

Adenovirus Gastroenteritleri

ADENOVIRUS GASTROENTERİTİS

Esra BASKIN*, Sadi TÜRKAY*, Ayşe S. GOKALP"

* Yrd.Doç.Dr.Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri ABD,

** Prof.Dr.Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri ABD, SİVAS

ÖZET

Viral gastroenteritler çocukluk çağında özellikle de infantil dönemde önemli enfeksiyöz hastalıklardır. Infantil gastroenteritte enterik adenoviruslar, rotaviruslardan sonra ikinci en sık görülen ajanları oluştururlar. Ancak gelişmekte olan ülkelerde enterik adenovirusların önemi pek iyi bilinmemektedir. Bu yazıda adenovirus gastroenteritinin önemi vurgulanmış ve tanısal yaklaşımdaki yenilikler belirtilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Adenovirus, Gastroenterit

T Klin Tıp Bilimleri 1995, 15: 121-125

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

Infantil diarenin viral etiolojisi konusunda son yıllarda birçok önemli araştırmalar yapılmıştır. Bu konudaki ilerlemelerin çoğu 1970'li yıllarda elektron mikroskop ve immun elektron mikroskopun kullanılmaya başlanması ile olmuştur. Böylece virüs partiküllerinin morfolojik ve immünolojik ayırımı yapılabilmektedir (3-6).

Infantil gastroenteritten sorumlu ajanlar, rotaviruslar, enterik adenoviruslar, calicivirus, astrovirus ve küçük yuvarlak viruslar olarak sıralanabilir. Tüm bu virus-

Gelis Tarihi: 9.7.1994

Yazışma Adresi: Esra BASKIN

Bayındırlık ve İskan Müdürlüğü
Lojmanları B-Blok, Daire:4
SİVAS

T Klin Tıp Bilimleri 1995, 15

ORTADOĞU REKLAM TANITIM
VE YAYINCILIK A.Ş.
Kocamustafapaşa Cad. Etyemez Tekke Sok
Merih İş Merkezi No. 45/18
34280 Cerrahpaşa - İSTANBUL
ULUS V. D, 647004511?

SUMMARY

Viral gastroenteritis are very important infectious diseases in the childhood especially in infants. Enteric adenoviruses are the second mostly seen agents in infantil gastroenteritis, after rotavirus. However the importance of the adenovirus are not known very well, especially in the developing countries. In this article the importance of adenovirus gastroenteritis are emphasized and advances in the diagnostic approaches are presented.

Key Words: Adenovirus, Gastroenteritis

T Klin J Med Sci 1995, 15: 121-125

lar içinde en önemli ve en sık görülün ajan rotaviruslar olup, bunu adenoviruslar takip eder (3,7-12).

Özellikle «gelişmekte olan ülkelerde infant dönemindeki ishallerde adenovirusların önemi pek iyi bilinmemektedir. Çünkü bu konuda çok fazla çalışma yapılmamıştır (4,7,13). Ülkemizde de bu konudaki araştırmalar çok kısıtlı düzeydedir. Bunun en önemli sebebi ise bu virusların konvansiyonel hücre kültürlerinde üretilmemesi nedeniyle tanısal yaklaşımda büyük güçlüklerle karşılaşılmasıdır. Bu makalede adenovirus gastroenteritinin öneminin vurgulanması ve tanısal yaklaşımdaki yeniliklerin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

EPİDEMİYOLOJİ

İnsan adenovirusları ilk kez 1953 yılında Rowe ve arkadaşları tarafından izole edilmiş, günümüze kadar da 41 farklı serotipi tanımlanmıştır. Enterik adenoviruslar geniş tropizmleri ile diğer ishal viruslarından ayrılırlar ve isimlerini de lenfoid dokuya olan tercihlerinden alırlar. Bu organlarda uzun süreli enfeksiyonlar yapabilirler, solunum yolu hastalıkları ve kerato konjonktivit epidemilerine neden olabilirler (3,14).

