



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OKUL ÖNCESİ ÇOCUKLARDA EL AYAK AĞIZ HASTALIĞI
SEROPREVALANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ESMA MERVE ÇINAR

HAZİRAN 2018



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

OKUL ÖNCESİ ÇOCUKLARDA EL AYAK AĞIZ HASTALIĞI
SEROPREVALANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ESMA MERVE ÇINAR

DANIŞMAN
PROF. DR. MUSTAFA KÖSECİK

HAZİRAN 2018

Bu araştırma Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğü tarafından 2017-40-02-008 proje numarası ile desteklenmiştir.

BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 13/09/2017-01 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

08/06/2018

Dr. Esmá Merve Çınar

TEŐEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıklarında uzmanlık eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım tez hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa Kösecik başta olmak üzere kliniğimizin saygıdeğer hocaları, Prof. Dr. Öner Özdemir, Prof. Dr. Mustafa Büyükavcı, Prof. Dr. Pınar İşęüven, Doç. Dr. İbrahim Caner, Yrd. Doç. Dr. Bahri Elmas'a, her daim tecrübelerinden faydalandığım Uzm. Dr. Pınar Dervişoğlu, Uzm. Dr. Bahtıően Topçu Bayram ile bütün uzman abilerim ve ablalarım, asistan arkadaşlarıma, tez yapım ve yazım aşamasında desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Mustafa Altındıő, Uzm. Dr. Ferhat Gürkan Aslan ve Dr. Baran İnci'ye, kliniğimizin hemőire, sekreter ve personeline teőekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca her anımda yanımda olduğunu hissettiren sevgili aileme, hayatımdaki güzelliklere vesile olan her daim desteğini yanımda hissettiğim eőime, yuvamıza güzellikler katan oğluma ve kızıma teőekkür ederim.

Saygılarımla.

Dr.Esma Merve Çınar

İÇİNDEKİLER

KISALTMA VE SİMGELER.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ÇOCUKLARDA VİRAL DÖKÜNTÜLÜ HASTALIKLAR	3
2.1.1. Öykü ve Fizik Muayene.....	4
2.2. EL AYAK AĞIZ HASTALIĞI	6
2.2.1. Tanım	6
2.2.2. Viroloji	6
2.2.3. Patogenez.....	8
2.2.4. Epidemiyoloji.....	9
2.2.5. Bulaşma yolları	9
2.2.6. Klinik Özellikleri	10
2.2.7. Oral enanem	11
2.2.8. Ekzantem	11
2.2.9. Komplikasyonlar.....	12
2.2.10. Klinik Tanı	13
2.2.11. Ayırıcı Tanı	13
2.2.12. Tedavi	15
2.2.13. Önleme.....	16
2.3. ATİPİK EL, AYAK VE AĞIZ HASTALIĞI.....	17
2.3.1. Epidemiyoloji ve Bulaşma	17
2.3.2. Klinik Bulgular	17
2.3.3. Tanı ve Ayırıcı Tanı	18
2.3.4. Tedavi ve Prognoz.....	18

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	1
3.1. HASTALARIN SEÇİMİ	1
3.2. ANKET FORMU	1
3.3. ÖRNEKLERİN ÇALIŞILMASI	2
3.3.1. ELISA Yöntemi	2
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	4
4. BULGULAR.....	5
5. TARTIŞMA	19
6. SONUÇLAR.....	28
7. ÖZET.....	30
8. SUMMARY	32
9. KAYNAKLAR	34
10. ÖZGEÇMİŞ	44
EK 1	46

KISALTMA VE SİMGELER

EAAH	: El Ayak Ağız Hastalığı
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyon
RNA	: Ribonükleik Asit
Nm	: Nanometre
Ig	: Immun Globülin
BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
IV	: İntravenöz
cm	: Santimetre
mm	: Milimetre
HSV	: Herpes Simplex Virus
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
BGOF	: Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu
BAP	: Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğü
EBV	: Epstein Barr Virus
RIA	: Radio Immuno Assay
EIA	: Enzyme Immuno Assay
IF	: Immuno Fluorescence
EV	: Enterovirus
CA	: Cocksackievirus
HRP	: Horseradish Peroxidase
TMB	: Tetramethyl Benzidine

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. EV71 IgG pozitifliğinin yaşa göre dağılımı	8
Şekil 2. CA16 IgG pozitifliğinin yaşa göre dağılımı	9



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Sık primer deri lezyonlarının sınıflandırılması	5
Tablo 2. Olguların sosyodemografik verileri	5
Tablo 3. El yıkama, parmak emme ve içme suyu kullanımı verileri	6
Tablo 4. Ailenin eğitim ve gelir durumu.....	6
Tablo 5. Hastalık geçirme ve aşılama verileri ile EV71 IgG ve CA16 IgG sonuçları .	7
Tablo 6. Cinsiyete göre EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliklerinin karşılaştırılması ...	7
Tablo 7. Yaş gruplarına göre EV71 IgG pozitifliğinin karşılaştırılması.....	8
Tablo 8. Yaş gruplarına göre CA16 IgG pozitifliğinin karşılaştırılması	9
Tablo 9. Yaşanılan yer, okul durumu, kardeş durumu ve evde yaşayan kişi sayısına göre EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliklerinin karşılaştırılması.....	10
Tablo 10. El yıkama, parmak emme ve içme suyu kullanımına göre EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliklerinin karşılaştırılması	11
Tablo 11. Oyun sonrası el yıkama durumuna göre EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliklerinin karşılaştırılması.....	12
Tablo 12. Anne-baba eğitim düzeyine ve ailenin ortalama gelir düzeyine göre EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliklerinin karşılaştırılması	13
Tablo 13. Döküntülü hastalık öyküsüne göre EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliklerinin karşılaştırılması.....	14
Tablo 14. Aşılama durumu, kronik hastalık öyküsü ve EBV enfeksiyon öyküsüne göre EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliklerinin karşılaştırılması.....	15
Tablo 15. Enterovirus 71 IgG pozitiflik olasılığı ile ilgili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi	16
Tablo 16. Coxsackievirus A16 IgG pozitiflik olasılığı ile ilgili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi.....	18

1. GİRİŞ VE AMAÇ

El Ayak Ağız Hastalığı (EAAH) viral bir enfeksiyon hastalığıdır. Çoğunlukla 5 yaş altı çocuklarda, nadiren de erişkinlerde görülebilir. Hastalık ateş ve ağız, el ve ayaklarda döküntü ile kendini gösterir. EAAH poliovirüs, coxsackie ve echo virüs gibi virüslerden oluşan enterovirüs ailesinin neden olduğu bir hastalıktır. En çok sebep olan virüsler Enterovirus 71 ve Coxsackie virus A16'dır. Ancak nadiren diğer enterovirüsler de hastalığa neden olurlar. Özellikle Enterovirus 71 suşu EAAH salgınlarına neden olmaktadır. Hastalık sıklıkla ateş, iştahsızlık, halsizlik ve boğaz ağrısı ile başlar. Ateş başladıktan 2-3 gün sonra, ağızda herpanjina adı verilen ağrılı, su dolu döküntüler (veziküller) meydana gelir. Küçük kırmızı lekeler olarak başlayan lezyonlar ülserleşir. Deri döküntüsü 1-2 gün sonra gelişir. Ayak tabanı ve el ayalarında meydana gelen döküntüler düz kırmızı noktalar halinde başlar, daha sonra su toplar. Nadiren döküntüler dizlerde, dirseklerde, kalçada veya genital bölgede de olabilir. Özellikle bebeklerde ağızdaki yaralar nedeni ile yutma gücünü ve dolayısıyla sıvı alım azlığı nedeniyle dehidratasyon olabilir. El-Ayak-Ağız Hastalığı bulunan hastaların hepsinde tüm döküntüler birden olmayabilir; sadece ayakta, elde veya ağızda sınırlı bir alanda kalabilir.

EAAH insandan insana direk temas ile bulaşan viral bir hastalıktır. Hastalığa neden olan virüsler burun ve boğaz bölgesine yerleşir, ayrıca gaitada ve döküntülerin içindeki sıvılarda bulunur. Dolayısıyla fekal-oral yolla ve lezyonlara direk temas ile insandan insana bulaşabilir. Hastalar özellikle hastalığın ilk haftasında oldukça bulaştırıcıdır ve semptomlar düzeldikten sonrada bir süre taşıyıcı olabilirler. Bu nedenle hastaların hastalık tamamen düzeline kadar izole edilmelerinde yarar vardır.

Hastalığın sıklığı dönemsel olarak değişir ve özellikle Haziran, Temmuz ve Ağustos aylarında artış gösterir. En sık başvuru şikayeti döküntü ve ateştir. Fizik muayenede daha çok döküntüler ön planda iken; laboratuvar bulgularında hafif lökositoz, sedimantasyon ve CRP değerlerinde artış gözlenebilmektedir (Sun et al. 2011, McMinn

et al. 2001). Hastalık çok nadiren aseptik menenjit veya ensefalit gibi komplikasyonlara neden olabilmektedir.

