

Akut Gastroenteritli Çocuklarda Adenovirus ve Rotavirus

Adenovirus and Rotavirus in Children with Acute Gastroenteritis

Nurver Akıncı, Tuğba Erener Ercan, Nevin Yalman, Aynur Eren*, Burcu Severge, Gökmen Ercan
Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve *Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Ülkemizde çocukluk çağında, mortalitenin en önemli nedenlerinden biri enfeksiyöz ishallerdir. Rotavirüs ve adenovirüs enfeksiyonlarının Türkiye'deki epidemiyolojisi çok iyi bilinmemektedir. Bu çalışma ile pediatri polikliniğimize başvuran hastalarda, rotavirüs ve adenovirüs gastroenterit insidansını belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Nisan 2004 ve Mart 2005 tarihleri arasında pediatri polikliniğimize ishal yakınması ile başvuran 307 olgunun dışkı örnekleri incelendi. Dışkı örneklerinde, Grup A rotavirüs ve adenovirüs serotip 40-41 varlığı immünokromatografik test ile araştırıldı.

Bulgular: Üç yüz yedi dışkı örneğinin 113'ünde viral antijenler saptandı. Bu 113 örneğin % 14.9'unda adenovirüs, % 13.7'sinde rotavirüs ve % 8.2'sinde hem rotavirüs hem de adenovirüs tespit edildi. Viral gastroenterit olguları en sık ilkbahar başı ve kış döneminde görüldü. Dehidratasyon insidansı rotavirus olgularında anlamlı olarak daha sık izlendi.

Sonuç: Rotavirüs, viral gastroenteritlerde en sık görülen etyolojik ajan olmasına karşın çalışmamızda, adenovirüs gastroenterit sıklığı rotavirus sıklığı ile benzer bulunmuştur. Dışkıda adenovirüs antijenlerinin de araştırılması yararlı olacaktır çünkü enterik adenovirüslerin çocukluk çağı gastroenteritlerin önemli bir nedeni olduğu anlaşılmıştır. (*Çocuk Enf Derg* 2007; 1: 98-101)

Anahtar kelimeler: Akut gastroenterit, adenovirüs, rotavirüs

Summary

Aim: Infectious diarrhea is one of the most important causes of mortality during childhood period in our country. Little is known about the epidemiology of rotavirus and adenovirus infections in Turkey. With this study, we aimed to determine the incidence of rotavirus and enteric adenovirus gastroenteritis in patients admitted to our pediatrics outpatient clinic.

Material and Method: Stool specimens of 307 cases, who admitted to our pediatrics outpatient clinic during April 2004 and March 2005 due to diarrhea, were analyzed. Group A rotavirus and adenovirus serotype 40-41 were investigated in the stool specimens with the immunochromatographic test.

Results: In 113 of the 307 stool specimens, viral antigens were determined. Of these 113 specimens, adenovirus was identified in 14.9 %, rotavirus in 13.7 %, both rotavirus and adenovirus in 8.2 %. Viral gastroenteritis cases were mostly seen during early spring and winter. The incidence of dehydration was significantly more common in rotavirus cases.

Conclusion: Although rotavirus is the most common etiologic agent in viral gastroenteritis, rate of adenoviral gastroenteritis was comparable to that of rotavirus in our study. So, it is advisable to look also for adenovirus antigens since enteric adenoviruses have been recognized as an important cause of gastroenteritis in children. (*J Pediatr Inf* 2007; 1: 98-101)

Key words: Acute gastroenteritis, adenovirus, rotavirus

Yazışma Adresi Correspondence Address

Dr. Tuğba Erener Ercan
Maltepe Üniversitesi Tıp
Fakültesi Hastanesi,
Atatürk Cad. Çam Sok. No:3
Maltepe, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 216 399 97 50
(Dahili 1404/1829)
Gsm.: +90 533 470 77 97
Faks: +90 216 370 97 19
E-posta:
tugbaerener@yahoo.com

Not: Bu çalışma, ESPID
2005'de poster olarak sunul-
muştur.