1975 yılında bir ishal salgınında ilk kez Flewett ve arkadaşları ishali infantların gaitalarını elektron mikroskop ile incelediklerinde daha önceden tanınmayan, değişik bir adenovirus tespit etmişlerdir. Bu virusların diğer bilinen ajanların bulunmadığı ishali bazı infantların gaitalarında oldukça fazla miktarda olduğunu görmüşler ancak bunları bilinen hücre kültürlerinde üretememişlerdir (15). Gastroenteritlerde adenovirusun önemi, insan embriyonik böbrek hücresi human embriyonik kidney, HEK) kültürlerinde üretilmeyen ancak elektron mikroskop ile gösterilen bu virusların bulunması ile anlaşılmiş ve bunlara enterik adenovirus adı verilmiştir. Daha sonra DNA restriksiyon enzim analizi, enterik adenoviruslar için spesifik immunassay yöntemlerinin geliştirilmesi ile bu enterik adenovirusların tiplendirilmesi yapılabilmektedir. Grup F adenovirus olarak tanımlanan bu viruslar şimdi tip 40 ve 41 olarak bilinmektedir. Adenoviruslara bağlı gastroenteritlerin büyük çoğunluğundan bu iki tip sorumlu tutulmaktadır (3,4,12,16). Ancak son zamanlarda tip 40 ve 41'den farklı enterik adenovirusların da bulunduğu bildirilmiştir (17,18). Ayrıca tip 31'inde gastroenterit etiolojisinde önemli bir ajan olabileceğini öne süren araştırmalar vardır (19).

Respiratuar adenoviruslar, sıklıkla gaitada tespit edilebilirler ve solunum yolu enfeksiyonundan sonra haftalar, hatta aylar boyunca gaitadan atılmaya devam edebilirler (20). Fox ve ark adenovirus tip 1,2 ve 5'in hiçbir semptom olmadan, primer enfeksiyondan sonraki 2 yıl boyunca barsaklardan atılabildiğini göstermişlerdir (21). Rodriguez ve ark 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 (7). Aynı şekilde Hermann gastroenteritlerde %4.4 oranında adenovirus tespit ederken, ishali olmayanlarda ise %1.8 oranında bulmuştur (p<0.05) (22). Bu sonuçlar, adenovirusun ishal etiolojisinde rolü olduğunun bir göstergesidir. Gastroenterit ile enterik adenovirus arasındaki bağlantının bir kanıtı da bu virusu ekskrete eden hastaların %71'inde serolojik cevap gelişirken, asemptomatik olanların hiç birisinde serolojik cevabın oluşmamasıdır (4).

Semptomatik gastroenteriti olan ve dışkısında adenovirus tespit edilen vakaların %60-80'inini enterik adenoviruslar tarafından oluşturulduğu bildirilmektedir. Başka bir deyişle gaitasında adenovirus gösterilen ishali hastaların her beş tanesinden yaklaşık dördünde enterik adenovirus enfeksiyonunun olduğu iddia edilmektedir (5,22,23).

Adenoviruslar çocukluk çağı ishallerinin %7-17'sinden sorumlu tutulmaktadır (24-28). 1981 yılında Maki, Finlandiya'da ishal nedeniyle hastaneye yatırılan çocukların %11'inde adenovirus tespit etmiştir (29). 1984'te Uhnoo ve ark İsveç'te yaptıkları bir yıllık prospektif

çalışmada akut gastroenteritli çocukların %13'ünde adenovirus tespit etmiş olup, bunların %8'inin enterik adenovirus tip 40 ve 41'e bağlı olduğunu göstermişlerdir (7). Bu konudaki en yüksek oran %17.8 ile Bates ve arkadaşlarının 5 yıllık prospektif çalışmasında elde edilmiştir (26).

PATOGENEZ

Adenovirus ishallerinin insandaki patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Domuzlarda yapılan çalışmada jejunum ve ileumda matür enterositlerin %10-20'sinin virüs ile enfekte olduğu ve intranükleer inklüzyon cisimciklerinin geliştiği görülmüştür. Bu enterositler dejenerer ve lümeneye dökülür. Villuslar kısalır, körleşir ve kriplerde hipertrofi ortaya çıkarken, lamina propria da mononükleer hücre infiltrasyonu görülür (14).

