



Akut Gastroenteritli Çocuklarda Adenovirüs ve Rotavirüs Sıklığı

The Frequency of Adenovirus and Rotavirus for Children with Acute Gastroenteritis

Sefer Üstebay¹, Döndü Ülker Üstebay¹, Ömer Ertekin²

¹Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı; ²Neonatoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Viruses are important causes of acute gastroenteritis for children. Statistics related to the epidemiology of gastroenteritis caused by rotavirus and adenovirus vary according to regions. This study aims to specify the frequency of adenovirus and rotavirus for pediatric patients with acute gastroenteritis who apply the Medical Faculty of Kafkas University.

Material and Method: The records of the feces samples of 3763 patients with the preliminary diagnosis of acute gastroenteritis between October 10th, 2013 and October 30th, 2018 were examined retrospectively. The presence of adenovirus and rotavirus antigens was investigated with a qualitative immunochromatographic test. The laboratory data of the cases were analyzed by using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 16.0 program. For statistical significance, $p < 0.05$ was considered.

Results: The viral antigens were positive for 744 out of 3763 (20%) patients. It has been identified that 549 of them (74%) are rotavirus, 53 of them (7%) are adenovirus and 142 of them (19%) are both rotavirus and adenovirus positive. Among those viral antigen positive patients, 355 (48%) of them were female, and 389 (52%) of them were male. It has been found that the antigen positiveness (% 84) is most frequent in the 0–2 age group and when being analyzed in terms of seasons, it is more frequent in winter and spring.

Conclusion: In addition to parasitological and bacteriological examinations of stool samples, controlling the viral antigens is essential determining the etiological agent and treatment for childhood acute gastroenteritis infections. In the symptomatic treatment of viral gastroenteritis, we aimed to draw attention to the widespread use of rotavirus vaccine in the community to prevent the use of empirical antibiotics and to reduce rotavirus gastroenteritis.

Key words: acute gastroenteritis; adenovirus; rotavirus

ÖZET

Amaç: Enfeksiyon etkenlerinden olan virüsler çocuklarda akut gastroenteritlerin önemli nedenlerindedir. Rotavirüs ve adenovirüse

bağlı gastroenteritlerin epidemiyolojisi ile ilgili veriler bölgelere göre değişmektedir. Bu çalışmanın amacı; Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne akut gastroenterit nedeniyle başvuran çocuk hastalarda adenovirüs ve rotavirüs sıklığını belirlemektir.

Materyal ve Metot: Hastaneye 30.10.2013 – 30.10.2018 tarihleri arasında akut gastroenterit ön tanısıyla başvuran 3763 hastanın dışkı örneklerine ait kayıtlar retrospektif olarak incelendi. Adenovirüs ve rotavirüs antijenlerinin varlığı kalitatif immünokromatografik test ile araştırıldı. Olguların laboratuvar verileri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı 16.0 kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ alındı.

Bulgular: Çalışmada toplam 3763 hastanın 744'ü (%20) viral antijen yönünden pozitif bulundu. Bu örneklerin 549'unda (%74) rotavirüs, 53'ünde (%7) adenovirüs ve 142'sinde (%19) rotavirüs ve adenovirüs birlikte pozitif olarak tespit edildi. Viral antijen pozitif çıkan hastaların 355'i (%48) kız hasta, 389'u (%52) erkek hasta idi. En sık 0–2 yaş grubunda antijen pozitifliğinin olduğu (%84) ve mevsimsel olarak incelendiğinde kış ve ilkbahar mevsimlerinde daha sık olduğu tespit edildi.

Sonuç: Çocukluk çağı akut gastroenterit enfeksiyonlarında gaita örneklerinde parazitolojik ve bakteriyolojik incelemelerin yanında viral antijenlerin de bakılması etiyolojik ajanın belirlenmesi ve tedavi açısından önemlidir. Viral gastroenteritlerde semptomatik tedavi verilirken, ampirik antibiyotik kullanımının önlenmesi ve rotavirüs gastroenteritlerini azaltmak için rotavirüs aşısının toplumda yaygınlaştırılmasının önemi vurgulandı.

