasta oranımız %74'tür (Tablo I).

Adenoviral enfeksiyonların mevsimsel dağılımı, popülasyonlara ve virusun genotipine göre değişiklik göstermekle birlikte, eylül-şubat ayları arasındaki insidansın daha fazla ol-

Tablo IV. Hastaların Yatışına Etki Eden Faktörler, Yatış Oranları ve Süreleri

	Yatırılan/Toplam hasta sayısı (yatış oranı, %)	Yatış süresi	
		< 3 gün yatan hasta sayısı (%)	≥ 3 gün yatan hasta sayısı (%)
Semptom sayısı			
≤ 2	18/22 (81.8)	3 (16.7)	15 (83.3)
> 2	5/5 (100)	1 (20)	4 (80)
ASYE varlığı	10/10 (100)	-	10 (100)
Lökositoz*	8/8 (100)	-	8 (100)
Lökopeni*	2/3 (66.7)	-	2 (100)
Nötrofili*	15/15 (100)**	2 (13.4)	13 (86.7)
Nötropeni*	1/1 (100)	-	1 (100)
Lenfositoz*	5/5 (100)	-	5 (100)
Lenfopeni*	1/1 (100)	-	1 (100)
CRP düzeyi* (mg/L)			
Normal (< 2.8)	0/1	-	-
Hafif/orta artış (2.8-100)	15/17 (88.2)**	4 (26.7)	11 (73.3)
Belirgin artış (> 100)	6/6 (100)**	1 (16.7)	5 (83.3)
ESH* (mm/saat)			
< 20	3/3 (100)	-	3 (100)
≥ 20	19/21 (90.5)	4 (21)	15 (79)
* 24 hastada bakılmıştır.			
** p< 0.05.			
ASYE: Alt solunum yolu enfeksiyonu; CRP: C-reaktif protein; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı.			

duğu belirtilmektedir¹⁹⁻²¹. Bizim olgularımızın çoğu (%74) ise ilkbahar ve erken yaz döneminde başvurmuşlardır (Tablo I).

Adenovirus enfeksiyonlarının en sık görülen semptomları ateş, öksürük, burun akıntısı ve boğaz ağrısı gibi solunum yolu bulguları olup, bulantı, kusma, karın ağrısı gibi gastrointestinal semptomlar ve döküntü, miyalji gibi sistemik bulgular da ortaya çıkabilmektedir⁴. Cheng ve arkadaşlarının¹⁹ çalışmasında, ateş (%99.4), öksürük (%74.8), burun akıntısı (%67.1) ve alt solunum yolu bulguları (%38.8) ile birlikte, hastaların %54.8'inde gastrointestinal belirtiler saptanmıştır. Bir diğer çalışmada ise, olgularda izlenen bulgular ateş (%98.7), öksürük (%77.6), alt solunum yolu (%23.3) ve gastrointestinal (%25.2) bulgular olarak sıralanmıştır²². Çalışmamızdaki hastalarda benzer olarak ateş (%100), öksürük (%22.2), boğaz ağrısı (%11.1), alt solunum yolu bulguları (%37) ve gastrointestinal bulgular (%26) mevcuttur. Fizik muayene bulguları olarak olgularımızda saptanan tonsillit (%63), akut otitis media (%14.8), konjunktivit (%7.4) ve döküntü (%3.7) gibi semptomların da, diğer çalışmalarda^{19,22,23} bildirilen oranlarla uyumlu olduğu görülmüştür.

Yüksek ateşi olan çocuklarda enfeksiyon/inflamasyon belirteçlerindeki artış (lökositoz, nötrofil, yüksek CRP ve ESH) bakteriyel enfeksiyonları düşündürebilir ve antibiyotik tedavisi başlanmasına neden olabilir. Bizim adenovirus saptanan olgularımızda da lökositoz (%33.4), nötrofil (%62.5), sedimentasyon yüksekliği (%87.5) ve CRP yüksekliği (%95.8), çoğu hastanın ön tanısında bakteriyel enfeksiyonu düşündürmüştür. Özellikle CRP, hastaların büyük çoğunluğunda (23/24) normal değer üzerinde olup, %25 (6/24)'inde bakteriyel enfeksiyonu kuvvetle düşündürebilen yüksek değerlerde (> 100 mg/L) saptanmıştır (Tablo IV). Akut inflamasyon belirteçlerindeki belirgin yükseklik, adenovirus enfeksiyonu ile bakteriyel enfeksiyon ayırıcı tanısını güçleştirmekte olup, laboratuvar değerlerinin yüksek bulunduğu bu olgularda, hastalarımızda olduğu gibi antibiyotik kullanım oranının yüksek olmasına (%85.2) neden olmaktadır¹⁹. Bu hastaların hiçbirinin bakteriyel kültürlerinde üreme olmaması, bu yüksekliğin inflamasyona bağlı olduğunu düşündürebilir. Adenovirus enfeksiyonlarındaki lökositoz, 1950'li yıllardan beri dikkati çekmiştir²⁴. Cheng ve arkadaşlarının¹⁹ serisinde lökosit sayısı $35.790/\text{mm}^3$, nötrofil sayısı $26.843/\text{mm}^3$ ve CRP 240 mg/L olarak saptanırken; Chen ve arkadaşlarının²² olgularında maksimum lökosit sayısı $33.640/\text{mm}^3$ olup, olguların %23.2'sinde lökositoz ($> 15.000/\text{mm}^3$), %35.8'inde ise yüksek CRP (> 60 mg/L) düzeyleri bulunmuştur. Bu araştırmacılar²² olgularının hiçbirinde transaminaz yüksekliği bildirmezken, bizim olgularımızın %18.4'ünde sadece AST yüksekliği saptanmıştır.