Hastalık ağızda ağrılı yaralara neden olan birçok hastalık ile karışabilir. Özellikle vücutta görülen döküntüler suçiçeği ile karıştırılabilir ve kaşıntılı olmamasıyla ayırımı yapılabilir. Tedavisinin doğru yapılabilmesi için ayırıcı tanıda diğer döküntülü hastalıklar ile ayırımının iyi yapılabilmesi gerekir. Hastanın yaşı ve klinik bulguları yanı sıra laboratuvar ayırıcı tanıda yardımcı olur. Virüsün bulunması muhtemel alanlardan (burun-boğaz sürüntüsü, gaita, döküntü sıvıları vs.) alınan numunelerde PCR yöntemi ile virüs izole edilebilir veya serumda hastalık nedeni virüslere (coxsackie, enterovirüs vs.) karşı oluşan antikorlar tespit edilebilir.

Spesifik bir tedavisi olmayan hastalıkta semptomları hafifletmek için ateş düşürücü ve ağrı kesici kullanılabilir. Gerekli hijyen ve temizlik kurallarına uyulması durumunda el ayak ağız hastalığı riski azalmaktadır. El yıkamak en önemli koruyucu uygulamalardan biridir. Oyuncakların ve çocukların bulunduğu ortamların temizliği önemlidir.

Çin'de hastalığın ciddi komplikasyonlar ile sonuçlanabilen salgınları olmaktadır. Bu nedenle hastalığa karşı geliştirilen aşısı 2017 yılında ulusal aşılama programına dahil edilmiştir (Li et al, 2018). Etkenin bulaştırıcılığı fazla olup son yıllarda ülkemizde de sıklığında önemli artış olduğu gözlenmektedir.

Çalışmamız Sakarya yöresinde okul öncesi çocuklarda El-Ayak-Ağız Hastalığı seroprevalansını araştırmak, hastalığın klinik ve demografik özelliklerini belirlemek ve bulaştırıcılığı yüksek olan döküntülü viral hastalıklara dikkat çekmek amacıyla planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÇOCUKLARDA VİRAL DÖKÜNTÜLÜ HASTALIKLAR

Ateşli ve döküntülü bir çocuğun ayırıcı tanısı pediatrienin en sık görülen ve en önemli konularındandır. Çocuklarda viral döküntülü hastalıklar çoğu kez kendisini sınırlandıran, tedavisiz de düzelebilen akut enfeksiyon hastalıklarından oluşur ve genellikle bulaşıcıdır. Temel iki bulgu ateş ve döküntüdür. Birçoğunda neden virüslerdir. Goodyear ve ark. nın 1991 yılında 100 ateşli-döküntülü çocuğun tanılarının araştırıldığı çalışmasının sonuçlarında 65 vakada enfeksiyon hastalıkları saptanmıştır. Bunlar içinde %65'ini viral döküntülü hastalıklar, %20'sini de bakteriyel enfeksiyonlar oluşturmuştur (Goodyear et al, 1991). Bu araştırmada göstermektedir ki ateşli döküntünün görüldüğü hastalarda en sık neden olarak viral enfeksiyonlar öne çıkmaktadır.

Ateşli döküntülü hastalıkların birçoğu kendisini sınırlandırsa da bazıları hayati risk taşır. Meningokoksemi başta olmak üzere bakteriyel sepsis vakalarında da benzer döküntüler olabilir. Diğer yandan, aynı etken farklı bireylerde farklı karakterlerde döküntülere neden olabilmekte, aynı karakterdeki döküntüler de farklı etkenlerden kaynaklı olabilmektedir. Viral ateşli döküntülü hastalıkların tanısı hasta için önem taşıdığı gibi, gebeler ile immun yetersizliği olan hastalar başta olmak üzere diğer bireylere olan bulaş olasılığı ve toplum sağlığı yönünden salgın riskleri için de önem taşır. Ateşi ve döküntüleri olan çocuklarda en sık neden enfeksiyon hastalıkları iken, bunu alerjik, romatolojik ve hematolojik hastalıklar izler.

Çocukluk çağında döküntülü hastalıkların ayırıcı tanısı çok geniştir. Döküntünün vücuttaki dağılımı ve tipi hastalığa göre değişir. Döküntü ile birlikte ateşin olması, enfeksiyöz hastalık olasılığını artırmasına rağmen, romatolojik hastalıklar ve ilaçlar da sorumlu olabilir. En sık neden olan viral ekzantemler çoğunlukla kendini sınırlayan hastalıklarla ilişkilidir. Bazı ekzantemlerin oldukça karakteristik morfolojisi olmasına

rağmen, vakaların çoğunda tek başına morfolojiye dayanarak doğru tanı konulamayabilir.

Bu hastalıkların çoğundan aşıyla korunmak mümkündür. Hastaları değerlendirirken temas öyküsü, aşı kayıtları, daha önce geçirdiği döküntülü hastalıklar ve prodromal bulgular yararlı olabilir. Bazı hastalıklar mevsimseldir ve bu bilgi yararlı olabilir. Hastalığı çocukluk çağında geçirmeyenler, erişkin yaşta geçirirlerse genellikle klinik daha şiddetli olur ve komplikasyon riski daha yüksektir.

2.1.1. Öykü ve Fizik Muayene

Kapsamlı bir öykü almak tanı için gereklidir. Bunun için eşlik eden medikal durumunun olup olmadığı açığa çıkarılmalı; seyahat öyküsü, hayvan maruziyeti, ilaç kullanımı, hasta kişi veya kişilerle temas öyküsü etiyolojik ipuçları açısından göz önünde bulundurulmalıdır. Enfeksiyon hastalığı olduğu için, öyküde bulaşma kaynağı, kuluçka dönemi, prodromal bulgular da önemlidir. Titiz bir döküntü öyküsü ile; döküntünün başlangıcı, dağılımı, morfolojisi, ilerlemesi, kaşıntı olup olmadığı, ateşle döküntü ilişkisinin öğrenilmesi ayırıcı tanı çalışmalarının daraltılmasında yararlı olabilir.

Ateş ve döküntüsü olan bir hastanın ilk değerlendirilmesinde vital bulgular ve hastanın genel durumunun belirlenmesi zorunludur: Hasta toksik veya letarjik görünüyor mu? Muköz membran tutulumu var mı? Hidrasyon durumu nasıl? Hastanın multiorgan tutulumu ile uyumlu bulguları (lenfadenopati, organomegali, yeni üfürüm, nörolojik defisit, mental durum değişikliği vb.) var mı? Ayrıntılı fizik muayene bulguları ile birlikte dermatolojik ipuçları, döküntünün incelenmesinde tanısal bir yaklaşımın formüle edilmesini sağlar. Sık primer lezyonların sınıflandırılması ve tanımlarına dair temel bilgiler Tablo 1' de gösterilmiştir. Ateş ve döküntü ile ortaya çıkan hastalıklar dermatolojik görünümüne göre; jeneralize eritematöz ekzantemin hakim formunun makulopapüler, vezikülobüllöz, peteşiyel purpurik ve nodular olmasına göre düzenlenebilir. Çeşitli hastalıklar, hastalık aktivitesinin ilerlemesine dayalı olarak evrimleşen deri bulguları gösterebilir. Döküntünün değişen evrelerine göre gelişiminin anlaşılması önemli bir tanısal beceridir (Furness et al. 2004, Narayan 2008).

Tablo 1. Sık primer deri lezyonlarının sınıflandırılması

Lezyon tipi	Tanım
Makül	Normal deri renginin değiştiği, sınırları belli, deriden kabarık veya çökük olmayan alan. Herhangi bir boyutta olabilir
Papül	Solid, deriden kabarık, en geniş çapı 0,5 cm
Nodül	Papüle benzer fakat dermis veya subkutan dokuda daha derin yerleşimli; papül ile boyut farkından çok, palpe edilebilmesi ve daha derinde olmasıyla ayrılır
Plak	Deride daha fazla yer işgal eden kabarıklık, sıklıkla papüllerin birleşmesi ile oluşur
Püstül	Çeşitli özellikte (beyaz, sarı, yeşilimsi veya hemorajik) pürülan sıvı içeren deriden kabarık lezyon
Vezikül	Sınırları belirgin, deriden kabarık, sıvı içeren, en geniş çapı <0,5 cm, kökeni intraepidermal veya subepidermal olabilir
Bül	Vezikül ile aynı, ancak en geniş yerinde çapı >0,5 cm

Viral döküntülü hastalıklarda en sık görülen döküntüler maküler veya makülopapüler döküntülerdir. Bunu veziküler döküntüler izler. Nodüler ve büllöz döküntüler daha geri sırada iken, aciliyeti yönüyle en önemli, atlanmaması gereken döküntüler peteşiyel ve purpurik döküntülerdir. Deri dokusu içine lokalize olan bir kanama tipi olan peteşi ve ekimozlara genel tanım olarak purpura adı verilir. Peteşiler toplu iğne başı büyüklüğünde olup basmakla solmaması ile diğer deri döküntülerinden kolayca ayrılır. Çapları 1 cm üzerinde ise ekimoz olarak adlandırılır. Genellikle travma sonrası oluşurlar fakat ateşli bir çocukta peteşiyel veya purpurik döküntüler aksi ispat edilinceye kadar bakteriyel sepsisin bir bulgusu olarak kabul edilmeli ve ona göre yaklaşım yapılmalıdır (Mckinnon et al, 2000).

