

**ENTEROVIRUSINFEKTIOIDEN ESIINTYMINEN  
SUOMALAISILLA LAPSILLA TAUSTAVÄESTÖSSÄ VUOSINA  
1996–2007**

Pauliina Peltonen  
Syventävien opintojen kirjallinen työ  
Tampereen yliopisto  
Lääketieteen laitos  
Virologian osasto  
Lokakuu 2010

---

Tampereen yliopisto  
Lääketieteen laitos  
Virologian osasto

PELTONEN PAULIINA:  
ENTEROVIRUSINFEKTIOIDEN ESIINTYMINEN SUOMALAISILLA LAPSILLA  
TAUSTAVÄESTÖSSÄ VUOSINA 1996–2007

Kirjallinen työ, 54 s.  
Ohjaaja: professori Heikki Hyöty  
Lokakuu 2010

Avainsanat: enterovirus, pikornavirus, epidemiologia, vuodenaikavaihtelu, PCR.

---

Työssä kartoitettiin enterovirusinfektioiden esiintymistä suomalaisten lasten keskuudessa vuosina 1996–2007. Aineistona käytettiin DIPP-projektissa (Type 1 Diabetes Prediction and Prevention project) syntynyttä tietoa enterovirusinfektioiden esiintymisestä Tampereen, Turun ja Oulun seudulla asuvilta lapsilta. DIPP-tutkimuksessa seurataan lapsia syntymästä lähtien. Enterovirusinfektiot diagnosoitiin osoittamalla viruksen genomi seurannan aikana otetuista ulostenäytteistä PCR-menetelmällä. Näin todettujen infektioiden esiintymistä tutkittiin lasten ensimmäisten ikävuosien aikana. Infektioita esiintyi eniten syksy- ja talvikuukausien aikana, kuten aiemmissakin enterovirusten epidemiologiaa koskevissa tutkimuksissa on todettu. Maantieteellisellä sijainnilla tai sukupuolella ei havaittu olevan vaikutusta infektioiden esiintymiseen. Infektiot olivat suhteellisen harvinaisia aivan pienillä vauvoilla ja alkoivat yleistyä noin 4 kuukauden iässä. Sen jälkeen infektiot lisääntyivät tasaisesti toiselle ikävuodelle asti. Tutkimuksen avulla saatiin uutta tietoa enterovirusinfektioiden esiintymisessä taustaväestöön kuuluvilla lapsilla. Tutkimus osoittaa, että enterovirusinfektiot ovat Suomessa yleisiä jo aivan pienillä lapsilla.

# SISÄLLYS

1	JOHDANTO .....	4
1.1	Enterovirusten luokittelu ja rakenne .....	4
1.2	Enterovirusinfektion patogeneesi ja epidemiologia .....	4
1.3	Enterovirusten aiheuttamat taudit .....	6
1.4	Polymeraasiketjureaktion käyttö enterovirusinfektioiden toteamisessa .....	7
1.5	Enterovirukset ja tyypin 1 diabetes .....	8
1.6	Voiko enterovirusinfektioita ehkäistä? .....	9
2	TAVOITTEET .....	9
3	TUTKIMUKSEN MENETELMÄT SEKÄ AINEISTO .....	10
3.1	Tutkimusaineisto .....	10
3.2	Tutkimusaineiston käsittely ja analyysi .....	10
4	TULOKSET .....	12
4.1	Infektioiden esiintyminen vuodenajoittain .....	12
4.2	Infektioiden esiintyminen eri ikäryhmissä sekä muissa alaryhmissä .....	34
5	POHDINTA .....	49
6	KIITOKSET .....	52
7	LÄHTEET .....	53

# 1 JOHDANTO

## 1.1 Enterovirusten luokittelu ja rakenne

Enterovirukset ovat pieniä RNA-virusia, jotka luetaan pikornavirusten heimoon (*pico* = pieni, *RNA* = ribonukleiinihappo). Enterovirusiin kuuluvat poliovirukset, coxsackie A ja B -virukset, ECHO-virukset sekä myöhemmin löydetyt enterovirukset, jotka on numeroitu löytämisjärjestyksessä.

Kaikilla pikornaviruksilla on samankaltainen rakenne: ne ovat vaipattomia, ikosahedraalisia virusia, jotka koostuvat yksijuosteisesta RNA:sta. Niiden halkaisija on noin 27 nm ja niiden genomi koostuu n. 7 500 emäksestä ja 10–12 geenistä (Moore & Morens 1984).

Myös rhinovirukset luokitellaan nykyään enterovirusiksi, vaikka ne eivät lisäänykään suolistossa (kr. *énteron* = suoli). Tässä tutkielmassa enterovirukset kuitenkin todettiin menetelmällä, jotka eivät havaitse lainkaan rhinovirusia.

## 1.2 Enterovirusinfektion patogeneesi ja epidemiologia

Tavallisimmin virukset leviävät henkilöltä toiselle joko hengitystie-eritteiden tai ulosteiden mukana. Eri enterovirusten inkubaatioajat vaihtelevat 12 tunnista 35 vuorokauteen. Viruksen replikaatio tapahtuu infektoituneen solun sytoplasmassa, jossa infektio inhiboi isäntäsolun makromolekyylisynteesiä ja ohjaa isäntäsolun tuotantokoneiston tuottamaan viruksen proteiineja. Replikaatiosykli kestää soluviljelmässä n. 6 tuntia tuottaen kerrallaan uusia virusia  $10^5$  kappaletta kutakin infektoitunutta solua kohden. Viruksen ensivaiheen lisääntyminen tapahtuu limakalvon alaisessa imukudoksessa, kuten nielu- ja kitarisoissa sekä suoliston immuunijärjestelmässä (mm. Payerin levyissä). Primaarisessa viremiassa virusta erittyy pieniä määriä vereen, jolloin saattaa ilmaantua oireita infektiosta, mm. kuumetta tai pahoinvointia (Pallansch & Roos 2001). Tämän jälkeen osalla potilaista

kehitty sekundaariviremia, jolloin virukset leviävät laajemmalle elimistöön aiheuttaen sekä humoraalisen että soluvälitteisen immuunivasteen. Molemmilla immuunivasteen muodoilla on oma merkityksensä immuunipuolustuksessa enterovirusia vastaan, joskin soluvälitteisen immunitetin merkitys on huomattavasti tunnettu. Humoraalisen immunitetin välittäjänä ovat IgG-, IgM- sekä IgA-vasta-aineet, jotka estävät viruksen hematogeenisen leviämisen kohde-eliimiin sekä rajaavat infektiota paikalliseksi. (Zeichhardt & Grunert 2000.)

Enterovirukset kestävät suhteellisen hyvin lämpöä ja erityisesti hapanta ympäristöä. Ne selviävät tunnin ajan jopa +50 C<sup>o</sup>:ssa sekä yhdestä kolmeen tuntiin happamissa olosuhteissa, joissa pH on 3–5. Ne ovat myös vastustuskykyisiä monille laboratorion desinfektioaineille, esim. 70 % alkoholille. Formaldehydi (0,3 %) sekä HCl sitä vastoin inaktivoivat virukset suhteellisen tehokkaasti. Enterovirukset inaktivoituvat myös kuivuessaan sekä auringon valolle altistuessaan. Huoneenlämmössä virukset säilyvät useita päiviä infektiivisinä. (Moore & Morens 1984.)

Lauhkean ilmaston maissa enterovirukset ovat tunnusomaisesti kesäajan viruksia. Trooppisilla ja semitrooppisilla (semitropical) alueilla kierto on yleensä vuoden ympäri tai keskittyy vain sadekauteen. Leudommilla alueilla (temperate areas) viruksia on eniten kesällä ja syksyllä ja epidemiat voivat jatkua talveen, kunnes ne yleensä vaimenevat kevättalven aikana. Suomessa 67–80 % enterovirusinfektioista esiintyy neljän syyskuukauden aikana (elo-, syys-, loka- ja marraskuu) (Korpela 2008). Enterovirusia on eniten kaupungissa asuvilla alhaisempaan sosioekonomiseen luokkaan kuuluvilla henkilöillä. (Moore & Morens 1984.)

Enterovirusinfektioiden esiintyvyys vaihtelee iän mukaan. Suomalaisen aineiston perusteella 48–53 % kaikista enterovirusinfektioista esiintyi 0–4-vuotiailla (Korpela 2008). Eri ikäryhmillä on erilaiset todennäköisyydet saada infektio, ja myös infektion vakavuus on riippuvainen iästä. Tietyillä enterovirusilla vakavampia infektioita esiintyy vanhemmissa ikäryhmissä, kun taas toiset enterovirukset, erityisesti coxsackie B-virukset, aiheuttavat vakavia infektioita tyypillisesti vastasyntyneillä ja hyvin pienillä lapsilla. Yleisesti vakavalle infektiolle altistavat myös aliravitsemus, kortikosteroidihoito, hypoksia, fyysinen rasitus, vilustuminen, sädehoito, raskaus sekä nielurisaleikkaus (Moore & Morens 1984). Tähän mennessä tehdyt tutkimukset ovat kohdistuneet potilaisiin, jotka ovat hakeutuneet hoitoon

infektio-oireiden vuoksi, ja käytettävissä ei ole tietoja enterovirusten esiintymisestä oireettomassa taustaväestössä. Koska 90 % enterovirusinfektioista on vähäoireisia tai oireettomia, taustaväestön tutkiminen antaa paljon paremman kuvan enterovirusten esiintymisestä väestössä.

Myös sukupuolella on todettu olevan vaikutusta infektiotiteuteen. Enterovirusinfektioita on tutkimusten mukaan enemmän miespuolisilla henkilöillä kuin naisilla ja tytöillä. Suomen enterovirusinfektioista 59–61 % on todettu miespuolisilta (Korpela 2008). Ilmiötä voivat selittää 1) viruksen pidempi eritysaika miehillä 2) korkeammat virusmäärät miespuolisten infektoituneiden ulosteissa 3) tiheämmät altistumiskerrat esim. leikkiympäristöjen vuoksi (Gelfand, Holguin, Marchetti, Feorino 1963). Hiirikokeissa on myös löydetty coxsackie B-virusta tutkimalla, että eri sukupuolten edustajilla on eroja soluvälitteisessä immuniteetissä. Naaraspuolisten hiirten huomattiin muodostavan koiraita aikaisemmin vasta-ainetta, joka saattaa rajoittaa paremmin viruksen leviämistä elimistössä sekä vähentää sitä kautta viruksella infektoituneiden solujen määrää. (Huber & Pfaeffle 1994.)

Norjalaiset tutkijat (Witsø, Cinek, Aldrin, Grinde, Rasmussen, Wetlesen, Rønningen 2010) löysivät yhteyden lapsen rintaruokinnan ja alentuneen enterovirusinfektioriskin välille: lapsen tiheä rintaruokinta 11 ensimmäisen elinkuukauden aikana näytti tutkimuksen mukaan pienentävän infektoitumisriskiä. Samassa tutkimuksessa he havaitsivat infektioriskin kasvavan, mikäli lapsella olisi sisaruksia. Myös sisarusten päivähoitossa käynti näytti lisäävän riskiä saada enterovirusinfektio. Myös Tampereen yliopistossa tehdyssä tutkimuksessa (Sadeharju, Knip, Savilahti, Tauriainen, Koskela, Åkerblom, Hyöty, suomalainen TRIGR-tutkimusryhmä 2007) on todettu imettävien äitien rintamaidon vasta-aineiden suojaavan lasta enterovirusinfektiolta.

### **1.3 Enterovirusten aiheuttamat taudit**

Enterovirukset eivät juuri aiheuta oireita GI-kanavassa, vaikka se onkin niiden pääasiallinen lisääntymispaikka infektion aikana (tästä myös juontaa nimi 'enterovirus'). Enterovirusten aiheuttamat infektiot ovat harvoin vakavia, ja suurin osa enterovirusinfektioista onkin tavallisen flunssan tyyppisiä. Myös oireettomia infektoita

esiintyy. Kuitenkin vakavampiakin ilmentymiä on – niistä tunnetuimpana polio. Enterovirukset ovat myös tavallisia lasten ja aikuisten virusmeningiitin aiheuttajia (Kupila, Vuorinen, Vainionpää, Hukkanen, Marttila, Kotilainen 2006, Michos, Syriopoulou, Hadjichristodoulou, Daikos, Lagona, Douridas, Mostrou, Theodoridou 2007). Virusten on myös todettu aiheuttavan sydänlihastulehduksia.

Taulukko 1:  
Yhteenveto eri enterovirusiin liitetystä kliinisistä oireista  
(mukailtu Witsø, Cinek, Aldrin, Grinde, Rasmussen, Wetlesen, Rønningen 2009).

Tauti	PV	CAV	CBV	E	EV
Halvaus	+	+	+	+	-
Meningiitti, enkefaliitti	+	+	+	+	+
Myokardiitti	+	+	+	+	-
Neonataalitaudit	-	-	+	+	-
Pleurodynia	-	-	+	-	-
Herpangina	-	+	-	-	?
Ihottuma	-	+	+	+	+
Hemorraginen konjunktiviitti	-	+	-	-	?
Hengitystieinfektiot	+	+	+	+	+
Epäselvä kuumeilu	+	+	+	+	+
Tyypin 1 diabetes/pankreatiitti	-	+	+	+	-
Immunosuppressoitujen potilaiden taudit	+	+	-	+	?

PV = poliovirus, CAV = coxsackie A -virus, CBV = coxsackie B -virus, E = echovirus, EV = muu enterovirus.

#### 1.4 Polymeraasiketjureaktion käyttö enterovirusinfektioiden toteamisessa

Polymeraasiketjureaktiota (PCR) hyödyntämällä kliinisistä näytteistä voidaan todeta hyvin pieniäkin määriä virusgenomia, eikä viruksen viljelyyn kulu aikaa. Enterovirusgenomin toteamiseen käytetään RT-PCR-tekniikkaa (reverse transcription-polymerase chain reaction). Viruksen RNA-juosteet käännetään ensin DNA:ksi ja sen jälkeen valitaan eri viruskantojen väliltä mahdollisimman konservoitunut alue, josta määritetään sopivat vastakkaista emäsjärjestystä edustavat noin 20–30 emäksen alukkeet. Alukkeilla monistetaan tyypillisesti noin 100–200 emästä käsittävä genomin osa. Monistetun tuotteen varmistukseen käytetään usein koetinta, joka on myös noin 20 emäksen pituinen

nukleiinihappoketju, jonka komplementaarinen vastine löytyy monistetun tuotteen alueelta. Enteroviruksilla yksi alukepari viruksen genomien konservoidulta alueelta (5'NCR -alue) pystyy monistamaan käytännössä kaikki tunnetut enterovirustyyppit. Lisäksi sen monistaman tuotteen alueelle voidaan suunnitella koetin, joka tunnistaa kattavasti kaikki virusperheen jäsenet (Siitonen, Vuopio-Varkila, Salminen, von Bonsdorff 2002). Monistunut PCR-tuote voidaan tunnistaa joko geelielektroforeesia apuna käyttäen tai sille spesifien koettimen sitoutumisen avulla koettiin liitetyn leiman perusteella (esim. fluoresenssi-leima).

PCR-tekniikan kehitys on merkittävästi helpottanut ja nopeuttanut enterovirusten toteamista potilasnäytteistä. Testaukseen tarvittavia näytteitä voi ottaa joko nenästä, selkäydinnesteestä tai ulosteesta. Enterovirusinfektion akuutissa vaiheessa virusta erittyy jonkin aikaa pieniä määriä verenkiertoon, josta se myös voidaan todeta. Ulostenäytteistä viruksen löytäminen on kuitenkin helpompaa, sillä enterovirukset lisääntyvät suolistossa ja viruksia erittyy ulosteisiin jopa muutamia viikkoja akuutin infektion jälkeen. Ulostenäytteen analyysi PCR-menetelmällä onkin yksi sensitiivisimmistä menetelmistä enterovirusinfektion toteamiseksi (Stanway & Hyypiä 1994). Ulosteesta otetun näytteen etu on myös näytteenoton helppous aivan pienimmiltäkin lapsilta. Ulostenäytteen otto ei vaadi ylimääräistä pistämistä tai muuta lapsesta epämiellyttävältä tuntuvaa toimenpidettä.

## **1.5 Enterovirukset ja tyypin 1 diabetes**

Tyypin 1 diabetes puhkeaa yleensä syksyisin, jolloin enteroviruksia on liikkeellä eniten. Diabeetikoiden verestä on myös mitattu enemmän vasta-aineita enteroviruksille kuin verrokeilta. Myös viruksen genomia on todettu diabeetikoiden veressä noin 30 %:lla tapauksista mutta vain alle 5 %:lla verrokeista (Hyöty & Taylor 2002, Tauriainen, Salminen, Hyöty 2003, Tauriainen, Oikarinen S, Oikarinen M, Hyöty 2010). Diabeteksen ja enterovirusinfektion yhteyteen viittaavat myös prospektiiviset tutkimukset, joissa on havaittu beetasoluvaurion käynnistymistä heijastavien autovasta-aineiden ilmaantuvan lapsen verenkiertoon 6 kuukauden sisällä enterovirusinfektiosta (Tauriainen ym. 2003). Näiden havaintojen perusteella on ehdotettu, että tyypin 1 diabetekseen johtava prosessi alkaa, kun lapsen saama enterovirus hakeutuu haiman beetasoluihin ja vaurioittaa niitä.



Elimistön puolustusjärjestelmäkin harhautuu hyökkäämään beetasoluja vastaan ja saattaa pahimmassa tapauksessa jatkaa niiden tuhoamista diabeteksen puhkeamiseen asti. Prosessia voi myöhemmin kiihdyttää mm. epäsuotuisa ravinto tai toinen enterovirusinfektio. Tauti puhkeaa, kun beetasoluja on tuhoutunut tarpeeksi ja insuliinintuotanto heikentynyt. Tällä hetkellä ajatellaan enterovirusten selittävän 30 % – 50 % diabetestapauksista (Hyöty 2002), mutta syyseuraussuhdetta ei ole aukottomasti varmistettu.

### **1.6 Voiko enterovirusinfektioita ehkäistä?**

Toistaiseksi enterovirusia vastaan on kehitelty vain poliovirusiin tehoavia rokotteita. Tulevaisuudessa saattaa kuitenkin osoittautua kannattavaksi kehittää rokote muitakin enterovirusia vastaan. Tällä hetkellä ei kuitenkaan ole vielä tutkimusnäyttöä tällaisen rokotteen toimivuudesta ihmisillä.

## **2 TAVOITTEET**

Suomessa tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuus väestössä on nelinkertaistunut viimeisen viidenkymmenen vuoden aikana, ja se onkin jo korkein maailmassa. Syynä tähän nousuun ovat toistaiseksi tunnistamattomat ympäristötekijät. Tämän tutkimuksen tarkoitus oli selvittää enterovirusten aiheuttamien infektioiden esiintymistä pikkulapsilla Suomessa. Enterovirukset ovat yleisiä viruksia lapsilla, ja niiden on todettua hakeutuvan haiman insuliinia tuottaviin soluihin. Lisäksi niiden diabetesriskiä lisäävä vaikutus on todettu monissa epidemiologisissa tutkimuksissa.

Tutkimuksessa saatuja tietoja voidaan hyödyntää jatkossa tutkittaessa virusinfektioiden esiintyvyyden ja ykköstyypin diabeteksen välistä yhteyttä. Lopullisena tavoitteena on pyrkiä kehittämään uusia keinoja ykköstyypin diabeteksen ehkäisyyn ja hoitoon.

## **3 TUTKIMUKSEN MENETELMÄT JA AINEISTO**

### **3.1 Tutkimuksen aineisto**

Vuonna 1994 on käynnistynyt Tampereen, Turun ja Oulun yliopistosairaaloissa DIPP-tutkimus (Type 1 Diabetes Prediction and Prevention project), jonka tarkoituksena on seurata ja tutkia 1-tyyppin diabeteksen puhkeamiselle altistavia tekijöitä. Kyseisten sairaaloiden vastasyntyneistä on seulottu ja seulotaan edelleen lapset, joilla on diabetekselle altistavia HLA-geenejä. Nämä perheet kutsutaan mukaan tutkimukseen, ja lapsia seurataan syntymästä lähtien. Lapsilta kerätään veri- ja ulostenäytteitä säännöllisin aikaväleihin tutkimuksen aikana, ja näytteistä etsitään merkkejä mahdollisista enterovirusinfektioista RT-PCR-menetelmällä. Saadut tiedot tallennetaan DIPP-tietokantaan, jossa ne on ryhmitelty yhden tapauslapsen sekä muutaman verrokin sisältäviksi ryhmiksi. Myös osa otetuista näytteistä talletetaan myöhempiä lisätutkimuksia varten. DIPP-tutkimusta varten kerätyt tiedot vuosilta 1996–2007 ovat muodostaneet aineiston tälle tutkimukselle. Yhteensä tutkimusaineistoon kuului 245 lasta, joista oli käytettävissä 2 790 seurannan aikana otettua ulostenäytettä. Poikia oli 116 ja tyttöjä 129.

### **3.2 Tutkimusaineiston käsittely ja analyysi**

Tutkimuksessa analysoitiin enteroviruksen RNA:n esiintymistä DIPP-lasten ulostenäytteissä. Enterovirus-RNA oli analysoitu ulostenäytteistä RT-PCR menetelmällä Tampereen yliopiston virologian laboratoriossa ja tulokset oli tallennettu MS-Access pohjaiseen DIPP-tietokantaan. Enteroviruksen RNA:n esiintymistä ulosteessa pidettiin enterovirusinfektion merkinä. Tutkimuksessa siirrettiin tiedot DIPP-tietokannasta Excel-tietokantaan, jota muokattiin niin, että virusinfektioiden esiintymistä oli mahdollista tarkastella aikajanalla jokaiselta lapselta erikseen. Välivaiheessa tarvittiin myös SPSS-ohjelmistoa aikajanan muodostamiseksi sekä tietojen analysoimiseksi.

Tarkastelun kohteena olivat niin enterovirusinfektioiden esiintyvyys yleisesti kaikilla tutkimushenkilöillä kuin tarkemmin eri alaryhmien sisällä. Alaryhmiä olivat tyttö- ja poikalapset, Oulussa, Turussa ja Tampereella tutkimukseen osallistuneet lapset, diabetekseen liittyvien autovasta-aineiden suhteen positiiviseksi muuttuneet lapset sekä autovasta-ainenegatiiviset lapset. Näiden eri alaryhmien sisällä enterovirusinfektioiden esiintyvyyttä vertailtiin keskenään. Autovasta-aineiden suhteen positiivisiksi muuttuneet lapset sisälsivät yhteensä 66 lasta, joille seurannan aikana oli ilmaantunut kaksi tai useampia diabetekseen liittyviä autovasta-aineita (ICA, GADA65, IAA tai IA-2A). Tuloksia tarkasteltiin paitsi kalenteriajan myös lapsen iän funktiona. Tutkimuksen tavoitteena oli saada yleinen käsitys enterovirusten esiintyvyydestä tässä nuorten lasten ikäryhmässä. Eri alaryhmiä ei pyritty vertaamaan keskenään tilastollisesti, vaan tutkimuksen oli tarkoitus olla aineistoa kuvaava.

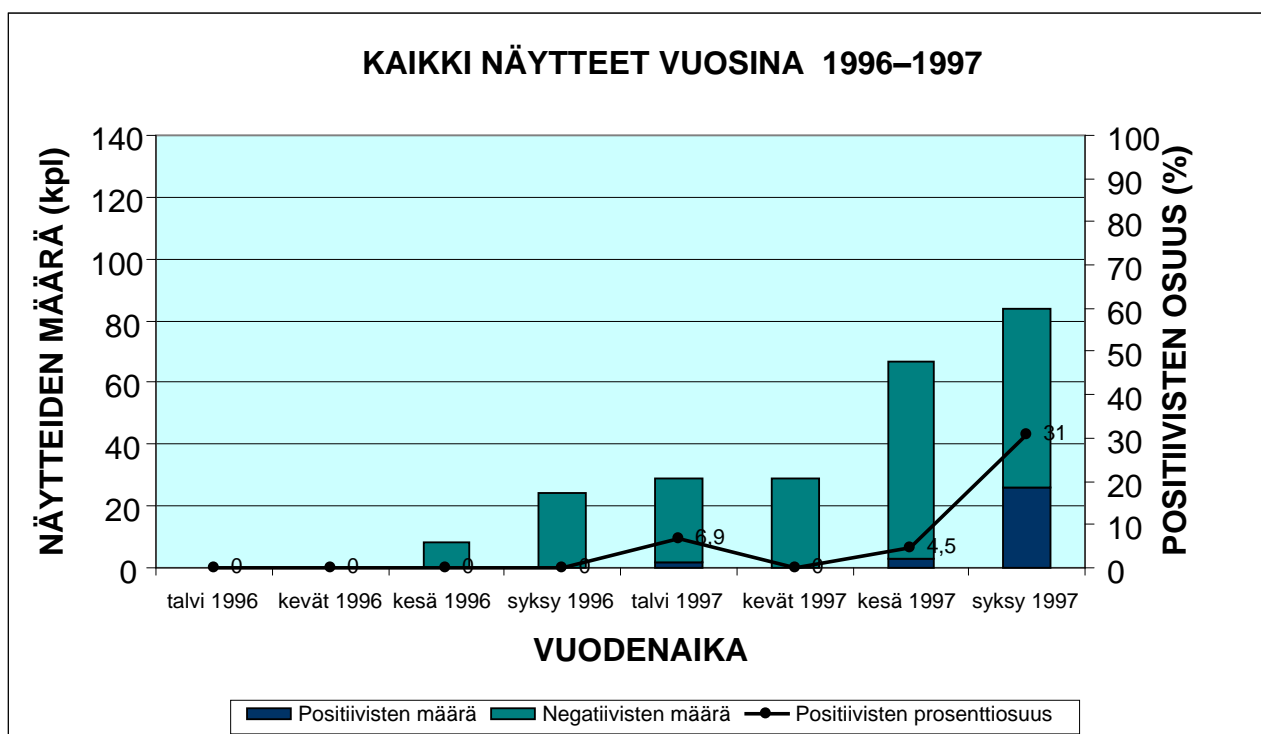
## 4 TULOKSET

### 4.1 Enterovirusinfektioiden esiintyvyys eri vuodenaikoina

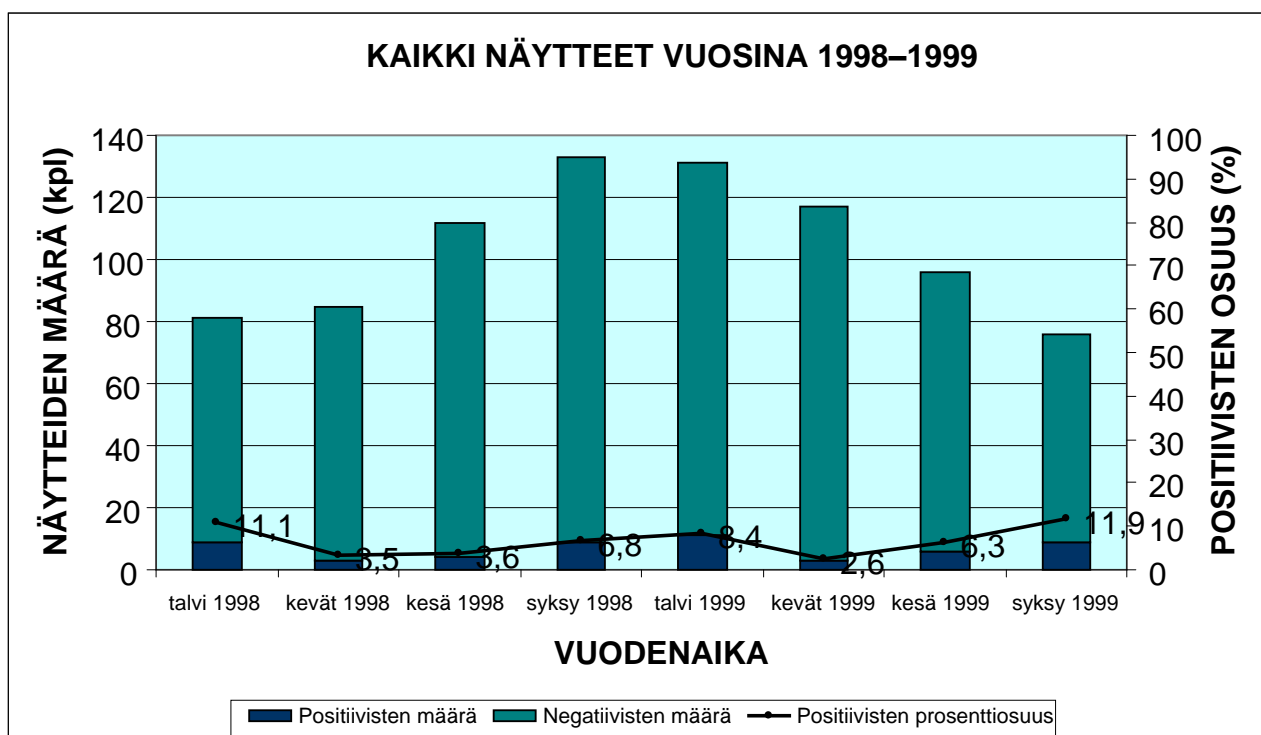
Tuloksista nähdään infektioiden painottuminen syksy- ja talviaikaan. Infektioiden esiintymiskäyrän piikit ajoittuvat ajalle syys–helmikuu. Kevät- ja kesäkuukausina, maaliskuussa infektioiden esiintyvyydessä on vastaavasti nähtävissä toistuvasti notkahduksia. Viruksen esiintyminen oli yleisintä syksyisin vuosina 1997, 2001 ja 2005, jolloin peräti yli 20 % otetuista ulostenäytteistä sisälsi enteroviruksen RNA:ta.

Sukupuolien välillä ei havaittu selvää eroa infektiomäärissä, joskin työillä on nähtävissä hieman enemmän infektioita. Tapaus- ja verrokkilasten infektiomäärät olivat samaa luokkaa. Eri kaupungeissa epidemiat painoutuivat osin eri vuosille, kuitenkin aina pääasiassa syksyyn ja talveen. Kaupungit osallistuivat kuitenkin tutkimukseen hieman toisistaan poiketen. Turkulaislasten näytteitä saatiin analysoitaviksi jo vuosina 1996–1997, kun taas Tampere ja Oulu tulivat tutkimukseen mukaan vasta vuonna 1998. Vastaavasti Tampereelta ja Ouusta saatiin näytteitä vielä vuosina 2006–2007, jolloin Turku ei ollut enää tutkimuksessa mukana.

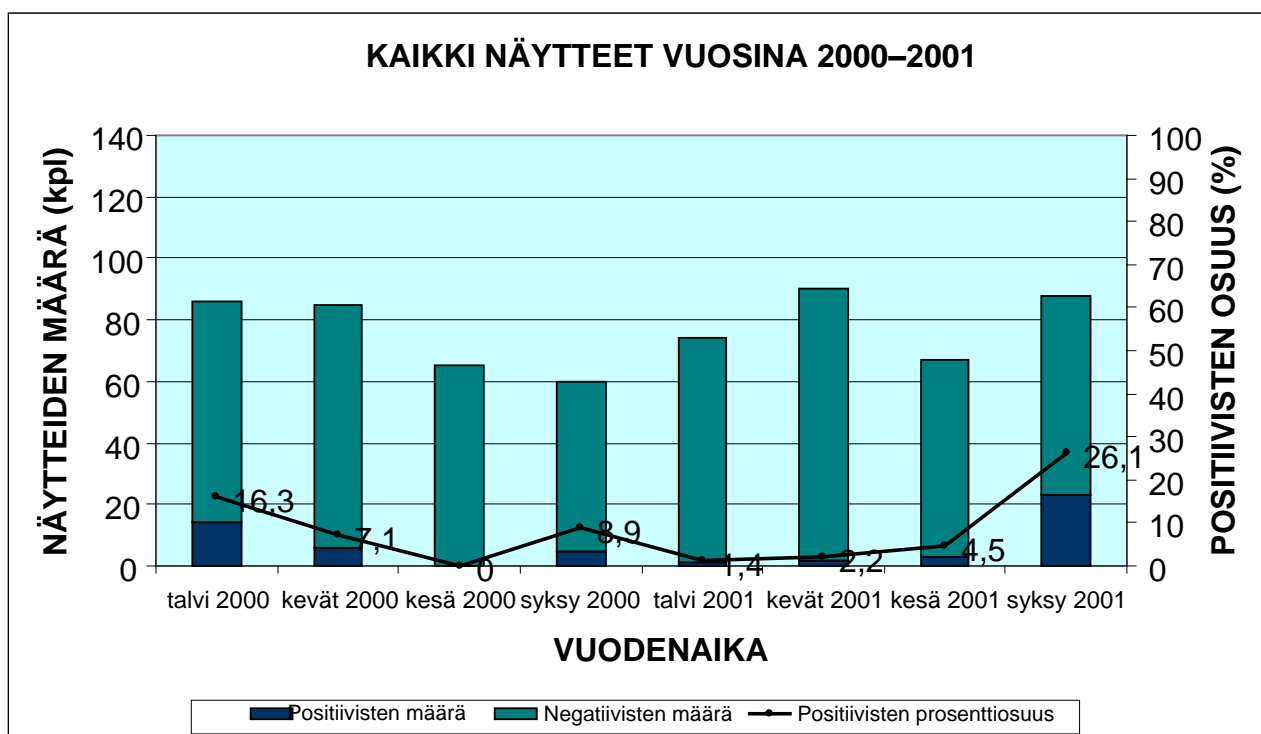
Tulokset näistä analyyseistä on esitetty kuvissa 1–48.