KLİNİK BULGULAR

Enterik adenoviruslara bağlı enfeksiyonların büyük çoğunluğu 2 yaş altında görülür. Özellikle 6 ayın altındaki bebeklerde daha sıktır. Hatta Richmond ve arkadaşları bu yaş grubunda rotavirüslerden daha sık görüldüğünü bildirmektedir (30). Ancak bu konudaki birçok çalışmada 6 ayın altındaki çocuklarda bile rotavirüslerden sonra ikinci sıklıkta görüldüğü görüşü savunulmaktadır (7-12,26).

Rotavirus enfeksiyonları daha çok kış ve ilkbahar aylarında görülmektedir (26,31-35). Rotavirusların aksine enterik adenovirusların önemli mevsimsel değişiklikleri yoktur ve tüm yıl boyunca görülebilirler (13,20,23). Ancak Micken ve arkadaşları 1994 yılında yaptıkları bir çalışmada tip 40'ı ilkbahar ve kış, tip 41'i ise daha çok yaz dönemlerinde gördüklerini belirtmişler, nonenterik tipleri ise kış sonu ve ilkbaharda daha sık tespit etmişlerdir (24). Fakat bu çalışma bir yıllık dönem kapsamaktadır. Daha güvenilir sonuçlar için daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır. Nitekim Bates 5 yıl süreli çalışmasında enterik adenovirusların mevsimsel değişiklik göstermediğini tespit etmiştir (26).

Adenovirus enfeksiyonuna bağlı hastalık 8-10 günlük bir inkübasyon döneminden sonra gelişir ve ishal en belirgin semptomdur. Rotavirusların inkübasyon periyodu ise 1-3 gündür (12,13,31,35). Adenoviruslar hastane salgınları yapabilmelerine rağmen, rotavirusların aksine, epidemiden ziyade endemik şekilde görülürler ve uzamış ishallerde, rotavirüslerden daha sık tespit edilirler (4,9,30,36).

Adenovirus tip 41'e bağlı ishaller tip 40 ile oluşanlara göre daha uzun sürelidir (tip 41'de ortalama 12.2 gün, tip 40'da ortalama 8.6 gün) ve karın ağrısı daha sıktır. Grup F adenoviruslar ile diare oluşumu, kapalı toplumlarda, küçük çocuklarda sık görülür. Virüs gaitadan ortalama 7-14 gün süreyle atılır ve çoğunlukla fekal oral yolla yayılır. Aile teması ile geçiş nadirdir ve rotavirüs benzemez (13). İnsandan insana yayılır, başka geçiş şekli bilinmemektedir (33). Günlük sayısı

Tablo 1. Adenovirüsler ve rotavirüsün klinik özellikleri

| Klinik Özellik | Enterik adenovirüs | Nonenterik adenovirüs | Rotavirüs |
|--------------------|---------------------------------|-----------------------|------------------|
| Yaş | İlk 1 yaş (özellikle 6 ay altı) | 13-24 ay | 6-24 ay |
| Mevsim | Her mevsim | Her mevsim | Kış ve ilkbahar |
| İnkubasyon süresi | 7-8 gün | 8-10 gün | 1-3 gün |
| İshal süresi | 8,6-12,2 gün | 5-6 gün | 3-5 gün |
| Kusma | Hafif | Nadir (hafif) | Şiddetli |
| Ateş (süresi) | Hafif yüksek (2-3 gün) | Yüksek (5-6 gün) | Yüksek (2-3 gün) |
| Solunum yolu sempt | Seyrek | Sıklıkla | Yok |
| Dehidratasyon | Seyrek | Yok | Sık |

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 iki gün kadar sürer. %40-90 vakada 2-3 gün süren ve fazla yüksek olmayan 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 (4,7,13) (Tablo 1).

Enterik adenovirüs enfeksiyonlu infantta gastroenterit ile birlikte respiratuar semptomlar tespit edilebilir. Bu konuda birçok çalışmada birbirinden çok farklı sonuçlar elde edilmiş olup, bu değerler %0 ile %93 arasında değişme göstermektedir (4,7,12,229,37).