Viral makülopapüler döküntüler deri seviyesinde veya deriden hafif kabarık, kırmızı pembe renkte, basmakla solan ve kaşıntısız lezyonlardır. Ateşli bir çocukta makülopapüler döküntüler çoğu kez viral bir hastalığa aittir. Kızamık, kızamıkçık, kızıl, 5. ve 6. Hastalıklar ve Kawasaki hastalığı bu tip döküntülere neden olur. Meningokoksemide peteşiyel döküntüler hakimse de erken dönemlerinde makülopapüler döküntüler eşlik edebilir.

Nodüler deri lezyonları daha nadirdir. Papülden farkı derinin alt kısımlarına kadar uzanabilmesidir, sınırları kesin değildir. Nodüller daha çok romatolojik hastalıklarda, kronik granülomatöz enfeksiyonlar sırasında görülebilir. En tipik ve nispeten sık

görülen örneği eritema nodosumdur. Tibia ön bölgesinde, ağrılı, morumsu renkte olan ve kronik granümatöz hastalıkların (tüberküloz, sarkoidoz, streptokok enfeksiyonları vb.) tetiklediği bir lezyondur. İçi püy dolu olan püstüller, büller ya da plaklar daha geri planda olan nadir döküntü tipleridir. Püstüller çoğu kez derinin bakteriyel enfeksiyonları ile gelişir (Ely and Stone 2010).

Veziküler döküntüler, ateşli döküntülü çocuklarda sıklıkla gözlenen döküntülerdendir. Veziküllerin sınırları net, büyüklüğü 0,5 cm'den daha küçük, içi berrak sıvı ile dolu olan döküntülerdir. Herpes virüslerin neden olduğu enfeksiyonlarda, suçiçeğinde, enteroviral enfeksiyonlarda (coxsackievirüs enfeksiyonlarında, el ayak ağız hastalığında) görülebilir.

2.2. EL AYAK AĞIZ HASTALIĞI

2.2.1. Tanım

El ayak ağız hastalığı (EAAH), oral enanem ve maküler-makülopapüler döküntü veya eller, ayaklar ve genital bölgede daha ağırlıklı olmak üzere veziküler döküntü ile karakterize bir klinik sendromdur (Goodyear et al, 1991). Daha çok yaz aylarında görülür. Ateş de sıklıkla eşlik eder ve bulaşıcı bir hastalıktır. Çoğunlukla 5 yaş altı çocuklarda, nadiren de erişkinlerde gözlenebilen yaygın viral ekzantemlerden biridir (Furness et al, 2004). Erişkinlerde daha hafif bir seyir göstermektedir.

EAAH ilk olarak 1957 yazında Toronto'da meydana gelen ve coxsackievirüs A16'nın neden olduğu salgınında tanımlanmıştır (Narayan 2008). Günümüze kadar en az 15 farklı enterovirüs serotipinin, en yaygın olarak da Coxsackievirüs A16 ve Enterovirüs 71'in EAAH'na neden olduğu gösterilmiştir.

2.2.2. Viroloji

El ayak ağız hastalığı (EAAH) picarnaviridae ailesinden tek sarmal RNA'lı, enterovirüs alt grubundaki bazı virüslerin neden olduğu bulaşıcı bir enfeksiyon hastalığıdır. Picarnaviridae ailesinde enterovirüsler, rinovirüsler, hepatotropvirüsler, kardiovirüsler ve aftovirüsler yer alır. Bu virüsün elektron mikroskopik yapısı kübik şekildedir ve yüzeyinde V1-4'e kadar antijenik yapılanması bulunur. Bu antijenik

yapılara göre de tiplendirilmektedir ve bu yapılar yıllar içinde değişime uğrayabilir. Enterovirüs ailesinde Coxsackievirüs A1-6, Coxsackievirüs B1-24, polio ve non-polio enterovirüsler yer alır. EAAH'na farklı tiplerde enterovirüsler neden olsa da, en sık etkeni olarak Coxsackievirüs A16 ve Enterovirüs 71 sayılmaktadır.

EAAH etkenlerinden Coxsackievirus A16 ve enterovirüs A71, büyük salgınların çoğundan sorumludur. Enteroviral enfeksiyonlar dünyanın birçok bölgesinde, özellikle Uzak Doğu'da salgınlara neden olmakta ve hastalık özellikle bu bölgede daha ağır seyretmektedir (Solomon et al. 2010, Gao et al. 2014). 2008 yılı başlarından itibaren, Enterovirus 71 gibi Coxsackievirus A16 da dünya salgınlarının bir nedeni olarak gittikçe artmaktadır.

Enterovirüsler geniş bir spektrum içerisinde çeşitli klinik tablolara neden olur. Tipik olarak bir toplumda bir yıl içerisinde sadece birkaç serotipi enfeksiyona yol açar (Sawyer 2012). Bu virüsler vücudun tüm dokularını enfekte edebilir. Grubun bazı üyeleri, belirli dokulara tropizm gösterebilirler, ancak bu doku seçimi özgün değildir. Bu nedenle, spesifik enterovirüs serotipinin belirlenmesi klinisyen için çok önemli değildir; epidemiyoloji ve halk sağlığının ilgi alanına girebilir. Enfeksiyon insandan insana fekal oral yayılımla ve su kaynaklarından (yüzme havuzu gibi) bulaşabilmekte, ayrıca vücut teması veya solunum yolu salgılarıyla da geçiş görülebilmektedir (Keswick et al. 1981, Wong et al. 2008). Enterovirüsler oral veya respiratuvar epitelyal yüzeylerden geçip, lenfoid dokuda çoğalarak vücuda kan yoluyla yayılır (Sawyer 2012). Çoğunlukla sonbahar ve yaz aylarında görülürken, yıl boyu sporadik vakalar da ortaya çıkabilir. Tüm yaş grupları enterovirüsler ile enfekte olabilir ancak küçük çocuklar daha duyarlıdır (Zhou et al, 2012).

Enterovirüs enfeksiyonlarının çoğu iyi seyirli ve sadece ateşle giden, bazen el ayak ağız hastalığı (EAAH), herpanjina, plörodini gibi belirgin klinik sendromlar şeklindedir (Sawyer 2012). Nadiren menenjit, ensefalit, miyokardit, neonatal sepsis ve akut flask paralizi gibi hayatı tehdit eden enfeksiyonlara neden olabilirler. Enteroviral hastalığın yaygın formları klinisyenler tarafından iyi tanınır. Bu hastalıklar genelde spesifik tanı gerektirmez; ancak ciddi klinik durumlarda, enterovirüslerin saptanması

ve tiplendirilmesi önemli hale gelebilir. Enterovirüslerin çocukluk yaş grubunda en sık başvuru şekli EAAH'dır (Keswick et al. 1981, Podin et al. 2006, Tu et al. 2007).

Çocukluk yaş grubunda başvurular farklı semptom ve klinik bulgularla olabilir. Hekimin klinik tabloya göre laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden faydalanması gerekir. Spesifik tanı, vücut sıvı örneklerinde (kan, BOS, idrar) veya ciddi hastalarda dokuda virüsün saptanmasıyla konur ve genellikle 3 yol kullanılır; viral kültür, seroloji ve nükleik asit amplifikasyon yöntemleridir. EAAH kendini sınırlayan bir hastalıktır, prognoz genelde iyidir, bazı vakalarda ise ciddi klinik durumlar gelişebilir. Komplike olmayan hastalığın tedavisinde yaklaşım, bulaşı önlemek için hasta izolasyonu ve semptomların giderilmesi şeklindedir. Ciddi hastalığın tedavisinde ise duruma göre hastaneye yatış, antiviral tedavi, gammaglobulin ve tutulan veya etkilenen sistemlere göre uygun destek tedavisi şeklindedir (Sawyer 2012).

2.2.3. Patogenez

İnsanlara enterovirüs enfeksiyonu, enfekte kişilerin gastrointestinal veya üst solunum yollarından salınan sekresyonları ile yani dışkı materyalinin, oral sekresyonların veya bazı serotiplerin direkt solunum yoluyla alınması sonucu bulaşır (Romero and Modlin 2014). Virüs dışkıda altı hafta, bazen de enfeksiyon alımından birkaç ay sonra bile görülebilmektedir. Orofarinkste döküntü görülme süresi genellikle 4 haftadan azdır.

Alınan enterovirüsler, kalın barsağın submukozal lenfoid dokularında ve daha az oranda da farinkste çoğalır. Çoğalmayı takiben, enterovirüsler bölgesel lenf düğümlerine yayılırlar. Bu bölgelerdeki replikasyon, retikuloendotelial dokuların ve birden fazla organın (merkezi sinir sistemi, kalp, karaciğer, deri vb.) enfeksiyonuna neden olarak, virüsün vücuda yayılmasıyla küçük bir viremi oluşturmaktadır. Bu bölgelerdeki replikasyonlar, enteroviral enfeksiyonların klinik bulgularından sorumludur. Mukozal dirençte özellikle sekretuar IgA önemlidir, bunu T hücreli immünitesi destekler. İmmün sistemi bozuk olan kişilerde disseminasyon riski yüksektir. Virüsün ve konağın farklı özellikleri bulunabileceği için etken aynı olsa da hastalığın şiddeti farklılık gösterebilir. Hastalık ile birlikte IgM, sonra da IgG ve IgA grubu koruyucu antikorlar oluşur. Çocuklarda bu virüslere karşı koruyuculuk düzeyi

düşük olduğundan hastalık semptomatik seyrederken, erişkinlerde asemptomatik de olabilmektedir.