Anahtar kelimeler: akut gastroenterit; adenovirüs; rotavirüs

Giriş

Dünyada 2011 yılında yayınlanan bilimsel rapora göre 5 yaş altında 7 milyona yakın çocuğun önlenemez ve tedavi edilebilir hastalıklar nedeni ile yaşamını kaybettiği ve bu ölümlerin yaklaşık %10'undan ishalin sorumlu olduğu belirtilmiştir¹.

Çocuk sağlığı ve hastalıkları alanındaki tıbbi gelişmelere rağmen, 5 yaş altı çocuk hasta kayıplarında ishaller

Sefer Üstebay, Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Kars 36100, Türkiye, Tel. 0536 432 62 93 Email. ustebay_dr@hotmail.com
Geliş Tarihi: 28.11.2018 • Kabul Tarihi: 23.01.2019

ikinci sebebi oluşturmaktadır. Bu yaş grubunda ağır gastroenteritin en sık nedeni rotavirüstür. Rotavirüs kaynaklı ishaller hastane yatışlarının %36'sından sorumludur².

Rotavirüs ve adenovirüs klinik önem taşıyan ve sık görülen viral akut gastroenterit etkenleridir. Rotavirüs gastroenteritine karın ağrısı, kusma, yüksek ateş, elektrolit ve metabolik bozukluklar eşlik edebilmekteyken adenovirüs gastroenteritleri ise daha hafif bulgularla seyretmektedir^{3,4}. Bu çalışma kapsamındaki Kars ili ve çevresi olmak üzere bölgede akut viral gastroenterit etkenlerinden adenovirüs ve rotavirüs sıklığının mevsimlere, yaş gruplarına ve cinsiyet gruplarına göre belirlenmesi amaçlandı.

Materyal ve Metot

Kafkas Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesine 30,10,2013–30,10,2018 tarihleri arasında akut gastroenterit ön tanısıyla başvuran 0–16 yaş arası 3763 hastanın dışkı örneklerine ait kayıtlar retrospektif olarak incelendi. Paraziter, bakteriyel ve Adenovirüs-Rotavirüs dışı olası diğer viral gastroenteritler çalışma dışı bırakıldı. Adenovirüs ve rotavirüs antijenlerinin varlığı kalitatif immünokromatografik test (Rota/Adenovirus Rapid Test Card, GenxBio, India) ile araştırıldı. Olgular yaşlarına göre grup 1 (0–2 yaş), grup 2 (3–5 yaş) ve grup 3 (6–16 yaş) olarak gruplandırıldı. Hastaların cinsiyet, yaş, tetkikin yapıldığı ay ve

mevsim verileri değerlendirildi. Olguların laboratuvar verileri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) programı 16,0 kullanılarak analiz edildi. Ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0,05 alındı.

Bulgular

Değerlendirilen 3763 hastanın 744'ünde (%20) viral antijen pozitif bulundu. Viral antijen saptanan bu örneklerin 549'unda (%74) rotavirüs, 53'ünde (%7) adenovirüs ve 142'sinde (%19) rotavirüs ve adenovirüs birlikte pozitif olarak tespit edildi. Viral antijeni pozitif çıkan hastaların 355'i (%48) kız, 389'u (%52) erkekti. Viral antijeni pozitif olan 3 grupta da erkek hastaların sayıları daha çoktu. Cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