Giriş

Akut gastroenterit, tüm dünyada çocuklar ve erişkinlerde sık görülen bir hastalık nedenidir. Akut gastroenterit her yaş döneminde ortaya çıkar ancak etyolojik ajanlar ve hastalık şiddeti yaşa göre değişkenlik gösterir. Viral nedenlere bağlı akut gastroenteritler çocukluk çağında çok sık görülür. Rotavirüs ve enterik adenovirüs serotip 40-41 süt çocukluğu ve çocuk-

larda şiddetli akut gastroenteritlerin en sık görülen etkenleridir (1,2).

Ülkemizde, enfeksiyöz ishaller çocukluk çağında ölümlerin en önemli nedenleri arasındadır. Ülkemizdeki rotavirüs ve adenovirüs enfeksiyonlarının epidemiyolojisi çok iyi bilinmemektedir.

Viral gastroenteritlerin klinik bulguları özgül olmadığı için etkeni belirlemede laboratuvar araştırmaları gerekmektedir (3). Rotavirüs aşılmasının geliştirilmiş olduğu bu dönemde, pediatri po-

likliniğimize başvuran hastalarımızda rotavirüs ve enterik adenovirüse bağlı gastroenterit insidansını belirlemeyi amaçladık. Bu amaçla, polikliniğimize başvuran ve akut gastroenterit tanısı almış olan 307 çocuk hastamızın dışkı örneklerinde yaşa, cinsiyete ve aylara göre rotavirüs ve enterik adenovirüs antijenlerini saptama sıklığını retrospektif olarak inceledik.

Gereç ve Yöntem

Akut gastroenterit, günde 3 veya daha fazla sulu dışkılama olarak tanımlandı (4). Nisan 2004 ve Mart 2005 tarihleri arasında Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri polikliniğine başvuran ve akut gastroenterit tanısı alan 307 olgunun dışkı örnekleri mikrobiyoloji laboratuvarımızda incelendi. Çalışmaya sadece viral antijen pozitif saptanan dışkı örnekleri dahil edildi. Bakteriyel patojenlere ve Entamoeba histolytica'ya bağlı gastroenterit olguları çalışma dışı bırakıldı. Dışkı örneklerinde grup A rotavirüs ve adenovirüs serotip 40-41 varlığı immünokromatografik test ile (Rida Quick, r-biopharm) araştırıldı.

Yüzdelerin karşılaştırılması Student T-test kullanılarak yapıldı ve verileri analiz etmede SPSS for Windows Release 10.0 Software (SPSS Inc, 1989-2002 Chicago, IL) programı kullanıldı.

Sonuçlar

Üç yüz yedi dışkı örneğinin 113'ünde viral antijenler tespit edildi. Bu 113 örneğin %14.9'unda (46/113) adenovirüs ve %13.7'sinde (42/113) rotavirüs, %8.2'sinde (25/113) ise hem rotavirüs hem de adenovirüs pozitif saptandı.

Bu 113 viral antijen saptanan olgunun %47.8'si (54/113) kız ve %52.8'si (59/113) erkekti. Cinsiyete göre viral antijen saptama oranları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Akut gastroenterit tanısı alan 307 olgumuzun yaş aralığı 2 ay ile 14 yaş arasında değişmekteydi. Viral antijen saptanan olguların % 54.9'u, 2 yaş altındayken % 79.6'sı 5 yaş altındaydı. Rotavirüs antijeni saptanan 42 olgunun en küçüğü 3 aylıktı ve adenovirüs antijeni saptanan 46 olgunun en küçüğü ise 2 aylıktı. Her iki antijen pozitif saptanan

olguların en küçüğü ise 5 aylıktı. Antijen saptanma oranlarının yaşa göre dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Araştırmamızın kapsadığı 1 yıl boyunca, viral antijen pozitifliği en sık sonbahar ve kış mevsiminde saptanırken rotavirüs saptama oranları yaz mevsiminde oldukça az bulunmuştur. Adenovirüs antijen pozitif ve hem rotavirüs hem de adenovirüs antijeninin her ikisinin pozitif olduğu olguların saptanma oranlarında mevsimsel bir farklılık görülmemiştir. Olguların mevsimlere göre dağılımı Tablo 3'de gösterilmiştir.