Enfekte virüslerin dağıldığı yerlerde daha fazla çoğalması, spesifik antikor oluşumuna kadar devam eden büyük bir viremiye yol açmaktadır. Dokulardaki enterovirüs çoğalması da enfekte hücrelerin inflamasyonuna ve buna bağlı nekroza hatta ölümlere neden olabilmektedir.

EAAH'nda veziküler lezyonların biyopsilerinde, veziküler sıvılarda gevşek fibrin, lenfosit, monosit ve nötrofil görülmektedir (Miller and Tindall 1968). Retiküler dejenerasyonla birlikte üst dermisdeki geniş akantolizis alanlarında lenfositik, monositik ve nötrofilik lökositlerin perivasküler odakları görülmektedir. Biyopsilerdeki veya ışık mikroskopisindeki görüntüler, EAAH'nı varisella zoster virüsünden ve herpes simpleks virüsünden ayırmaya yardımcı olan nükleer inklüzyon cisimcikleri ve çok çekirdekli dev hücreleri göstermezler (Miller and Tindall 1968, Cherry and Jahn 1966, Fields et al. 1969).

2.2.4. Epidemiyoloji

EAAH'nın etkeni olan enterovirüs tip 71 sıklıkla Uzakdoğu ülkelerindeki vakalarda görülmektedir. Çin, Japonya, Kore, Singapur, Hong-Kong'da 1997 ve 2008 gibi farklı yıllarda epidemileri bildirilmiştir. Çin'deki salgında 500 000 kişi enfekte olmuş ve 200 vakanın kaybedildiği bilinmektedir. Diğer tip olan Coxsackie A16 ise Avrupa ülkelerinden bildirilmiştir. Bulgaristan'da ve Finlandiya'da etkenin izole edildiği salgın vakalar mevcuttur. Kuzey yarım kürede daha çok yaz ve sonbahar mevsimlerinde görülmektedir. İnfluenza salgınlarından sonra salgın yapabilen ikinci önemli etken olarak bilinmektedir (Ooi et al. 2011, Chan et al. 2003).

2.2.5. Bulaşma yolları

EAAH dünya çapında görülmektedir. Günlük bakım merkezleri, okullar, yaz kampları, hastane servisleri, askeri tesisler, topluluklar, geniş coğrafi alanlar ve tüm ülkeleri içeren salgınlar bildirilmiştir (Levine et al. 1939, Breese 1941). EAAH'nda aile içi yayılım da görülmektedir.

Kuluçka süresi genellikle 5 ila 7 gündür. Hastalar, hastalığın ilk haftasında oldukça bulaştırıcıdır. Hastalığın semptomları düzeldikten sonra da bir süre taşıyıcı kalırlar. Bu nedenle hastalık çok bulaşıcıdır ve hastaların, hastalık tamamen düzeline kadar izole edilmelerinde yarar vardır. Birçok erişkinin de hastalığı hiç semptom oluşmadan taşıyabileceği unutulmamalıdır.

Kalabalık yaşayan toplumlarda, çevresel sanitasyonun bozuk olduğu ülkelerde, kişisel hijyenin iyi olmadığı toplumlarda, kontamine su ve besinlerin bulunduğu ortamlarda sık görülür. Bu etkenler sadece insanda EAAH'na neden olur. Bir zoonoz değildir, ancak hayvanların (önde geleni hamamböceği) bulaşmada vektör rolü oynayabileceği görüşü kanıtı olmasa da ileri sürülmektedir. Etken vücut salgıları ile veya bu enfekte salgılarla temas etmiş yüzeylerden bulaşabilir. Solunum yolundan damlacıkla, direk salgı temasıyla, oyuncaklarla, ellerle ve dışkı ile kontaminasyonla bulaşabilir.

2.2.6. Klinik Özellikleri

EAAH'nın en tipik özelliği çocuk yaş gurubunda özellikle de 3 yaş altında daha sık görülmesidir. İlk klinik bulgular halsizlik, kırgınlık halidir. Bunu düşük düzeyde bir ateş takip eder. Ateş 38-38,5°C dir. Ateşin süresi ortalama 3 gündür. Bu süre 7 güne kadar da uzayabilir. İntermitten bir ateş karakteri vardır. Bu ateşli dönemde boğaz ağrısı, yeme sorunları, iştahsızlık eşlik eder. Bunun neticesi oral alım kısıtlanır ve çocuklarda dehidratasyonlar görülebilir. İntravenöz (IV) sıvı vermeyi gerektirecek düzeyde olabilir.

EAAH'nın döküntüleri oral enanem (ağız döküntüleri) ve ekzantem (deri döküntüleri) (Resim 1) olarak adlandırılır. Döküntüler ateşle beraber veya ateşten kısa süre sonra çıkabilir. Döküntüler öncelikle ağız boşluğunda daha sonra da deride gözlenir. Eğer deride döküntü olmaz sadece ağız boşluğunda kalırsa bunun adı "herpangina" olarak adlandırılır.



Resim 1: El ayak ağız hastalığında görülen oral enanem ve ekzantemler

2.2.7. Oral enanem

Ağız boşluğunda sıklıkla dil ve bukkal mukozadadır. Gingivolabiyal olukta ve yumuşak ve sert damaklarda da görülür, daha az sıklıkla da tonsillerde, uvulada ve dudaklarda görülür. Küçük, elipsoid karakterde, sarımsı renkte, zemini eritemli, hemen hemen hepsi birbirinin aynı boyutunda, fazla ağrılı olmayan yaralar şeklindedir. Bu lezyonlar ağız boşluğu çevresinde de görülebilir.

Vezikül çapı genellikle 1 ila 5 mm arasında değişir ancak daha büyük de olabilir. Veziküller hızla rüptüre olur ve yeşilimsi sarı bir akıntı ile ağız kenarında yüzeysel ülserler oluşabilir. Ülser çapı tipik olarak 1 ila 10 mm arasındadır, ancak daha büyük olanlar da bildirilmiştir (Alsop et al, 1959).

2.2.8. Ekzantem

Derideki döküntüler maküler, makülopapüler ve veziküler karakterde olabilirler. Üç lezyon da tek bir hastada görülebilir. Ekzantem, tipik olarak elleri (parmakların sırt kısmı, avuç içleri), ayakları (ayakların sırtları, ayakların yan sınırı, tabanları, topukları), kalçaları, bacakları (üst uyluklar) ve kolları içerir. Daha az yaygın olarak, veziküller gövde ve yüz üzerinde görülebilir. Kalçadaki lezyonlar, vezikülden daha çok makülopapüler tarzındadır. Ayrıca bebekler ve küçük çocuklarda, daha büyük çocuklar ve yetişkinlere göre daha sık görülür (Evans and Waddington 1964,

Richardson and Leibovitz 1965). Zemini yine kırmızı renkte, içi sarımsı renkte sıvı ile dolu, elipsoid lezyonlardır. Geç dönemde bazı çocuklarda tırnaklar kendiliğinden yatağından sökülür ve düşer.

EAAH deri lezyonları nonpruritiktir. Genellikle ağrılı değildir, fakat EAAH'na belirli serotiplerin neden olduğu durumlarda ağrılı olabilir (örneğin coxsackievirus A6). Lezyonlar genellikle 3-4 gün içinde düzelir (Alsop et al, 1959).

Enterovirüsün neden olduğu EAAH, daha çok merkezi sinir sistemi hastalığı (rhombencephalitis, aseptik menenjit), pulmoner ödem, pulmoner kanama ve kalp yetmezliği nedeniyle komplike olabilen ağır hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Huang et al, 1999).

Coxsackievirus A6'nın neden olduğu EAAH ile görülen durumdan daha şiddetli hastalığa neden olduğu görülmüştür. Daha fazla ateş artışı, daha geniş dağılım, daha geniş cilt tutulumu, daha uzun süre (ortalama süre 12 gün), tırnak distrofisi (onikomadesis- EAAH'ndan 1 ila 2 ay sonra) görülmektedir (Sinclair et al, 2014).

2.2.9. Komplikasyonlar

Enterovirüs 71'in neden olduğu EAAH hariç, ciddi komplikasyonlar nadiren görülür. EAAH komplikasyonları arasında;

- Dehidrasyona neden olan ve hastaneye yatışı gerektirecek kadar oral alımın azaldığı durumlar
- Rombencefalit (beyin sapı ensefaliti)
- Flask paralizi
- Fasiyal sinir paralizisi
- Aseptik menenjit
- Miyokardit
- Fetal kayıp (nadir)
- Onikomadezis (proksimal tırnak plağının tırnak matriksinden ve tırnak yatağından ayrılması)
- Konjunktival ülserasyonlar (nadir) görülebilmektedir.