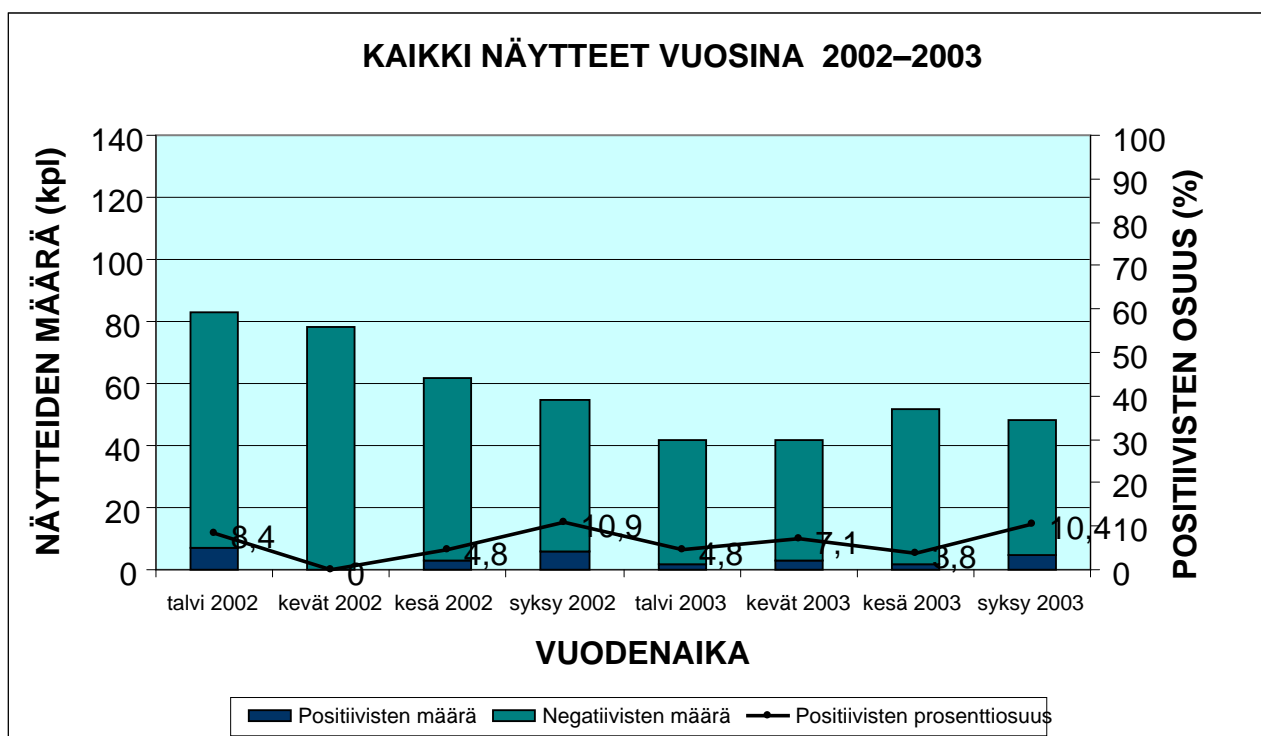
Kuva 1: Enterovirusen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä vuosina 1996–1997. Kevätkuukaudet: maaliskuu-, huhtikuu- ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu-, tammikuu- ja helmikuu.



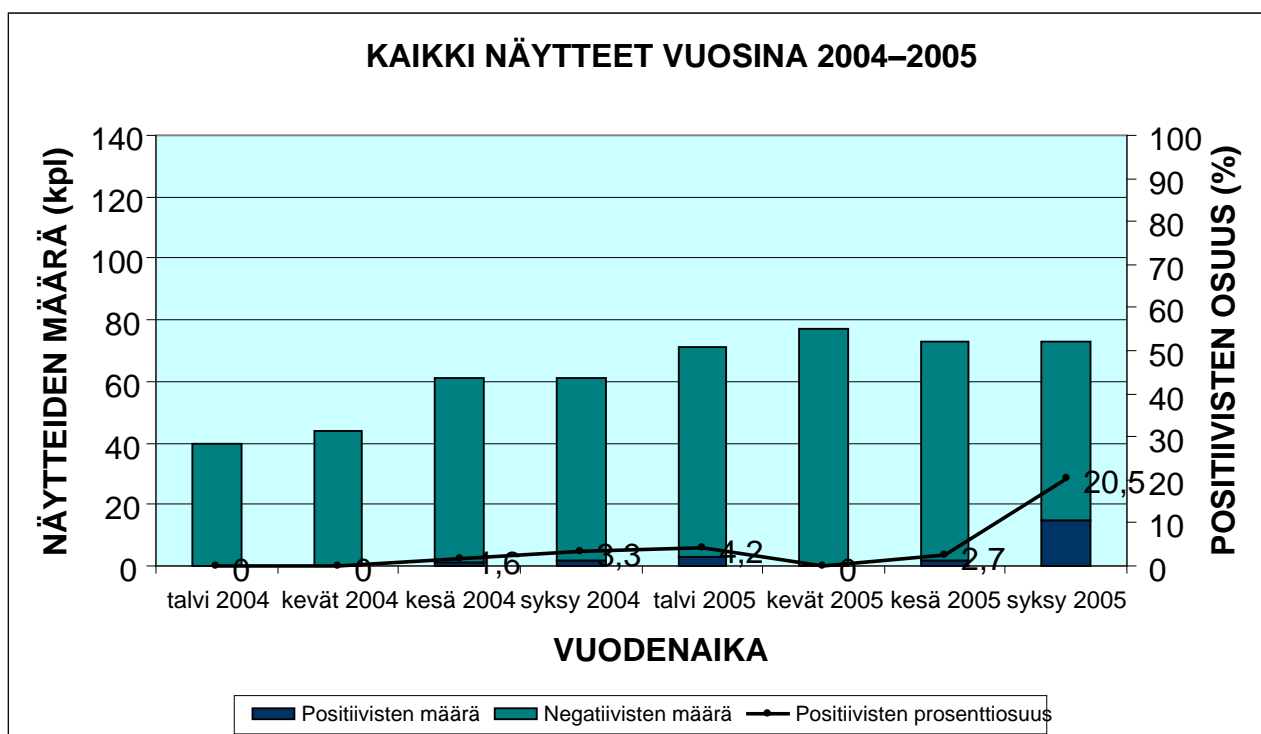
Kuva 2: Enterovirusen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä vuosina 1998–1999. Kevätkuukaudet: maaliskuu-, huhtikuu- ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu-, tammikuu- ja helmikuu.



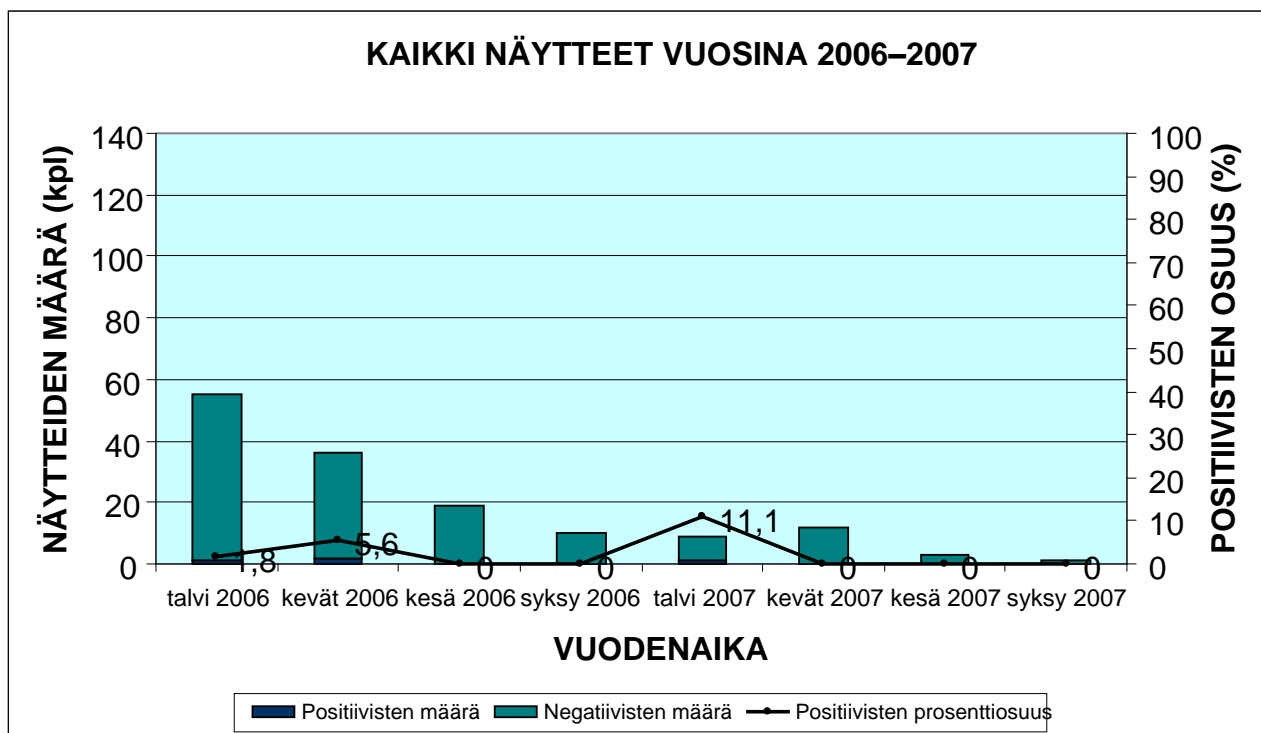
Kuva 3: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä vuosina 2000–2001. Kevätkuukaudet: maaliskuu, huhtikuu ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikuukaudet: joulukuu, tammikuu ja helmikuu.



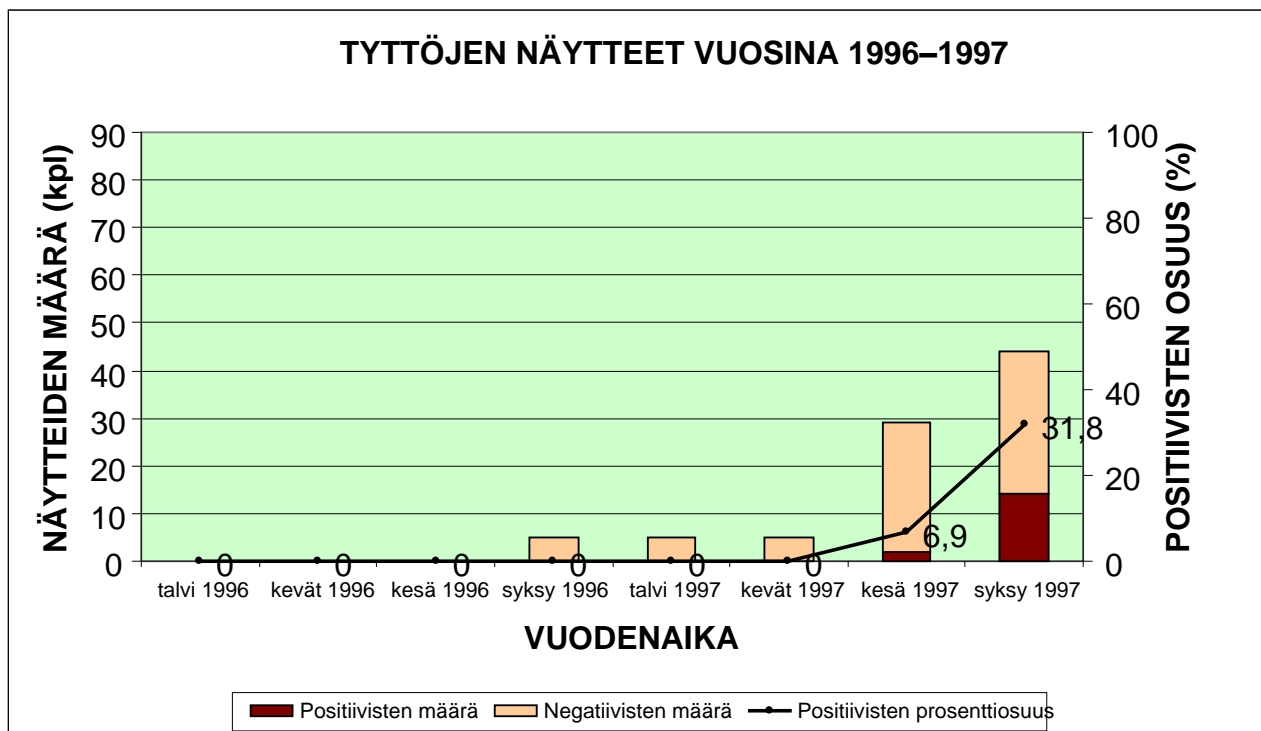
Kuva 4: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä vuosina 2002–2003. Kevätkuukaudet: maaliskuu, huhtikuu ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikuukaudet: joulukuu, tammikuu ja helmikuu.



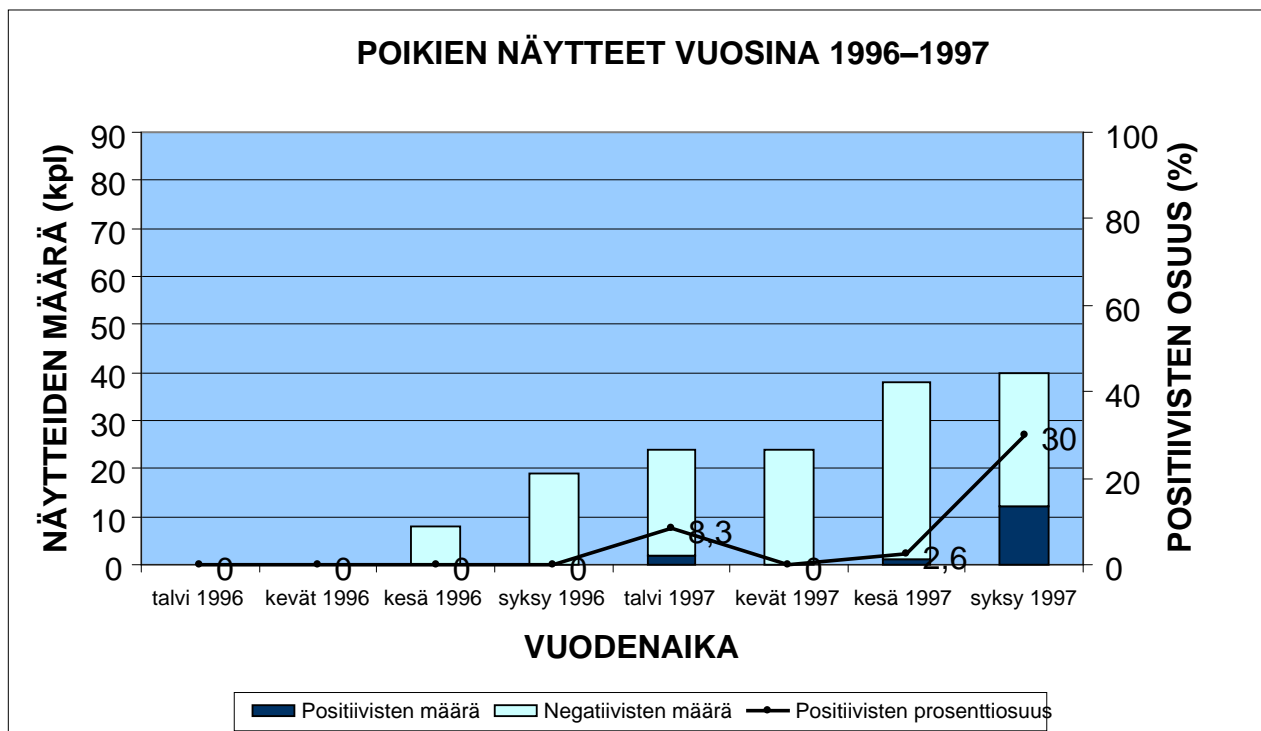
Kuva 5: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPD-lasten ulostenäytteissä vuosina 2004–2005. Kevätkuukaudet: maaliskuu, huhtikuu ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu, tammikuu ja helmikuu.



Kuva 6: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPD-lasten ulostenäytteissä vuosina 2006–2007. Kevätkuukaudet: maaliskuu, huhtikuu ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu, tammikuu ja helmikuu.

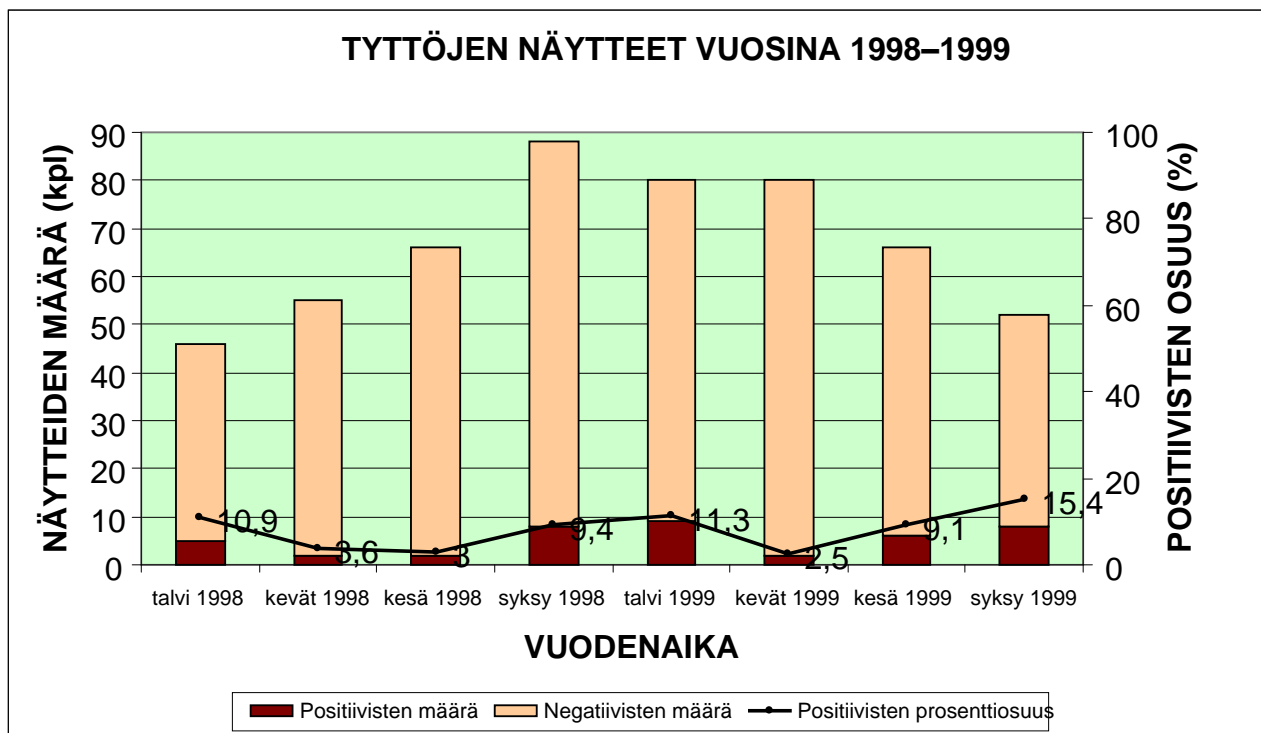


Kuva 7: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tytöillä vuosina 1996–1997. Kevätkuukaudet: maaliskuu-, huhtikuu- ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu-, tammi- ja helmikuu.

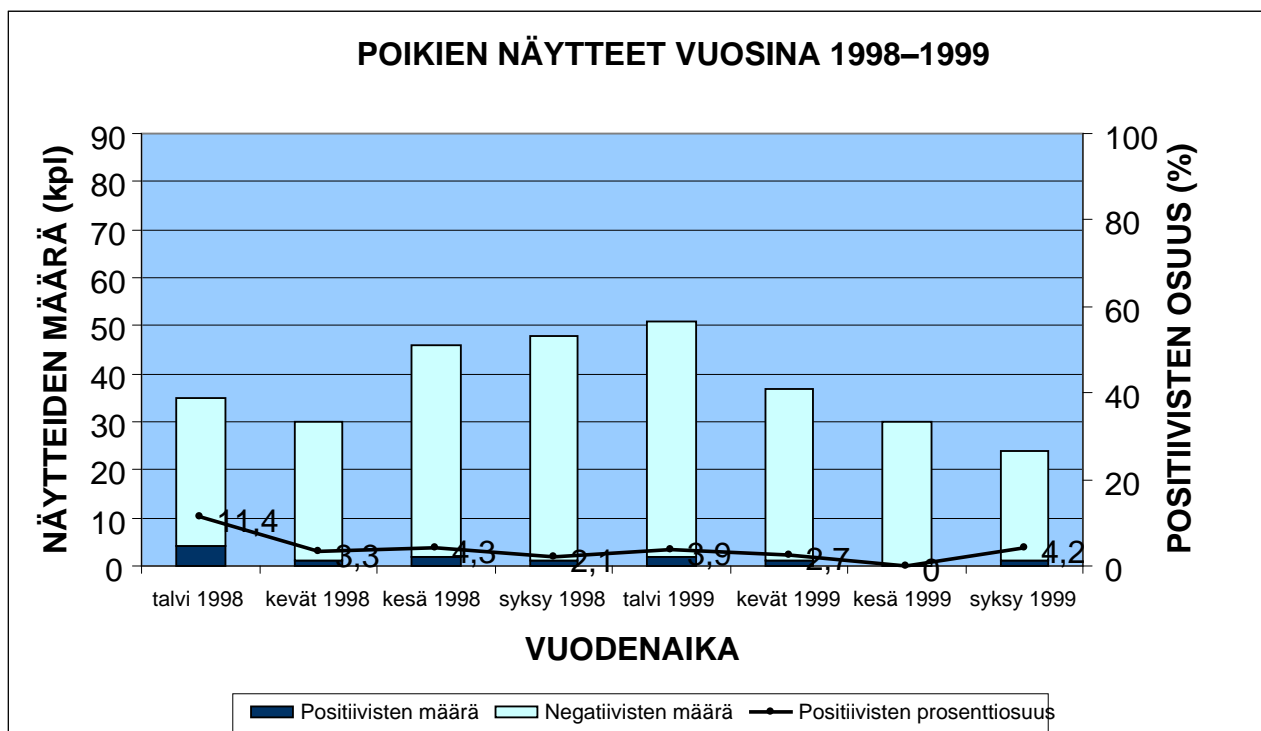


Kuva 8: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä pojilla vuosina 1996–1997. Kevätkuukaudet: maaliskuu-, huhtikuu- ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu-, tammi- ja helmikuu.

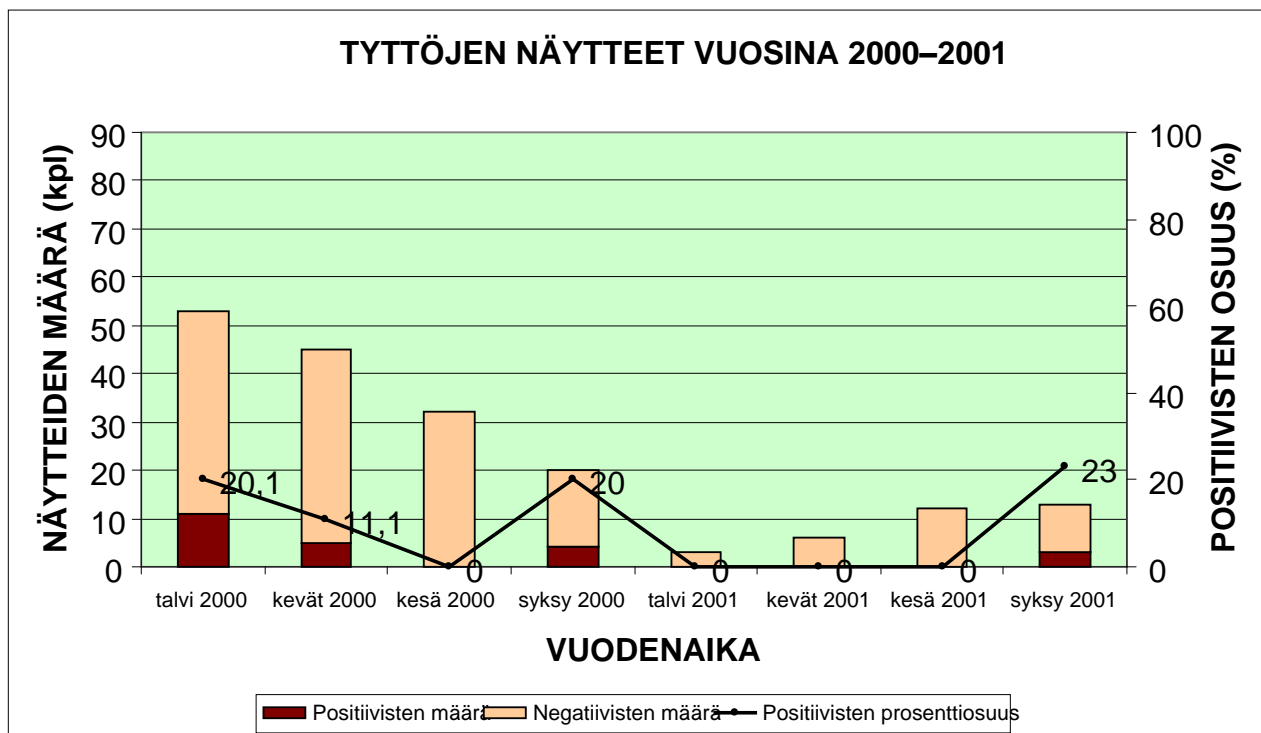




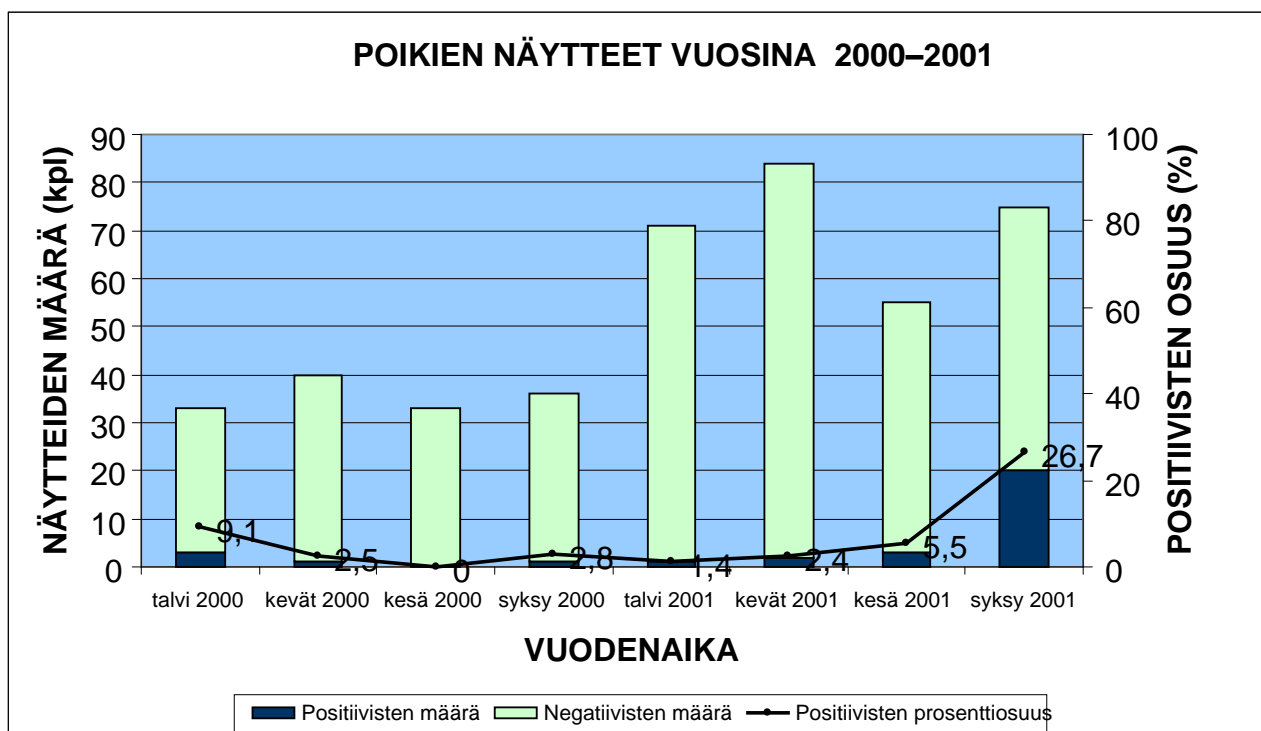
Kuva 9: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tytöillä vuosina 1998–1999. Kevätkuukaudet: maaliskuu-, huhtikuu- ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu-, tammikuu- ja helmikuu.



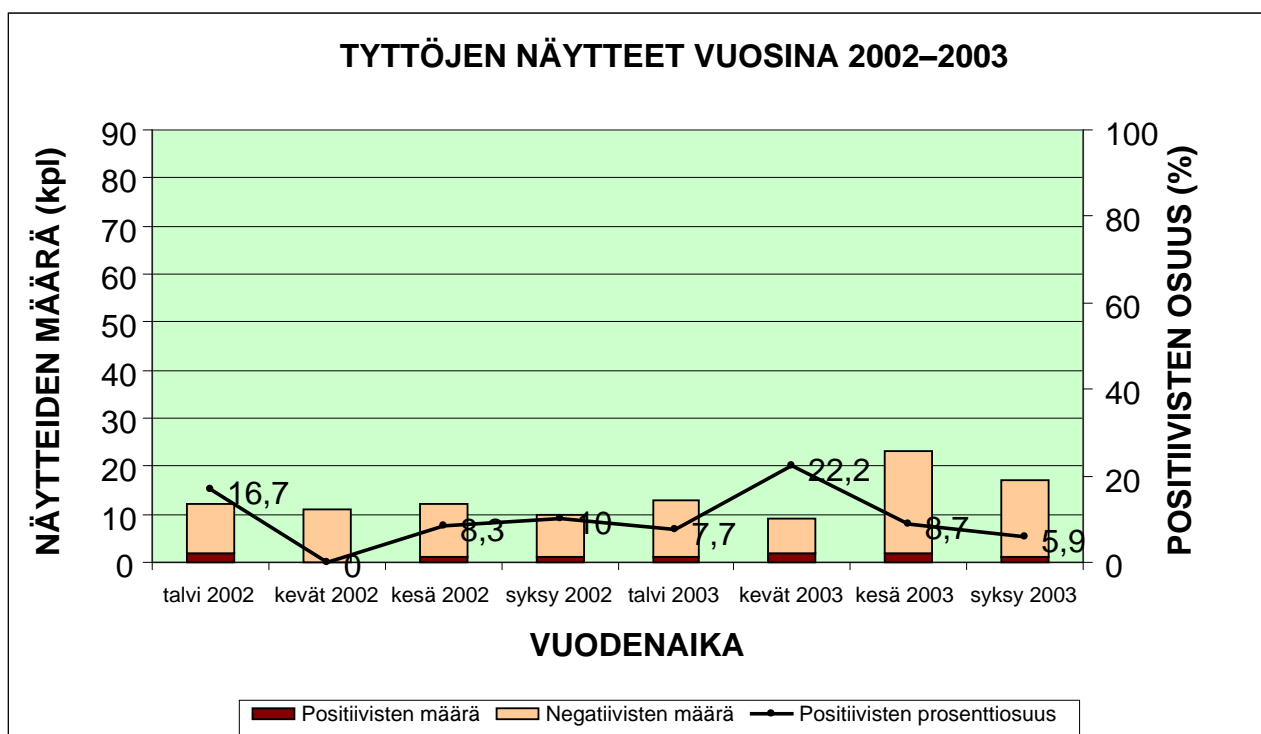
Kuva 10: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä pojilla vuosina 1998–1999. Kevätkuukaudet: maaliskuu-, huhtikuu- ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu-, tammikuu- ja helmikuu.