Çalışmamızda değerlendirilen hastaların %85.2 (23/27)'si hastaneye yatırılmış; yatışa etki eden faktörlerin nötrofil ve CRP yüksekliği olduğu görülmüştür ($p < 0.05$). Diğer bir deyişle, nötrofilisi olan hastalarda yatış oranı %100 (15/15), CRP düzeyi ≥ 2.8 - < 100 mg/L olan hastalarda %88.2 (15/17), CRP düzeyi ≥ 100 mg/L olanlarda ise %100 (6/6) olarak belirlenmiştir (Tablo IV). Cheng ve arkadaşları¹⁹, olgularındaki yatış oranını %37.5 olarak vermektedir.

Viral solunum yolu enfeksiyonlarının hızlı ve doğru tanısı, özellikle hospitalize hastalarda gereksiz antibiyotik kullanımını önlemek, hastane enfeksiyonlarına karşı gereken kontrol önlemlerini almak ve gerektiğinde antiviral tedavisi olanlara tedaviye başlama olanağı sağladığı için büyük önem taşımaktadır. Son yıllarda, klinik örneklerde solunum yolu viruslarını aynı anda tek deneyde saptayan multipleks yöntemlerde hızlı bir artış olmuştur²⁵. Genellikle en sık karşılaşılan 10'un üzerinde virusu saptayan ticari kitler mevcuttur. Önemli olan, birden fazla primer çiftini birden fazla virusu saptamak için kullanırken, testin özgüllük ve duyarlılığında kayıp olmamasıdır. Bu çalışmada, olgularda adenovirus DNA'sının saptanması amacıyla uygulanan ticari mPCR yöntemi (Seeplex® Respiratory Virus Detection Kit, Seegene Inc, Kore), "dual priming oligonucleotide (DPO)" sistemini kullanmaktadır. Bir polideoksiinosin bağlayıcı ile birleşmiş iki ayrı bağlanma bölgesi içeren öncül, birleşme (annealing) ısısının esnekliğini sağlayarak ve özgüllüğü artırarak yanlış pozitiflikleri önleyen bir sistem yaratmaktadır. Bu yöntem ile 24 saatte sonuç alınabilmesi önemli bir avantajdır. Kim ve arkadaşlarının⁶ yaptığı çalışmada, bu yöntemin analitik duyarlılığı her bir virus için 10-100 kopya/reaksiyon olarak bildirilmiş ve diğer bakteriyel patojen ve viruslarla çapraz reaksiyon saptanmamıştır.

Sonuç olarak, adenovirusa bağlı ÜSYE'ler beş gün süren ateş ve akut faz reaktanların da belirgin yükselme nedeniyle bakteriyel enfeksiyonlarla karışan ve sıklıkla antibiyotik tedavisi uygulanan virus enfeksiyonlarıdır. Boğaz kültüründe üreme olmayan, lökositöz, nötrofili ve CRP yüksekliği saptanan tonsillofarenjit olgularında etken olarak adenovirus akla gelmelidir. Bu tür olguların tanısında duyarlı, özgül ve hızlı bir yöntem olarak mPCR kullanımı, adenovirusların saptanmasına olanak sağlayacak, böylece gereksiz antibiyotik kullanımını ve uzamış hospitalizasyonu önlemek açısından değerli olacaktır.