2.2.10. Klinik Tanı

EAAH tanısı genellikle oral enantemin ve ekzantemin tipik görünüşü ile ve yerine göre de klinik olarak konulur. Çoğu durumda, hastalarda hem ekzantem hem de enantem bulunur, az bir kısmında ise sadece enantem veya ekzantem bulunmaktır. EAAH tanısı bu durumda daha güç konulmaktadır.

Komplike olmayan EAAH'nda çocuklarda spesifik bir viral etyolojinin doğrulanması çoğunlukla gerekmemektedir; ancak tanı belirsizse (örn. izole edilmiş ekzantem) ve tedaviyi değiştirecek ise (örn. atipik EAAH ile egzema herpetikum ayırıcı tanısında) ve komplikasyonlara sahip çocuklarda kesin tanı konulması için gerekmektedir.

Etiyolojik doğrulama gerektiğinde, hücre kültürü veya nükleik asit amplifikasyonu (örn. polimeraz zincir reaksiyonu-PCR) için boğaz, dışkı ve veziküler sıvı örnekleri alınabilir (Crom et al, 2016). Hücre kültürü yerine nükleik asit amplifikasyonu artmış duyarlılık ve daha hızlı sonuç elde edilebilme nedeniyle tercih edilmektedir (Stellrecht et al, 2015).

Veziküler sıvıdan (veya EAAH menenjit ile komplike olursa beyin omurilik sıvısından) enterovirüs tanımlanması veya izole edilmesi, EAAH'nın viral etyolojisini teyit eder. Enterovirüsün dışkıdan veya boğazdan tanımlanması ya da izole edilmesi ise kesin tanı oluşturmaz. Akut enfeksiyonu takiben, enterovirüsler dışkıda ve boğazda uzun süre (6 haftadan birkaç aya kadar) bulunabilmektedir (Stellrecht et al, 2015).

2.2.11. Ayırıcı Tanı

Oral lezyonlar ile bağlantılı olarak;

-Aftöz ülserler - Aftöz ülser ağrılı, derin olmayan ağız ülseri olup grimsi bir tabanı mevcuttur. Aftöz ülserli hastalarda genellikle deri lezyonları yoktur.

-Primer herpes simpleks gingivostomatiti - Herpes simpleks virüsü (HSV) tip 1 enfeksiyonu sonucu oluşmaktadır. Ateş, anoreksi, sinirlilik, halsizlik ve baş ağrısı prodromu oral değişikliklerden önce gelir. Oral değişiklikler başlangıçta eritem ve vezikül kümeleri bulunan dişeti ödeminden oluşur. Büyük ve ağrılı ülser alanları skar

tarafından kaplanabilir. Yanak mukozası, dil, gingiva, sert damak, farenks, dudaklar ve perioral deri sıkça eşlik etmektedir. HSV stomatit hastalarında genellikle cilt lezyonları sıklıkla bilateral olan EAAH lezyonlarının aksine tek taraflıdır.

Daha çok makülopapüler veya veziküler olan deri lezyonları ile bağlantılı olarak da;

-Pruritik lezyonlar:

- **Böcek ısırığı** (papuler ürtiker) – Böceğin ısırıldığı bölgede papüler, pruritik lezyonlar ortaya çıkabilir. Sivrisinek, pireler veya tahtakuruları ısırıklarından sonra görülebilmektedirler. Kalça, perineum, cinsel organ, perianal ve aksiller bölgeler korunmuştur. Ağız lezyonlarının ve pruritusun yokluğu, papüler ürtikeri EAAH'ndan ayırır.
- **Varicella** – Suçiçeği, herpes virüs ailesinden olup bir DNA virüsünden kaynaklanmaktadır. Varicella genellikle kaşıntıya neden olmaktadır. Döküntü, maküler olarak başlar ve papüllere, ardından veziküllere ve son olarak kabuklanma ile sonuçlanmaktadır. Klinik seyir ve pruritus ile EAAH'ndan ayırt edilir.
- **İd reaksiyonu** - Id reaksiyonu pruritik, papüloveziküler bir döküntüden oluşan ve tinea pedis, tinea manum, tinea cruris, tinea corporis veya tinea capitis gibi dermatofit enfeksiyonlarına ikincil olarak ortaya çıkan bir oto-ekzematizasyon reaksiyonudur. Fungal antijenlere gecikmiş tip hipersensitiviteye sekonder olduğuna inanılmaktadır. Id reaksiyonlarını pruritis ile EAAH'ndan ayırılır.
- **Kontakt dermatit** - Kontakt dermatit, cildin reaksiyona neden olan maddeye doğrudan maruz kalması sonucu ortaya çıkan alerjik veya tahriş edici bir dermatittir. Döküntü papüler, eritemli ve pruritiktir. Lezyonun kenar boşlukları belirsizdir. Lezyonlar, uyarıcı ajan ile maruz kalınan alanda görülür. Pruritus kontakt dermatiti EAAH'ndan ayırır.

-Eritema multiforme major - Eritema multiformenin cilt lezyonları karakteristik hedef tahtası veya boğa gözü benzeri görünüme sahiptir. Ağız mukozasını içine alan enantemler, cinsel organları veya gözleri içine alabilen büllerden oluşur. EAAH'nın aksine, eritema multiforme major genellikle genç erişkinlerde görülür.

-Egzama herpetikum - Egzama herpetikum (egzama hastalarında kutanöz HSV enfeksiyonu), mevcut egzamanın bulunduğu bölgedeki çok sayıda bulunan herpetik

veziküllerle karakterizedir. Burun mukozasında büyük ülserleşmiş kanama alanları bulunmaktadır. Çoğu hastada ateş vardır. Egzama herpetikumun hızlıca EAAH'dan ayırımı yapılarak antiviral tedavinin derhal başlaması gerekmektedir.

Egzama herpeticum, coxsackievirus A6 ile ilişkili atipik EAAH'ndan ayırmak için laboratuvar testleri gerekebilir ve bu durumda cilt lezyonları aktif veya uyku halindeki egzama alanlarında yoğunlaşabilir. Bunlar, nükleik asit amplifikasyon testleri (örn. Enterovirüs ve HSV için polimeraz zincir reaksiyonu) olabilir ve/veya vezikül içeriğinin ışık mikroskopisi (HSV, çok çekirdekli dev hücrelerle ilişkilidir; enterovirüs değildir) ile incelemesi olabilir.

2.2.12. Tedavi

Tedavi çoğunlukla destekleyici niteliktedir. Komplikasyonları olan çocukları hastaneye kaldırmak gerekmektedir. Enterovirüslerin tedavisi için spesifik bir antiviral tedavi mevcut değildir. Enterovirüslerin genomu, asiklovir aktivitesi için gerekli olan timidin kinaz enzimini kodlamaz. Buna ek olarak, EAAH olan hastalarda asiklovir tedavisinin yararını gösteren kontrollü çalışmaların eksikliği bulunmaktadır.

Hastaneye yatış endikasyonları;

- Yeterli hidrasyonun sağlanamaması
- Nörolojik veya kardiyovasküler komplikasyonların gelişimi (örneğin ensefalit, menenjit, miyokardit)
- Egzama herpetikumun ayırt edilemesi gereken durumlar

Destekleyici bakım;

EAAH için ağrı ve ateş genellikle kısa ömürlüdür. Ateşten kaynaklanan ağrıda ve rahatsızlıkta, parasetamol (asetaminofen) veya ibuprofen kullanılabilir. Aspirin çocuklarda Reye Sendromu (beyni ve karaciğeri etkileyebilen ciddi bir hastalık) gibi tablolara neden olabileceğinden önerilmemektedir.

Dehidrasyonlu çocuklarda gerekli sıvı sağlanılmalıdır. Ağır durumlarda oral opioid gerekebilir. Hidrasyonu sağlamak için yeterince su içemeyen çocuklar parenteral sıvı tedavisi için hastaneye kaldırılmalıdır.

Klinik araştırmalarda fayda sağlayan kanıt bulunamadığı için, lidokain veya diğer topikal tedavileri (örn. difenhidramin, kaolin pektin) oral lezyonları kaplamak ve/veya ağrıyı yumuşatmak için topikal oral tedavi önerilmemektedir (Hopper et al, 2014). Sebep olarak da sistemik absorpsiyona bağlı toksisiteye ve alerjik reaksiyonlara yol açabilmektedirler (Hess and Walson 1988). Aynı zamanda küçük çocuklarda uygulama zorluğu da bulunmaktadır.

2.2.13. Önleme

Hijyen özellikle de el hijyeni, toplum tarafından edinilen EAAH'nın önlenmesinde önemlidir (Kimberlin et al. 2015, Ruan et al. 2011). Oral sekresyon veya dışkıyla temas eden yüzeyler temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir. Virüsü yayabilen fomitler de temizlenmeli ve dezenfekte edilmelidir.

Çocuk bakımında bebek bezleri değiştirilirken el hijyeni protokollerine sıkı sıkıya bağlı kalınması oldukça önemlidir. Çünkü enterovirüsler enfeksiyonu izleyen haftalar boyunca dışkı ile atılabilmektedir.