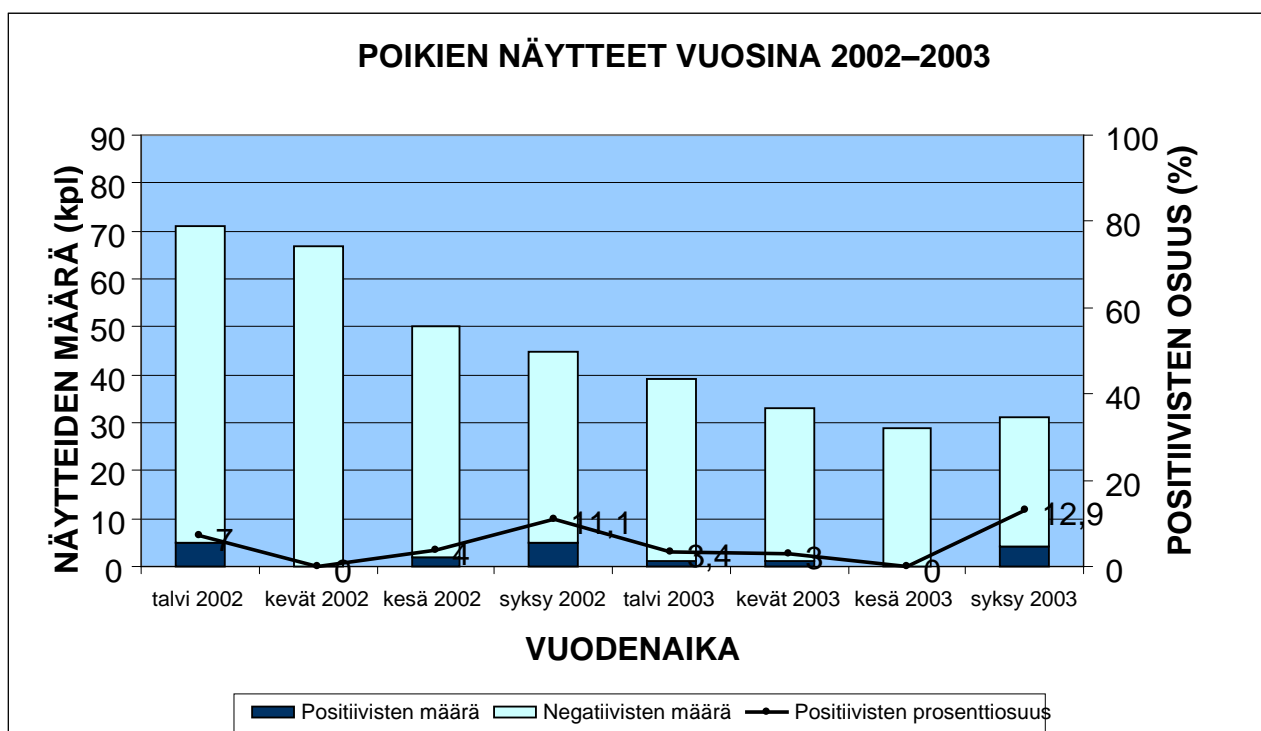
Kuva 11: Enterovirusen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tytöillä vuosina 2000–2001. Kevätkuukaudet: maaliskuu-, huhtikuu- ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu-, tammikuu- ja helmikuu.



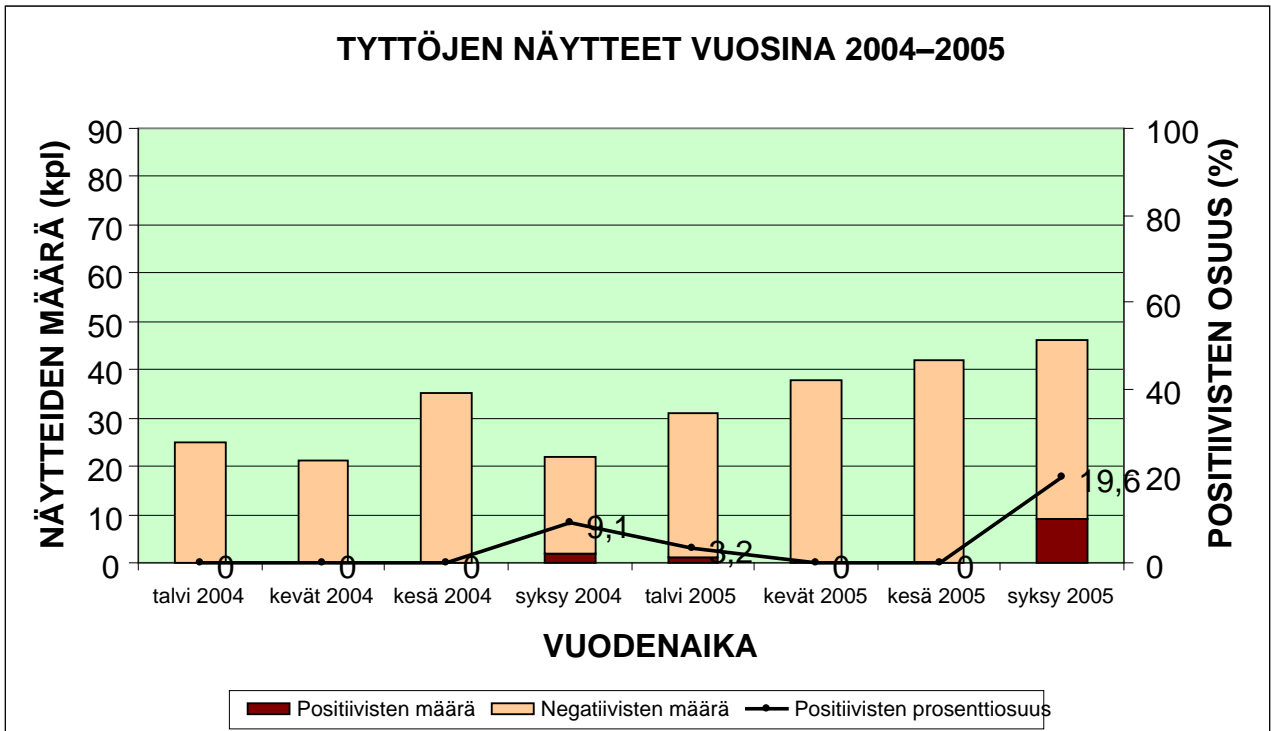
Kuva 12: Enterovirusen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä pojilla vuosina 2000–2001. Kevätkuukaudet: maaliskuu-, huhtikuu- ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu-, tammikuu- ja helmikuu.



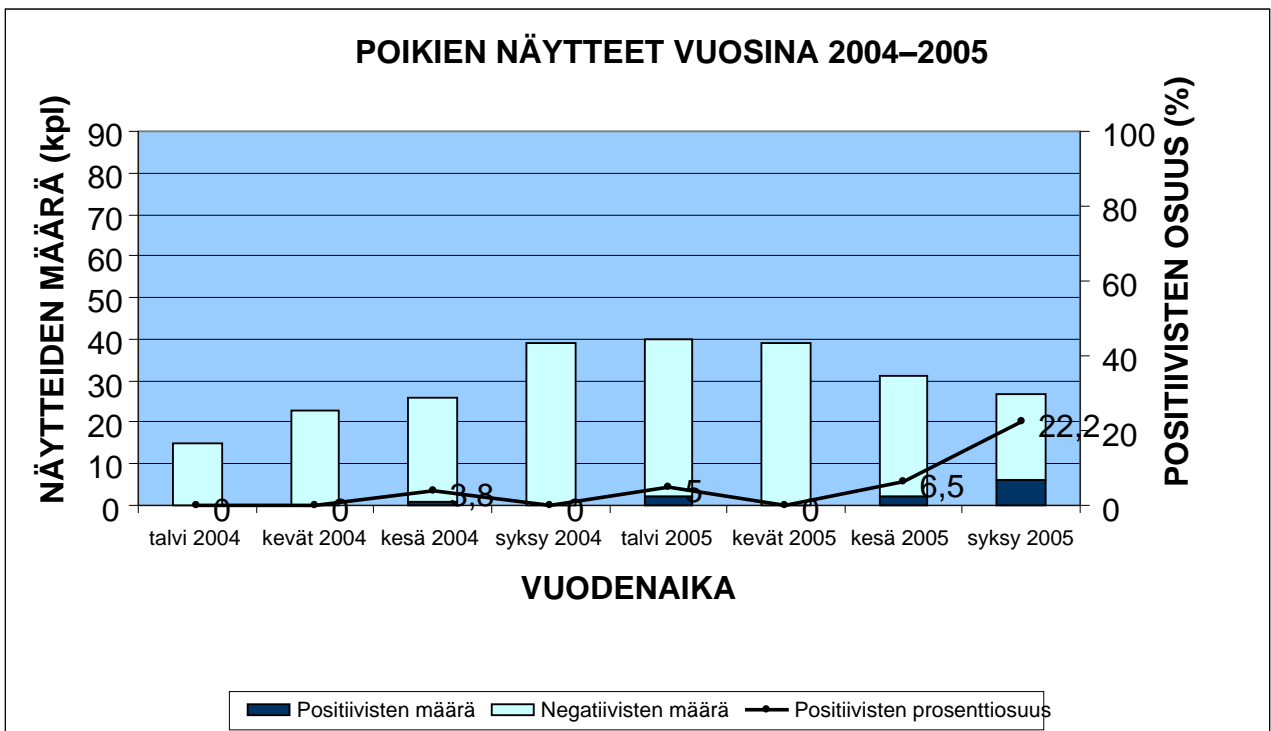
Kuva 13: Enterovirusen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tytöillä vuosina 2002–2003. Kevätkuukaudet: maaliskuu-, huhtikuu- ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu-, tammikuu- ja helmikuu.



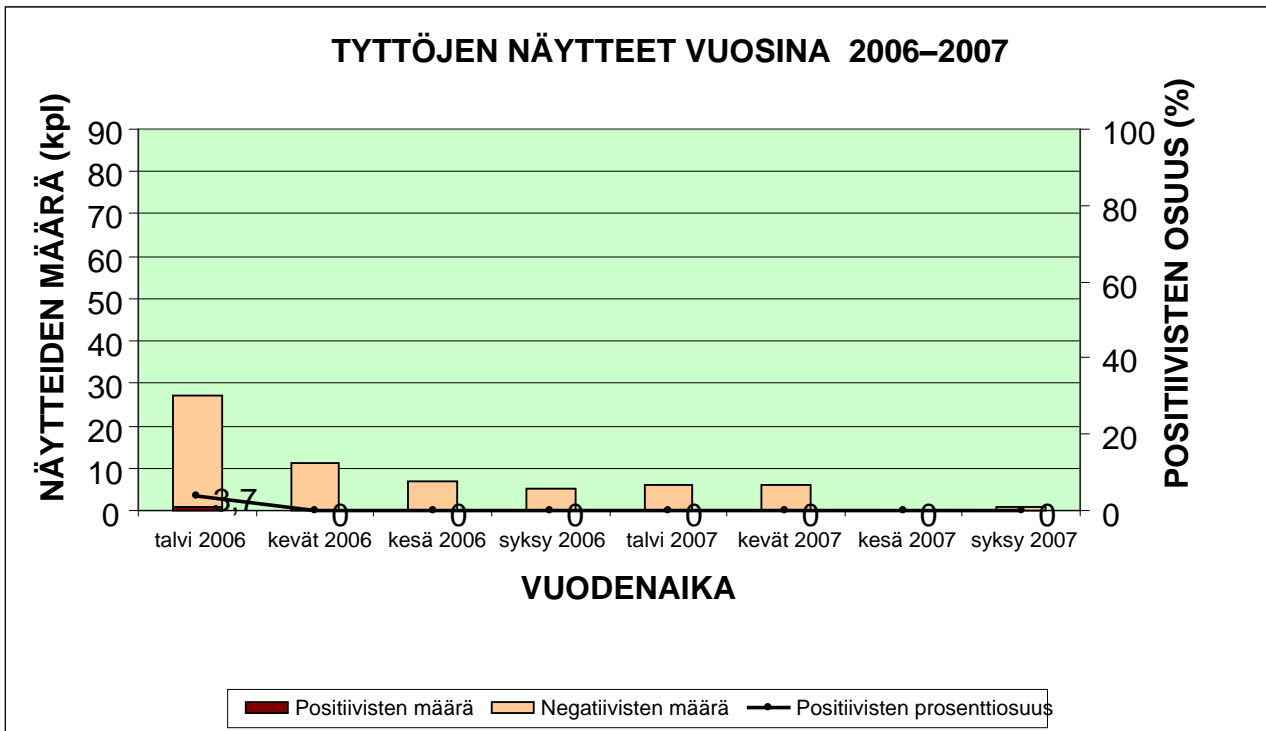
Kuva 14: Enterovirusen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä pojilla vuosina 2002–2003. Kevätkuukaudet: maaliskuu-, huhtikuu- ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu-, tammikuu- ja helmikuu.



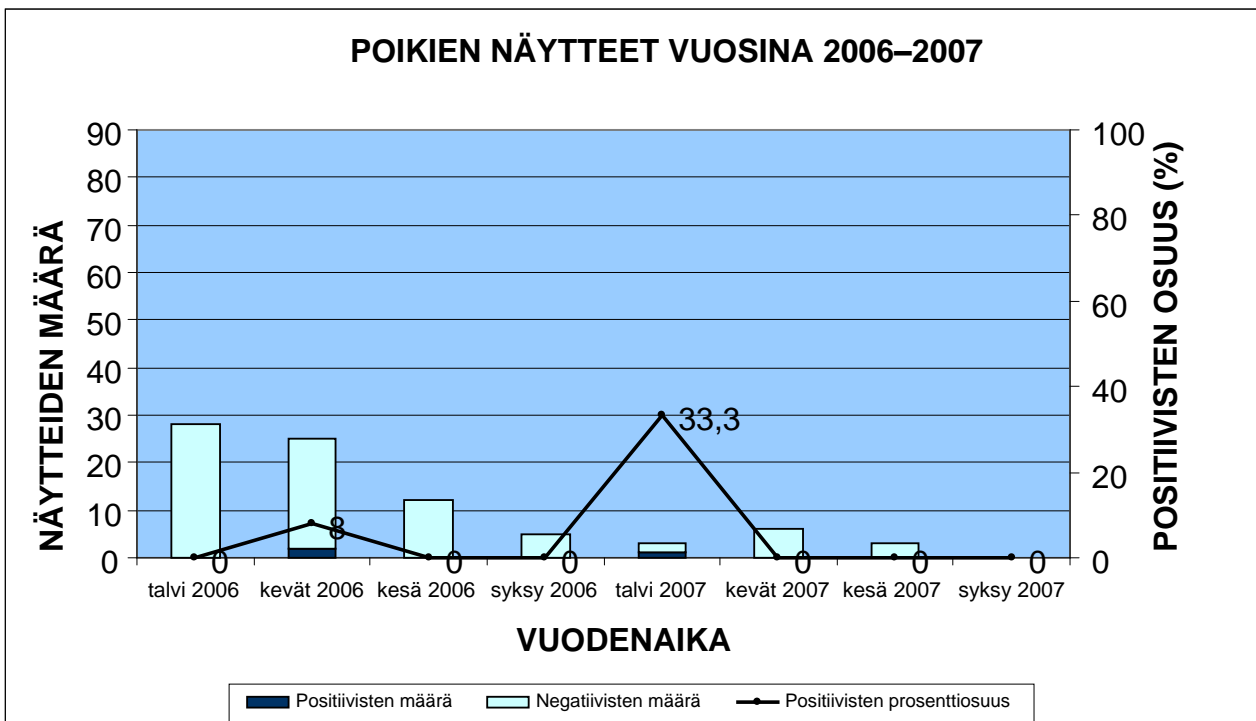
Kuva 15: Enterovirusen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tytöillä vuosina 2004–2005. Kevätkuukaudet: maaliskuu, huhtikuu ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu, tammikuu ja helmikuu.



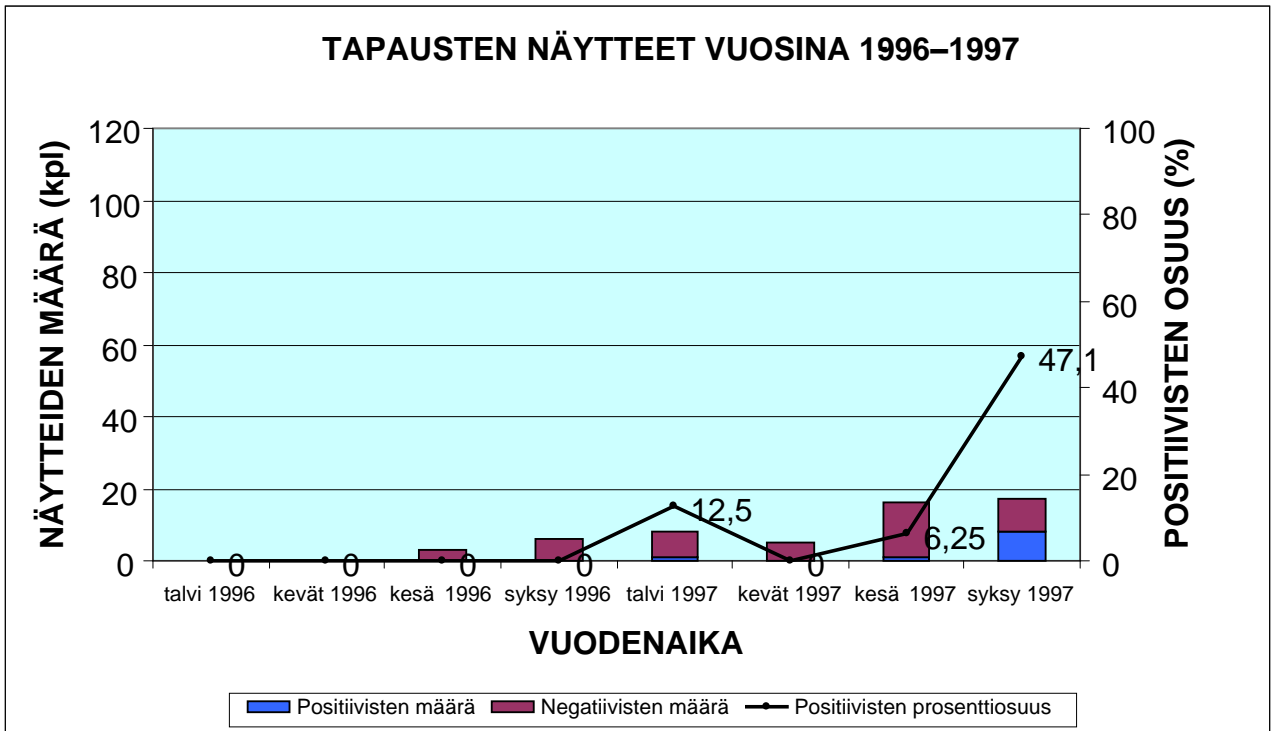
Kuva 16: Enterovirusen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä pojilla vuosina 2004–2005. Kevätkuukaudet: maaliskuu, huhtikuu ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu, tammikuu ja helmikuu.



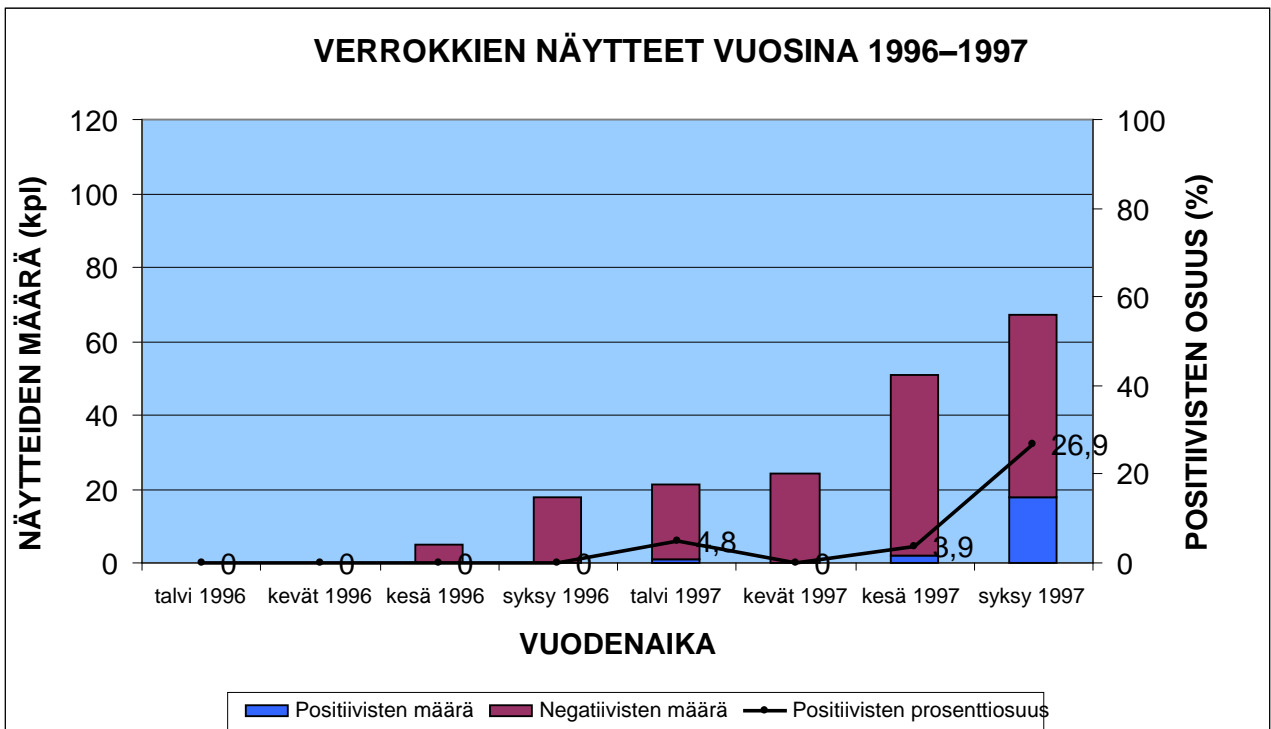
Kuva 17: Enterovirusen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tytöillä vuosina 2006–2007. Kevätkuukaudet: maaliskuu-, huhtikuu- ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikuukaudet: joulukuu-, tammikuu- ja helmikuu.



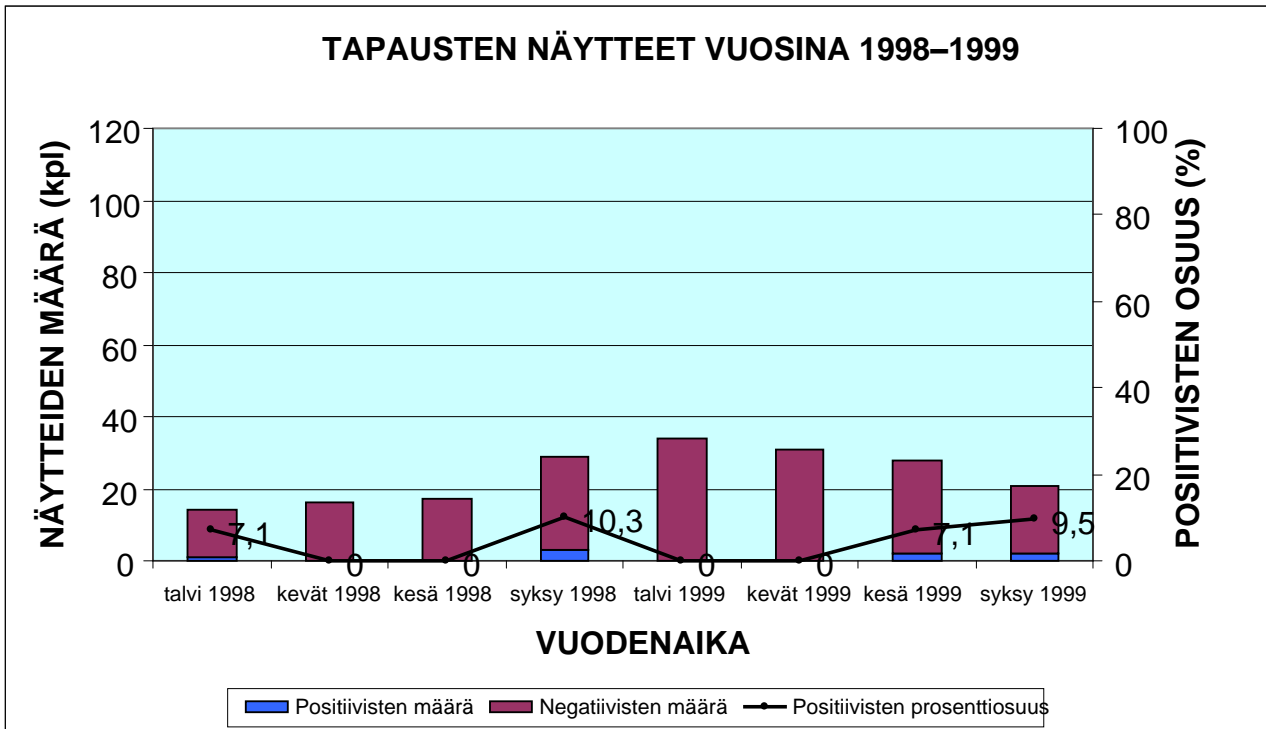
Kuva 18: Enterovirusen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä pojilla vuosina 2006–2007. Kevätkuukaudet: maaliskuu-, huhtikuu- ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikuukaudet: joulukuu-, tammikuu- ja helmikuu.



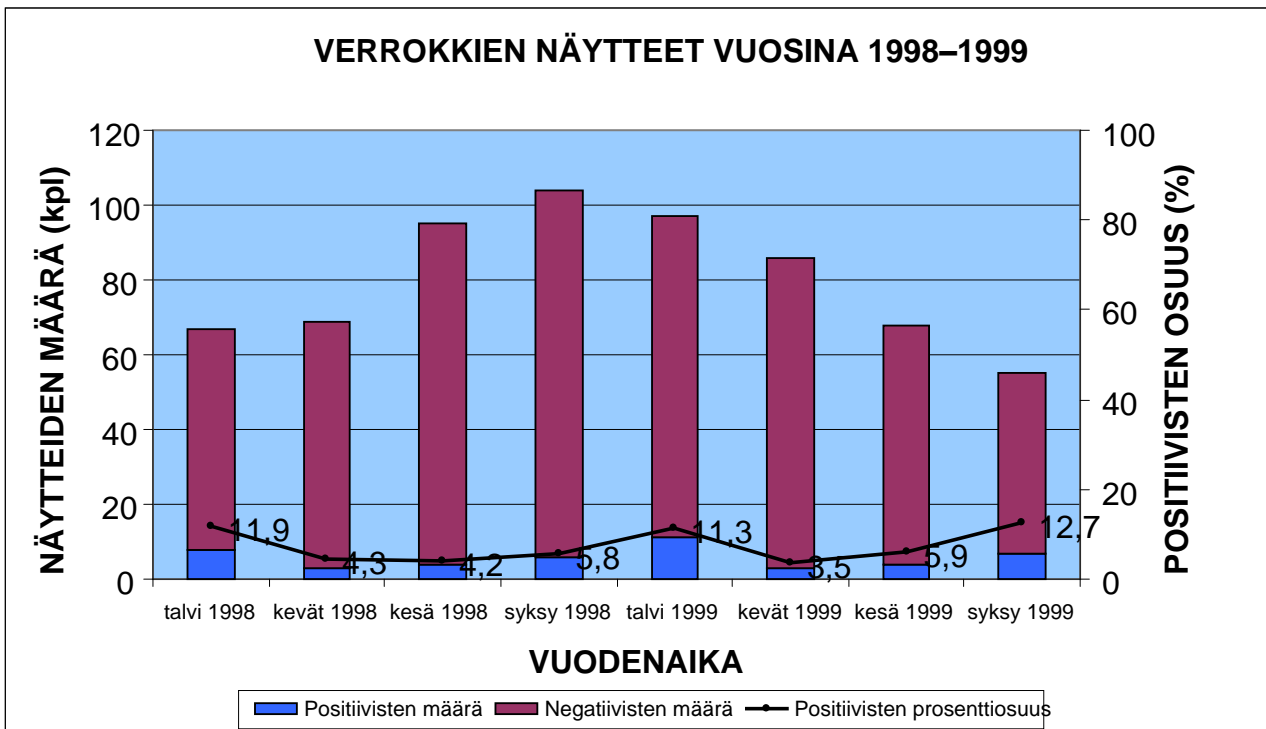
Kuva 19: Enterovirusen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tapauksilla vuosina 1996–1997. Kevätkuukaudet: maaliskuu, huhtikuu ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikuukaudet: joulukuu, tammikuu ja helmikuu.



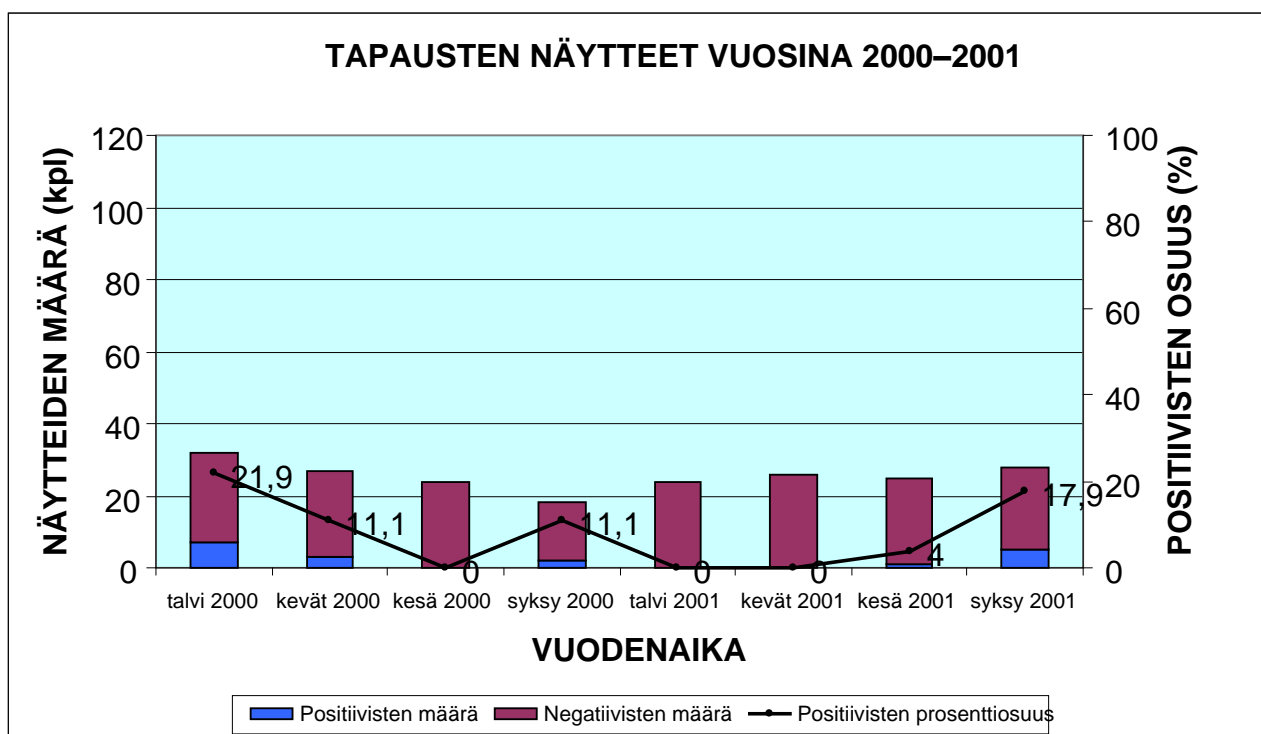
Kuva 20: Enterovirusen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä verrokeilla vuosina 1996–1997. Kevätkuukaudet: maaliskuu, huhtikuu ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikuukaudet: joulukuu, tammikuu ja helmikuu.



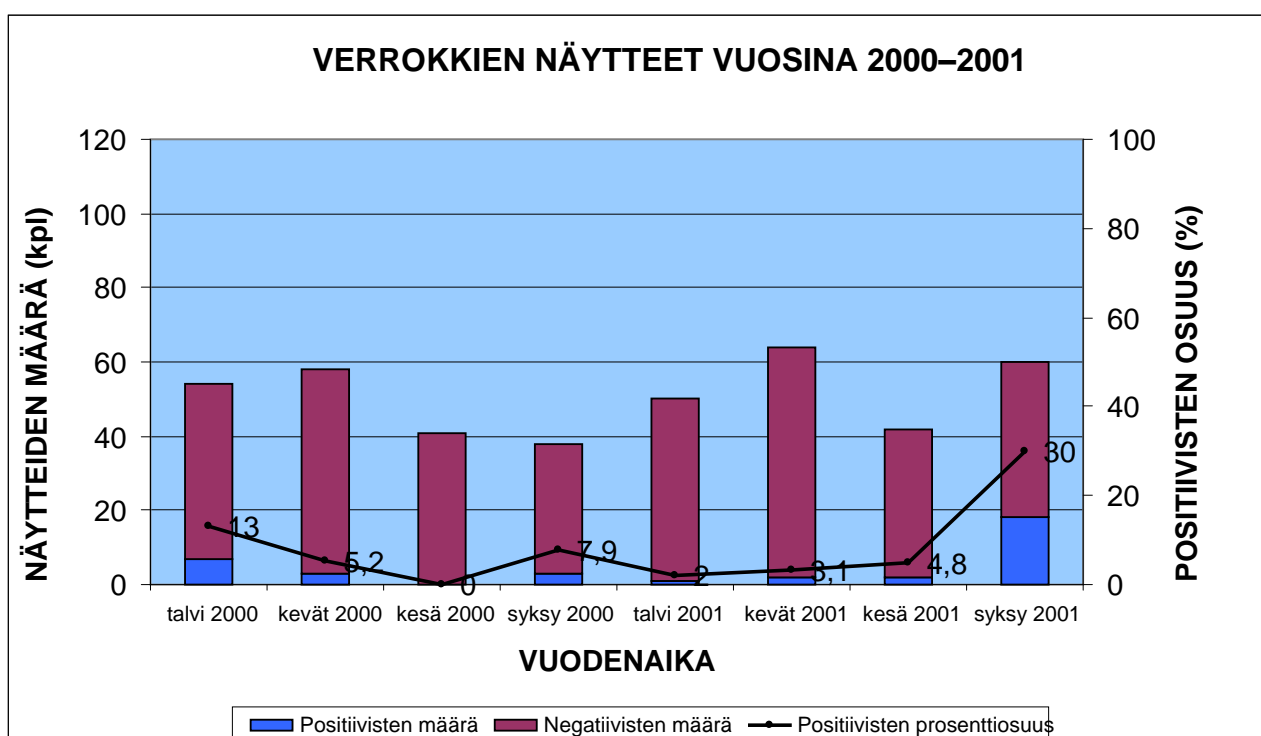
Kuva 21: Enterovirusen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tapauksilla vuosina 1998–1999. Kevätkuukaudet: maaliskuu, huhtikuu ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu, tammikuu ja helmikuu.