İshal yakınmasına ek olarak viral antijen pozitif saptanan olguların %47.8'i ateş, %66.4'ü kusma ve %51.3'ü orta-ağır dehidratasyon ile başvurmuştu.

Aksiller ısının 37.3 °C üzerinde olması ateş olarak kabul edildi. Olguların % 39'unda ishal 5 günden fazla süreyle izlendi. Olguların % 64.6'sında ise sulu dışkılama sayısı günde 5'den fazlaydı.

Klinik semptomlara bakıldığında kusma, rotavirüs antijeni saptanan olgularda daha sık izlendi ancak bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Diğer yandan dehidratasyon insidansı, rotavirüs olgularında adenovirüs olgularına göre anlamlı olarak daha fazla saptandı (p=0.043). Beş günden uzun süren ishal, her 2 antijen pozitif saptanan olgularda daha sık izlendi ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Virüslere göre klinik semptomların dağılımı Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tartışma

Enfeksiyöz diyare nedenleri yaşa, mevsime ve coğrafi bölgeye göre değişiklik göstermektedir (5). Virüsler, enfeksiyöz ishallerin etyolojisinde önemli bir rol oynar. Viral gastroenteritlerin en önemli nedeni rotavirüslerdir, ancak enterik adenovirüslerin de süt çocukları ve çocuklarda viral gastroenteritin önemli bir nedeni olduğu uzun zamandır bilinmektedir (1,6-9). Farklı ülkelerden yapılan çalışmalarda, rotavirüsün viral gastroenterit olgularının %11-71'inden sorumlu olduğu bildirilirken (10-13) bu oran adenovirüs için %6-22.2, adenovirüs ve rotavirüs birlikte pozitif olan olgular için %1.3-6 olarak belirtilmiştir (10,11,14-16). Ülkemizde yapılan çalışmalarda rotavirüs sıklığı %9.8-39.8 saptanırken bu oran adenovirüs için %7.8-10

Tablo 1. Cinsiyete göre antijen pozitiflik oranları

	Kız olgu sayısı (%)	Erkek olgu sayısı (%)	Olguların toplam sayısı
Rotavirus antijen pozitifliği	25 (59.5)	17 (40.5)	42
Adenovirus antijen pozitifliği	16 (34.8)	30 (65.2)	46
Rotavirus ve adenovirus pozitifliği	13 (52)	12 (48)	25

Tablo 2. Antijen saptanma oranlarının yaşa göre dağılımı

	Maksimum yaş	Minimum yaş	< 2 yaş olgular (%)	< 5 yaş olgular (%)
Rotavirus antijen pozitifliği (sayı:42)	9 yaş	3 ay	22 (52.4)	32 (76.2)
Adenovirus antijen pozitifliği (sayı: 46)	10 yaş	2 ay	27 (58.7)	39 (84.8)
Rotavirüs ve adenovirus pozitifliği (sayı: 25)	8 yaş	5 ay	13 (52)	19 (76)

bulunmuştur (17-21). Akut gastroenteritli 5 yaş altı 704 çocukta rotavirüs insidansının araştırıldığı çalışmada Modarres ve ark. (22), ishali çocuklarda rotavirüs oranını %15.3 olarak saptamıştır. Gelişmekte olan ülkelerde yapılan diğer çalışmalarda da rotavirüs prevalansı bu orana benzer şekilde %16 olarak saptanmıştır (23).