Ciddi dehidratasyon enderdir, ancak literatürde bir vakada ölüm olayı tanımlanmıştır (13,16). Enterik adenovirüslerin, özellikle tip 41'in uzun süreli diareye sebep olması nedeniyle, malnütrisyondan ve kronik ishal oluşmasına katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir (7). Bir çalışmada 34 vakanın 3'ünde sekonder laktöz intoleransı, birinde glüten intoleransının geliştiği bildirilmiştir (34).

TANI YÖNTEMLERİ

Tüm adenovirüsler grup reaktif poliklonal, ya da monoklonal antikolar kullanılarak gösterilebilir. ELİSA, immünelektroforez, immünelektronmikroskop gibi tekniklerle grup spesifik antiserum kullanılarak adenovirüs tespiti yapılabilmektedir (12,36,38-41).

Enterik adenovirüsler diğer adenovirüslerin aksine Hep-2, HeLa hücreleri, HEK hücreleri gibi standart besi yerlerinde yeterli üretilmemektedir. Bu tip adenovirüslerin en iyi izole edilebildiği yerler Graham 293 hücreleri ve Chang konjonktival hücreleridir (3,4,12,16,17,39,42). Enterik adenovirüslerin kültürlerde üretilme güçlüğünü nedeniyle alternatif teşhis metodları geliştirilmiştir. Bunlar arasında immünelektroosmoforez, viral DNA'nın enzim analizi, dot-blot hibridizasyon, endonükleaz restriksiyon

analizi sayılabilir ve başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir (16,1943-46).

Gaitada adenovirüsün tespiti için birkaç metod kullanılmaktadır. Gaita örneğinde hem grup spesifik (adenovirüs tip 3 hexon antijen), hem de tip spesifik (tip 40,41) solid faz immunassay yöntemi ile adenovirüsler tespit edilebilir. Ayrıca enterik adenovirüsler için tipe özel ELİSA yöntemi de geliştirilmiştir (4,13,19,29). Son yıllarda; adenovirüs tespiti için gerektiği özel malzeme kullanımını azaltan, uygulanma zamanı kısa, pratik ve sensitif bir metod olan latex agglütinasyon metodu geliştirilmiş ve yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar alınmıştır (6,8). Bir araştırmada bu testin ELİSA ve elektron mikroskobu ile karşılaştırıldığında sensitivitesi %95-100 ve spesivitesi %100 bulunmuştur (6).

Elektron mikroskobu ile gaitadaki adenovirüsleri göstermek mümkündür (13,16). Dışkıda tespit edilen adenovirüs partikül sayısı özellikle gastroenteriti olan semptomatik hastalarda enterik adenovirüsün varlığı ya da yokluğu hakkında güçlü bir tahmin sağlayabilmektedir. Bu konuda yapılan bir araştırmada enterik adenovirüs içeren örneklerdeki virüs partikülü, non enterik adenovirüs içeren örneklerden sekiz kat daha fazla bulunmuştur. Buna ilaveten şüpheli vakalarda immünelektron mikroskop ayırımında yardımcı olabilmektedir (5).

TEDAVİ

Adenovirüs gastroenteritinin tedavisinde semptomatik yaklaşım önemlidir. Sıvı ve elektrolit kayıpları varsa, yerine konmalıdır. Gastroenterit genellikle kendini sınırlar ve ilaç tedavisi gerektirmez. Antiemetik, antidiareik ajanların yan etkileri nedeniyle tedavide yeri yoktur (35). Enterik adenovirüsler çoğunlukla fekal-oral yolla yayıldığı için el yıkama ve iyi hijyen koşullarının sağlanması korunmada en önemli yaklaşımdır (47).

KAYNAKLAR

1. Cleary TG, Pickering LK. Acute gastroenteritis. In: Krugman S, Katz SL, Gershon AA, Wilett CM eds. Infectious disease of children, 9th ed. St Louis: Mosby Year Book, 1999: 105-26.