Kuva 22: Enterovirusen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä verroksilla vuosina 1998–1999. Kevätkuukaudet: maaliskuu, huhtikuu ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu, tammikuu ja helmikuu.

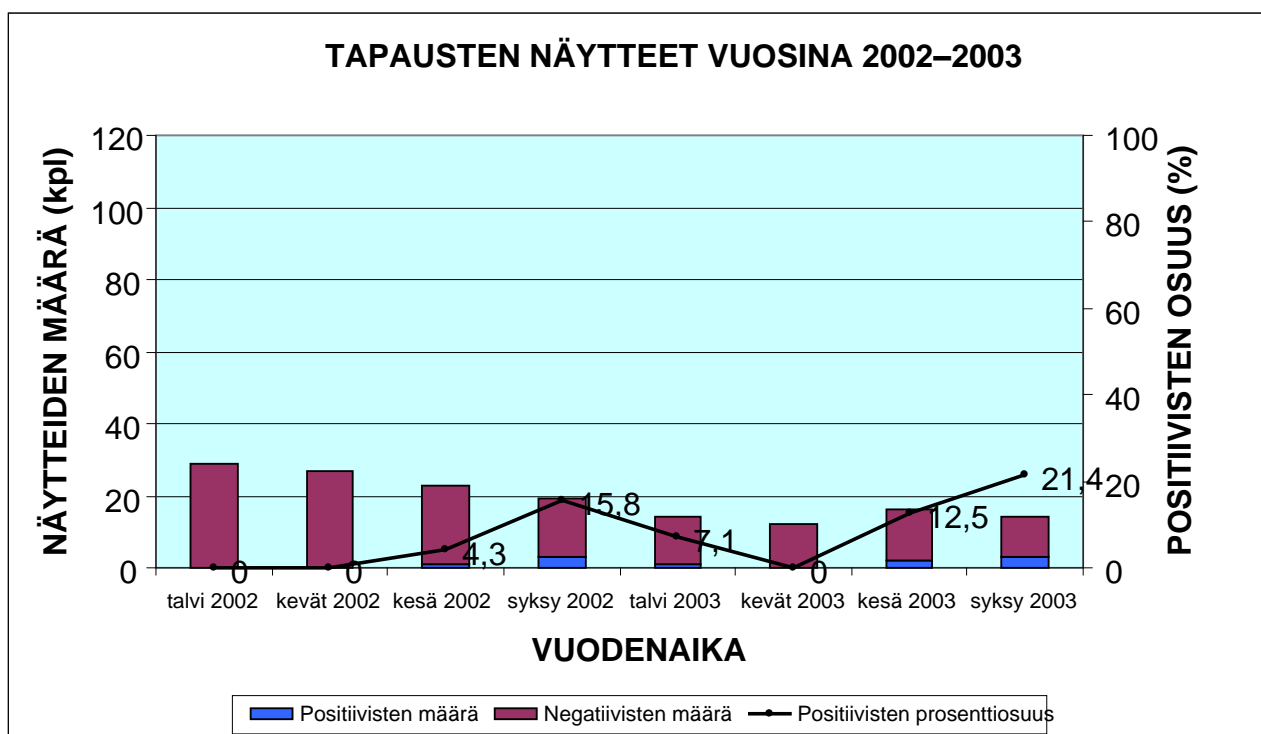


Kuva 23: Enterovirusen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tapauksilla vuosina 2000–2001. Kevätkuukaudet: maaliskuu-, huhtikuu- ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu-, tammi- ja helmikuu.

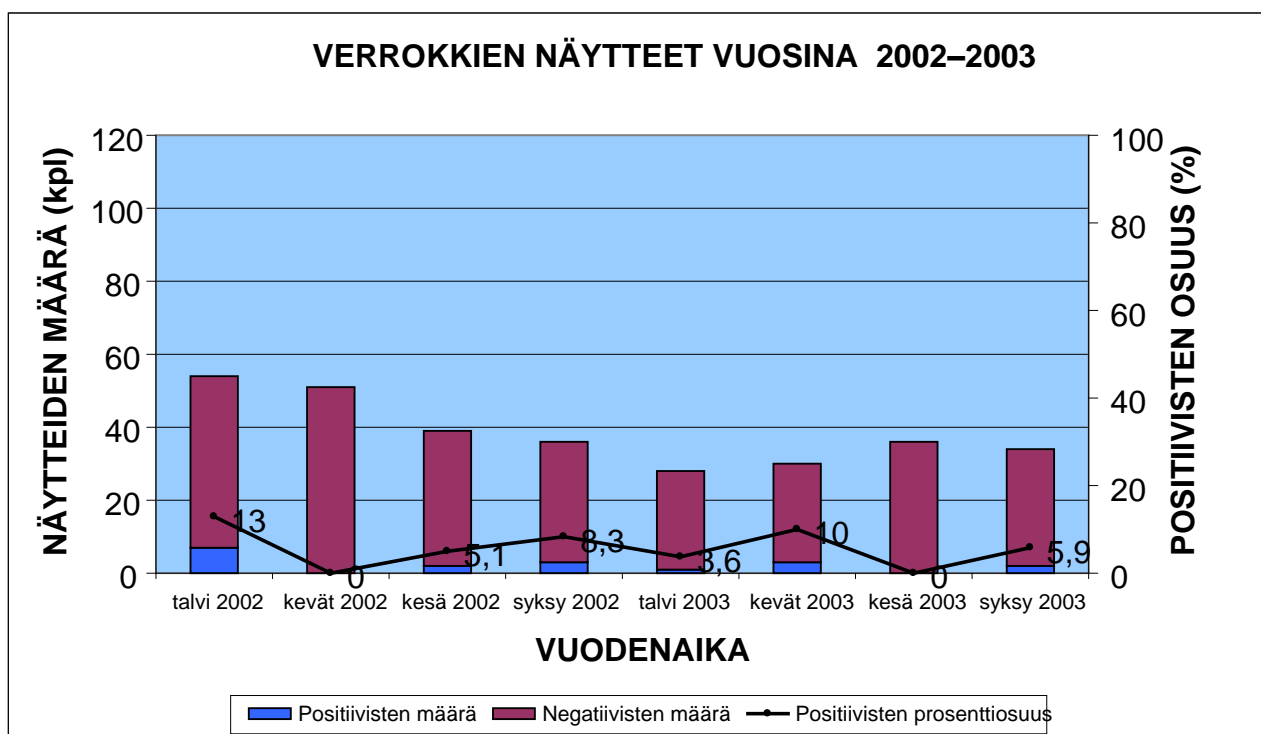


Kuva 24: Enterovirusen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä verrokeilla vuosina 2000–2001. Kevätkuukaudet: maaliskuu-, huhtikuu- ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu-, tammi- ja helmikuu.

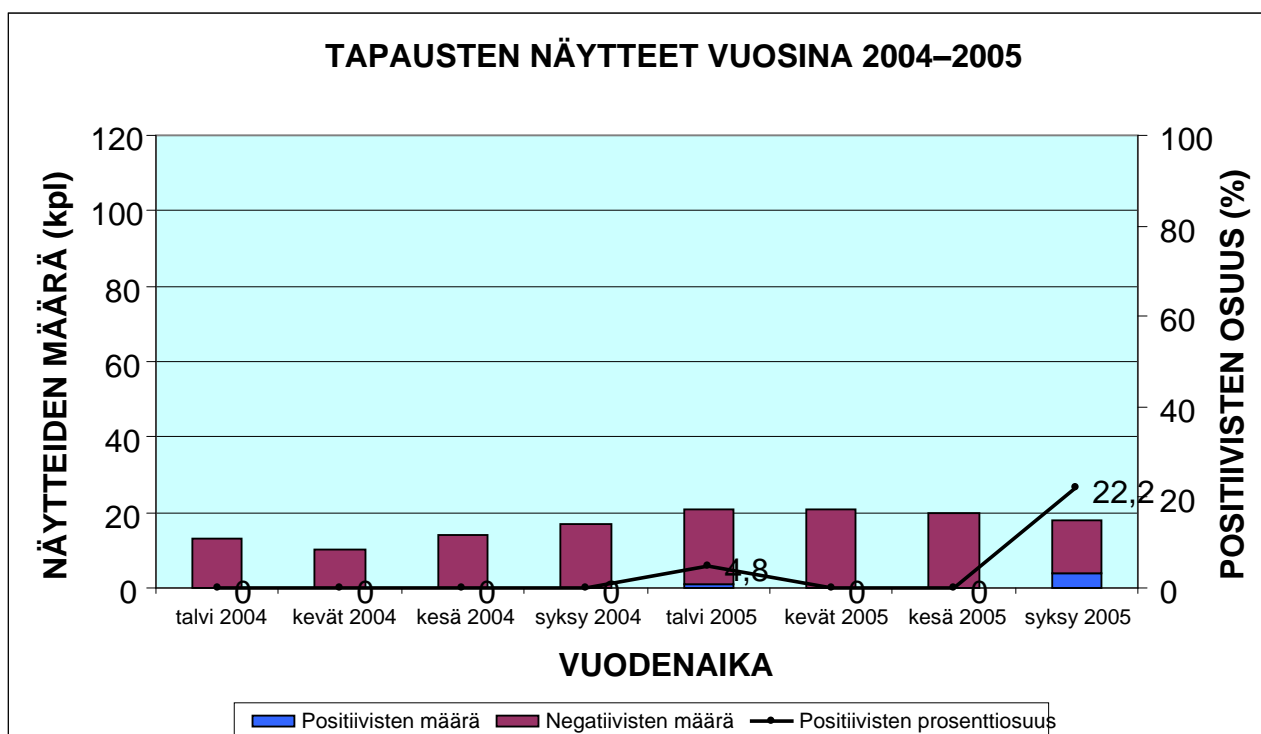




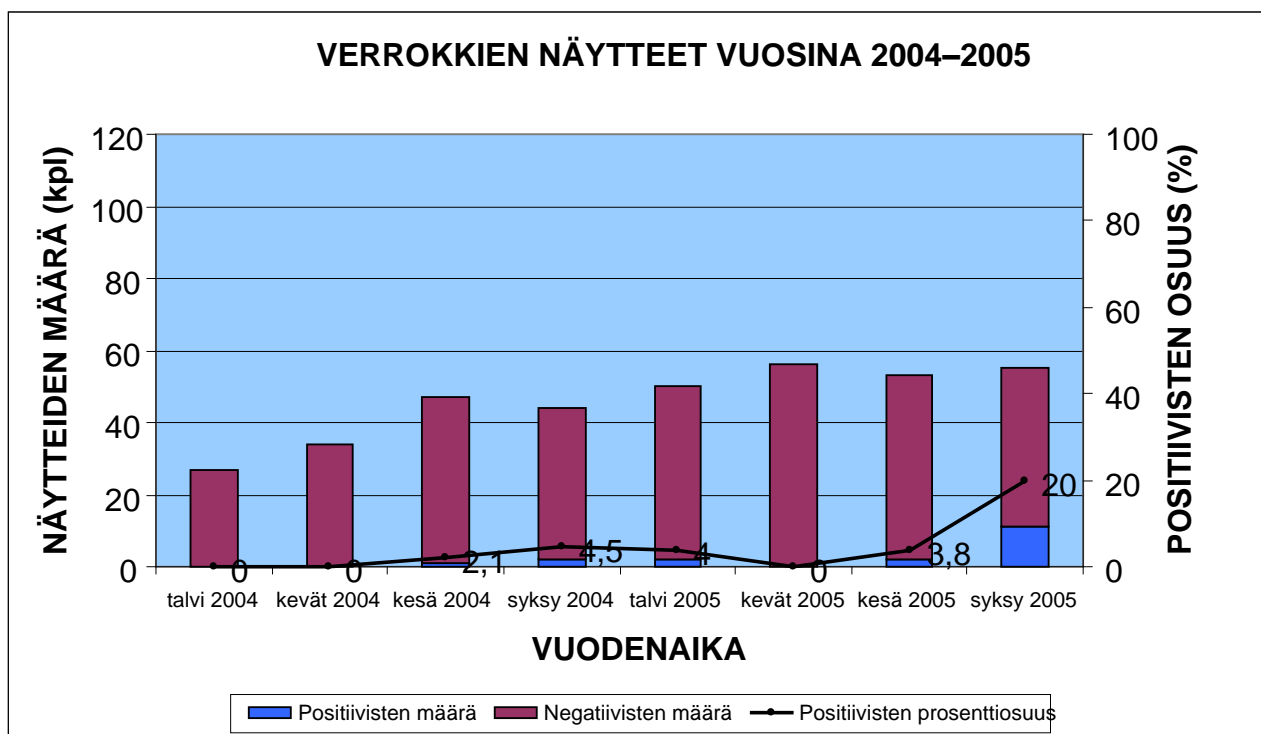
Kuva 25: Enterovirusen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tapauksilla vuosina 2002–2003. Kevätkuukaudet: maaliskuu, huhtikuu ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu, tammikuu ja helmikuu.



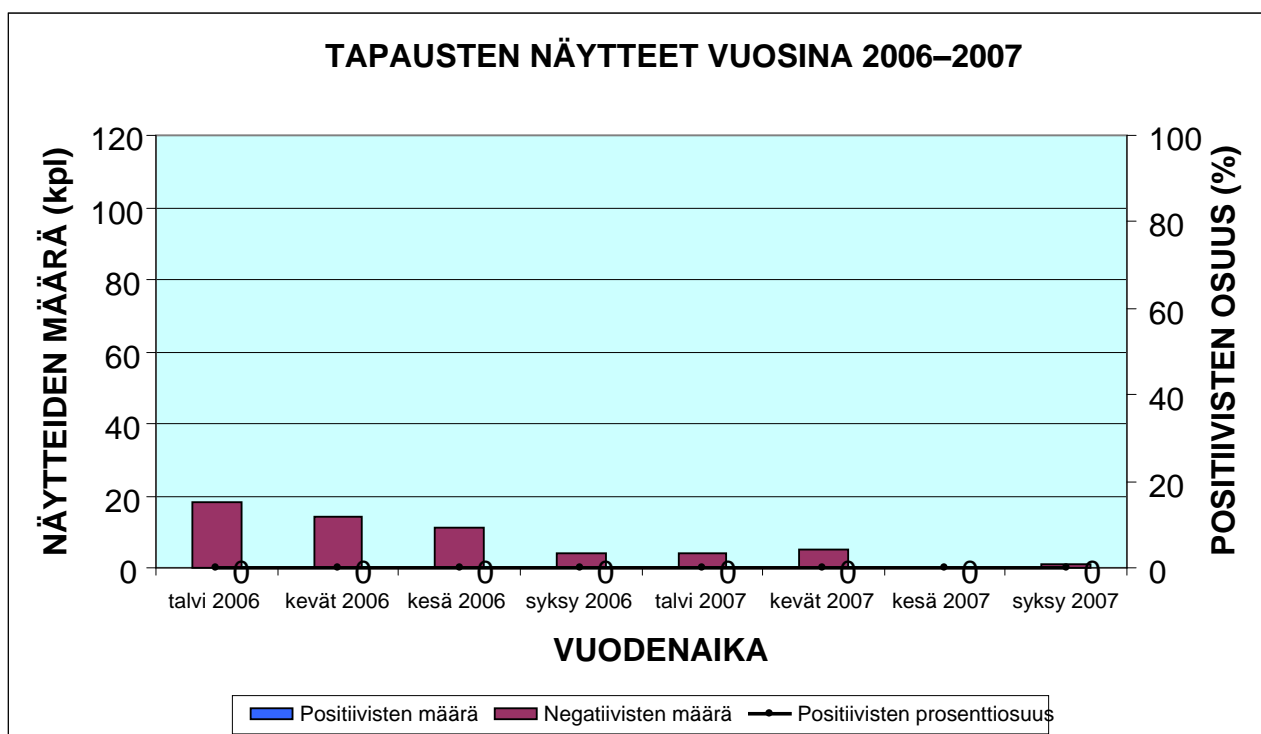
Kuva 26: Enterovirusen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä verrokeilla vuosina 2002–2003. Kevätkuukaudet: maaliskuu, huhtikuu ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu, tammikuu ja helmikuu.



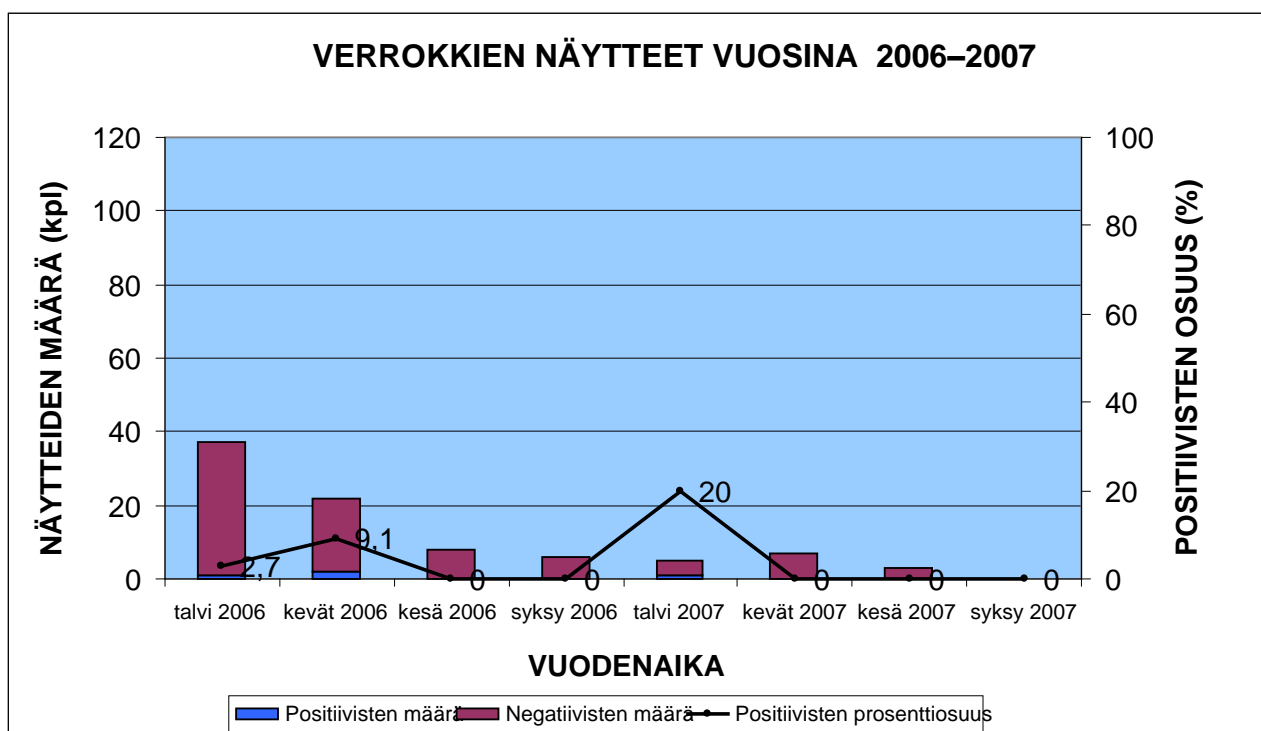
Kuva 27: Enterovirusen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tapauksilla vuosina 2004–2005. Kevätkuukaudet: maaliskuu-, huhtikuu- ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu-, tammikuu- ja helmikuu.



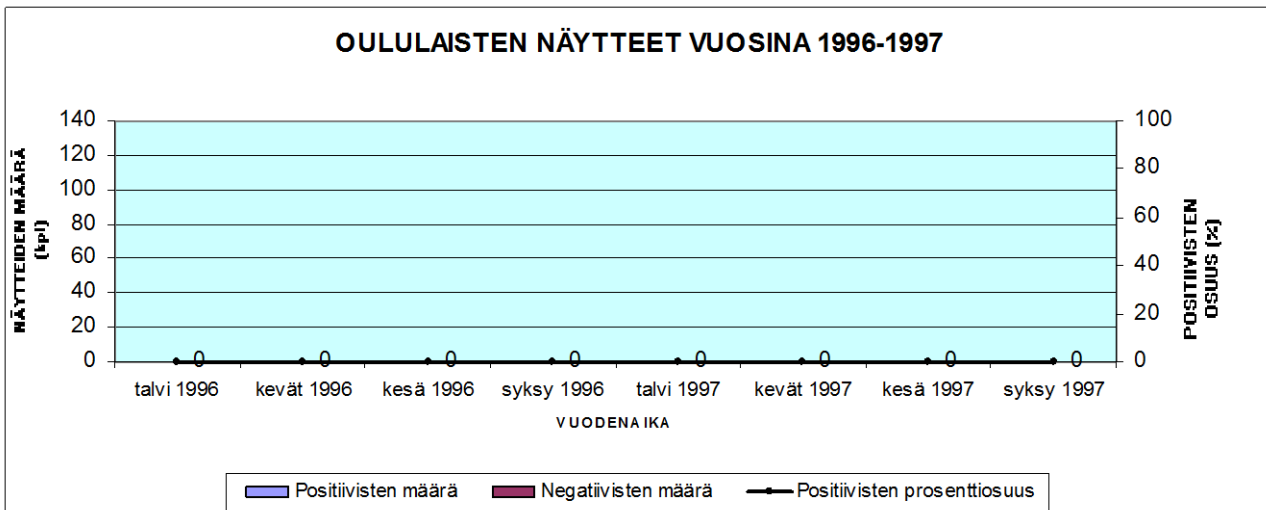
Kuva 28: Enterovirusen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä verrokeilla vuosina 2004–2005. Kevätkuukaudet: maaliskuu-, huhtikuu- ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu-, tammikuu- ja helmikuu.



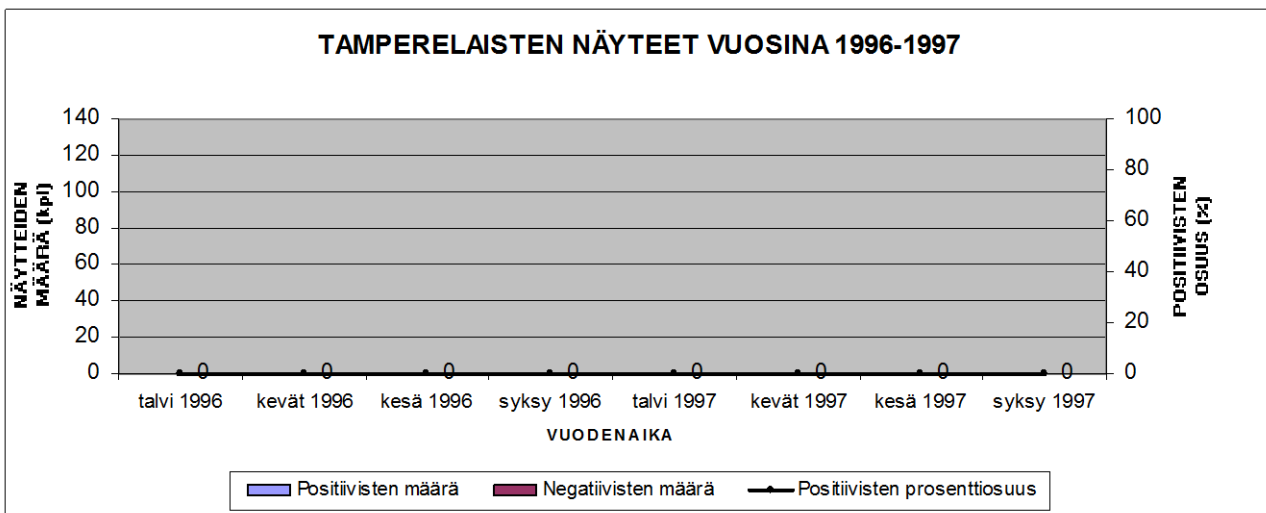
Kuva 29: Enterovirusen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tapauksilla vuosina 2006–2007. Kevätkuukaudet: maaliskuu-, huhtikuu- ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu-, tammikuu- ja helmikuu.



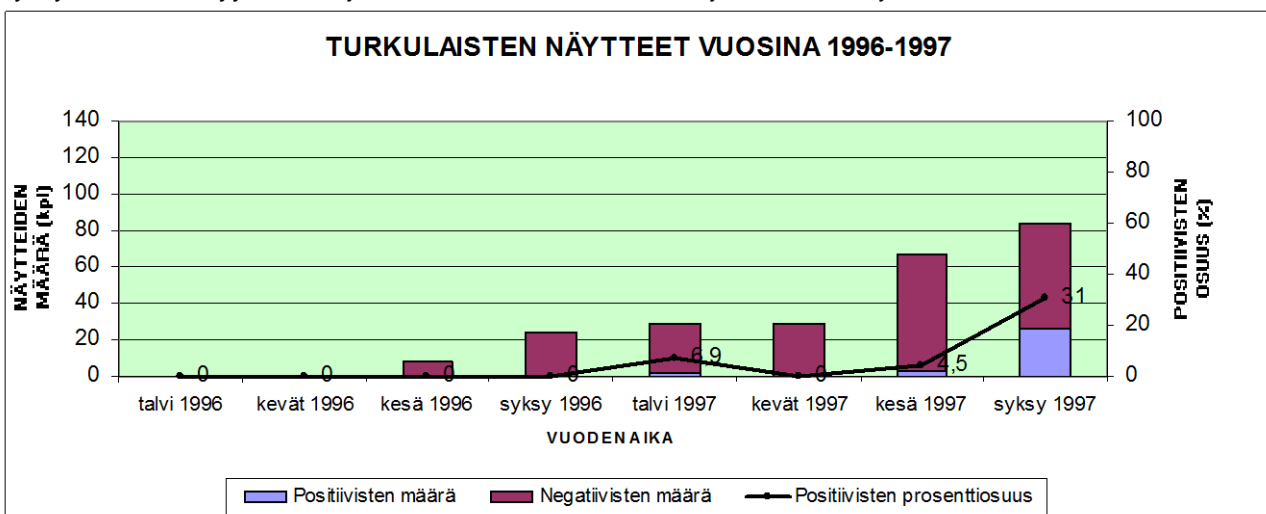
Kuva 30: Enterovirusen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä verrokeilla vuosina 2006–2007. Kevätkuukaudet: maaliskuu-, huhtikuu- ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu-, tammikuu- ja helmikuu.



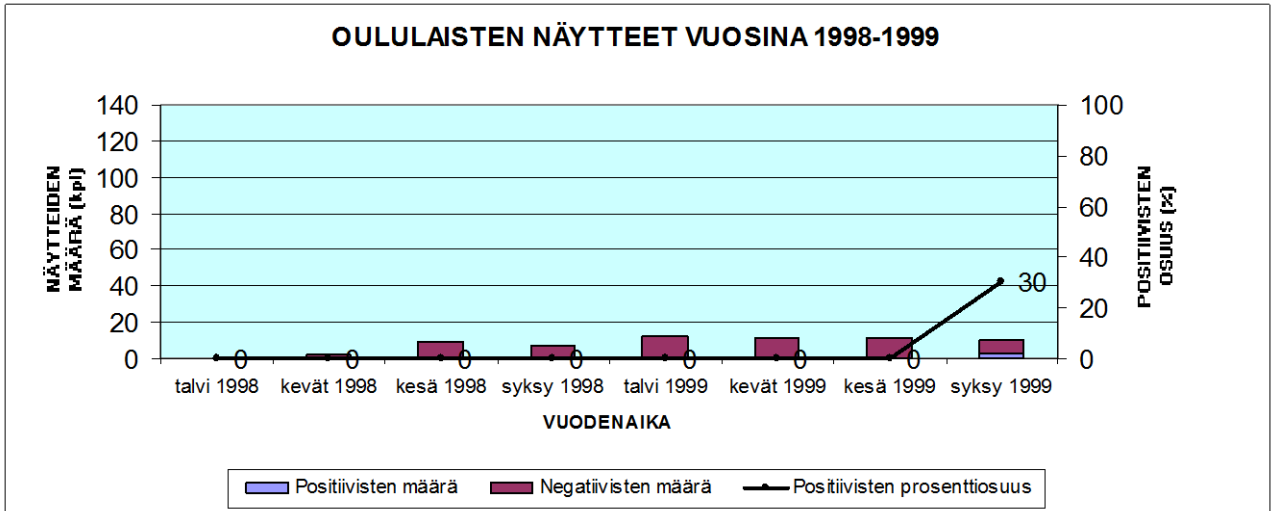
Kuva 31: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä oululaisilla lapsilla vuosina 1996–1997. Kevätkuukaudet: maaliskuu-, huhtikuu- ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikuukaudet: joulukuu-, tammikuu- ja helmikuu.



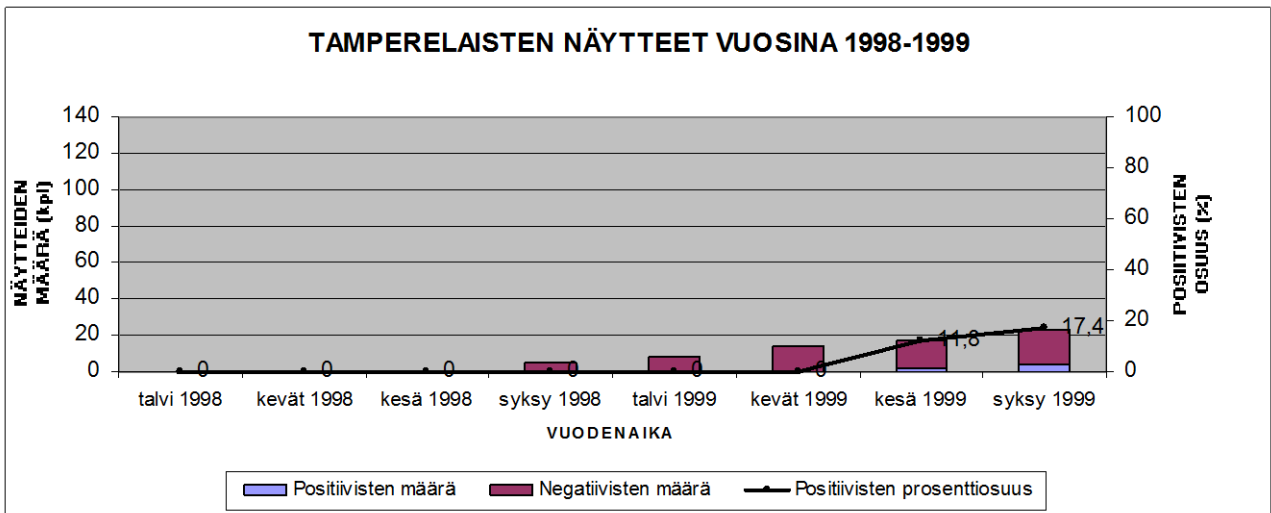
Kuva 32: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tamperelaisilla lapsilla vuosina 1996–1997. Kevätkuukaudet: maaliskuu-, huhtikuu- ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikuukaudet: joulukuu-, tammikuu- ja helmikuu.



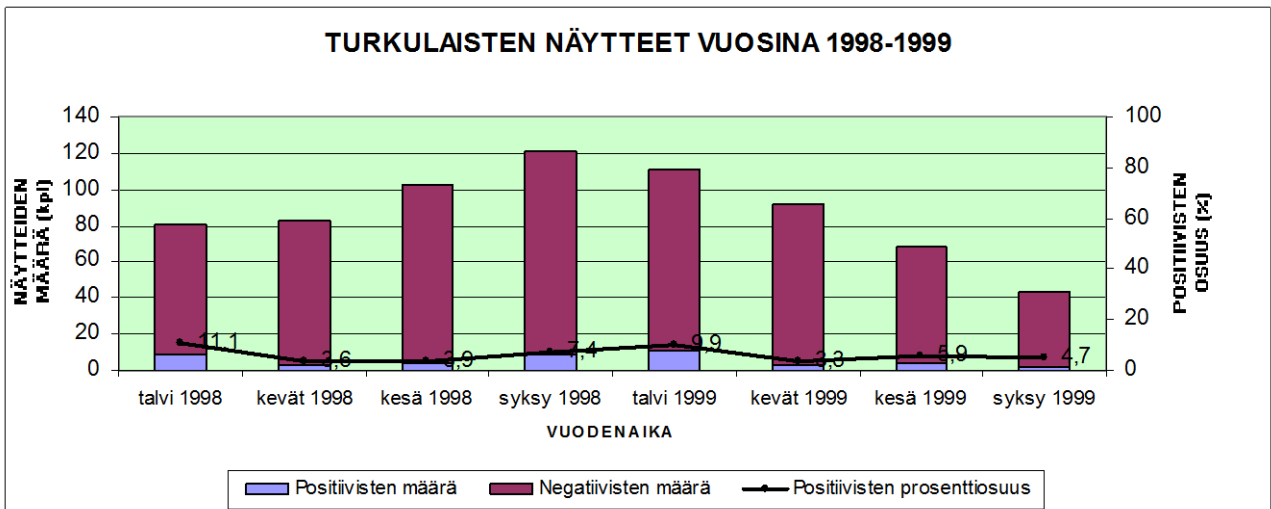
Kuva 33: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä turkulaisilla lapsilla vuosina 1996–1997. Kevätkuukaudet: maaliskuu-, huhtikuu- ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikuukaudet: joulukuu-, tammikuu- ja helmikuu.