Çalışmamızda da viral antijenler, 307 gastroenteritli olgunun %36.8'inde saptanmıştır. Olguların %14.9'unda adenovirüs, %13.7'sinde rotavirüs ve %8.2'inde hem rotavirüs hem de adenovirüs antijenleri saptanmıştır. Rotavirüs pozitif ve rotavirüs-adenovirüs birlikte pozitif olan olgular değerlendirildiğinde rotavirüs için bu oran %21.8'e yükselirken tüm adenovirüs olguları için bu oran %23'e çıkmıştır. Dışkı örneklerinde rotavirüs saptama oranımız literatürle uyumlu bulunmuştur. Çalışmamızda kullanılan Rida Quick, r-biopharm (Ridascreen) adenovirüs/rota yönteminin duyarlılığı yüksek olmakla (% 93.8-100) birlikte, bu yöntem ile adenovirüs-rotavirüs birlikteliğinin yanlış pozitifliği sık görülebilmektedir (3). Olgularımızda, adenovirüs-rotavirüs birlikteliğinin literatüre oranla daha yüksek saptanmasının kullanılan yöntemdeki bu yüksek yanlış pozitiflik oranına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Literatürde; rotavirüs, viral gastroenteritlerin en sık nedeni olarak görülmektedir. Bates ve ark.'ın (24) 5 yıllık süre ile rotavirüs, adenovirüs ve astrovirüs gastroenterit sıklığını araştırdığı çalışmada, virüs saptanan 1426 dışkının %78.3'ünde rotavirüs ve %17.8'inde enterik adenovirüs pozitif saptanmıştır. Sadece Guatemala'dan yapılan bir çalışmada, çocuklarda akut gastroenterit nedeni olarak enterik adenovirüsler (serotip 40-41) rotavirüse göre 3 kat daha fazla oranda görülmüş ve bu durum iklim farklılığına bağlanmıştır (15). Çalışmamızda, dışkı örneklerinde adenovirüs ve rotavirüs saptama oranlarımız istatistiksel olarak farklı bulunmadı. Rotavirüs ve adenovirüs saptama sıklığımızın benzer olması, hatta adenovirüs pozitifliğinin daha yüksek oranda (%14.9 adenovirüs; % 13.7 rotavirüs) görülmesi açıklanamamıştır. Çalışma süresi olan bir

yıllık dönemde bir adenovirüs epidemisinin olmuş olma olasılığının bu durumu açıklayabileceği düşünülmüştür.

Rotavirüs ve adenovirüs enfeksiyonları en sık 2 yaş altı çocuklarda görülür (24-26). Ancak adenovirüs her yaş grubunda hastalık etkeni olabilir (10,11,15,18-20).

Bates ve ark.'ın çalışmasında (24), rotavirüs ve adenovirüs gastroenteritlerinin %50'sinden fazlası 12 ayın altında görülmüştür.

Kyung-Hee ve ark. ise (16) rota ve adenovirüs olgularında yaş dağılımı açısından bir farklılık saptamamıştır.

Çalışmamızda, 113 olgunun yaş aralığı 2 ay ile 14 yaş arasında değişmekteydi ve 113 olgunun 90'ı 5 yaş altında ve bu 90 olgunun 62'si 2 yaş altında idi. İki yaş altında daha yüksek oranda viral gastroenterit olgusu saptamamız literatürle uyumluydu. İki yaş altında adenovirüs ve rotavirüs saptama oranlarımız arasında istatistiksel açıdan bir fark yoktu. Baysallar ve ark.'ın çalışmasında (21), 2 yaş altı çocuklarda adenovirüs antijen pozitifliği rotavirüs pozitifliğine oranla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Çalışmalar, viral gastroenterit sıklığında cinsiyet açısından bir fark olduğunu göstermemiştir. Sadece Cruz ve ark.'ın çalışmasında (15), enterik adenovirüs sıklığı erkeklerde daha fazla saptanmıştır.

Çalışmamızda, adenovirüs antijen pozitifliği erkek hastalarda anlamlı olarak daha sık görülürken (p=0.01) rotavirüs antijen pozitifliği kız hastalarda biraz daha sık izlenmiştir (p=0.042).

Ilıman iklimlerde, rotavirüs gastroenterit olguları sıklıkla kış aylarında görülürken tropik iklimlerde tüm yıl boyunca görülebilir (12,13,15). Rotavirüs gastroenteriti en sık kış aylarında ve ilkbahar başında izlenirken adenovirüs tüm yıl boyunca görülebilir (8,12,13,15,24,27).