2. Guerrant RL, Hughes JM, Lima NL, Crane J. Diarrhoea in developed and developing countries: Magnitude, special settings and etiologies. *Rev Infect Dis* 1990; 12:541-50.
3. Baum SG. Adenovirus. In: Mandel GL, Douglas RG, Bennet JE eds. Principles and practice of infectious diseases, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 1990:1185-91.
4. Raj P, Bhandari N, Bhan MK. Enteric adenoviruses in childhood diarrhoea. *Indian J Pediatr* 1988; 55:825-8.
5. Brandt CD, Rodriguez WJ, Kim HV et al. Rapid presumptive recognition of diarrhoea-associated adenoviruses. *J Clin Microbiol* 1984; 20:1008-09.
6. Grandien M, Petterson CA, Svensson L, Uhnoo I. Latex agglutination test for adenovirus diagnosis in diarrhoeal disease. *J Med Virol* 1989; 23:311-6.
7. Uhnoo I, Wadell G, Svensson L, Johansson ME. Importance of enteric adenoviruses 40 and 41 in acute gastroenteritis in infants and young children. *J Clin Microbiol* 1984; 220:365-72.
8. Sanekata T, Taniquick K, Demura M, Fujinaga K. Detection of adenovirus type 41 in stool samples by a latex agglutination method. *J Immunol Methods* 1990; 127:235-9.
9. Bhan MK, Raj P, Bhandari N et al. Role of enteric adenoviruses and rotavirus in mild and severe acute enteritis. *Pediatr Infect Dis* 1988; 7:320-3.
10. Ellis ME, Watson B, Mandal BK et al. Microorganisms in gastroenteritis. *Arch Dis Child* 1984; 5:8848-55.
11. Paerregard A, Hjelte K, Gennar J, Moslet U, Kraslinkoff PA. Role of enteric adenoviruses in acute gastroenteritis in children attending day-care-center. *Açta Paediatr Scand* 1990;79:370-1.
12. Kotloff KL, Losonsky GA, Morris JG et al. Enteric adenovirus infection and childhood diarrhoea: An epidemiologic study in three clinical settings. *Pediatrics* 1989; 84:2219-25.
13. Wood DJ. Adenovirus gastroenteritis. *Br Med J* 1988; 296:229-30.
14. Ceyhan M, Kanra G. Viral gastroenteritler. *Katki Pediatr Dergisi* 1994; 4:249-59.
15. Flewett TH, Bryden AS, Davies H, Morris CA. Epidemic viral enteritis in a long-stay children's ward. *Lancet* 1975; 1:4-5.
16. Madeley CR. The emerging role of adenoviruses as inducers of gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis* 1986; 563-74.
17. 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* 1987; 146:38-40.
18. Bishal FR, Yolken RH, Chemesky MA, Jonston J, Rossler E. Studies on fastidious adenoviruses in Ontario: a distinct strain associated with gastroenteritis in Canada from 1983 to 1986. *J Clin Microbiol* 1986; 223:398-400.
19. Brown M. Laboratory identification of adenoviruses associated with gastroenteritis in Canada from 1983 to 1986. *J Clin Microbiol* 1990; 23:1525-29.
20. Rodriguez WJ, Kim HV, Brandt CD et al. Fecal adenoviruses from a longitudinal study of families in metropolitan Washington, DC: Laboratory clinical and epidemiologic observations. *J Pediatr* 1985; 107:14-20.
21. Fox HP, Hall CE, Cooney MK. The Seattle virus watch. VII. Observation on adenovirus infections. *Am J Epidemiol* 1977; 105:362-86.
22. Hermann JE, Blacklow NR, Perron-Henry DM et al. Incidence of enteric adenoviruses among children in Thailand and significance of these viruses in gastroenteritis. *J Clin Microbiol* 1988; 226:1783-86.
23. Brandt CD, Kim HW, Rodriguez WJ. Adenoviruses and pediatric gastroenteritis. *J Infect Dis* 1985; 151:437-43.
24. Mickan LD, Kok TW. Recognition of adenovirus types in faecal samples by southern hybridization in South Australia. *Epidemiology and Infection* 1994; 55:603-13.
25. Crawler JM, Bishop RF, Barnes GL. Rotavirus gastroenteritis in infants aged 0-6 months in Melbourne, Australia: Implication for vaccination. *J of Pediatrics and Child Health* 1993;29:219-21.
26. Bates PR, Bailey AS, Wood DJ, Morris DJ, Couriel JM. Comparative epidemiology of rotavirus, subgenus F (types 40 and 41) adenovirus and astrovirus gastroenteritis in children. *J Med Virol* 1993; 39:224-8.
27. Geyer A, Crewe-Brown HH, Greeft AS, Fripp PJ, Steele AD, van Schalwyk TV, Clay CG. The microbial aetiology of summer paediatric gastroenteritis of Ga-Rankuwa Hospital in South Africa. *East African Medical Journal* 1993; 70:75-81.
28. Tareck-Khan K, Tzipori SR, Unicomb LE. Enteric adenovirus infection among infants with diarrhoea in rural Bangladesh. *J Clin Microbiol* 1993; 31:484-9.
29. Vesikari T, Maki M, Sarkkinnen HK, Arstila PP, Halonen PE. Rotavirus, adenovirus and non-viral enteropathogens in diarrhoea. *Arc Dis Child* 1981; 56:264-70.
30. Richmond SJ, Wood DJ, Biley AS. Recent respiratory and enteric adenovirus infection in children in the Manchester area. *R Soc Med J* 1988; 81:15-8.
31. Ceyhan M, Yenilay İ, Kanra G, Ciliz G. İshali çocuklarda viral RNA elektroforez ve rotavirusun Ankara'da 0-2 yaş grubundaki çocuklarda gastroenteritlerini etiyolojisinde önemi. *Doğa* 1986; 10:246-51.
32. Türkoğlu S, Petli-Çamurdan A, Akış N, Badur S. İstanbul'da rotavirus çocuk diareleri etiyolojisinin virüs genom RNA'sı elektroforez ile araştırılması. *Mikrobiyol Bülteni* 1993; 27:93-9.
33. Blacklow NR, Greenberg HB. Viral gastroenteritis. *N Engl J Med* 1991; 325:252-64.
34. Uhnoo I, Stenkvist EO, Kreuger A. Clinical features of acute gastroenteritis associated with rotavirus, enteric adenoviruses and bacteria. *Arch Dis Child* 1986; 61:732-8.
35. Hamilton JR. Viral enteritis. *Pediatr Clin N Am* 1988; 35:89-101.