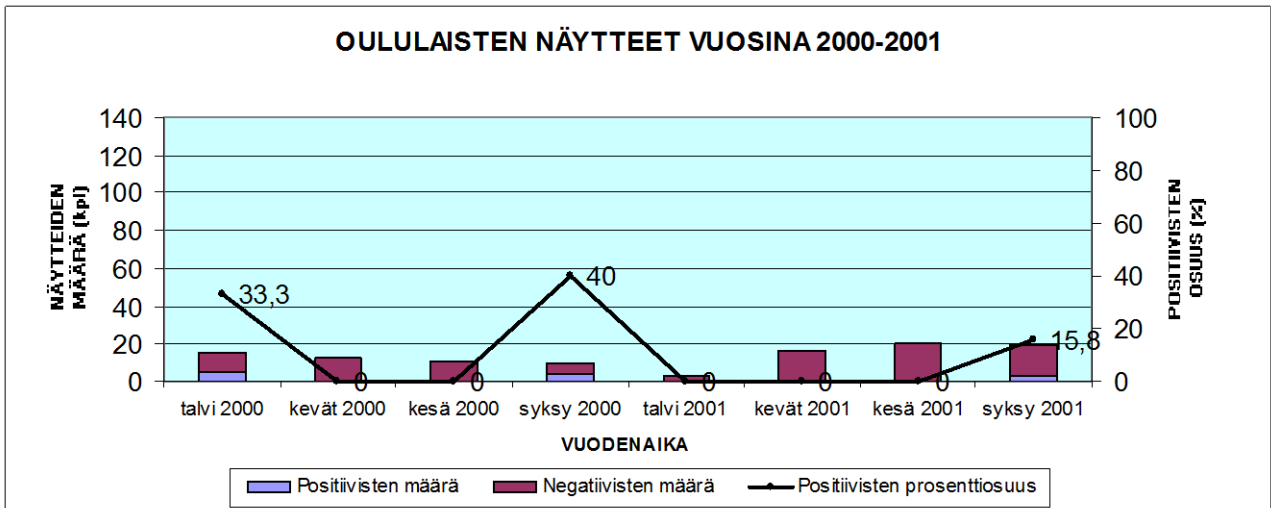
Kuva 34: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä oululaislapsilla vuosina 1998–1999. Kevätkuukaudet: maaliskuu-, huhtikuu- ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu-, tammikuu- ja helmikuu.



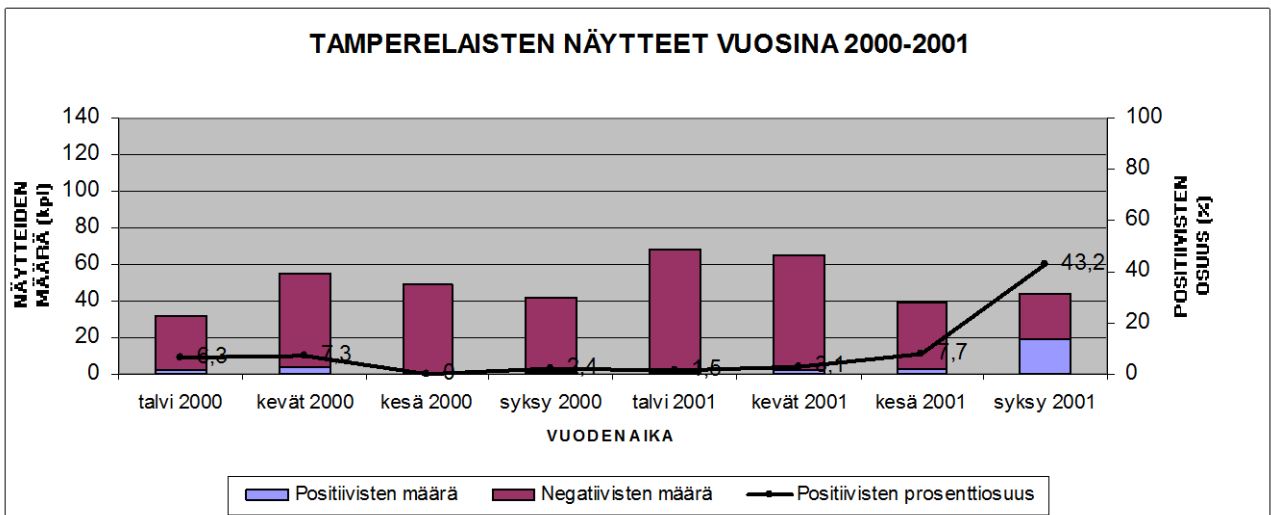
Kuva 35: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tamperelaislapsilla vuosina 1998–1999. Kevätkuukaudet: maaliskuu-, huhtikuu- ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu-, tammikuu- ja helmikuu.



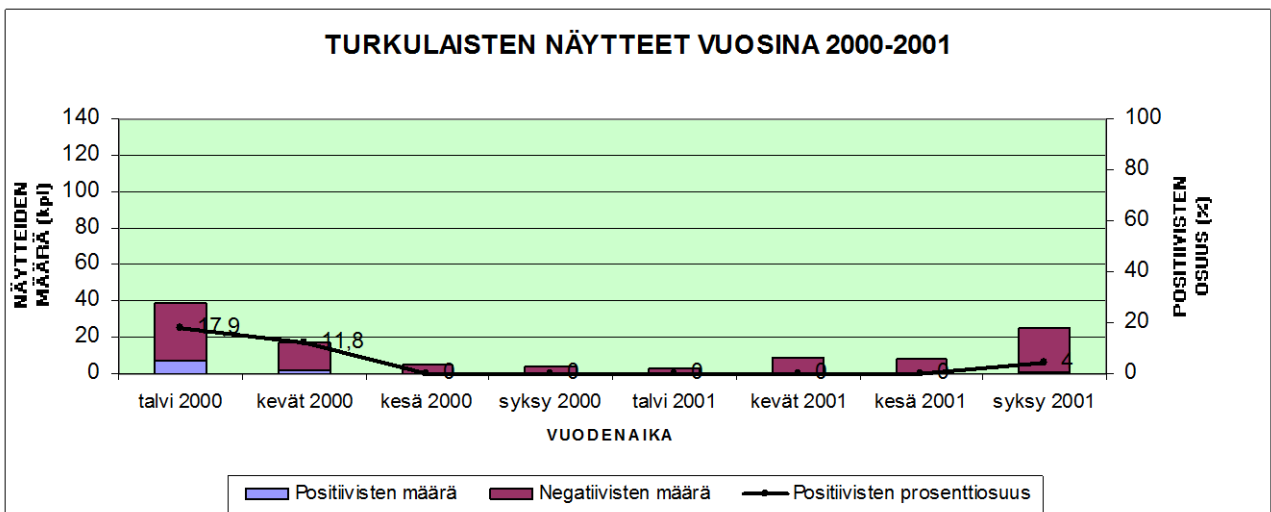
Kuva 36: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä turkulaislapsilla vuosina 1998–1999. Kevätkuukaudet: maaliskuu-, huhtikuu- ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu-, tammikuu- ja helmikuu.



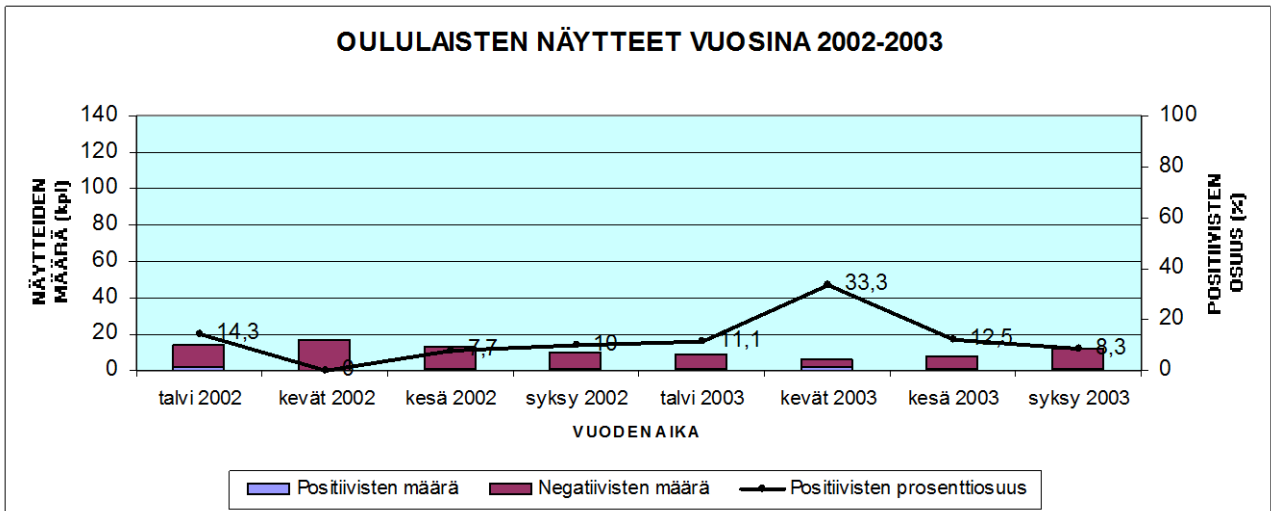
Kuva 37: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä oululaislapsilla vuosina 2000–2001. Kevätkuukaudet: maaliskuu, huhtikuu ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu, tammikuu ja helmikuu.



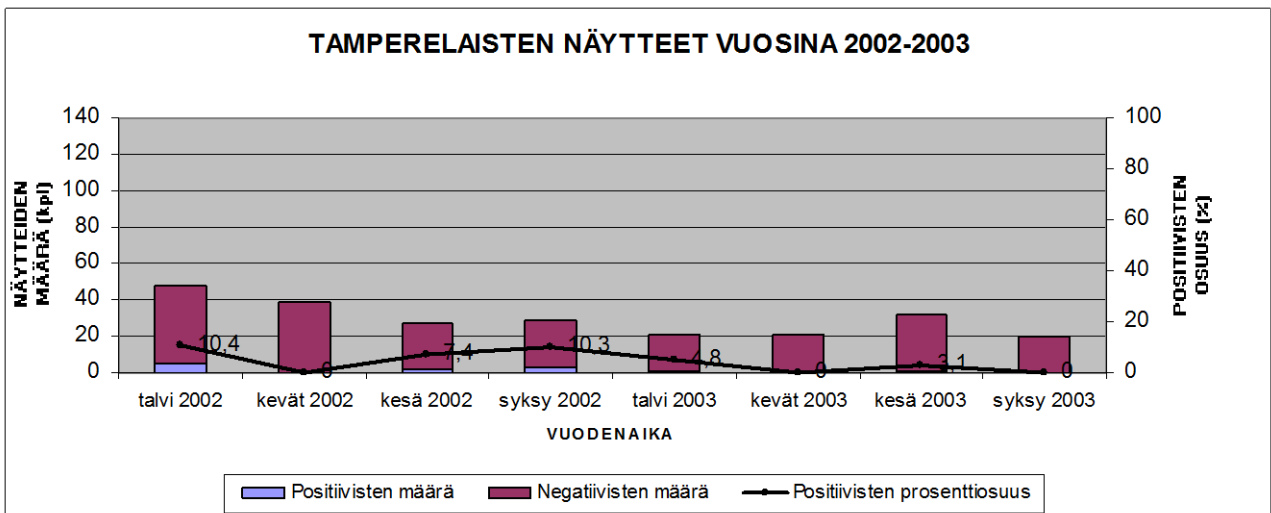
Kuva 38: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tamperelaislapsilla vuosina 2000–2001. Kevätkuukaudet: maaliskuu, huhtikuu ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu, tammikuu ja helmikuu.



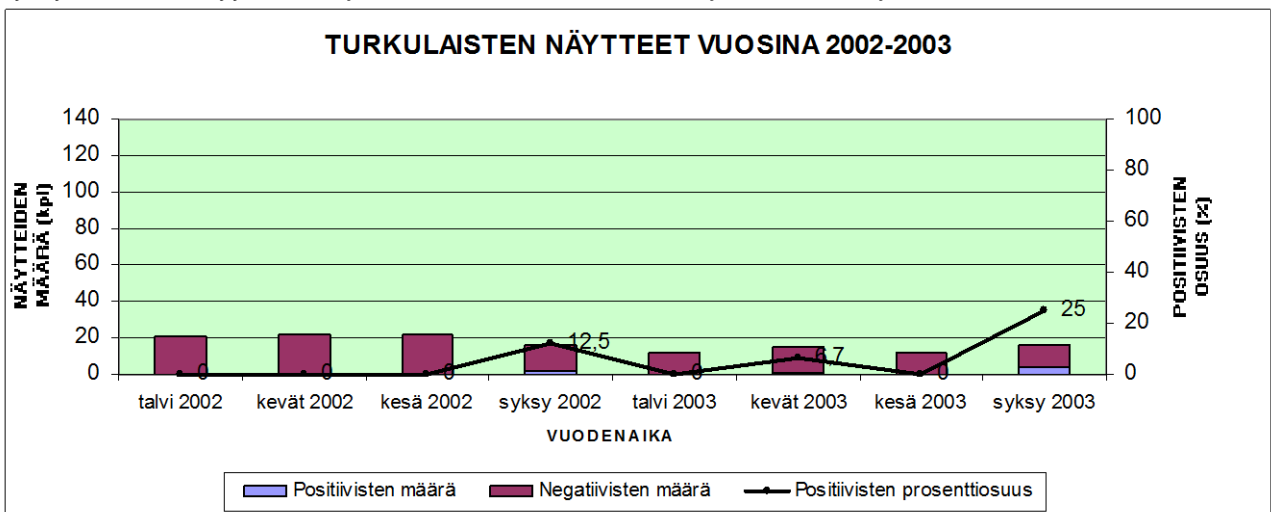
Kuva 39: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä turkulaislapsilla vuosina 2000–2001. Kevätkuukaudet: maaliskuu, huhtikuu ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu, tammikuu ja helmikuu.



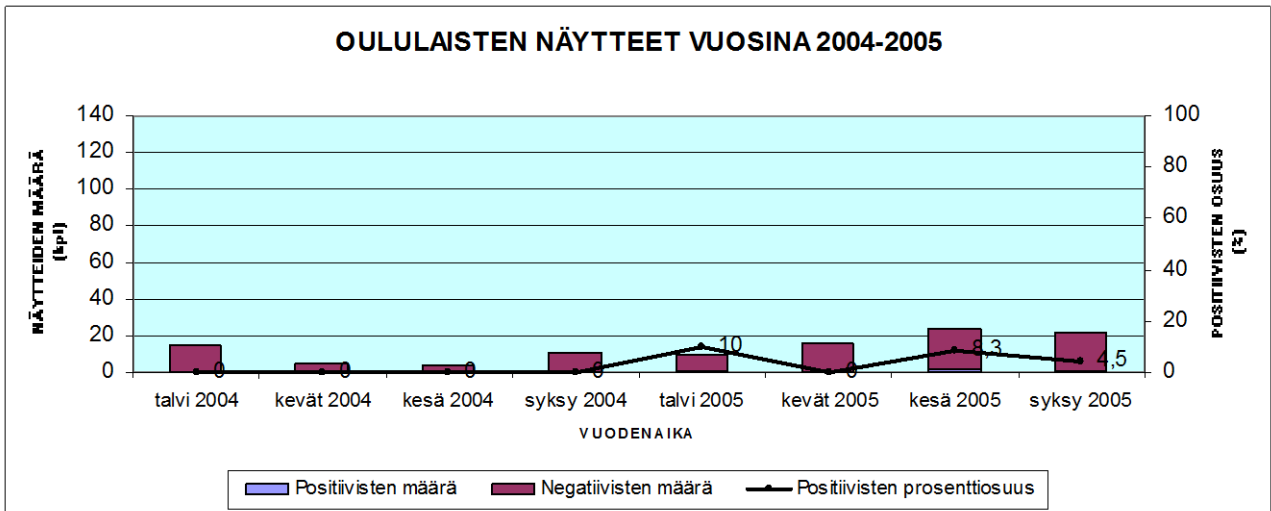
Kuva 40: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä oululaislapsilla 2002–2003. Kevätkuukaudet: maaliskuu-, huhtikuu- ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu-, tammikuu- ja helmikuu.



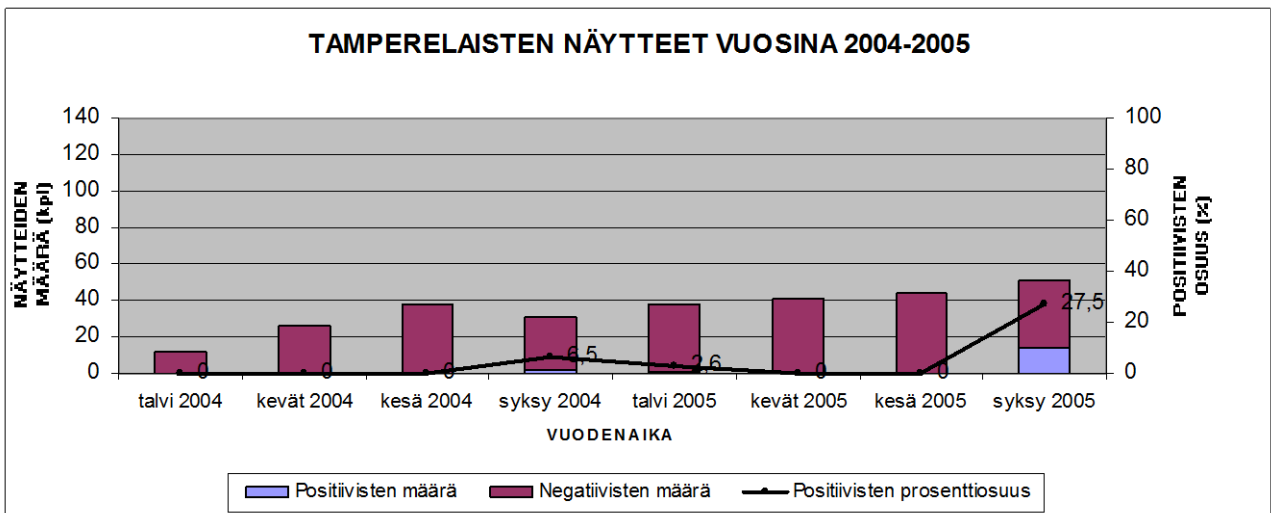
Kuva 41: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tamperelaislapsilla 2002–2003. Kevätkuukaudet: maaliskuu-, huhtikuu- ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu-, tammikuu- ja helmikuu.



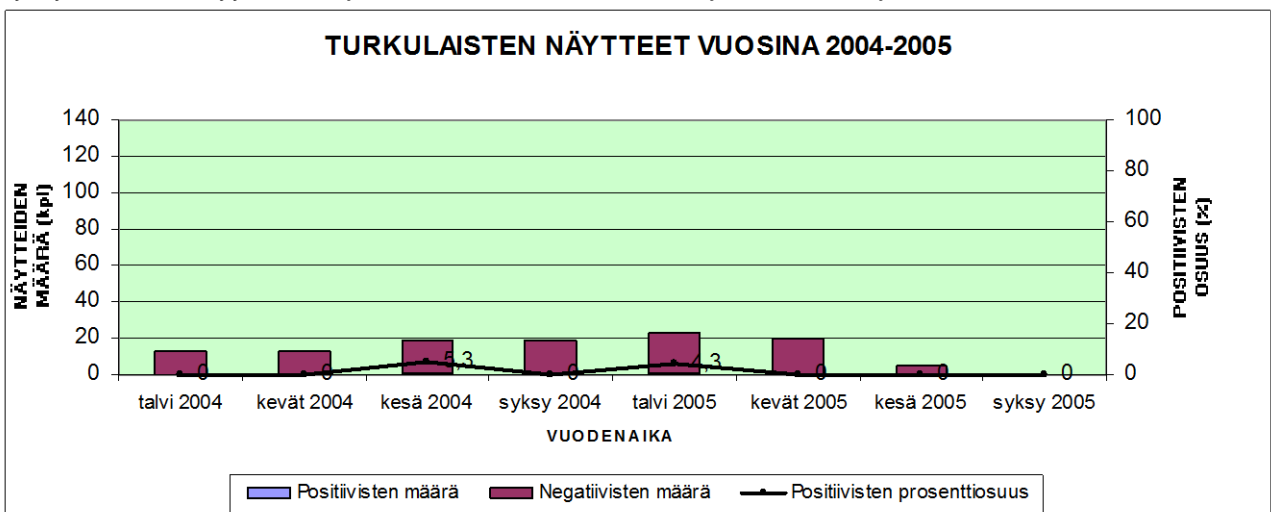
Kuva 42: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä turkulaislapsilla vuosina 2002–2003. Kevätkuukaudet: maaliskuu-, huhtikuu- ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu-, tammikuu- ja helmikuu.



Kuva 43: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä oululaislapsilla vuosina 2004–2005. Kevätkuukaudet: maaliskuu, huhtikuu ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu, tammikuu ja helmikuu.

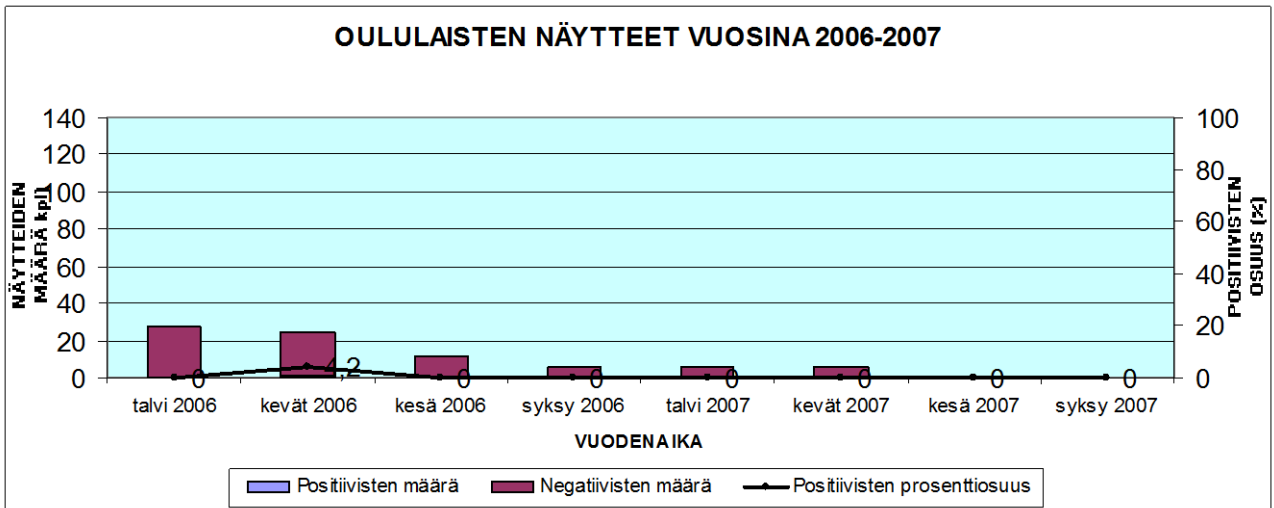


Kuva 44: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tamperelaislapsilla vuosina 2004–2005. Kevätkuukaudet: maaliskuu, huhtikuu ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu, tammikuu ja helmikuu.

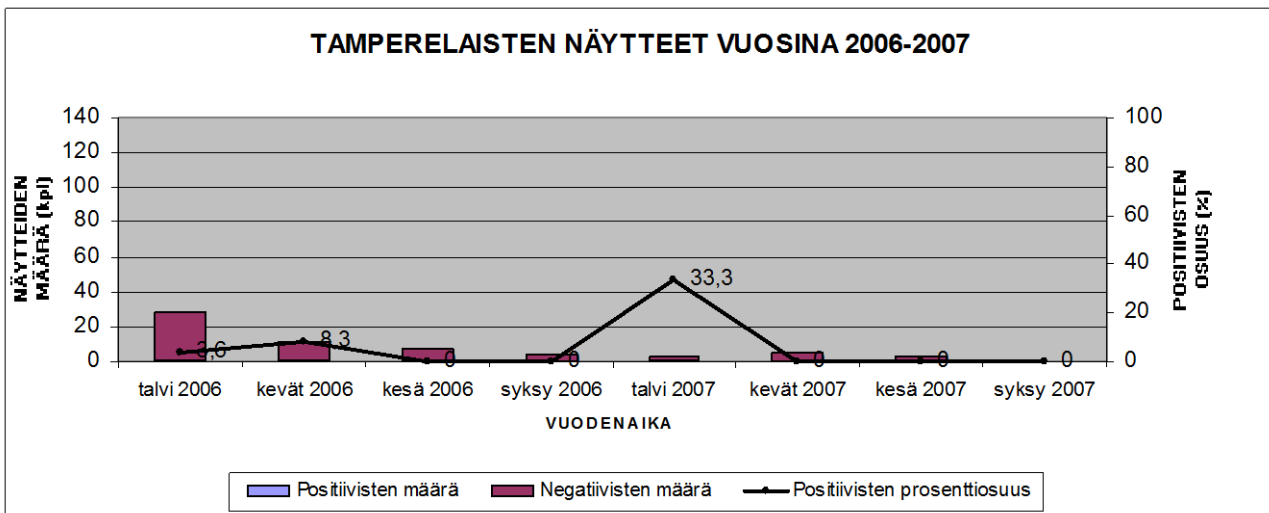


Kuva 45: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä turkulaislapsilla vuosina 2004–2005. Kevätkuukaudet: maaliskuu, huhtikuu ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikaudet: joulukuu, tammikuu ja helmikuu.

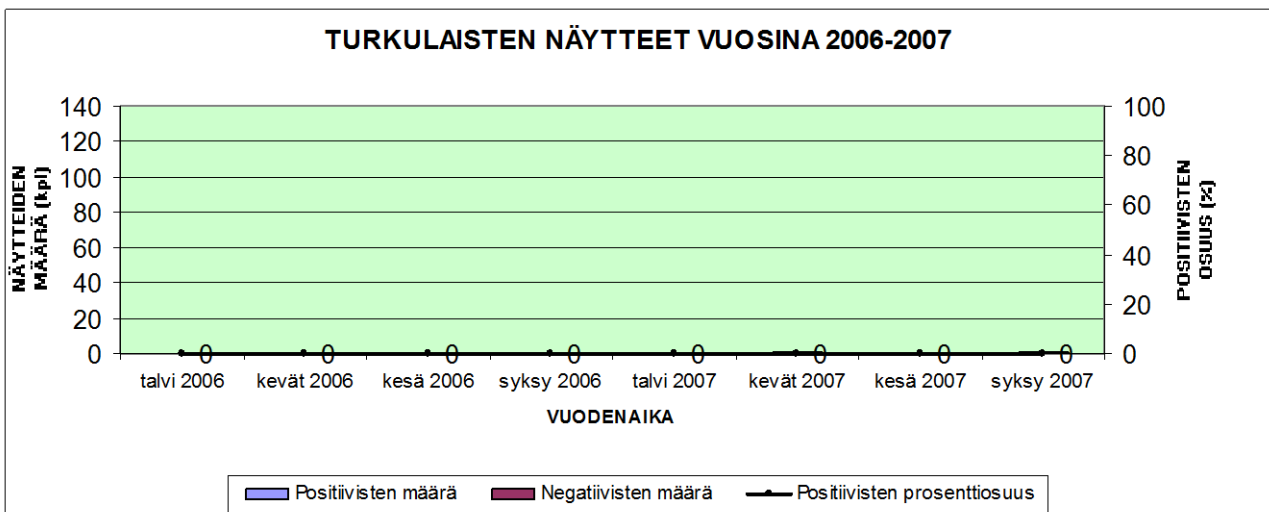




Kuva 46: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä oululaislapsilla vuosina 2006–2007. Kevätkuukaudet: maaliskuu, huhtikuu ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikuukaudet: joulukuu, tammikuu ja helmikuu.



Kuva 47: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tamperelaislapsilla vuosina 2006–2007. Kevätkuukaudet: maaliskuu, huhtikuu ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikuukaudet: joulukuu, tammikuu ja helmikuu.



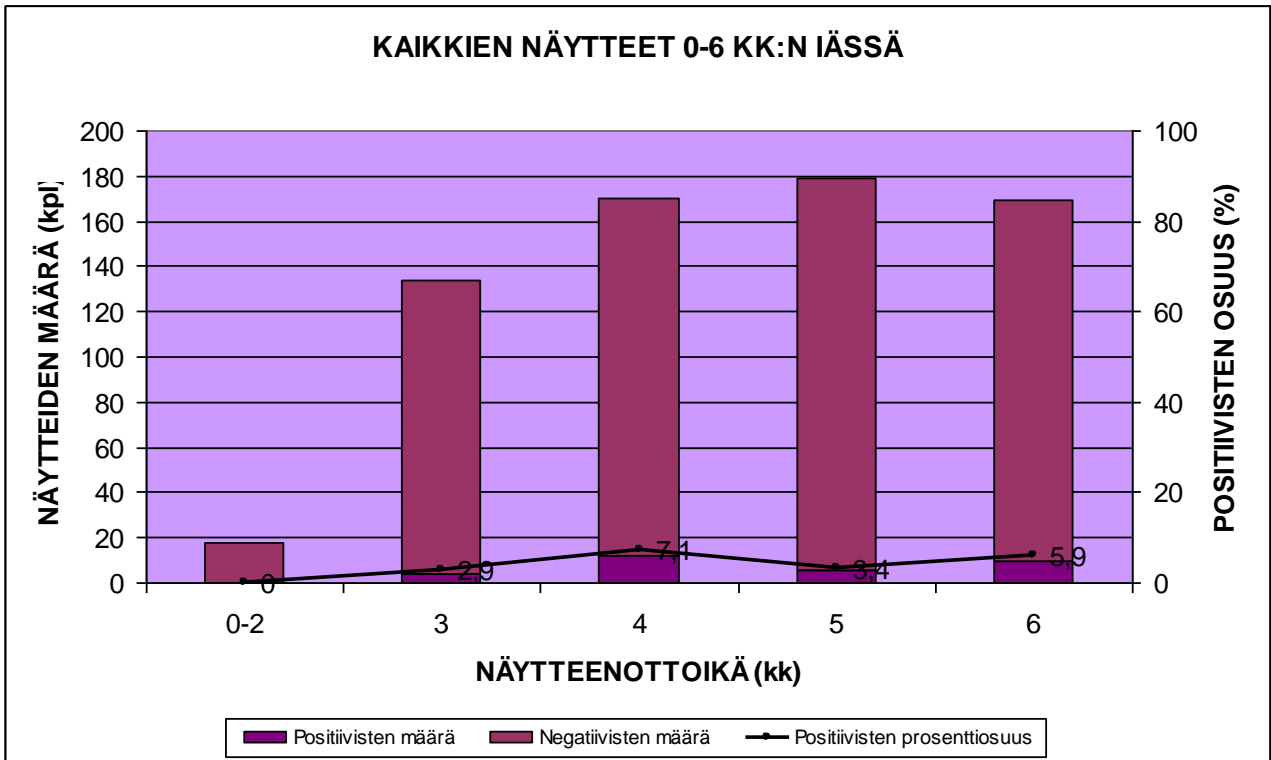
Kuva 48: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä turkulaislapsilla vuosina 2006–2007. Kevätkuukaudet: maaliskuu, huhtikuu ja toukokuu. Kesäkuukaudet: kesä-, heinä- ja elokuu. Syyskuukaudet: syys-, loka- ja marraskuu. Talvikuukaudet: joulukuu, tammikuu ja helmikuu.

## **4.2 Enterovirusinfektioiden esiintyminen eri ikäryhmissä sekä muissa alaryhmissä**

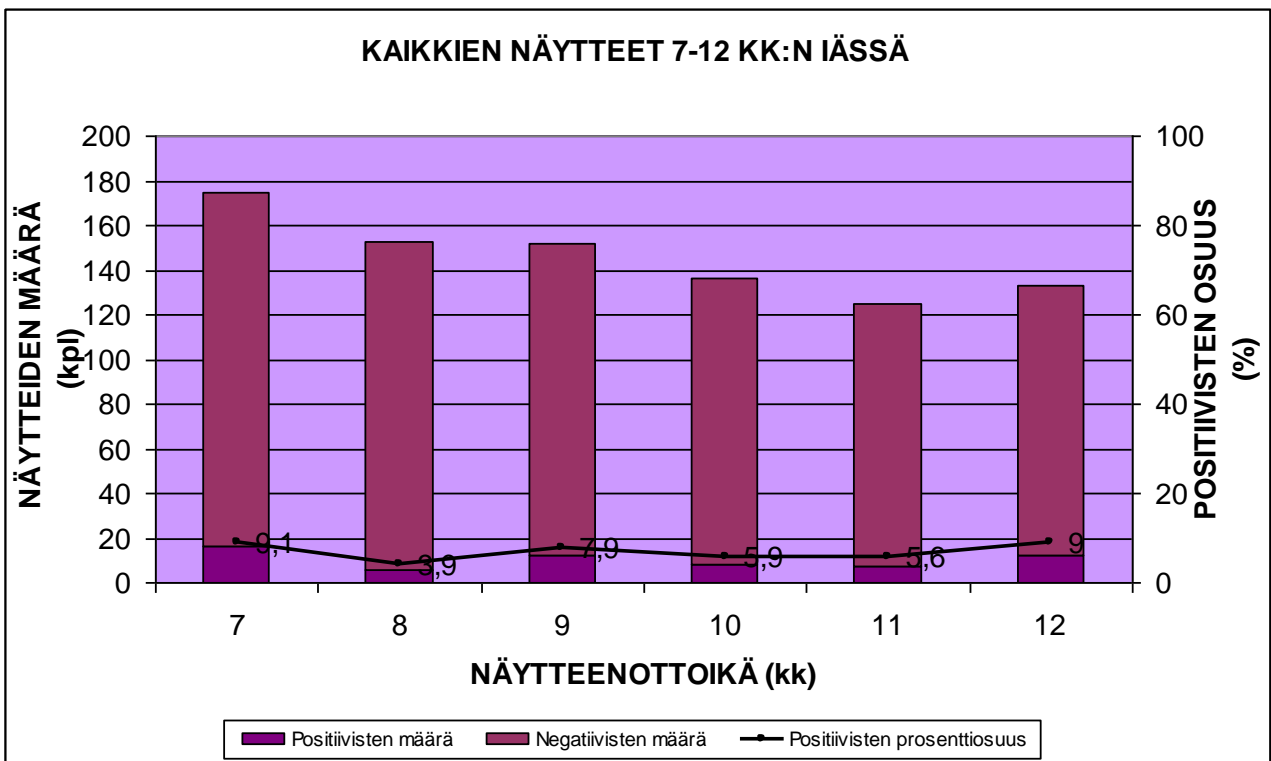
Ikäkuukausittain tarkasteltuna infektiot näyttävät yleistyvän lapsen saavuttaessa 4 kk:n iän. Kahden ikävuoden jälkeen infektioiden esiintyminen näyttää tasaantuvan.