Çalışmamızda, rotavirüs gastroenterit olgularımız en sık ilkbahar başında ve kış aylarında görülmüştür. Adenovirüs ve her iki virüs birlikte pozitif olan olgularımız tüm yıl boyunca dağılım göstermiştir. Bu bulgu literatürle uyumludur (10,12,13,15,17,24,27). Viral gastroenteritlerde isha-

Tablo 3. Olguların mevsimlere göre dağılımı

	Rotavirus antijen pozitifliği (%)	Adenovirus antijen pozitifliği (%)	Rotavirüs ve adenovirus pozitifliği (%)	Antijen pozitif olan tüm olgular (%)
İlkbahar	15.2	9.5	3.8	28.5
Yaz	2.9	20.3	5.8	29
Sonbahar	10.6	17	12.8	40.4
Kış	22	16.3	12.8	51.2

Tablo 4. Virüslere göre klinik semptomların dağılımı

	Rotavirus antijen pozitifliği (%)	Adenovirus antijen pozitifliği (%)	Rotavirüs ve adenovirus antijen pozitifliği (%)
Ateş	66.7	65.2	64
Kusma	73.4	60.9	64
Dehidratasyon	61.9	39.1	56
> 5/gün sulu dışkılama	69	60.9	64
> 5 günden uzun süren hastalık	57.1	52.2	72

le ateş, kusma ve dehidratasyon da eşlik edebilir (15,16). Çalışmamızda, rotavirüs pozitif olgularda kusma daha sık görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak dehidratasyon, rotavirüs pozitif olgularda adenovirüs pozitif olgulara göre anlamlı olarak daha sık izlendi ($p=0.043$). Ateş, kusma, günde 5'den fazla sulu dışkılama sıklığı ise adenovirüs olgularında rotavirüs olgularıyla benzerdi. Kotloff ve ark.'ın çalışmasında (27) ise dehidratasyon adenovirüs gastroenteritinde, rotavirüs gastroenteritiyle benzer sıklıkta izlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada ateş ve kusma göz önüne alındığında adenovirüs gastroenteritinin şiddeti rotavirüs gastroenteritine benzer bulunmuştur. Çalışmamızda, her iki antijenin pozitif olduğu olgularda gastroenterit süresi daha uzun saptanmıştır ancak bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Uhnou ve ark. (10) ile Yolken ve ark. (28) çalışmalarında, adenovirüs gastroenteritinin diğer ishallerine göre anlamlı olarak daha uzun sürdüğünü belirtmişlerdir.

Sonuç olarak viral patojenler, çocukluk çağı gastroenteritinde etyolojide en önemli rolü oynar. Klinik bulgular virüse özgü olmadığı için dışkı örneklerinde viral antijen analizi tanı için önemlidir. Enterik adenovirüslerin süt çocukluğu ve çocukluk döneminde önemli bir gastroenterit nedeni olması; rotavirüs dışında adenovirüs antijenlerinin de araştırılmasını gerekli kılmaktadır.