Bebek ve çocukların bakıcılarından uzaklaştırılması ise EAAH'nın yayılmasını engellemez (Ruan et al, 2011). EAAH'na neden olan virüsler semptomları olmayan çocuklar ve/veya semptomları azalan çocuklar tarafından da yayılabilmektedir.

EAAH ile hastaneye yatırılmış hastalar için izolasyon, hastalık süresince standart önlemlere ek olarak temas önlemleri de kullanılmalıdır (Kimberlin et al, 2015). Enfekte bebekler ile yapılan bir çalışmada, bir yenidoğan yoğun bakım ünitesinde enterovirüs salgınını kontrol etmekte izolasyonun etkili olduğu saptanmıştır (Austin et al, 1999).

Aşılama ile korunmada inaktive EV71 aşısı 2015 Aralık ayında Çin'de ruhsatlandırılmıştır (Weng et al, 2017) ve 2017 yılının sonundan bu yana da ulusal düzeyde Çin'de gerçekleştirilmektedir (Li et al, 2018). Aşıların diğer enterovirüs 71 genotiplerine karşı çapraz koruyucu olup olmayacağı veya aşılar ile korunmanın ne kadar süreceği belli değildir. Ülkemizde henüz uygulanan bir aşısı bulunmamaktadır.

2.3. ATİPİK EL, AYAK VE AĞIZ HASTALIĞI

Atipik el ayak ve ağız hastalığı da yaz sonu ve sonbahar aylarında görülen ve sıklıkla küçük çocukları etkileyen enteroviral bir hastalıktır. Genellikle coxsackievirus A6 neden olur ve daha çok kutanöz döküntüler ile seyrederek.

2.3.1. Epidemiyoloji ve Bulaşma

Coxsackievirus A6'nın neden olduğu ve atipik bir bulgu ile karakterize olan EAAH salgınları, Asya ve Avrupa'da 2008 yılından beri ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 2011 yılından beri bildirilmektedir (Zhu et al. 2014, Feder et al. 2014). Coxsackievirus A6 ile görülen atipik EAAH, genç erişkinlerde de bildirilmiştir. 2015 yılında, Teksas'taki temel askeri kursiyerler arasında coxsackievirus A6'nın neden olduğu 53 atipik EAAH vakası ortaya çıkmıştır (Ben-Chetrit et al, 2014).

Atipik EAAH, vezikül sıvısı, solunum salgıları ve dışkıyla temas ettikten sonra kişiden kişiye oral veya solunum yolu ile iletilir. Nazofarinks ve bağırsakta ilk virüs replikasyonu gerçekleşir. Lenfoid doku içindeki sonraki amplifikasyonlar, deriyi de içeren multi organ yayılımı ile birlikte viremi oluşturur. El yıkama ve yüzeylerin dezenfeksiyonu yayılmayı önlemeye yardımcı olur. Coxsackie B5 virüsünün de neden olduğu atipik EAAH'na ilişkin tek bir vaka raporu bulunmaktadır (Andreoni and Colton 2017).

2.3.2. Klinik Bulgular

Coxsackievirus A6 ile atipik EAAH olanlar, tipik EAAH'da olduğu gibi ateş ve sistemik semptomlar gösterir, ancak genellikle daha ciddi ve daha ağrılı bir kutanöz tutulumuna sahiptir. Vesikülobüllöz lezyonlar, el ve ayak sırtını, bacağı, önkolları, gövdeyi ve boynu içerebilir (Mathes et al. 2013, Hubiche et al. 2014). Perioral bölgenin tutulumu daha çok EAAH'nın klinik bir göstergesi olabilir (Hubiche et al. 2014).

Atopik dermatitli hastalarda lezyonlar egzama herpetikuma benzer ve "egzama coxsikium" olarak adlandırılır. Literatürdeki atipik el ayak ağız hastalığı olguları incelendiğinde, yaklaşık %30 kadar olgunun başvuruda egzama herpetikum düşünülerek asiklovir tedavisi aldığı görülmüştür (Feder et al, 2014).

Her iki formda da (klasik ve atipik EAAH) hastalık kendisini sınırlayıcı niteliktedir. Sistemik semptomlar genellikle birkaç gün içinde azalır ve cilt lezyonları da çoğunlukla skar bırakmadan iyileşmektedir

Tırnak matrisinin büyümesinin durmasına bağlı gelişen onikomadis (proksimal tırnak plağının tırnak matrisinden ve tırnak yatağından ayrılması) hastalığın başlangıcından 3 ila 8 hafta sonra sıklıkla görülür. Genellikle asemptomatiktir ve tırnaklar birkaç ay içerisinde tamamen normale döner.

2.3.3. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Coxsackievirus A6 ile görülen atipik EAAH tanısı, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile veziküllerdeki sıvı içindeki virüsün klinik görünümü ve tespit edilmesi ile gerçekleşmektedir. PCR, enterovirüsleri yaklaşık %90'lık bir duyarlılıkla tespit edebilmesine rağmen, serotip tanımlamasına izin vermez. Tanıyı doğrulamak için PCR pozitif numuneler üzerinde Coxsackievirus A6 nükleotid dizilemesi görülmelidir.

Deri biyopsisi genellikle gerekli değildir. Gerçekleştirildiğinde arayüz dermatiti ve subepidermal ayrılma, papiller dermis ödeminin odak alanları olan spongiotik dermatit ve karışık bir dermal inflamasyon ortaya çıkar.

Atipik EAAH'nın ayırıcı tanısında, varisella zoster virüsü enfeksiyonu, egzema herpetikum ve büllöz impetigo bulunmaktadır. Egzama herpetikum olduğu düşünülen hastaların ayırıcı tanısında coxsackievirus A6'nın etken olduğu EAAH'nın ayrılması ile uygun olmayan antiviral tedavi ve herpes simpleks virüsüyle ilişkili morbiditenin de önlenmesi sağlanabilmektedir.

2.3.4. Tedavi ve Prognoz

Coxsackievirus A6'nın etken olduğu atipik EAAH tedavisi de destekleyici niteliktedir. Etkilenen çocuklarda kalıcı skar dokusu olmadan tamamen iyileşmeleri beklenir. Daha koyu cilt tipleri olan çocuklarda, aylarca yıllarca sürebilen, ancak sonuçta düzelen yaygın postenflamatuar pigmentasyon görülebilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTALARIN SEÇİMİ

Çalışmaya Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine 01/05/2017 ve 01/03/2018 tarihleri arasında, herhangi bir nedenle başvuran ve Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu (BGOF) okuyup imzalayan, 1-6 yaş arası (12. ayını doldurmuş ve 72. ayına henüz girmemiş) toplam 380 çocuk dahil edildi. Çocukların sosyodemografik bilgileri, klinik bulguları, özgeçmişleri, soygeçmişleri ve olası risk faktörleri gibi veriler bir form aracılığı ile toplandı. Daha sonra standart güvenlik önlemlerine uygun olarak 1 adet jelli kuru tüpe venöz kan alındı ve Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderildi. Laboratuvara kabulü yapılan numuneler, uygun devir ve sürede santrifüj edildi. Serum kısımları ayrılarak ependof tüplerine konuldu. Ependof tüplerinin üzerine olguların isim ve soyisimleri yazılarak çalışılncaya kadar -80°C’de saklandı.

Çalışma için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’ndan izin alındı (Etik kurul protokol numarası 16214662/050.01.04/68). Aynı zamanda araştırma bütçesi için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeler Kordinatörlüğü tarafından çalışılacak kitler için bütçe alındı (BAP proje no:2017-40-02-008). Çalışmaya dahil edilen tüm çocukların ailelerinden yazılı onam alınarak anket formu dolduruldu.

3.2. ANKET FORMU

Olguların demografik özelliklerini belirlemek için bir anket yapılarak belirli sorular soruldu. Şehir merkezinde yaşayanlar ile ilçe ve köyde yaşayanlar belirlendi. Kardeş sayısı sorulurken, kendilerinin dışında sahip oldukları kardeş sayıları kaydedildi. Evde toplam kaç kişi yaşandığı sorgulandı. Olgularımızın okul durumu ile ilgili kreşe veya anaokuluna gidip gitmedikleri öğrenildi. Genel el yıkama sayıları sorularak 3 kez ve daha az yıkayanlar ile 4 kez ve daha fazla yıkayanlar olarak ayrıldı. Yemekten önce el