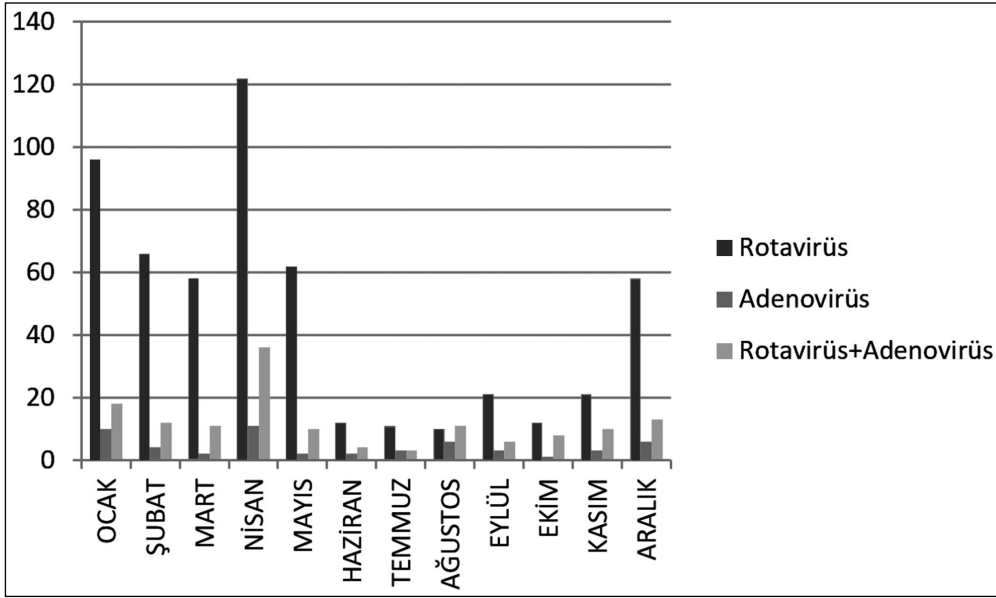
Yaş gruplarına göre viral antijen pozitifliği değerlendirildiğinde 624 hastanın (%84) 0–2 yaş grubunda, 65 hastanın (%9) 3–5 yaş grubunda ve 55 hastanın da (%7) 6–16 yaş grubunda olduğu tespit edildi. Rotavirüs, adenovirüs ve rotavirüs+adenovirüs antijen pozitifliği 0–2 yaş grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 2). Rotavirüs antijen pozitifliği kış ve ilkbahar mevsimlerinde daha yaygın iken, adenovirüs antijen pozitifliği en sık ilkbaharda olmak üzere, ilkbahar, yaz ve kış mevsimlerinde sonbahar mevsimindekine göre daha sık olarak görüldü (Şekil 1).

Tablo 1. Rotavirüs ve adenovirüs antijen pozitifliğinin cinsiyete göre dağılımı

	Rotavirüs		Adenovirüs		Rotavirüs + Adenovirüs		Toplam		P
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Kız	267	49	23	43	65	46	355	48,2	>0.05
Erkek	282	51	30	57	77	54	389	51,8	
Toplam	549	100	53	100	142	100	744	100	

Tablo 2. Rotavirüs ve adenovirüs antijen pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı

	Rotavirüs		Adenovirüs		Rotavirüs + Adenovirüs		Toplam		P
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Grup-1	472	86	41	77	111	78	624	84	<0.05
Grup-2	47	9	8	15	10	7	65	9	
Grup-3	30	5	4	8	21	15	55	7	
Toplam	549	100	53	100	142	100	744	100	



Şekil 1. Rotavirüs ve adenovirüs antijen pozitifliğinin aylara göre dağılımı.

Tartışma

Çalışmada akut gastroenteritli hastaların %19,8'inde viral antijen pozitif olarak tespit edildi. Viral antijen incelemesi yapılan hastaların %14,5'inde rotavirüs, %1,4'ünde adenovirüs ve %3,7'sinde de rotavirüs ve adenovirüs birlikteliği saptandı. Viral akut gastroenterit insidansı özellikle gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere tüm dünyada belirgin olarak artmaktadır. Viral gastroenterit etkenlerinden rotavirüsler iki yaşından küçük çocuklarda, adenovirüsler ise daha çok dört yaş altı çocuklarda görülmektedir⁴. Viral akut gastroenteritler küçük yaş grubundaki çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir³. Dünya Sağlık Örgütü rotavirüs pozitifliğini ortalama olarak Avrupa'da %20–40, Amerika'da %5–25, Asya'da %30–50 ve Afrika'da ise %10–65 arasında değişen oranlarda olduğunu bildirmektedir⁵. Türkiye'de farklı merkezlerin katılımıyla yapılan bir çalışmada akut gastroenterit tanısıyla hospitalize edilen 5 yaş altı çocuklarda etkenin %32,4–%67,4 oranında rotavirüs olduğu gösterilmiştir⁶. Bu çalışmada ise elde edilen sonuçlar yapılan çalışmaların sonuçlarıyla benzer olarak saptandı.