TEŞEKKÜR

Moleküler çalışmalarda emeği geçen Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı teknisyenlerinden Burcu Öksüz, Şahap Akşacı ve Yasemin Öztürk'e, verilerin istatistiksel değerlendirmesini gerçekleştiren Tıbbi İstatistik Bilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. E. Çiğdem Kaspar'a teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Aydın K, Çaylan ÖR. Soğuk algınlığı, s: 161-6. Uzun Ö, Ünal S (ed), Güncel Bilgiler Işığında Enfeksiyon Hastalıkları. 2001, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara.
2. Swenson PD, Wadell G, Allard A, Hierholzer JC. Adenoviruses, pp: 1404-17. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds), Manual of Clinical Microbiology. 2003, 8th ed. ASM Press, Washington, DC.
3. Ishiko H, Shimada Y, Konno T, et al. Novel human adenovirus causing nosocomial infection of epidemic keratoconjunctivitis. J Clin Microbiol 2008; 46(6): 2002-8.
4. Cherry JD. Adenoviruses, pp: 1843-56. In: Feigin RD, Cherry JD (eds), Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 2004, 5th ed. WB Saunders, Philadelphia.
5. Çiçek C, Bilgiç A. Current approaches to the clinical virologic diagnosis of viral respiratory tract infections. Mikrobiyol Bul 2003; 37(2-3): 195-204.
6. Kim SR, Ki CS, Lee NY. Rapid detection and identification of 12 respiratory viruses using a dual priming oligonucleotide system-based multiplex PCR assay. J Virol Methods 2009; 156(1-2): 111-6.
7. Buller RS, Arens MQ. Molecular detection of respiratory viruses, pp: 605-30. In: Persing DH, Tenover FC, Tang Y, Nolte FS, Hayden RT, Belkum AV (eds), Molecular Microbiology Diagnostic Principles and Practice. 2011, 2nd ed. ASM Press, Washington, DC.
8. Rocholl C, Gerber K, Daly J, Pavia AT, Byington CL. Adenoviral infections in children: the impact of rapid diagnosis. Pediatrics 2004; 113(1 Pt 1): e51-6.
9. Aslan SS, Yılmaz G. Akut solunum yolu enfeksiyonlu çocuklarda adenovirus enfeksiyonu insidansının saptanması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2001; 31(3-4): 242-4.
10. Kaygusuz S, Köksal İ, Aydın K, Çaylan R. Investigation of atypical bacteria and virus antigens in respiratory tract infections by use of immunofluorescence method. Jpn J Infect Dis 2004; 57(2): 33-6.
11. Bodur E, Yapar M, Şener K, Çökmüş C, Güney Ç, Kubar A. Üst solunum yolu enfeksiyonu yakınmaları olan ilköğretim çağı çocuklarında polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi kullanılarak adenovirus araştırılması. Gülhane Tıp Derg 2009; 51(3): 162-7.
12. Çelebi Akarsu D, Altıparlak Ü. Erzurum yöresinde üst solunum yolu enfeksiyonlu hastalarda bazı viral etkenlerin araştırılması. Kafkas Univ Vet Fak Derg 2009; 15 (6): 951-5.
13. Hatipoğlu N, Somer A, Badur S, et al. Viral etiology in hospitalized children with acute lower respiratory tract infection. Turk J Pediatr 2011; 53(5): 508-16.
14. Sancaklı Ö, Yenigün A, Kırdar S. Alt solunum yolu enfeksiyonunda nazofaringeal örneklerde polimeraz zincir reaksiyonu sonuçları. J Pediatr Inf 2012; 6(3): 84-9.

15. Sağlık İ. Çocuklarda görülen alt solunum yolu enfeksiyonlarında adenovirusların sıklığının araştırılması. Yan Dal Uzmanlık Tezi, 2012. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Viroloji Bilim Dalı, Antalya.
16. Beka H, Kilic A, Unuvar E, et al. Frequency of common viruses in etiology of acute respiratory tract infections. *Indian J Pediatr* 2013; 80(2): 91-6.
17. Echavarria M. Adenoviruses, pp: 463-88. In: Zuckerman AJ, Banatvala JE, Schoub BD, Griffiths PD, Mortimer P (eds), *Principles and Practice of Clinical Virology*. 2009, 6th ed. John Wiley & Sons Ltd, Oxford, UK.
18. Çiçek C, Şanlıdağ T, Akçalı S, Sayan M, Yalaz M, Metin DY. Klinik örneklerden izole edilen adenovirusların PCR ve DNA dizi analizi yöntemiyle tiplendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2012; 46(4): 607-13.
19. Cheng CC, Huang LM, Kao CL, et al. Molecular and clinical characteristics of adenoviral infections in Taiwanese children in 2004-2005. *Eur J Pediatr* 2008; 167(6): 633-40.
20. Cooper R, Hallett R, Tullo A, Klapper P. The epidemiology of adenovirus infection in Greater Manchester, UK 1982-96. *Epidemiol Infect* 2000; 125(2): 333-45.
21. Erdman D, Xu W, Gerber S, et al. Molecular epidemiology of adenovirus type 7 in the United States, 1966-2000. *Emerg Infect Dis* 2002; 8(3): 269-77.
22. Chen HL, Chiou SS, Hsiao HP, et al. Respiratory adenoviral infections in children: a study of hospitalized cases in southern Taiwan in 2001-2002. *J Trop Pediatr* 2004; 50(5): 279-84.
23. Lin KH, Lin YC, Chen HL, et al. A two decade survey of respiratory adenovirus in Taiwan: the reemergence of adenovirus types 7 and 4. *J Med Virol* 2004; 73(2): 274-9.
24. Parrott RH, Rowe WP, Huebner RJ, Berntson HW, McCullough NB. Outbreak of febrile pharyngitis and conjunctivitis associated with type 4 adenoidal-pharyngeal-conjunctival virus infection. *N Engl J Med* 1954; 251(27): 1087-90.
25. Mahony JB, Petrich A, Smieja M. Molecular diagnosis of respiratory virus infections. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011; 48(5-6): 217-49.