Sukupuolittain tarkasteltuna vuoden ikään saakka tytöillä ja pojilla on keskimäärin yhtä paljon infektioita. Saavutettaessa yhden vuoden iän tytöillä infektioiden määrä nousi poikien infektiomäärän yläpuolelle. Tapauksilla ja verrokeilla infektioita esiintyi suurin piirtein yhtä paljon. Myöskään eri kaupunkien välillä ei havaita merkittäviä eroavaisuuksia.

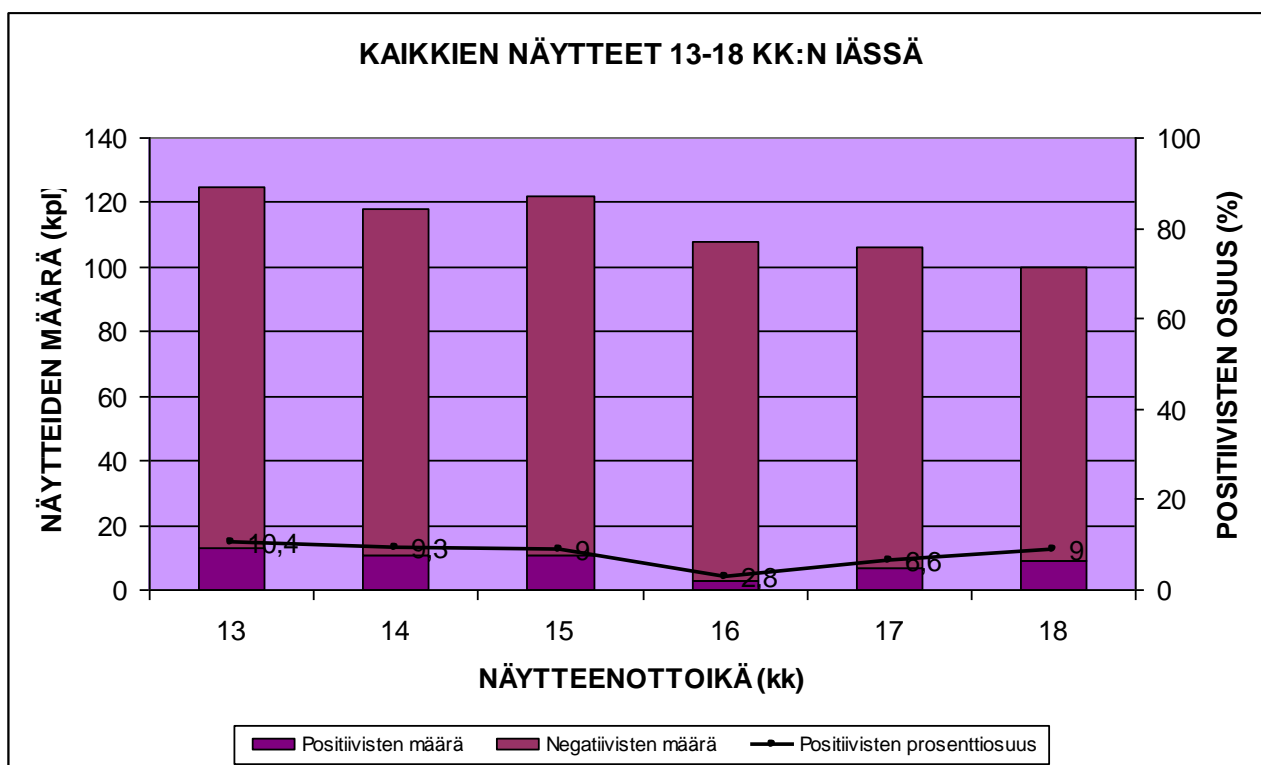
Tulokset on esitetty tarkemmin kuvissa 49–80.



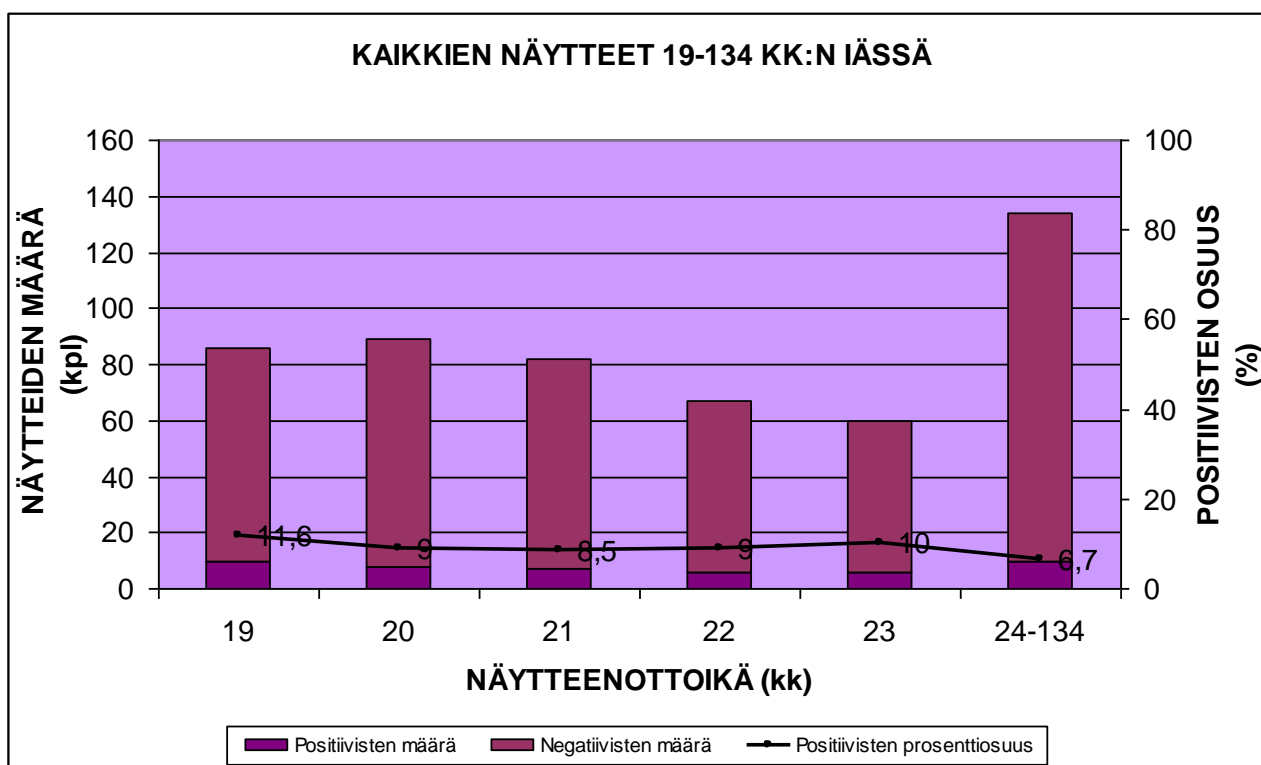
Kuva 49: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä 0–6 kk:n iässä.



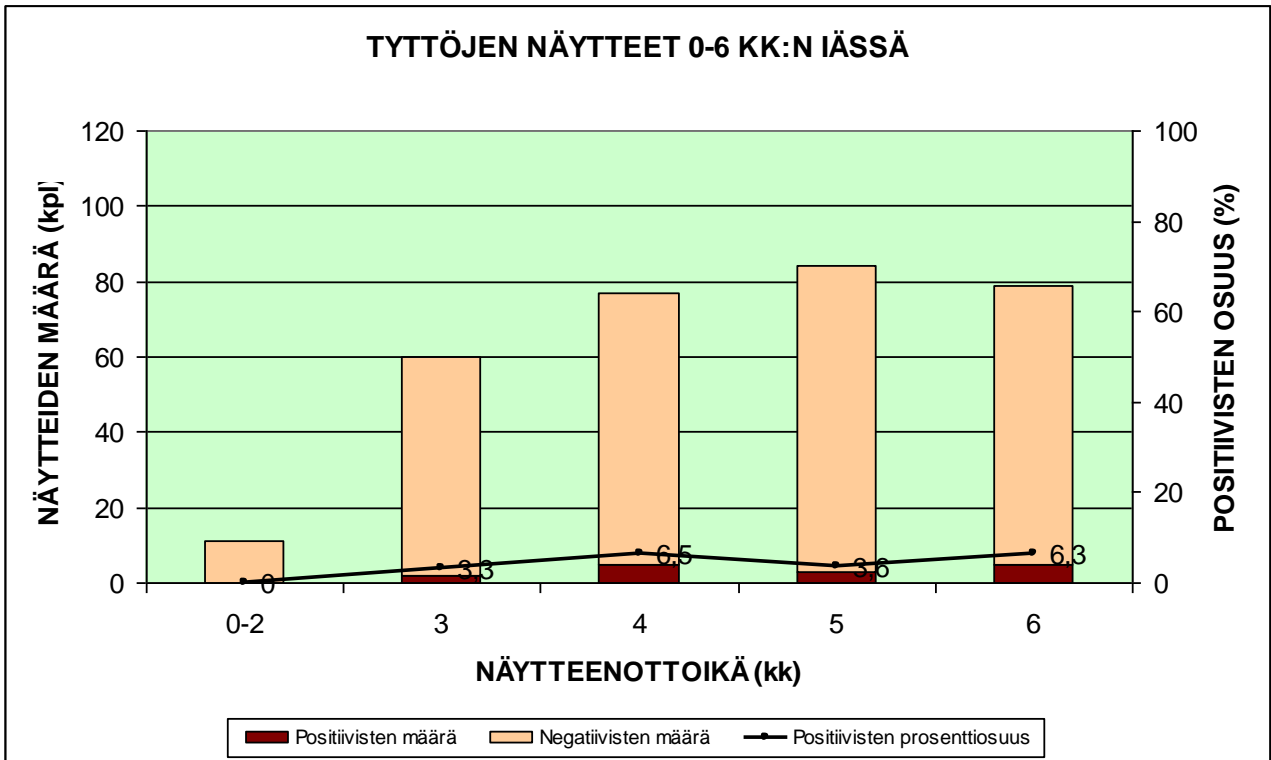
Kuva 50: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä 7–12 kk:n iässä.



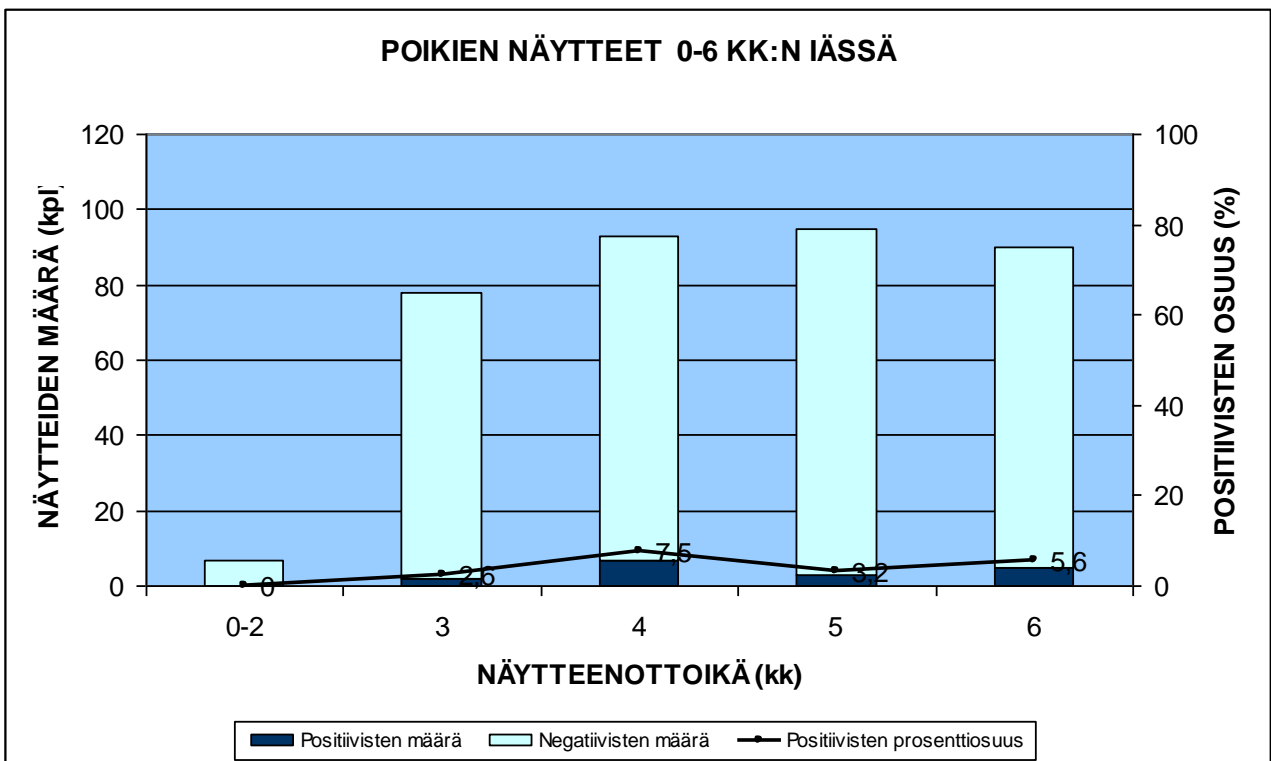
Kuva 51: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä 13–18 kk:n iässä.



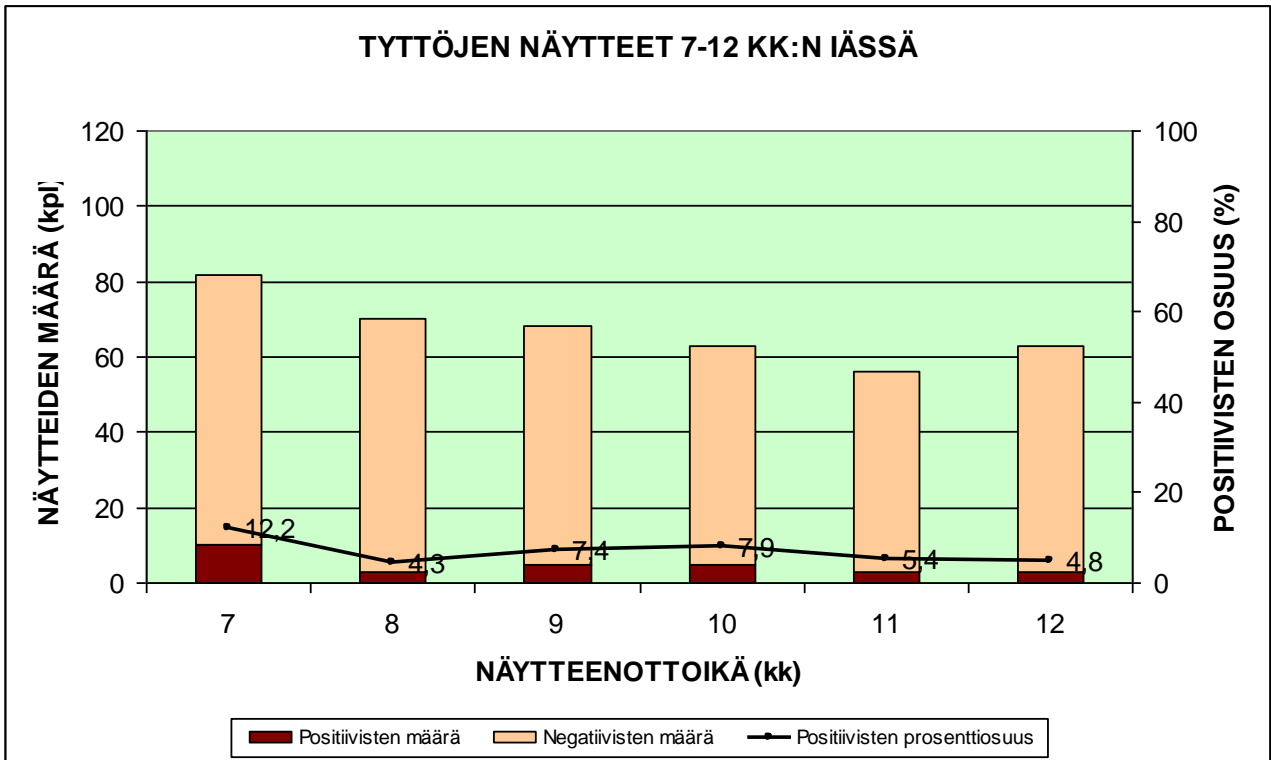
Kuva 52: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä 19–134 kk:n iässä.



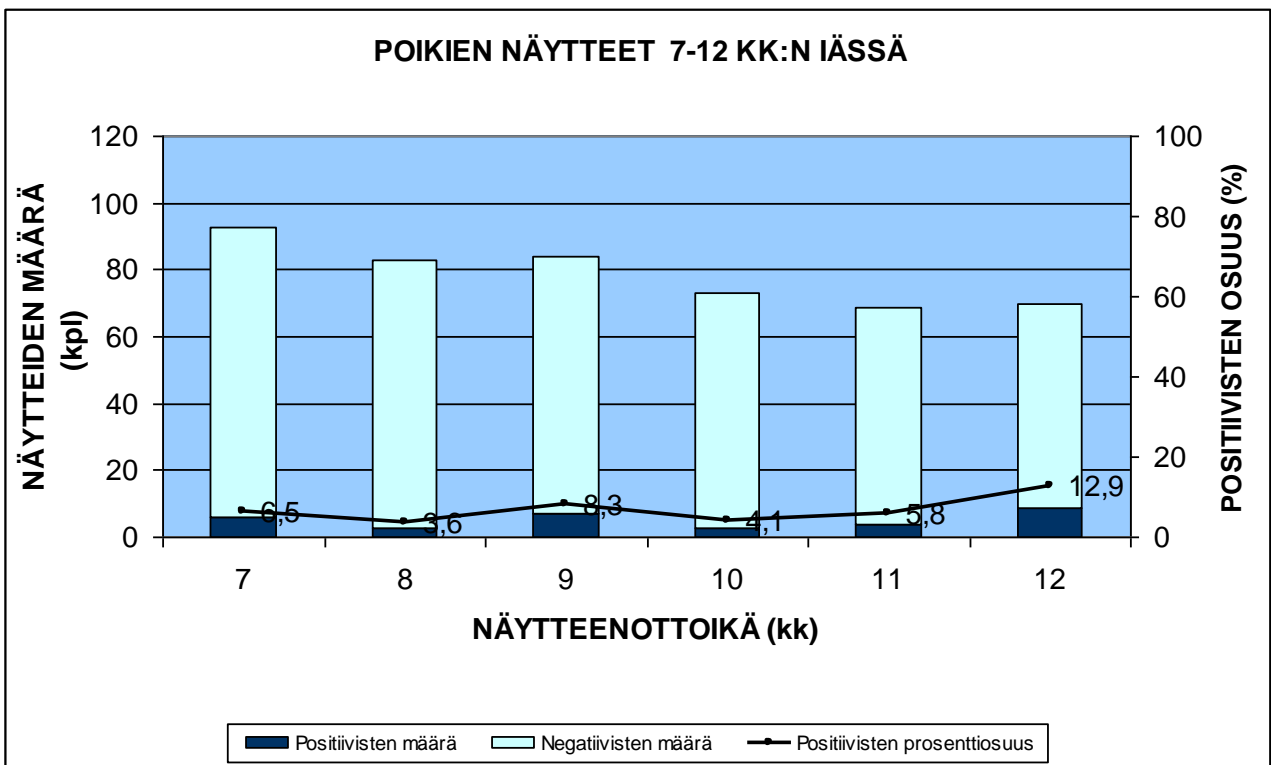
Kuva 53: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tytöillä 0–6 kk:n iässä.



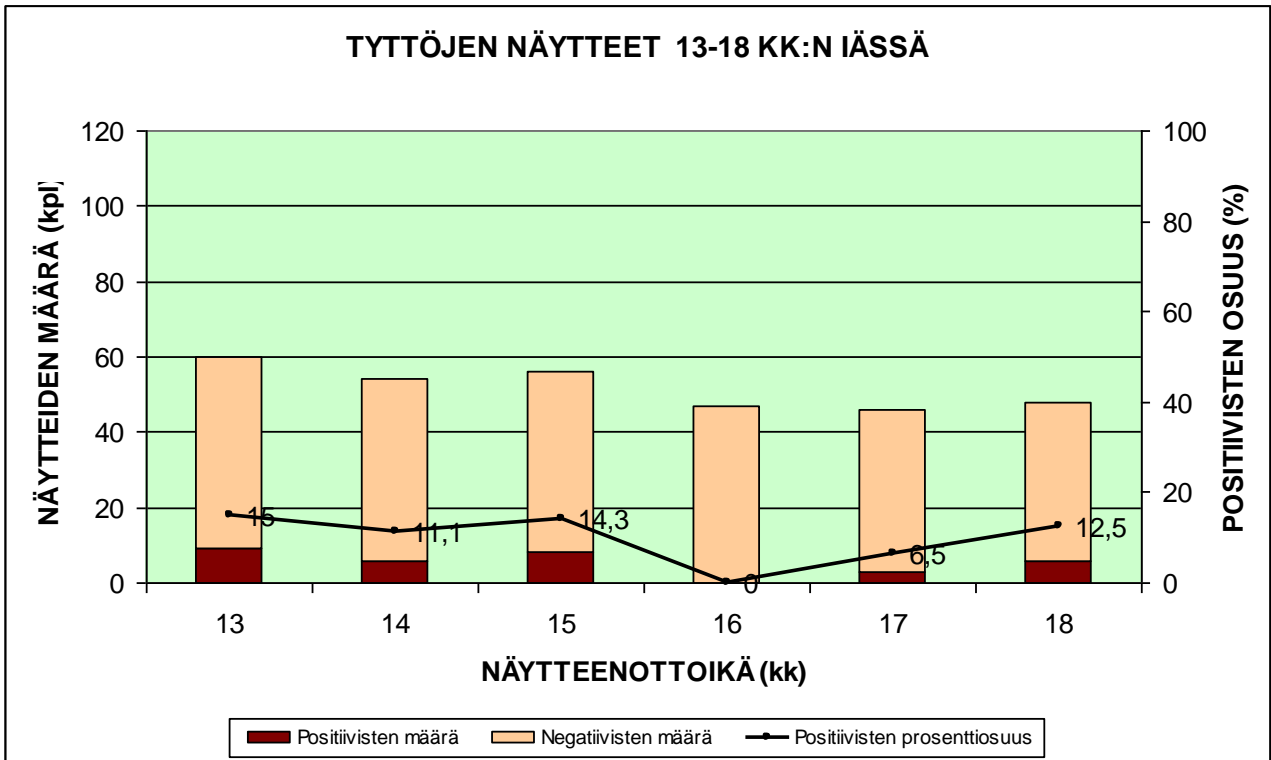
Kuva 54: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä pojilla 0–6 kk:n iässä.



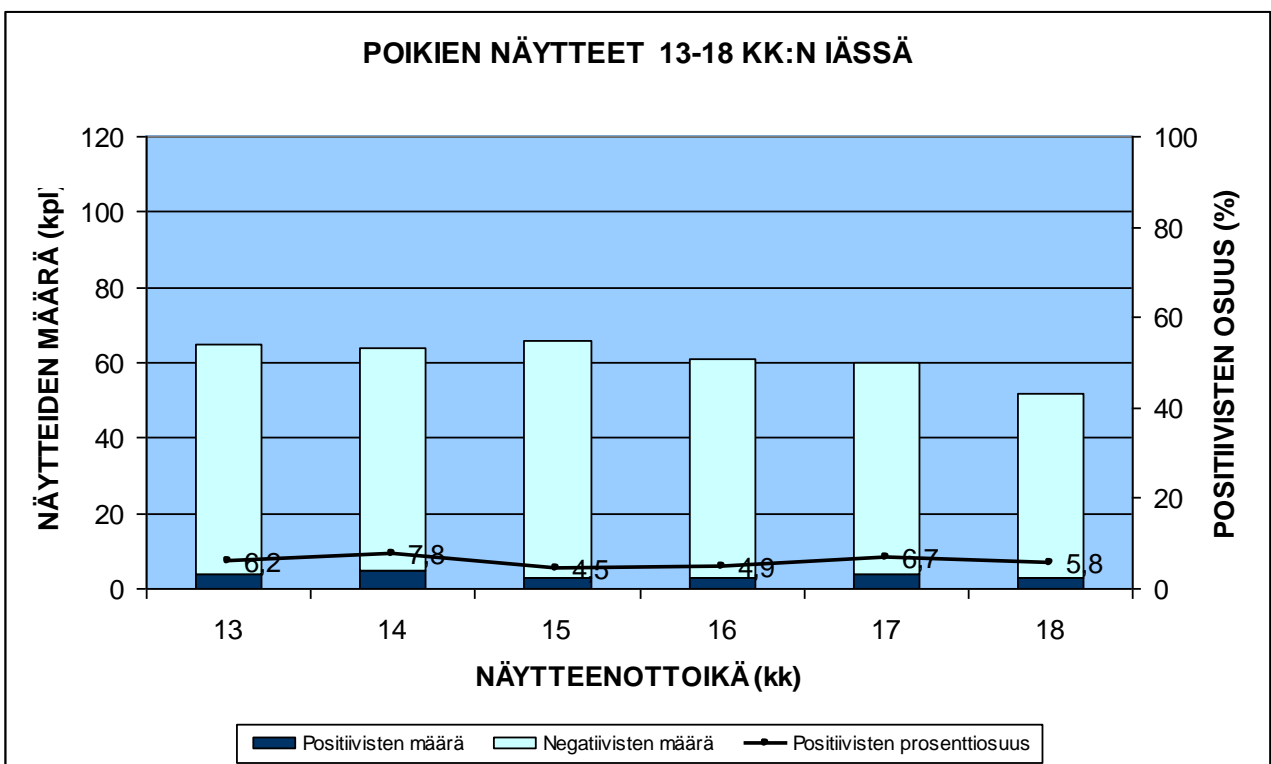
Kuva 55: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tytöillä 7–12 kk:n iässä.



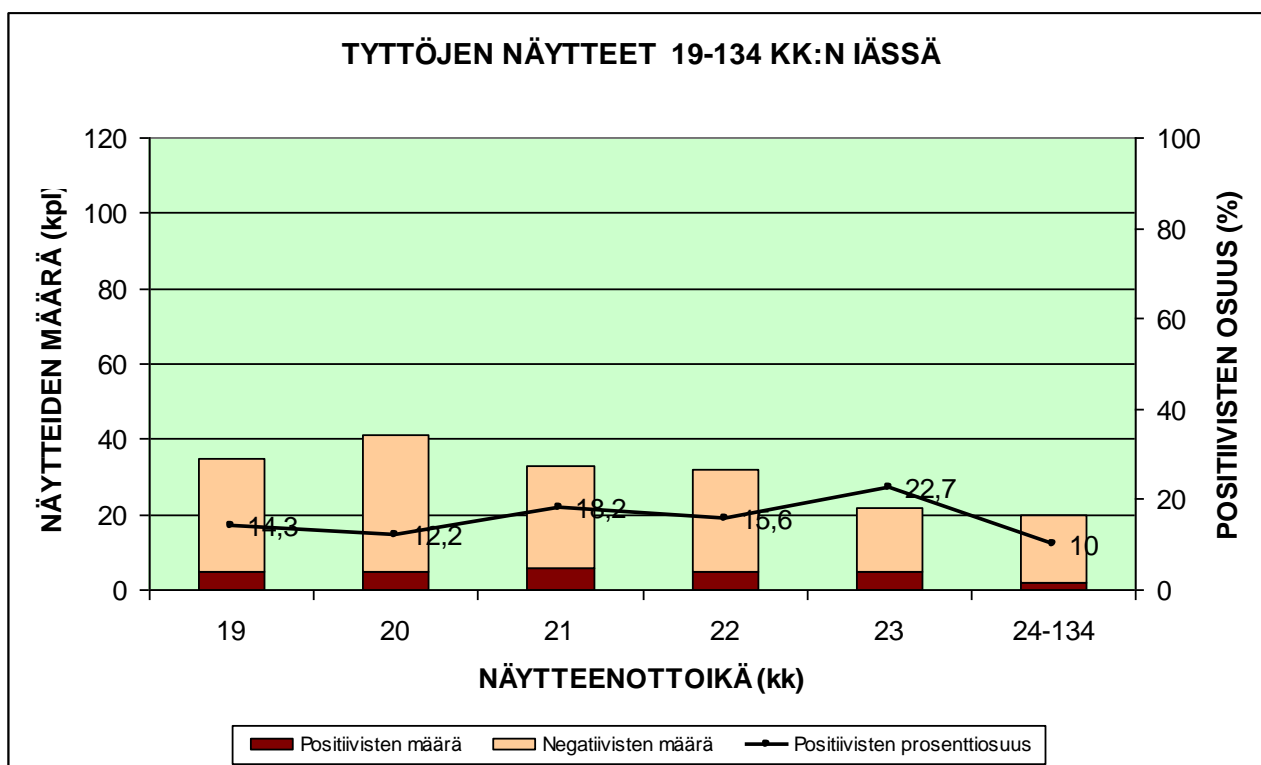
Kuva 56: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä pojilla 7–12 kk:n iässä.



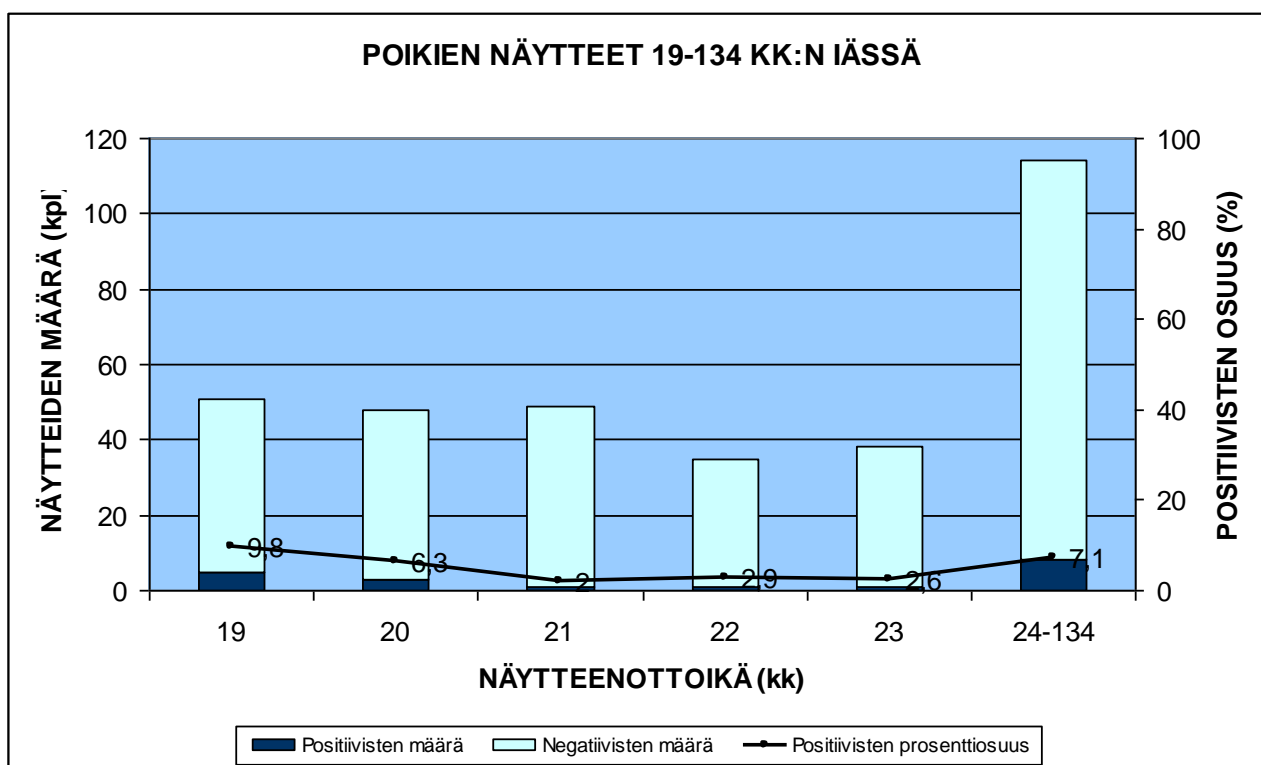
Kuva 57: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tytöillä 13–18 kk:n iässä.