Rotavirüs ve adenovirüs her yaşta akut gastroenterit etkeni olmasına rağmen yapılan çalışmalarda en sık 2 yaş altı çocuklarda viral gastroenterit etkeni olarak saptanmıştır. Rodrigues ve ark.⁷ rotavirüs gastroenterit tanılı

hastaların %93'ünün 2 yaş altında olduğunu, Charles ve ark.⁸ ise rotavirüs gastroenteritli hastaların en sık 3–24 ay arasında olduğunu tespit etmişlerdir. Ülkemizde yapılan çalışmalardan Kurugöl ve ark.⁹ rotavirüs gastroenterit tanılı hastaların %80,7'sinin 2 yaş altında olduğunu, Akdoğan ve ark.¹⁰ %95'nin 1 yaş altında olduğunu, Oğuz ve ark.¹¹ ise hastaların %58,1'nin 2 yaş altında olduğunu tespit etmişlerdir. Başka bir çalışmada Türk Dağ ve Fındık¹² akut gastroenteritli çocuk hastalarda rotavirüs, adenovirüs görülme oranını %58,6 ve yaş aralığını da 2 yaş ve altı olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla benzer olarak rotavirüs ve adenovirüs pozitifliği en sık üç yaş altı (0–2 yaş) çocuklarda ve oran olarak %84 saptandı.

Akut viral gastroenterit tanılı çocuk hastalar cinsiyet yönünden değerlendirildiğinde yapılan çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir^{11,13}. Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde cinsiyet açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Ülkemiz ve iklimsel olarak ülkemize benzer ülkelerde rotavirüs kaynaklı akut gastroenteritli olgular özellikle soğuk aylarda (sonbahar sonu, kış, ilkbahar başı) görülmektedir. Tropikal iklime sahip bölgelerde rotavirüs gastroenteriti her mevsim görülmekle birlikte, bazı bölgelerde kurak iklim dönemlerinde daha sık görülebilmektedir. Endemik rotavirüs gastroenteritleri her mevsim

görülebilir¹⁴. Ülkemiz dışında Jin Y. ve ark.¹⁵ Çin'de rotavirüs gastroenteritini en sık ekim ve aralık aylarında, Lee WS ve ark.¹⁶ Malezya'da en sık ocak, şubat ve mart aylarında, Rivest ve ark.¹⁷ Kanada'da en sık aralık ayından nisan ayına doğru artış şeklinde tespit etmişlerdir. Ülkemizde ise rotavirüs gastroenteritini Karadağ ve ark.⁹ Ankara'da en sık aralık ve nisan aylarında, Kurugöl ve ark.¹¹ İzmir'de en sık ocak ve mart aylarında, Gül ve ark.¹⁸ Kahramanmaraş ve Eskişehir'de en sık ocak ve şubat aylarında, Oğuz ve ark.¹⁹ Ankara'da en sık aralık, ocak ve şubat aylarında, Polat ve ark.²⁰ Denizli'de en sık kasım ayında tespit etmişlerdir. Çalışmamızda en sık nisan ve ocak aylarında rotavirüs antijeni pozitif tespit edildi ve ülkemizde yapılan çalışmalarla benzerlik göstermekteydi.

Rotavirüs gibi mevsim ilişkisi olmayan adenovirüs bütün coğrafi bölgelerde mevsimsel farklılık göstermeksizin akut gastroenterit nedeni olabilir²¹. Ülkemiz dışında Filho ve ark.²² yaz ve sonbaharın ilk aylarında hafif artış, Mickan ve ark.²³ kış sonu ve ilkbaharda daha çok görülmesine rağmen tüm mevsimlerde akut gastroenterit etkeni olarak adenovirüs antijenini tespit etmişlerdir. Ülkemizde ise Topkaya ve ark.¹³ Haziran-Eylül ayları arasında, Gülen ve ark.¹⁹ Mayıs-ekim ayları arasında, Gül ve ark.²⁴ Ocak ve şubat aylarında adenovirüs antijenini en sık tespit etmelerine rağmen tüm aylarda adenovirüs antijen pozitifliğini göstermişlerdir. Çalışmamızda adenovirüs antijen pozitifliğini en fazla nisan ayında olmak üzere sırasıyla ocak ve ağustos ayında tespit etmemize rağmen tüm mevsimlerde adenovirüs antijen pozitifliği olduğunu gördük.