yıkama durumları sorgulanarak her zaman yıkayanlar ile bazen yıkayanlar ve hiçbir zaman yıkamayanlar ayrıldı. Ebeveynlerin çocuklarına yemek yedirmeden önce ellerini yıkayıp yıkamadığı sorgulanarak her zaman yıkayanlar ile bazen yıkayanlar ve hiçbir zaman yıkamayanlar ayrıldı. Çocukların oyun sonrası el yıkama durumları sorularak her zaman yıkayanlar ile bazen yıkayanlar ve hiçbir zaman yıkamayanlar belirlendi. Parmak emme alışkanlıkları sorgulanarak şimdi veya öykülerinde parmak emme alışkanlıklarının olup olmadığı kaydedildi. Evde kullandıkları içme suları sorgulanarak kaynak suyu, şebeke suyu veya hazır sudan hangisini kullandıkları öğrenildi. Annenin ve babanın eğitim düzeyleri sorgulanarak okur-yazar olup olmadığı, ilkokul mezunu, ortaokul mezunu, lise mezunu ve lisans mezunu olarak gruplara ayrıldı. Ailenin ortalama gelir düzeyi sorgulanarak 1 500TL ve altı, 1 500 - 3 000TL arası ile 3 000TL ve üzeri olarak ayrıldı. Olguların aşılama durumları geldikleri anda yaşlarına uygun olarak sağlık ocağı tarafından yapılması gereken tüm aşılardan yapıp yapılmadığı sorgulandı ve tam aşıllılar, eksik aşıllılar ve aşısı bulunmayanlar diye gruplara ayrıldı. Geçirdikleri döküntülü hastalık öyküleri de sorgulandı. Doktor tarafından tanı konulan el ayak ağız hastalığı öyküsü olanlar, diğer döküntülü hastalık öyküsü bulunanlar ve döküntülü hastalık öyküsü bulunmayanlar diye ayrıldı. Olguların eşlik eden kronik bir hastalık öyküsü olup olmadığı ve var ise ne olduğu öğrenildi. En son olarak da EBV enfeksiyon öyküsünün olup olmadığı sorgulandı.

3.3. ÖRNEKLERİN ÇALIŞILMASI

Olgulara ait serum örneklerinde Enterovirus tip 71 IgG antikor ve Coxsackie virus A16 IgG antikor varlığı ELISA yöntemi ile araştırıldı.

3.3.1. ELISA Yöntemi

Antijen antikor reaksiyonlarını gösterebilmek için enzim kullanılan tüm tekniklere genel olarak enzim immünotest (enzyme immunoassay, EIA) denir. Enzimle işaretli immüno reaktiflere dayalı bu testler, mikrobiyoloji tanı laboratuvarlarında oldukça önemli bir yere sahiptir. Radyoimmüno testler (RIA) EIA'den daha önce kullanılmaya başlanmış, ancak işaretleme için I125 gibi kısa ömürlü izotopların kullanılması, toplum sağlığı ve çevreye zararlı radyoaktif madde kullanımı, RIA'in endokrinoloji laboratuvarlarında kullanımı ile sınırlı kalmasına neden olmuştur. Mikrobiyoloji

alanında immünfloresan (IF) teknikleri RIA'dan daha yaygın bir kullanım alanı bulmuştur. Ancak IF tekniklerinin uygulanmasında iyi eğitilmiş eleman gereksinimi ve sonuçların yorumlanmasının subjektif olması bu tekniklerin de yaygın kullanımını engellemektedir. ELISA sistemleri 1960'larda radioimmunoassay yöntemlerine alternatif aranırken bulunmuştur. EIA'de kullanılan reaktiflerin uzun ömürlü olmaları, atık maddeleri ile ilgili radyasyon tehlikesi olmaması, basit testler olması ve otomatize edilebilmesi diğer iki tekniğe olan üstünlükleridir. Daha önemlisi laboratuvarlara çok fazla sayıda örnekle çalışma olanağı verdiği gibi analizlerin kısa sürede sonuçlanması gibi üstünlükleri de vardır.

Çalışmaya dahil edilen katılımcılarda, EV71 IgG ve CA16 IgG antikorlarının varlığının belirlenmesi amacıyla alınan serum örnekleri -80°C'de derin dondurucuda saklandı ve işlem günü çözülerek vortekslendi. Her iki parametre için de 50µl serum örneği kullanılarak mikro-ELISA yöntemi (SinoGeneclon Biotech Co., Ltd, China) ile üretici firma önerileri doğrultusunda tam otomatik Triturus ELISA Analyser cihazında (Diagnostics Grifols, S.A., Barcelona, Spain) çalışıldı.

Her iki parametre için de, örneklerdeki antikor düzeyinin belirlenmesinde, saflaştırılmış antijenler ile kaplanmış kuyuları bulunan mikropleytler kullanılmıştır. Kuyulara eklenen hasta örneklerinde, çalışılan teste uygun olarak, EV71 IgG ya da CA16 IgG antikorlarının kuyulardaki antijenlerle bağlanmaları sağlandı. Sonrasında, yıkama işlemi ile bağlı olmayan antikorlar ve diğer komponentler ortamdaki uzaklaştırıldı ve HRP ile işaretli antijen eklenerek antijen-antikor-enzim-antijen kompleksi oluşturuldu. Bu işlem sonrasında yıkama tekrarlandı ve bağlı olmayan komponentler ortamdaki uzaklaştırıldı. Ortama TMB substrat eklenerek HRP enziminin katalizlemesi ile mavi renk oluşumu gözlemlendi ve bir sülfürik asit solüsyonu eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Renk değişimi spektrofotometrik olarak 450nm dalga boyunda değerlendirildi ve cutoff değeri ile karşılaştırılarak EV71 IgG veya CA16 IgG varlığı belirlendi.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatiksel analizlerde tanımlayıcı istatistikler sayı (n) ve yüzde (%) olarak verildi. İki veya daha fazla sayıda kategorik değişken arasındaki ilişkilerin bağımsızlığının incelenmesi için Pearson kıkare bağımsızlık testi uygulandı. Ankette sorgulanan bağımsız değişkenlerin, bağımlı değişken olan EV71 IgG ve CA17 IgG seropozitifliğini öngörebilme düzeyini bir model oluşturarak belirlemek ve karıştırmacı faktörlerin kontrolünü sağlamak amacıyla Enter yöntemiyle çok değişkenli Binary Lojistik Regresyon analizi yapıldı. Analizlerde $p < 0,05$ olarak hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Analizler için IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23,0 (Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğine herhangi bir nedenle başvuran 12. ayını doldurmuş olanlar ile 72. ayına henüz girmemiş 380 çocuk dahil edildi. Olguların 163'ü kız ve 217'si erkek idi.

Olguların cinsiyet, yaş grubu, yaşadığı yer, kardeş sayısı, evde yaşayan kişi sayısı ve okul durumu verileri Tablo 2'de gösterildi.

Tablo 2. Olguların sosyodemografik verileri

		N	%
Cinsiyet	Kız	163	42,9
	Erkek	217	57,1
Yaş grubu	1 yaş grubu	76	20
	2 yaş grubu	76	20
	3 yaş grubu	76	20
	4 yaş grubu	76	20
	5 yaş grubu	76	20
Yaşadığı yer	İl	258	67,9
	İlçe-köy	122	32,1
Kardeş sayısı	Var	269	70,8
	Yok	111	29,2
Evde yaşayan kişi sayısı	≤ 5	344	90,5
	≥ 6	36	9,5
Okul durumu	Evet	116	30,5
	Hayır	264	69,5

Olguların günlük el yıkama sayısı, yemekten önce el yıkama durumu, oyun öncesi el yıkama durumu, ebeveynlerin yemek yedirmeden önceki el yıkama durumu, parmak emme öyküsü ve evde kullandıkları içme suyu verileri Tablo 3'de gösterildi.

Tablo 3. El yıkama, parmak emme ve içme suyu kullanımı verileri

		n	%
Günlük el yıkama sayısı	≤ 3	83	21,4
	≥ 4	297	78,6
Yemekten önce el yıkama	Her zaman	150	39,5
	Bazen	198	52,1
	Hiçbir zaman	32	8,4
Oyun sonrası el yıkama	Her zaman	89	23,4
	Bazen	248	65,3
	Hiçbir zaman	43	11,3
Ebeveynlerin yemek yedirmeden önceki el yıkaması	Her zaman	245	64,5
	Bazen	131	34,5
	Hiçbir zaman	4	1
Parmak emme	Evet	88	23,2
	Hayır	298	76,8
İçme suyu	Kaynak su	50	13,1
	Şebeke suyu	155	40,8
	Hazır su	163	42,9
	Arıtma su	12	3,2

Annenin ve babanın eğitim düzeyi ile ailenin ortalama gelir düzeyi verileri Tablo 4’te gösterildi.

Tablo 4. Ailenin eğitim ve gelir durumu

		N	%
Anne eğitim düzeyi	Ortaokul ve altı	183	48,2
	Lise mezunu	130	34,2
	Lisans mezunu	67	17,6
Baba eğitim düzeyi	Ortaokul ve altı	105	27,6
	Lise mezunu	172	45,3
	Lisans mezunu	103	27,1
Aile ortalama gelir düzeyi	0-1 500TL	70	18,4
	1 500-3 000TL	208	54,7
	3 000TL ve üzeri	102	26,8

Olguların aşılama durumu, döküntülü hastalık öyküsü, kronik hastalık öyküsü, EBV enfeksiyon öyküsü verileri ve Enterovirus 71 IgG (EV71 IgG) ve Coxsackievirus A16 IgG (CA16 IgG) sonuçları Tablo 5’te gösterildi.