Kuva 58: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä pojilla 13–18 kk:n iässä.

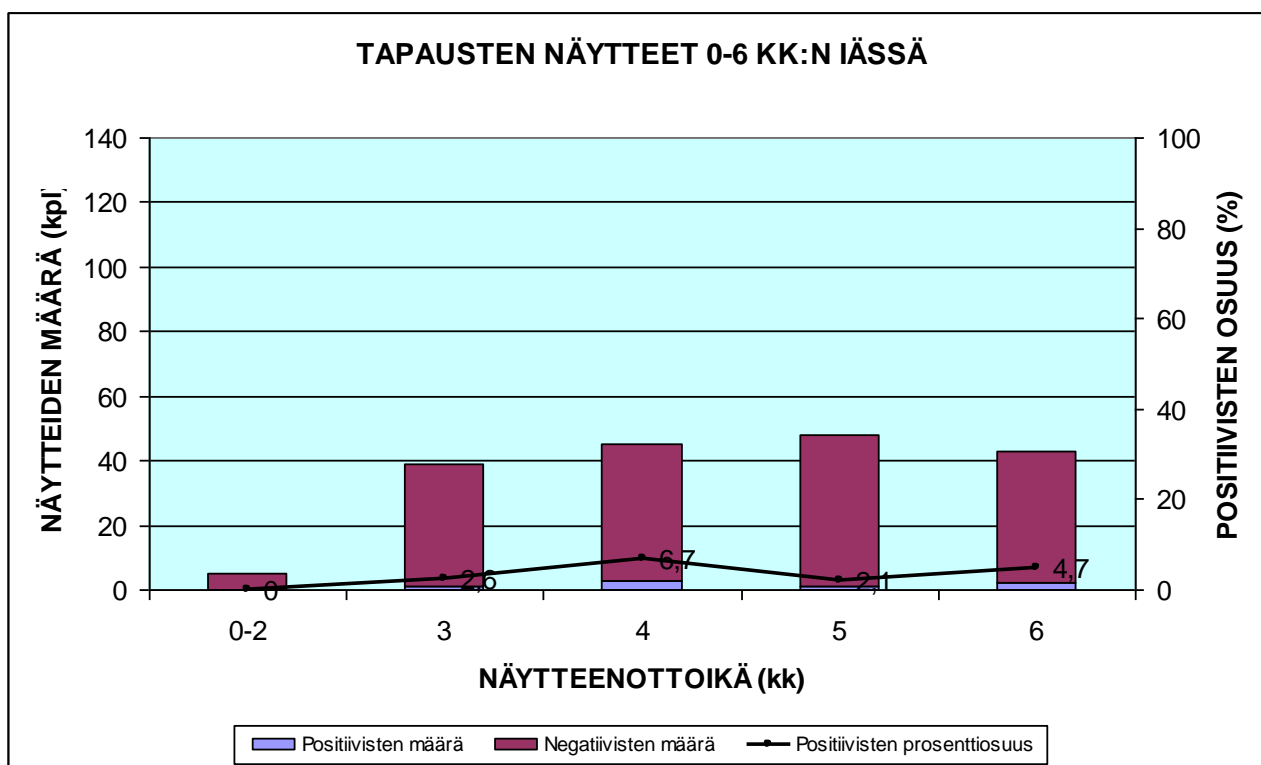


Kuva 59: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tytöillä 19–134 kk:n iässä.

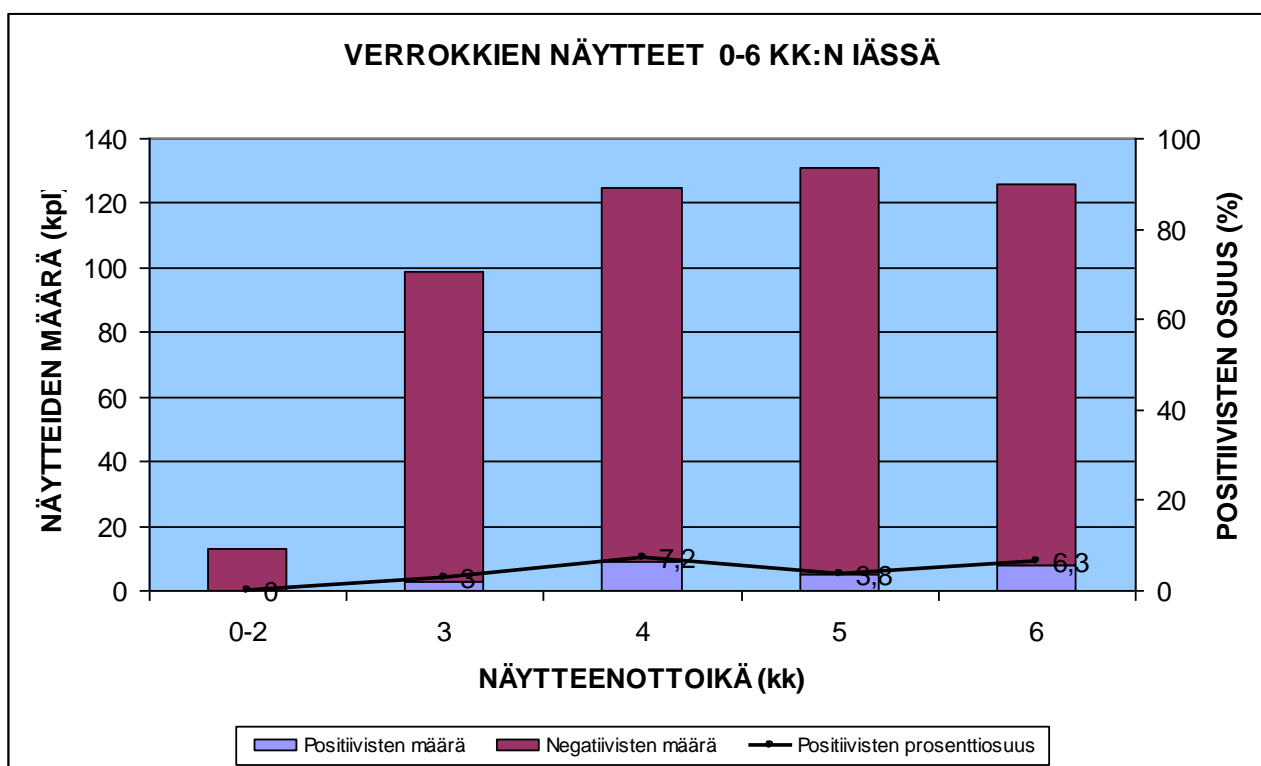


Kuva 60: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä pojilla 19–134 kk:n iässä.

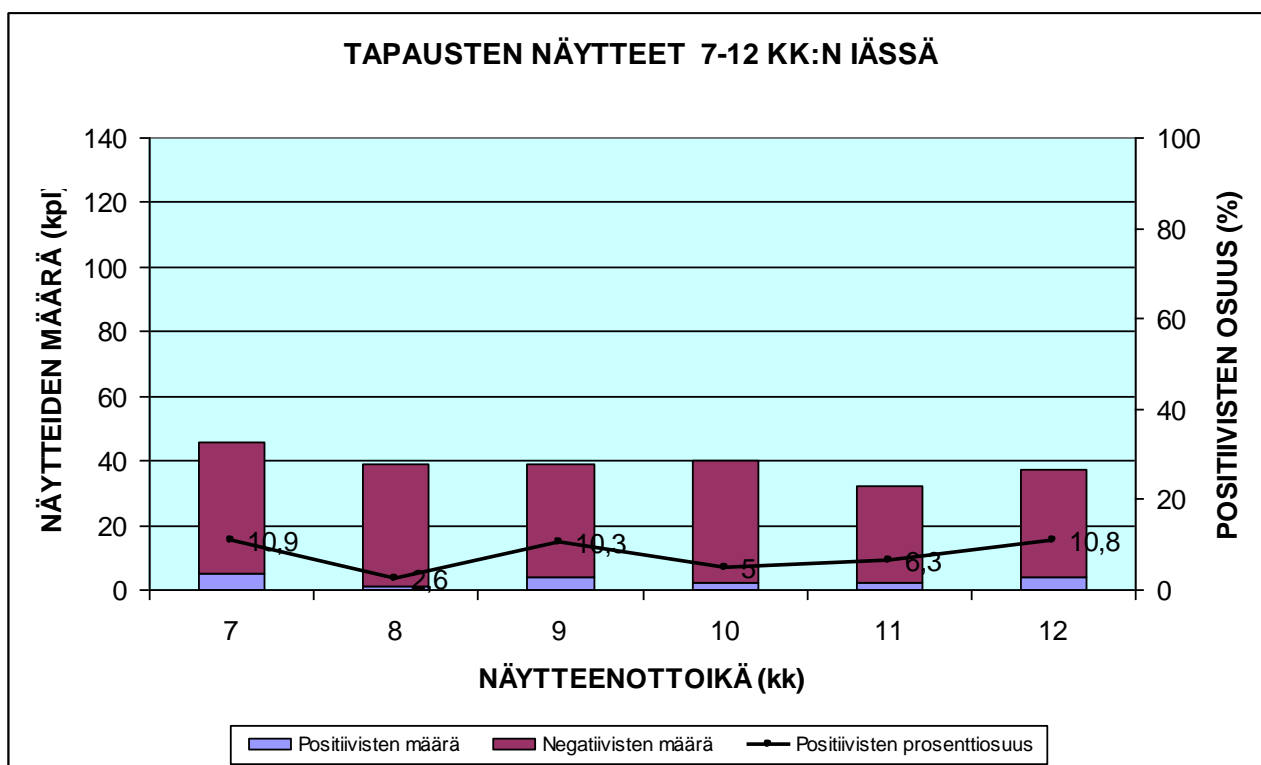




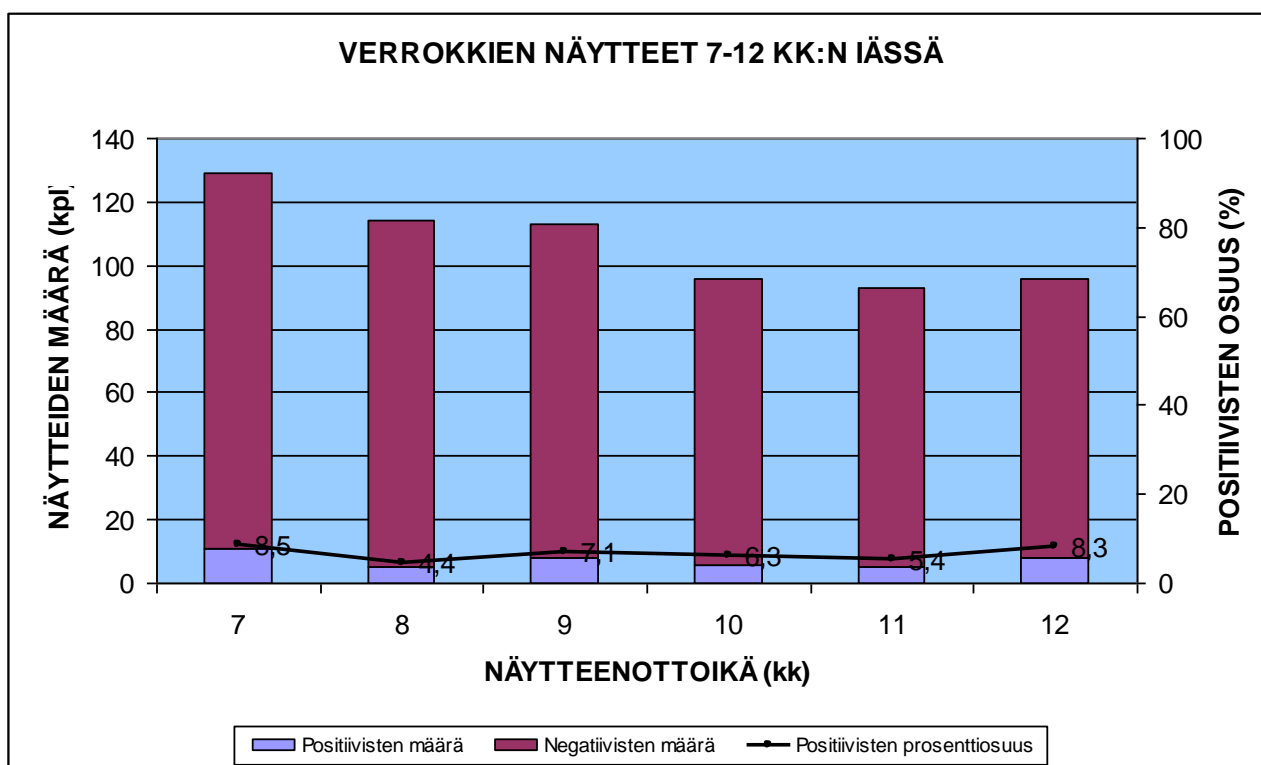
Kuva 61: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tapauslapsilla 0–6 kk.



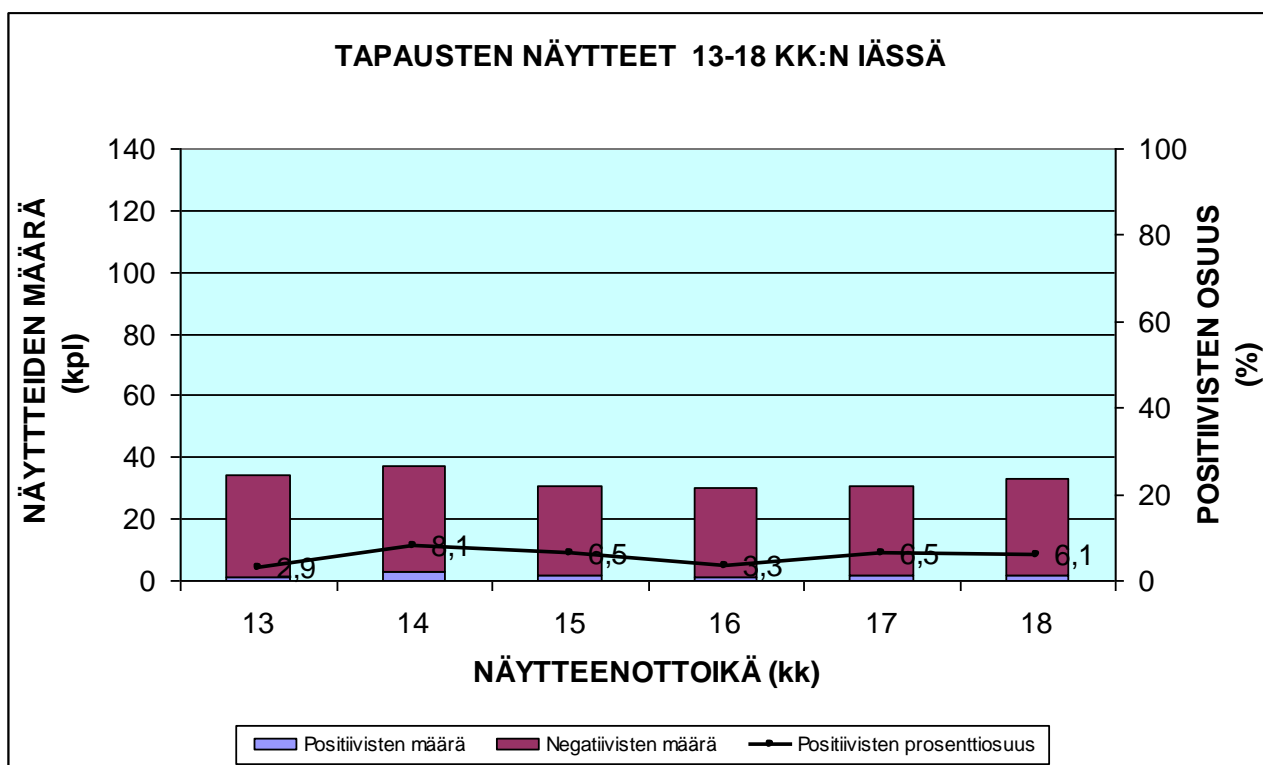
Kuva 62: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä verrokkilapsilla 0–6 kk.



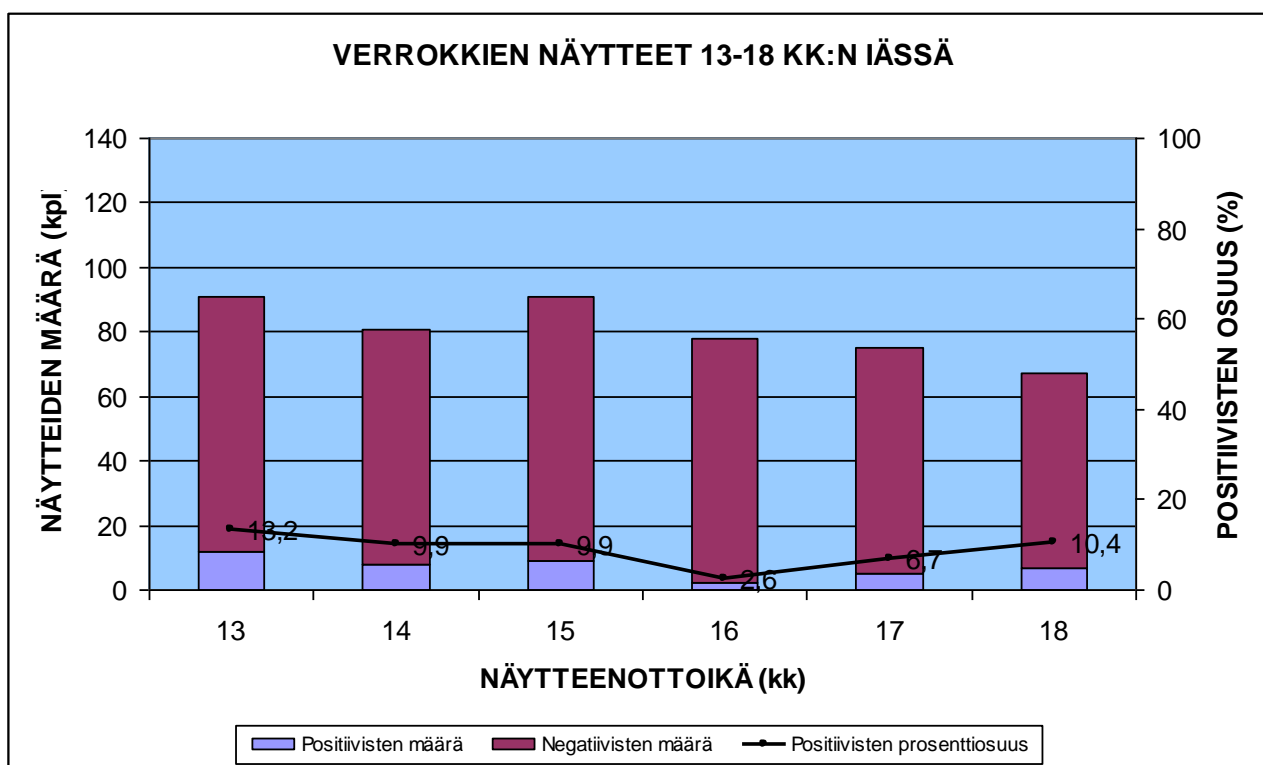
Kuva 63: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tapauslapsilla 7–12 kk.



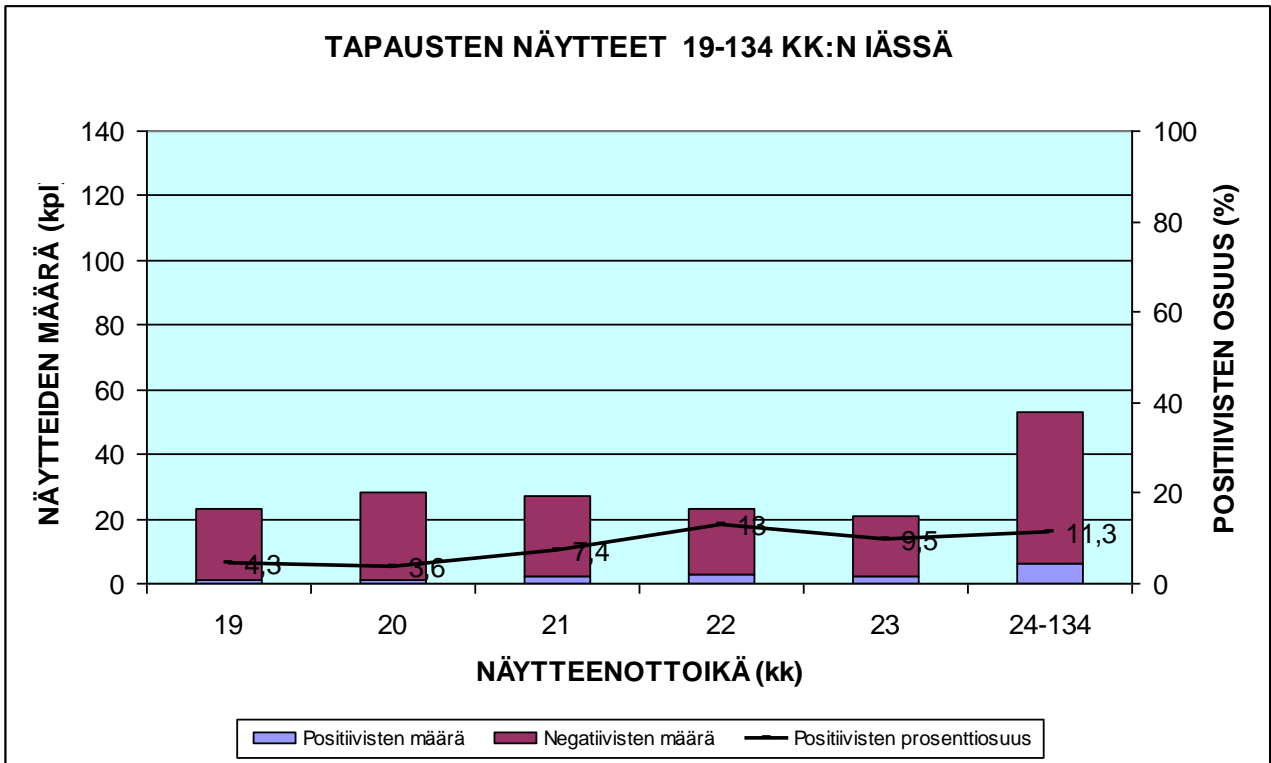
Kuva 64: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä verrokkilapsilla 7–12 kk.



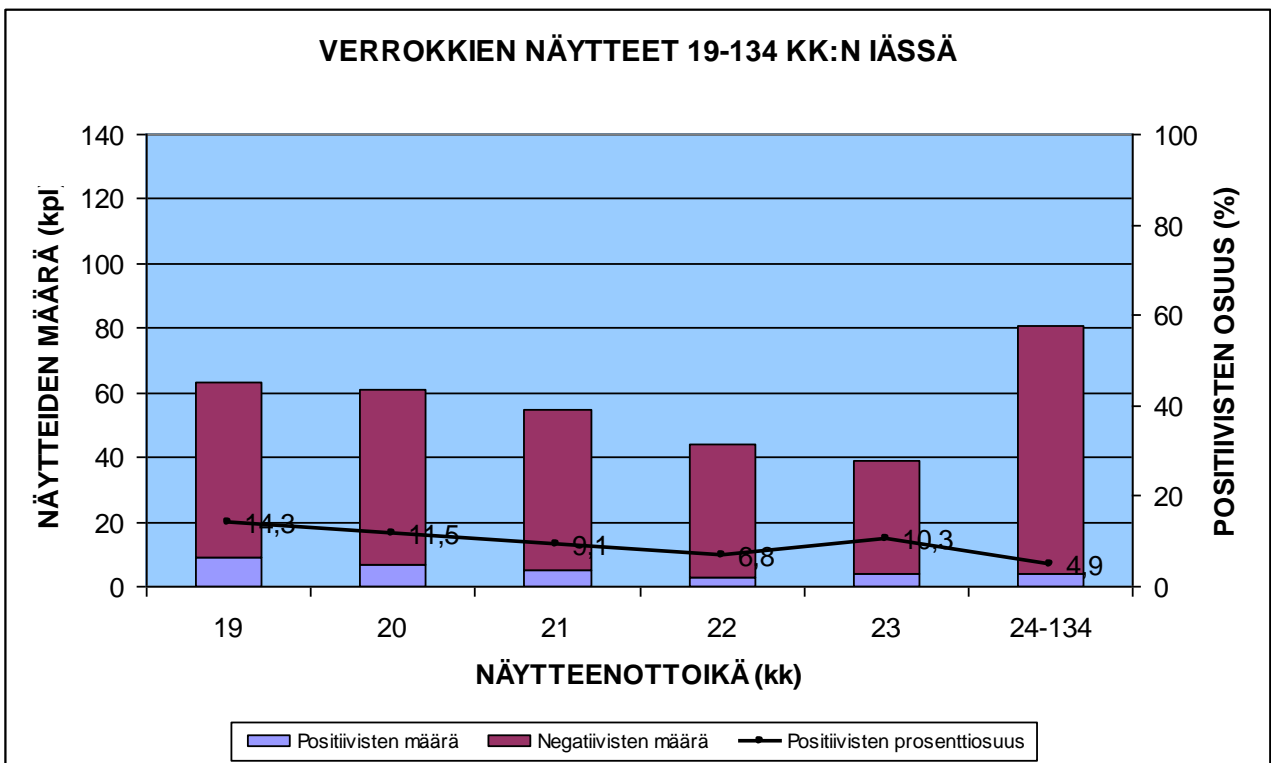
Kuva 65: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tapauslapsilla 13–18 kk.



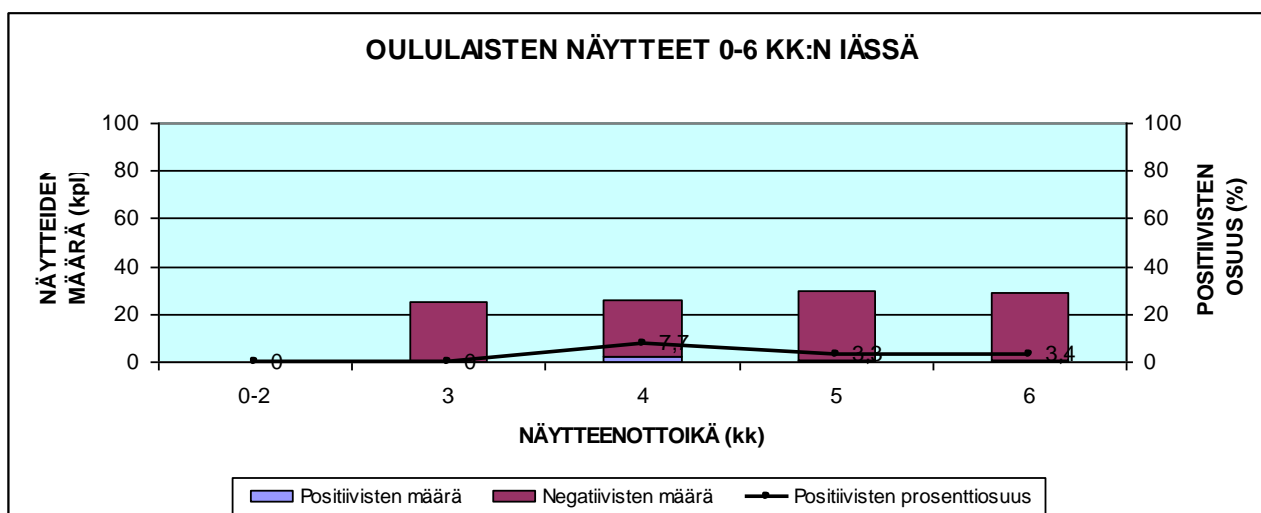
Kuva 66: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä verrokkilapsilla 13–18 kk.



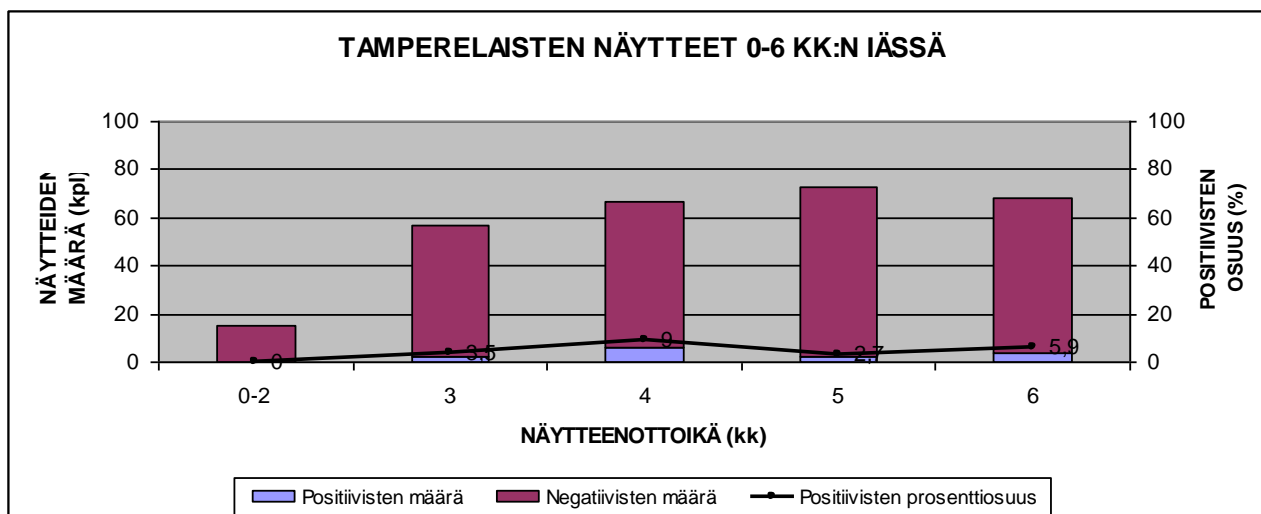
Kuva 67: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tapauslapsilla 19–134 kk.



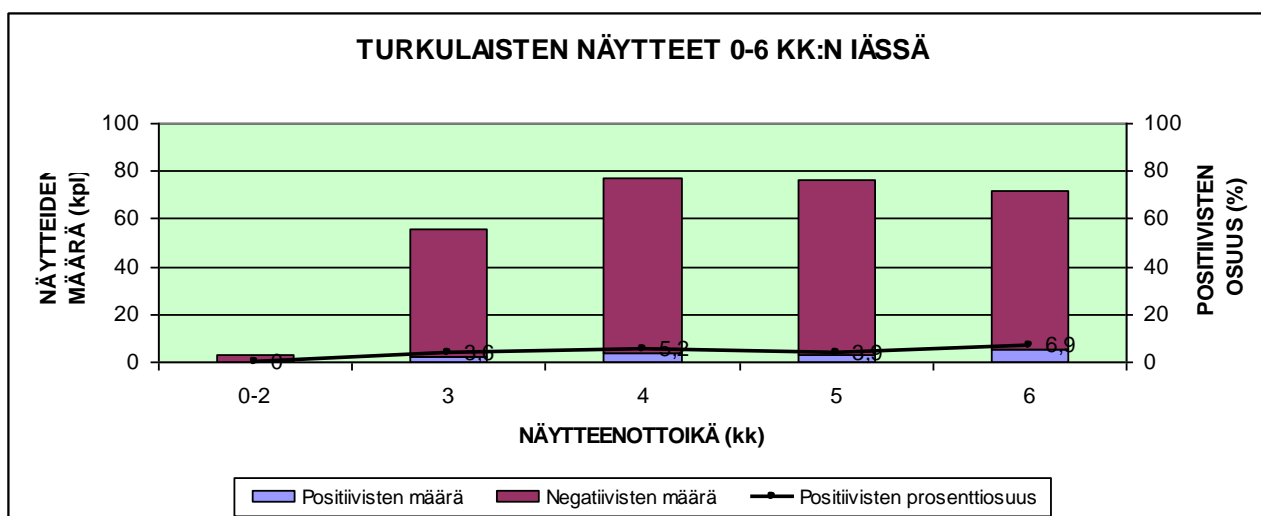
Kuva 68: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä verrokkilapsilla 19–134 kk.