Rotavirüse bağlı hayatı tehdit eden enfeksiyonların sık görülmesi, tekrarlayan rotavirüs enfeksiyonlarının önceden geçirilen enfeksiyonlara kıyasla hafif seyrederek kişiyi ağır enfeksiyonlardan koruması, erken çocukluk çağında aktif immünizasyon (aşılama) çalışmalarının başlatılmasına yol açmıştır. Tekrarlayan rotavirüs gastroenteritlerinin sonraki rotavirüs gastroenteritlerine karşı koruyuculuk sağladığı ilk olarak Bishop ve ark.²⁵ tarafından gözlemlenmiştir. Ülkemiz dışında bu konuda yapılan bir çalışmada geçirilmiş rotavirüs gastroenteritinin sonraki gastroenterit ataklarını %77, orta-ağır şiddetteki gastroenterit ataklarını ise %87 oranında azalttığı gösterilmiştir²⁶. Bu nedenle erken çocukluk döneminde aşılama ağır rotavirüs gastroenterit ataklarını ve buna bağlı komplikasyonları önlemede etkin bir yöntemdir²⁷. Amerika Birleşik Devletleri'nde rotavirüs gastroenteritinin sağlık sistemine maliyetinin 319 milyon dolar, topluma maliyetinin ise 893 milyon dolar olduğu bildirilmektedir²⁸.

Bölgemizde akut gastroenteritli vakaların etyolojisinde rotavirüs ve adenovirüs sık görülen etkenler arasında olduğundan; akut viral gastroenteritli hastalarda gereksiz ampirik antibiyotik kullanımını azaltmak için gaitada viral antijen bakılmasının önemli olduğunu düşünmekteyiz. Çocuklarda rotavirüs enfeksiyonu ile mücadelede ve bu enfeksiyona bağlı morbitide ve mortalitenin azalması için rotavirüs aşısının yaygınlaştırılması gerekmektedir. Rotavirüs aşılmasının erken çocukluk döneminde yaygınlaştırılması ile rotavirüs enfeksiyonunun sağlık sistemimize ve toplumumuza maliyetinin önemli ölçüde azalacağı kanaatindeyiz.

Kaynaklar

1. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012;379:2151-6.
2. Parashar UD, Burton A, Lanata C, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Steele D et al. Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. *J Infect Dis* 2009;200 Suppl 1:9-15.
3. Konca Ç, Tekin M, Akgün S, Bülbül M, Çoban M, Kahraman Z et al. Prevalence of Rotavirus in Children with Acute Gastroenteritis, Seasonal Distribution, and Laboratory Findings in the South east of Turkey *J Pediatr Inf* 2014;8:7-11.
4. Gültepe B, Yaman G, Çıkmak A, Gündüğüoğlu H. Çocukluk Yaş Grubu Gastroenteritlerde Rotavirus ve Adenovirus Sıklığı *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2012;42:16-20.
5. Global Rotavirus Information and Surveillance Bulletin Volume 3: April 2011. www.who.int/immunization/diseases/rotavirus/Jan-June_2010_Rotavirus_Bulletin_Final.pdf.
6. Ceyhan M, Alhan E, Salman N, Kurugöl Z, Yıldırım I, Celik U et al. Multicenter prospective study on the burden of rotavirus gastroenteritis in Turkey, 2005-2006: a hospital-based study. *J Infect Dis* 2009;200 Suppl 1:234-8.
7. Rodrigues A, de Carvalho M, Monteiro S, Mikkelsen CS, Aaby P, Molbak K et al. Hospital surveillance of rotavirus infection and nosocomial transmission of rotavirus disease among children in Guinea-Bissau. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:233-7.
8. Charles MD, Holman RC, Curns AT, Parashar UD, Glass RI, Bresee JS. Hospitalizations associated with rotavirus gastroenteritis in the United States, 1993-2002. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:489-93.
9. Kurugöl Z, Geylani S, Karaca Y, Umay F, Erensoy S, Vardar F et al. Rotavirus gastroenteritis among children under five years of age in Izmir, Turkey. *Turk J Pediatr* 2003;45:290-4.
10. Akdoğan D, Çınar S, Sahin İ, Per H, Kılıç H 0-5 yaş çocuk ishallerinde rotavirus araştırılması. *Enfeksiyon Dergisi* 2001;15:291-4.
11. Oğuz S, Kurt F, Tekin D, Aldemir Kocabaş B, İnce E, Suskan E. Çocuk Acil Servisinde Rotavirus Gastroenteritlerinin Yükü. *J Pediatr Inf* 2014;8:99-104.