Kaynaklar

1. Kapikian AZ, Chanock RM. Rotavirus. In: Field BN, Knip DM, eds. Virology. New York, Raven Press Ltd, 1990: 1353-404.
2. Beards GM, Desselberger U, Flewett TH. Temporal and geographical distributions of human rotavirus serotypes, 1983 to 1988. J Clin Microbiol 1989; 27: 2827-33.
3. Rabenau H, Knoll B, Allwinn R. Improvement of the specificity of enzyme immunoassays for the detection of rotavirus and adenovirus in fecal specimens. Intervirology 1998; 41: 55-62.
4. Riordan FA, Quigly T. Estimating hospital admissions due to rotavirus gastroenteritis from hospital episode statistics. J Infect 2004; 49: 13-6.
5. Giordano OM, Ferreyra JL, Isa BM. The epidemiology of acute viral gastroenteritis in hospitalized children in Cordoba City, Argentina: an insight of disease burden. Rev Inst Med Trop 2001; 43: 193-7.
6. Curor G, Blacklow NR. Human viral gastroenteritis. Microbiological Reviews 1984; 48: 157-79.
7. Snyder JD, Merson MH. The magnitude of the global problem of acute diarrhoeal disease: a review of active surveillance data. Bull WHO 1982; 60: 605-13.
8. Madeley CR. The emerging role of adenoviruses as inducers of gastroenteritis. Pediatr Infect Dis 1986; 5: 63-74.
9. Saderi H, Roustai MH, Sabahi F, Sadeghizadeh M, Owlia P, De Jong JC. Incidence of enteric adenovirus gastroenteritis in Iranian children. J Clin Virol 2002; 24: 1-5.
10. Uhnou I, Wadell G, Svensson L. Two new serotypes of enteric adenovirus causing infantile diarrhoea. Dev Biol Stand 1983; 53: 311-8.
11. Hoshino T, Hosokawa N, Yanai M. A study of serum mitochondrial enzymes in rotavirus and adenovirus gastroenteritis in pediatric patients. Rinsho Byori 2001; 49: 1157-61.
12. Khaustov VI, Shekoian LA, Korolev MB. Virological and serological characteristics of outbreaks and cases of acute gastroenteritis. Vopr Virusol 1989; 34: 221-5.
13. Cook SM, Glass RI, Le Baron CW et al. Global seasonality of rotavirus infections. Bull WHO 1990; 58: 171-7.
14. Schoenemann W. Significance of adenovirus infections in infancy and early childhood. Monatsschr Kinderheilkd 1988; 136: 680-5.
15. Cruz JR, Caceres P, Cano F. Adenovirus types 40 and 41 and rotavirus associated with diarrhea in children from Guatemala. J Clin Microbiol 1990; 28: 1780-4.
16. Kim Kyung-Hee, Yang Jai-Myung, Joo Se-Ick. Importance of rotavirus and adenovirus types 40-41 in acute gastroenteritis in Korean children. J Clin Microbiol 1990; 28: 2279-84.
17. Kurugöl Z, Geylani S, Karaca Y. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of Izmir, Turkey. Turk J Pediatr 2003; 45: 290-4.
18. Çam H, Gümüş A. Akut gastroenteritli olgularda rotavirus sıklığının değerlendirilmesi. Hipokrat Pediatri Dergisi 2003; 3: 127-30.
19. Aşçı Z, Seyrek A, Kizirgil A. 0-6 yaş grubu çocuk ishallerinde rotavirus sıklığının Elisa ve lateks aglütinasyon yöntemleriyle araştırılması. İnfeksiyon Dergisi 1996; 10: 263-5.
20. Tuncer S, Ceyhan M, Yurdakök K. Akut gastroenteritli çocuklarda adenovirus tip 40 ve tip 41'in önemi. V. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 1995, İstanbul, Bildiri Özet Kitabı, s.102, 1995.
21. Baysallar M, Haznedaroğlu T, Başustaoğlu A. 0-14 yaş arası çocuk akut gastroenterit olgularında rotavirus ve adenovirus sıklığının araştırılması. V. Ulusal İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, 1995, İstanbul, Bildiri Özet Kitabı, s.103, 1995.
22. Modarres S, Oskoi NN. Rotavirus infection in infants and young children with acute gastroenteritis in the Islamic Republic of Iran. Eastern Mediterranean Health Journal 1995; 1: 210-4.
23. Sima Huilan, Lu Lang, Ze-mathan MM et al. Etiology of acute diarrhoea among children in developing countries: a multicenter study in five countries. Bull WHO 1991; 69: 549-55.
24. 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.
25. Kono T, Suzuki H, Imai A et al. A long-term survey of rotavirus infection in Japanese children with acute gastroenteritis. J Infect Dis 1978; 138: 569-76.
26. Steinhoff MC. Rotavirus: the first five years. J Pediatr 1980; 96: 611-22.
27. Kotloff K, Losonsky GA, Morris GJ, Wasserman SS, Singh-Naz N, Levine MM. Enteric adenovirus infection and childhood diarrhea: an epidemiologic study in three clinical settings. Pediatrics 1989; 84: 219-25.
28. Yolken RH, Lawrence F, Leister F, Takiff HE, Strauss SE. Gastroenteritis associated with enteric type adenovirus in hospitalized infants. J Pediatr 1982; 101: 21-6.