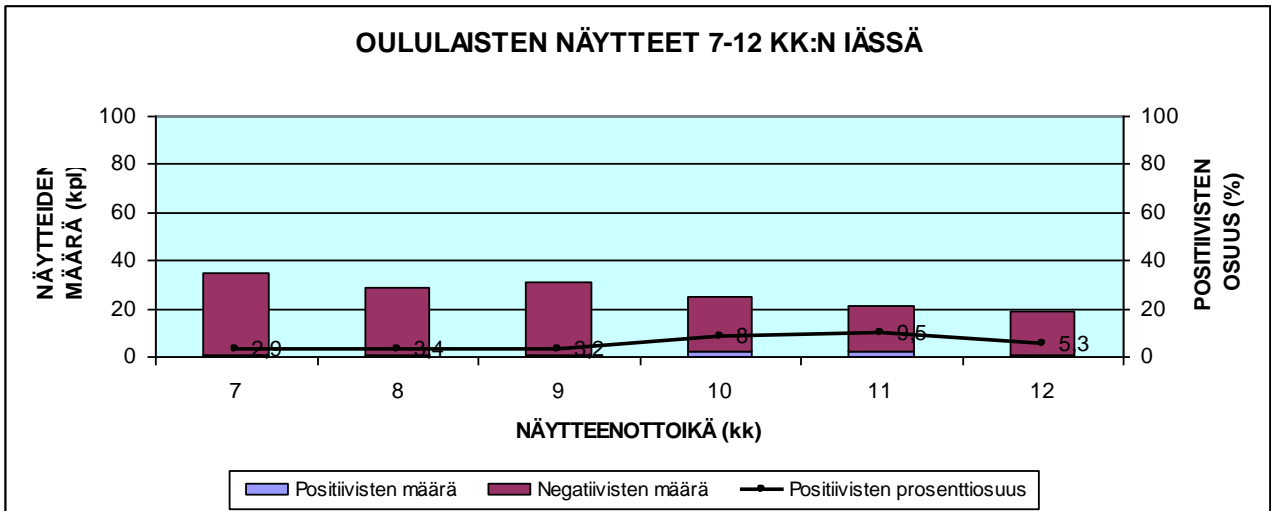
Kuva 69: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä oululaisilla lapsilla 0–6 kk:n iässä.



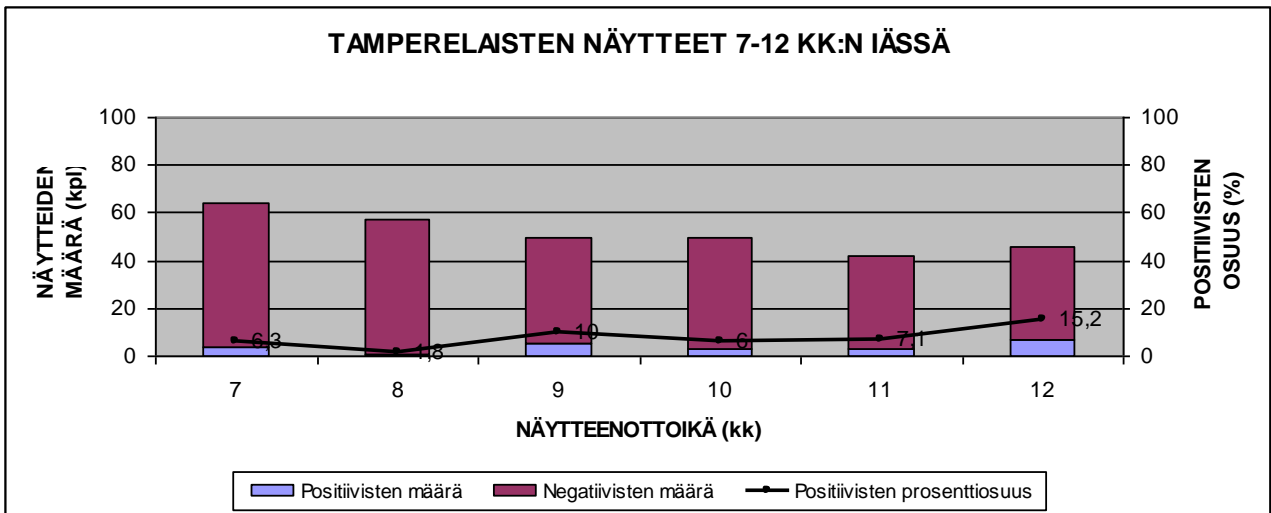
Kuva 70: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tamperelaisilla lapsilla 0–6 kk:n iässä.



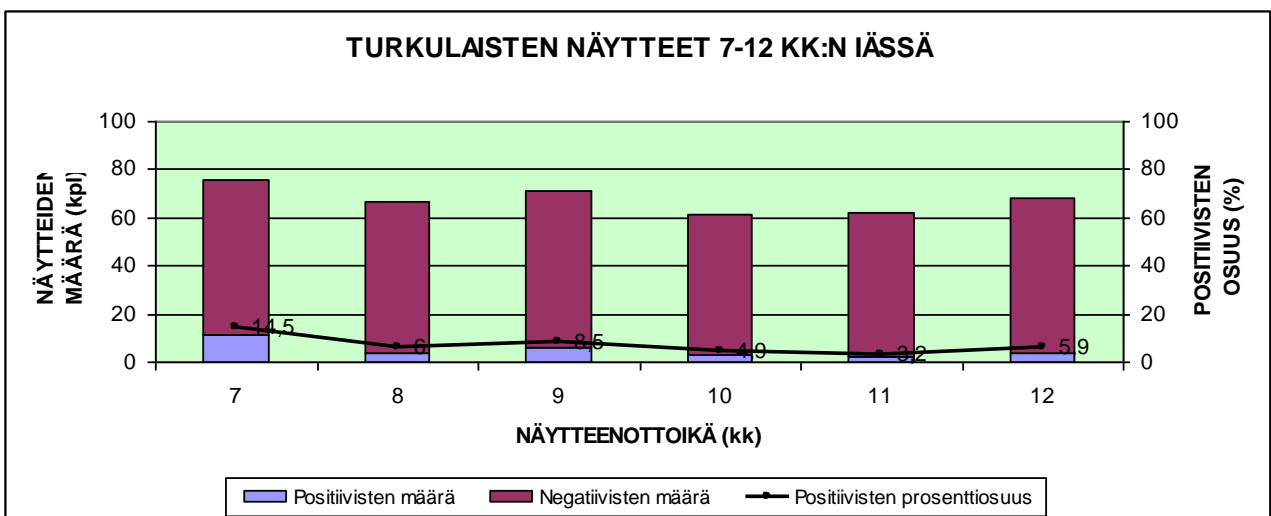
Kuva 71: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä turkulaisilla lapsilla 0–6 kk:n iässä.



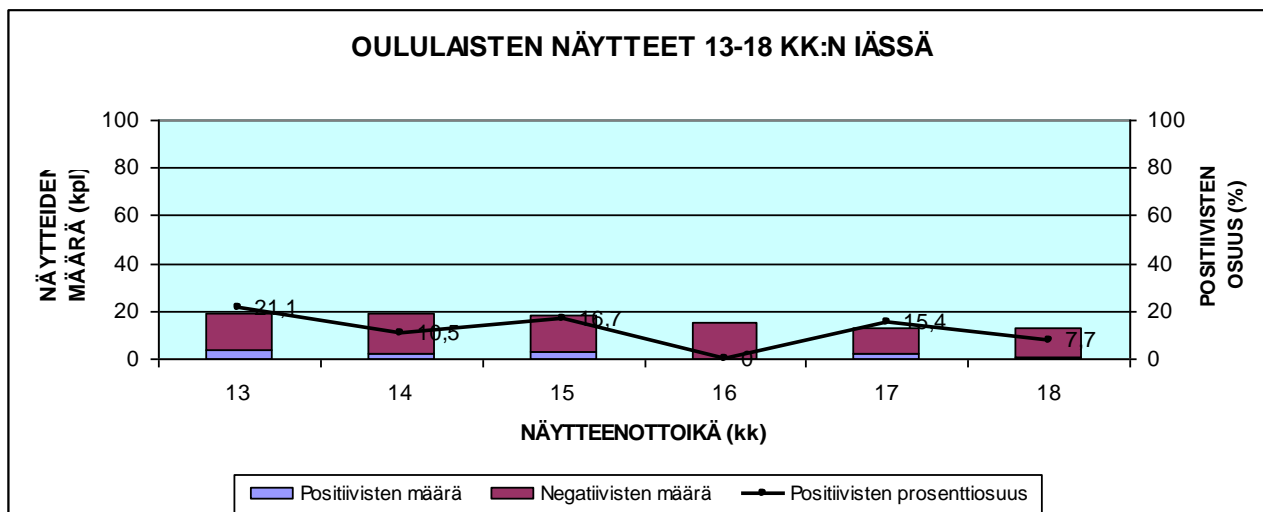
Kuva 72: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä oululaisilla lapsilla 7–12 kk:n iässä.



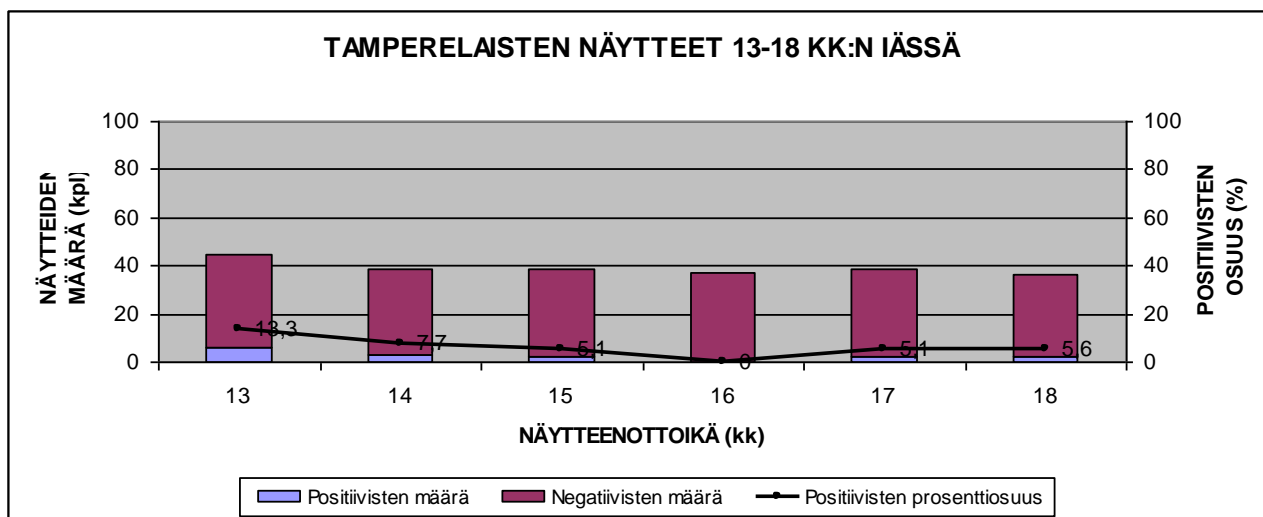
Kuva 73: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tamperelaisilla lapsilla 7–12 kk:n iässä.



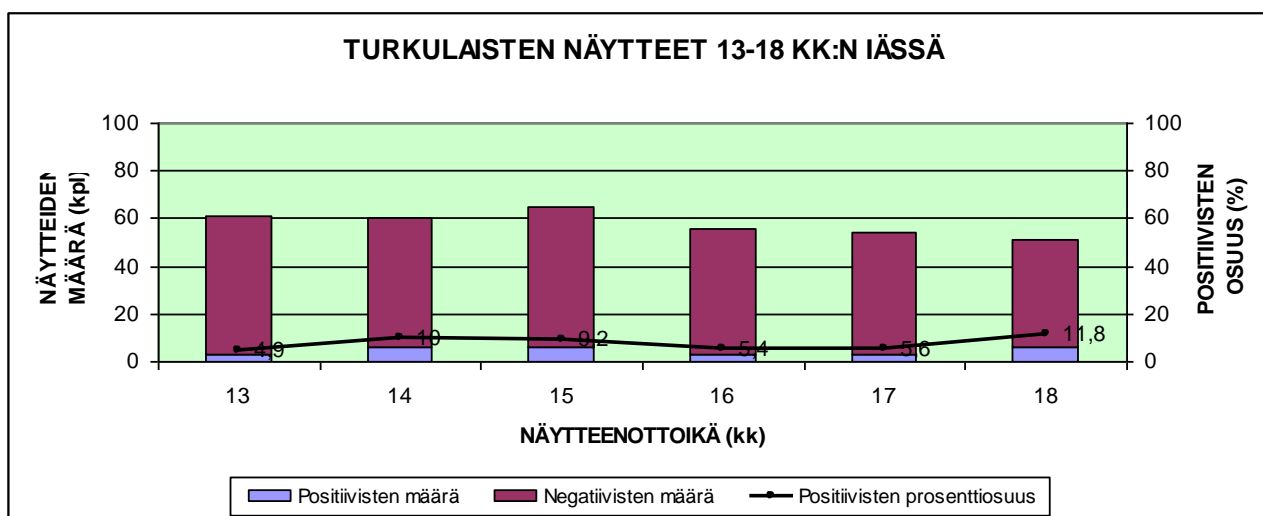
Kuva 74: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä turkulaisilla lapsilla 7–12 kk:n iässä.



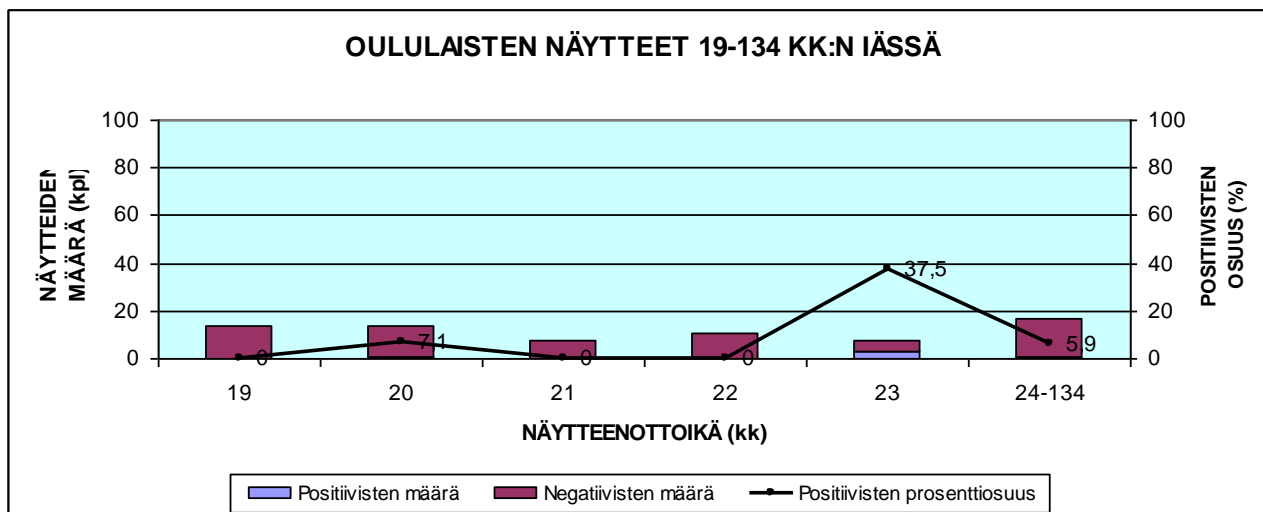
Kuva 75: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä oululaisilla lapsilla 13–18 kk:n iässä.



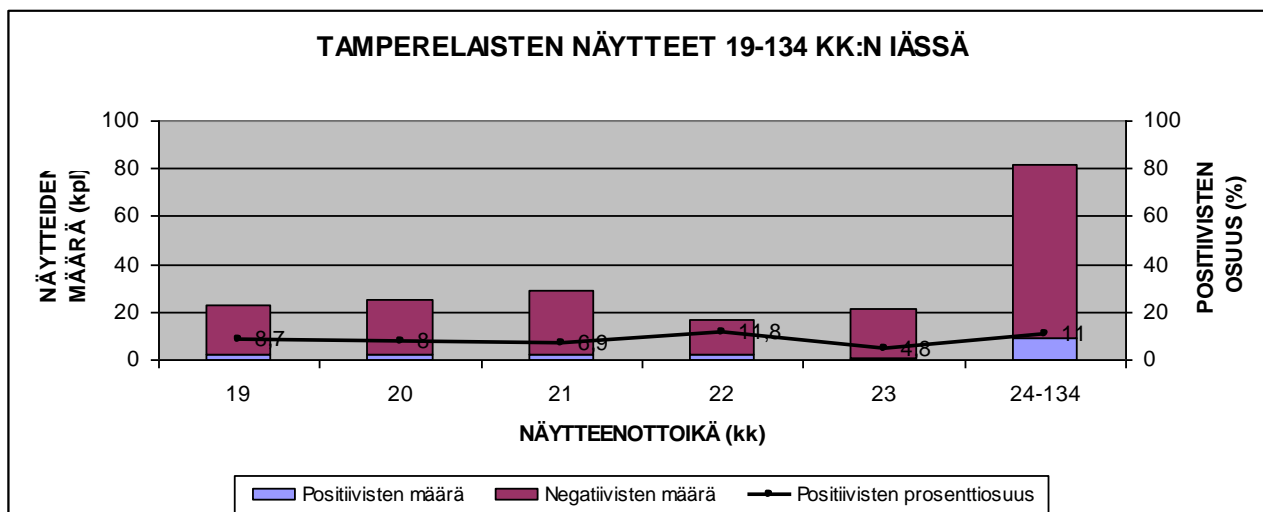
Kuva 76: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tamperelaisilla lapsilla 13–18 kk:n iässä.



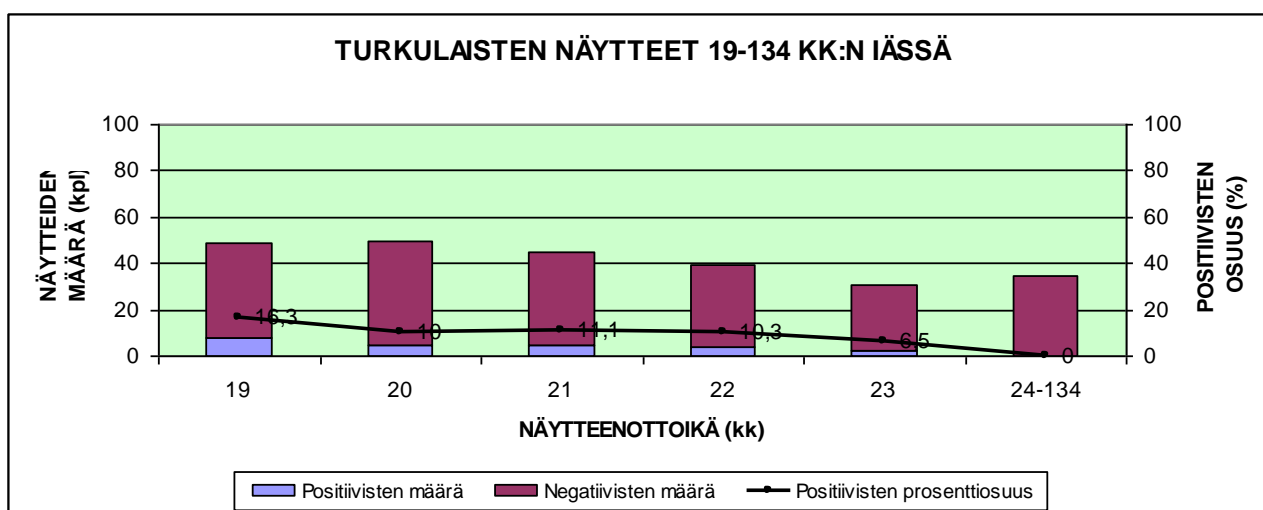
Kuva 77: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä turkulaisilla lapsilla 13–18 kk:n iässä.



Kuva 78: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä oululaisilla lapsilla 19–134 kk:n iässä.



Kuva 79: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä tamperelaisilla lapsilla 19–134 kk:n iässä.



Kuva 80: Enteroviruksen RNA:n esiintyminen DIPP-lasten ulostenäytteissä turkulaisilla lapsilla 19–134 kk:n iässä.



## 5 POHDINTA

Tulosten luotettavuutta pohdittaessa on monia seikkoja, joita täytyy ottaa huomioon. Tutkimusaineiston pitkästä keräämisajasta sekä kolmen yliopistollisen sairaalan mukanaolosta huolimatta otoskoon riittävyys rajoitti infektioiden esiintymisen tarkempaa tutkimista eri ryhmien sisällä. Yhteensä tutkimusaineistossa oli lapsia 245 ja tutkittuja näytteitä oli yhteensä 2 790, mikä antaa hyvän lähtökohdan infektioiden yleisen esiintymisen tutkimiselle. Kun tuloksia tarkasteltiin eri alaryhmissä, kiinnitettiin erityisesti huomiota alaryhmien kokoon, jotta ne pysyisivät mahdollisimman suurina.

DIPP-tutkimuksen näytekeräys sekä näytteiden laboratorioanalyysit on tehty tutkimusprotokollan mukaisesti. Virusten osoitus ulosteista on tehty RT-PCR-menetelmällä, joka on validoitu aikaisemmissa tutkimuksissa (Lönnrot, Sjöroos, Salminen, Maaronen, Hyypiä, Hyöty 1999; Oikarinen, Tauriainen, Viskari, Simell, Knip, Virtanen, Hyöty 2009). Tämän menetelmän tiedetään olevan erittäin herkkä, ja myös sen spesifisyys on hyvä. Näin ollen on oletettavaa, että tutkimus antaa varsin luotettavan kuvan enterovirusten esiintymisestä suomalaisilla pikkulapsilla.

Tutkimuksen suurin arvo on siinä, että aikaisemmin ei vastaavia tutkimuksia ole tehty moderneilla RT-PCR-menetelmillä taustaväestöä edustavissa lapsissa. Tulokset osoittavat, että enterovirusinfektiot ovat erittäin yleisiä suomalaisilla pikkulapsilla. Infektiot näyttävät yleistyvän lapsen saavuttaessa 4 kk:n iän. Kahden ikävuoden jälkeen infektioiden esiintyminen näyttää taas tasaantuvan. Imeväiskaudella äidinmaidosta saadut vasta-aineet selittävät varmasti osan alle 4 kuukauden ikäisten lasten matalammista infektioluvuista. Sitä vastoin päiväkotihoidon on todettu lisäävän lasten infektiota, ja se saattaa osaltaan selittää infektioiden yleisyyden yli vuoden vanhoissa lapsissa.

Sukupuolittain eriteltyinä infektioiden esiintymisellä ei todettu olevan suurta eroa, mutta ensimmäisen elinvuoden jälkeen tytöillä oli enemmän infektiota kuin pojilla. Tämä on ristiriidassa aiemman kirjallisuuden kanssa, jonka mukaan pojilla on enemmän infektiota kuin tytöillä. Tämä voi selittyä sillä, että aiemmassa kirjallisuudessa on tutkittu lähes yksinomaan oireellisista enterovirusinfektioista kärsiviä potilaita mm. sairaala-aineostoissa. Tässä tutkimuksessa selvitettiin sen sijaan virusten esiintymistä

taustaväestössä, mikä voi antaa täysin erilaisen kuvan. Autovasta-ainepositiivisten lasten ja verrokkilasten infektioluvuista ei löydetty suuria eroavaisuuksia.

Vuosittain tarkasteltuna tietyt vuodet näyttävät erottuvan joukosta enterovirusinfektioiden suuremman määrän vuoksi. Infektioiden esiintyminen oli yleisintä vuosina 1997, 2001 ja 2005, jolloin peräti yli 20 % otetuista ulostenäytteistä sisälsi enteroviruksen RNA:ta. Yksi selitys voi olla se, että sama enteroviruskanta palaa kiertoan aina neljän vuoden välein aiheuttaen infektiopiikit. Infektioepidemiat näyttivät käyvän läpi niin pojat kuin tytötkin ilman merkittäviä eroja. Kaupunkien välisten erojen tarkastelu oli hankalaa, sillä kaikki kaupungit eivät olleet samaan aikaan mukana tutkimuksessa. Eroa kaupunkien välillä oli myös näytteiden lukumäärällä tutkimusajanjakson aikana. Turkulaisten näytteitä saatiin jo kaksi vuotta ennen muita kaupunkeja vuosina 1996–1997. Vastaavasti Tampereelta ja Oulusta oli näytteitä tutkittaviksi vielä 2006–2007, kun Turusta saatavia näytteitä ei enää tutkimukseen analysoitavaksi saatu. Pääosin näyttää kuitenkin taulukkojen tietojen perusteella siltä, ettei mikään kolmesta kaupungista erotu muista enterovirusinfektioiden määrän suhteen tarkasteltuna.

Mietittäessä tutkimuksen tulosten yleistämistä muihin väestöihin, tulee huomioida, että tutkimuksen aineisto koostui vain suomalaisista lapsista. Näin ollen tutkimuksen tulokset eivät anna yksiselitteisiä vastauksia enterovirusten epidemiologiaa koskeviin kysymyksiin Suomen ulkopuolella. Muista väestöistä on tehty hyvin vähän vastaavia tutkimuksia, ja ainoa vertailukohta on Norjassa tehty tutkimus (Cinek, Witsø, Jeansson, Rasmussen, Drevinek, Wetlesen, Vavrinec, Grinde, Rønningen 2006). Kyseisessä tutkimuksessa 3–14 kuukauden ikäisiltä norjalaisilta lapsilta kerättiin kuukausittain ulostenäytteitä, joista analysoitiin entero- ja adenovirusten genomit RT-PCR-menetelmällä. Entero- ja adenovirusinfektiot osoittautuivat yleisiksi lapsuusajan infektioksi: tutkimusjoukosta keskimäärin puolet lapsista altistui entero- ja adenoviruksille vuoden mittaisen tutkimusjakson aikana. Lapsilta otetuista ulostenäytteistä 11,3 prosentista löydettiin enteroviruksen genomia. Ulostenäytteiden positiivisuudella ja lasten oireilla ei vaikuttanut olevan yhteyttä.

Kyseisessä norjalaistutkimuksessa tutkittiin myös enterovirusinfektioiden esiintyvyyttä vuodenaikojen mukaan, ja näytti siltä, että infektioiden esiintyvyys on myös norjalaislapsilla suurinta syksykuukausina rauhoittuen kevättä kohden mentäessä. Tutkimuksessa ei tullut

esiin eroja sukupuolten välillä enterovirusinfektioiden esiintyvyydessä. Myös Norjassa enterovirusinfektiot yleistyivät lapsen kasvaessa: 12 kuukautta näytti olevan raja, jonka jälkeen esiintyvyys selvästi nousi.

Tämän tutkimuksen tavoitteena oli kuvata tutkimusaineistoa. Se ei pyrkinyt analysoimaan tarkemmin eri ryhmien välisiä eroja ja niiden merkitsevyyttä. Sen vuoksi tilastoanalyysijä ei tässä työssä tehty. Tilastoanalyysit tehdään tarkemmissa jatkotutkimuksissa, joissa sovelletaan nyt luotua aineistoa.

Tutkimuksesta on toivottavasti tulevaisuudessa hyötyä DIPP-projektin eteenpäin viemisessä sekä enterovirusten ja tyypin 1 diabeteksen välisen yhteyden selvittämisessä. Vaikka tutkimus ei varsinaisesti paljastanut yllättävää tietoa, se antaa tukensa aiemmin esitetyille enterovirusten epidemiologiamalleille Suomen oloihin. Enterovirusinfektioiden huiput näyttävät painottuvan myös Suomessa juuri kirjallisuudessa esitetyille syksy- ja talvikuukausille rauhoittuen kevättä ja kesää kohden. Ilmiön syynä on monia mahdollisia selittäviä tekijöitä, mm. lisääntynyt sisätiloissa oleilu, lisääntyneet hengitystieinfektiot syksyn ja talven aikana sekä yleinen aktiivisuuden väheneminen Suomen sydäntalvea kohti mentäessä. Kesäaikana lapset ovat syksyä vähemmän päiväkodissa, jolloin myös enterovirusinfektoriski sitä myöten pienenee. Syksyn koittaessa vastaavasti suuri joukko lapsia oleilee ikätovereidensa seurassa pienissä tiloissa, jolloin virukset saavat paremmat mahdollisuudet levitä ja infektoida lapsia suurin joukoin. Tietenkään lopullista ja kaiken kattavaa selitystä ilmiölle on vaikea antaa, mutta tässä muutamia mahdollisia osatekijöitä.

Se, että tulevaisuudessa enterovirusinfektioista aiheutuvia ongelmia saataisiin rokotuksin vähenemään, on erittäin mielenkiintoinen ajatus. Vastausta diabetesongelmaan on haettu kauan. Mikäli ratkaisuksi osoittautuu imeväisikäisten rokottaminen, ykköstyypin diabeteksen tulevaisuus on valoisa.

## 6 KIITOKSET

Tahdon lämpimästi kiittää ohjaajiani professori Heikki Hyötyä sekä laboraattori Hanna Honkasta saamastani kannustuksesta ja kärsivällisestä ohjauksesta työni parissa. Rautainen kokemuksenne oli kullanarvoista.

Myöskään ilman lehtori Heini Huhtalan antamaa SPSS-ohjelmiston käsittelyapua en olisi selviytynyt tähän saakka. Onneksi yliopisto-opiskelijoilla on olemassa Sinut!

Ja loput kiitokset menevät kotiväelle. Olette korvaamattomia.

## 7 LÄHTEET

Cinek O, Witsø E, Jeansson S, Rasmussen T, Drevinek P, Wetlesen T, Vavrinec J, Grinde B, Rønningen K.S. Longitudinal observation of enterovirus and adenovirus in stool samples from Norwegian infants with the highest genetic risk of type 1 diabetes. *J Clin Virol.* 2006 ;35(1):33-40.

Gelfand H. M, Holguin A.H, Marchetti G.E, ja Feorino P.M. A continuing surveillance of enterovirus infections in healthy children in six United States cities. I. Viruses isolated during 1960 and 1961. *Am. J. Hyg.* 1963; 78:358-375.

Huber S.A, Pfaeffle B. Differential Th1 and Th2 Cell Responses in Male and Female BALB/c Mice Infected with Coxsackievirus Group B Type 3. *Journal of Virology* 1994;68(8):5126-5132.

Hyöty H, Taylor K.W. The role of viruses in human diabetes. *Diabetologia* 2002;45:1353-61.

Hyöty H, Virtanen S.M. Miksi tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuus on kasvanut Suomessa toisen maailmansodan jälkeen? *Duodecim* 2004;120:1147-55.

Kallio H. Uusi syy diabetekseen – viruksia väärään aikaan. *TIEDE* 4/2007.s.?

Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, Hukkanen V, Marttila R.J, Kotilainen P. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *American Academy of Neurology* 2006;66:75-80.

Lönnrot M, Sjöroos M, Salminen K, Maaronen M, Hyypiä T, Hyöty H. Diagnosis of enterovirus and rhinovirus infections by RT-PCR and time-resolved fluorometry with lanthanide chelate labeled probes. *J Med Virol.* 1999;59(3):378-84.

Michos A.G, Syriopoulou V.P, Hadjichristodoulou C, Daikos G.L, Lagona E, Douridas P, Mostrou G, Theodoridou M. Aseptic meningitis in children: analysis of 506 cases. *PloS ONE* 2007;2(8):e674.

Moore M, Morens D.M. Enteroviruses, Including Polioviruses. Teoksessa *Textbook of Human Virology*. Belshe R.B., toim. PSG Publishing company, Inc, 1984, s.?

Oikarinen S, Tauriainen S, Viskari H, Simell O, Knip M, Virtanen S, Hyöty H. PCR inhibition in stool samples in relation to age of infants. *J Clin Virology* 2009;44(3):211-4

Pallansch M.A, Roos R.P. Enteroviruses: Polioviruses, Coxsackieviruses, Echoviruses, and Newer Enteroviruses. Teoksessa *Fields Virology*, kirja I, 4. painos. Knipe D.M. & Howley P.M., toim. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001, s.723-747.

Peltola V. Enterovirusinfektiot Suomessa ja muualla maailmassa. Pääkirjoitus. *Duodecim* 2008;124:1691-2.

Sadeharju K, Knip M, Virtanen S, Savilahti E, Tauriainen S, Koskela P, Åkerblom H, Hyöty H, ja suomalainen TRIGR-tutkimusryhmä. Maternal antibodies in breast milk protect the child from enterovirus infections. *Pediatrics* 2007;119(5):941-946.

Siitonen A, Vuopio-Varkila J, Salminen M. ja von Bonsdorff C. Mikrobiologiset tutkimusmenetelmät infektioepidemiologian aseina. *Duodecim* 2002; 118(19):2046-2053.

Stanway G, Hyypiä T. Detection and Analysis of Human picornaviruses. Teoksessa *The Polymerase Chain Reaction (PCR) for human viral diagnosis*. Clewley J.P. CRC Press, 1994, s.102.

Tauriainen S, Oikarinen S, Oikarinen M, Hyöty H. Enteroviruses in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Seminars in Immunopathology* 2010 Apr 28.

Tauriainen S, Salminen K, Hyöty H. Can enterovirus infections cause type 1 diabetes? *Annals of the New York Academy of Sciences (Immunology of diabetes II. Pathogenesis from mouse to man)* 2003;1005:13-22.

Witsø E, Cinek O, Alrdin M, Grinde B, Rasmussen T, Wetlesen T, Rønningen K. Predictors of sub-clinical enterovirus infections in infants: a prospective cohort study. *International Journal of Epidemiology* 2010; 39(2):459-68.

Witsø E, Cinek O, Alrdin M, Grinde B, Rasmussen T, Wetlesen T, Rønningen K. Kuva otsikolla Summary of clinical syndromes associated with enteroviruses. Artikkelissa Predictors of sub-clinical enterovirus infections in infants: a prospective cohort study. *International Journal of Epidemiology* 2009:1-10.

Zeichhardt H, Grunert H-P. *Viral Pathogens*. Teoksessa *Clinical Virology Manual*, 3. painos. Specter S, Hodinka R.L. ja Young S.A. Asm Press 2000 , s. 262-267.