36. de Jong JC, Bijlsma K, Wermerbol AG. Detection, typing and subtyping of enteric adenoviruses 40 and 41 from fecal samples and observation of changing incidences of infections with these types and subtypes. *J Clin Microbiol* 1993; 31:1562-69.
37. Chiba S, Nakato S, Nakamura I et al. Outbreak of infantile gastroenteritis due to type 40 adenovirus. *Lancet* 1983; 2:954-7.
38. Brandt CD, Kim HW, Vargosko AJ 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* 1969; 90:484-500.
39. Hermann JE, Perran-Henry DM, Blacklow NR. Antigen detection with monoclonal antibodies for the diagnosis of adenovirus gastroenteritis. *J Infect Dis* 1987; 155:1167-71.
40. Singh-Naz N, Naz RK. Development and application of monoclonal antibodies for specific detection of human enteric adenoviruses. *J Clin Microbiol* 1986; 23:840-2.
41. August MJ, Warford AL. Evaluation of commercial monoclonal antibody for detection of adenovirus antigen. *J Clin Microbiol* 1987; 25:2233-35.
42. Shinozaki T, Araki K, Ushijima H, Fujii 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* 1987; 156:246.
43. Dahlen P, Hurskainen P, Lövgren T, Hyypia T. Time resolved fluorescence for the identification of viral DNA in clinical specimens. *J Clin Microbiol* 1988; 26:2434-36.
44. 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* 1987; 25:1881-85.
45. Yamashita Y, Hotsubo T, Nakata S, Yamaguchi T. Enteric adenovirus type 41 isolates: cloning, physical maps and diversity in restriction enzyme cleavage pattern. *Microbiology and Immunology* 1992; 36:1291-303.
46. Scott-Tyler TH, Ahluwalia G, Hammond GW. Restriction analysis of the prototype strain of enteric adenovirus type 41 using exonuclease III. *J Viral Methods* 1992; 38:25-37.
47. Peter G, Hall CB, Lepow ML, Phillips CF. Report of the committee on infectious disease. Redbook, 21st ed. American Academy of Pediatrics 1988; 116.