12. Türk Dağ H, Fındık D. Investigation of rotavirus and adenovirus antigens in patients with acute gastroenteritis. *Journal of Clinical and Experimental Investigations* 2014;5(2):256–60.
13. Gülen D, Aydın M, Uzun A, Kaya AD. Presence of Rotavirus and Adenovirus Antigens in Children with Gastroenteritis Who Attended the Tekirdağ State Hospital. *J Pediatr Inf* 2013;7:131–5.
14. Wilhelmi I, Colomina J, Martin-Rodrigo D, Roman E, Sanchez-Fauquier A. New immuno chromatographic method for rapid detection of rotaviruses in stool samples compared with standard enzyme immunoassay and latex agglutination techniques. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:741–3.
15. Jin Y, Ye XH, Fang ZY, Li YN, Yang XM, Dong QL et al. Molecular Epidemic Features and Variation of Rotavirus Among Children with Diarrhea in Lanzhou, China, 2001–2006. *World J Pediatr* 2008;4:197–201.
16. Lee WS, Rajasekaran G, Pee S, Karunakaran R, Hassan HH, Puthuchery SD. Rotavirus and other entero pathogens in childhood acute diarrhoea: A study of two centres in Malaysia. *J Paediatr Child Health* 2006;42:509–14.
17. Rivest P, Proulx M, Lonergan G, Lebel MH, Bedard L. Hospitalisations for gastroenteritis: the role of rotavirus. *Vaccine* 2004 May 7;22(15–16):2013–7.
18. Karadağ A, Açıkgöz ZC, Avcı Z, Catal F, Gocer S, Gamberzade S et al. Childhood diarrhoea in Ankara, Turkey: epidemiological and clinical features of rotavirus-positive versus rotavirus-negative cases. *Scand J Infect Dis* 2005;37:269–75.
19. Gül M, Garip ardiç M, Çıragil P, Aral M, Karabiber H, Güler İ 0–5 yaş arası Gastroenteritli Çocuklarda Rotavirüs ve Adenovirüs Tıp 40/41 Araştırılması. *Ankem Derg* 2005;19:64–7.
20. Polat A, Köseli O, Şengül M. Çocukluk çağı akut gastroenteritlerde rotavirüsün rolü. *Pamukkale Üniv. Tıp Fak. Dergisi* 2000;6(2):62–5.
21. Boga JA, Melon S, Nieceza I, De Diego I, Villar M, Parra F et al. Etiology of Sporadic Cases Of Pediatric Acute Gastroenteritis in Asturias, Spain, and Genotyping and Characterization of Norovirus Strains Involved. *Journal of Clinical Microbiology* 2004;2668–74.
22. Filho EP, da Costa Faria NR, Fialho AM, de Assis RS, Almeida MM, Rocha M et al. Adenoviruses Associated with Acute Gastroenteritis in Hospitalized and Community Children up to 5 Years Old in Rio de Janeiro and Salvador, Brazil. *Journal of Medical Microbiology* 2007;56:313–9.
23. Mickan LD, Kok TW. Recognition of adenovirus types in faecal samples by southern hybridization in South Australia. *Epidemiol Infect* 1994;55:603–13.
24. Topkaya AE, Aksungar B, Özakkaş F, Çapan N. Examination of Rotavirus and Enteric Adenovirus in Children with Acute Gastroenteritis. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2006;36:210–3.
25. Bishop RF, Barnes GL, Cipriani E, Lund JS. Clinical immunity after neonatal rotavirus infection: a prospective longitudinal study in young children. *N Engl J Med* 1983;309:72–6.
26. Velázquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, Carter-Campbell S et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996;335:1022–8.
27. Glass RI, Parashar U, Patel M, Gentsch J, Jiang B. Rotavirus vaccines: Successes and challenges. *J Infect* 2014;68 Suppl 1:9–18.
28. Staat MA, McNeal MM, Bernstein DI. Rotaviruses. In “Textbook of Pediatric Infectious Diseases”. Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ (eds) 7th ed. Philadelphia, Saunders; 2014, pp 2176–92.