Tablo 5. Hastalık geçirme ve aşılama verileri ile EV71 IgG ve CA16 IgG sonuçları

		N	%
Aşılama durumu	Tam	376	98,9
	Eksik aşı	4	1,1
Döküntülü hastalık öyküsü	El ayak ağız hast.	23	6,1
	Diğer döküntülü hast.	77	20,3
	Döküntülü hast. öyküsü olmayanlar	270	73,7
Kronik hastalık öyküsü	Evet	32	8,4
	Hayır	348	91,6
EBV öyküsü	Evet	2	0,5
	Hayır	378	99,5
EV71 IgG	Pozitif	220	57,9
	Negatif	160	42,1
CA16 IgG	Pozitif	218	57,4
	Negatif	162	42,6

Cinsiyete göre karşılaştırıldığında EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliğinin kız ve erkek cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptandı (sırasıyla $p=0,938$ ve $p=0,752$) (Tablo 6).

Tablo 6. Cinsiyete göre EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliklerinin karşılaştırılması

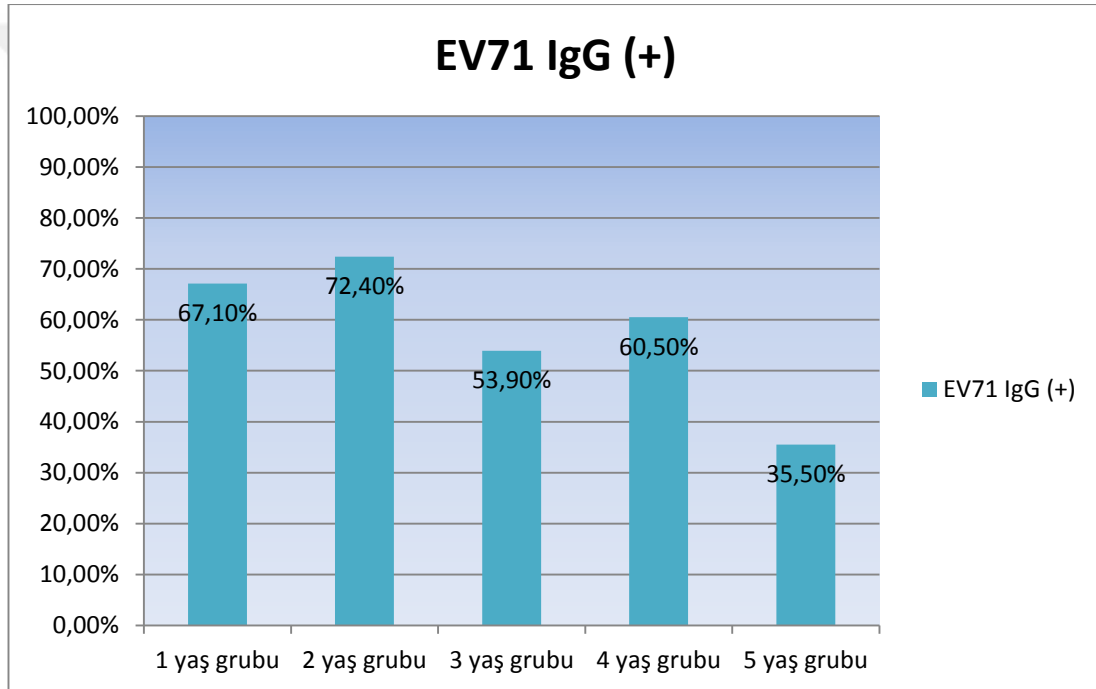
		EV71 IgG			CA16 IgG		
		Pozitif	Negatif	p	Pozitif	Negatif	p
Cinsiyet	Kız	94 (%57,7)	69 (%42,3)	0,938	92 (%56,4)	71 (%43,6)	0,752
	Erkek	126 (%58,1)	91 (%41,9)		126 (%58,1)	91 (%41,9)	

Yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında EV71 IgG'nin pozitifliğinde gruplar arası anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,001$). Gruplar arası karşılaştırmada EV71 IgG pozitifliğinin; 1 yaş grubunda olanlarda 5 yaş grubunda olanlara göre ($p=0,001$), 2 yaş grubunda olanlarda 3 ve 5 yaş grubunda olanlara göre (sırasıyla $p=0,028$ ve $p=0,001$), 3 yaş grubunda olanlarda 5 yaş grubunda olanlara göre ($p=0,034$), 4 yaş grubunda olanlarda da 5 yaş grubunda olanlara göre ($p=0,002$) istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı (Tablo 7, Şekil 1).

Tablo 7. Yaş gruplarına göre EV71 IgG pozitifliğinin karşılaştırılması

		Yaş grupları					
		1 yaş ^e	2 yaş ^{c,e}	3 yaş ^e	4 yaş ^e	5 yaş	p
EV71 IgG	Pozitif	51 (%67,1)	55 (%72,4)	41 (%53,9)	46 (%60,5)	27 (%35,5)	0,001
	Negatif	25 (%32,9)	21 (%27,6)	35 (%46,1)	30 (%39,5)	49 (%64,5)	

a.1 yaş grubuna göre b.2 yaş grubuna göre c.3 yaş grubuna göre d.4 yaş grubuna göre e.5 yaş grubuna göre



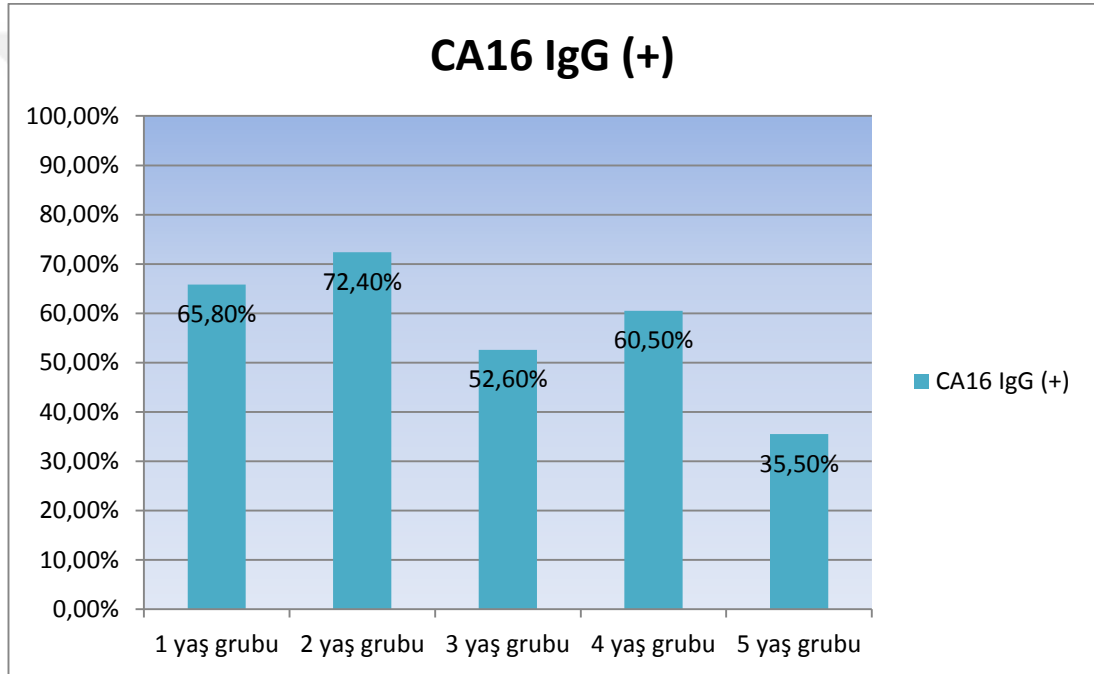
Şekil 1. EV71 IgG pozitifliğinin yaşa göre dağılımı

Yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında CA16 IgG'nin pozitifliğinde gruplar arası anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,001$). Grup arası karşılaştırmada CA16 IgG pozitifliğinin; 1 yaş grubunda olanlarda 5 yaş grubunda olanlara göre ($p=0,001$), 2 yaş grubunda olanlarda 3 ve 5 yaş grubunda olanlara göre (sırasıyla $p=0,019$ ve $p=0,001$), 3 yaş grubunda olanlarda 5 yaş grubunda olanlara göre ($p=0,050$), 4 yaş grubunda olanlarda da 5 yaş grubunda olanlara göre ($p=0,003$) istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı (Tablo 8, Şekil 2).

Tablo 8. Yaş gruplarına göre CA16 IgG pozitifliğinin karşılaştırılması

		Yaş grupları					
		1 yaş ^e	2 yaş ^{c,e}	3 yaş ^e	4 yaş ^e	5 yaş	P
CA16 IgG	Pozitif	50 (%65,8)	55 (%72,4)	40 (%52,6)	46 (%60,5)	27 (%35,5)	0,001
	Negatif	26 (%34,2)	21 (%27,6)	36 (%47,4)	30 (%39,5)	49 (%64,5)	

a.1 yaş grubuna göre b.2 yaş grubuna göre c.3 yaş grubuna göre d.4 yaş grubuna göre e.5 yaş grubuna göre



Şekil 2. CA16 IgG pozitifliğinin yaşa göre dağılımı

Olguların yaşadığı yere göre yapılan değerlendirmede; EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliği ilde yaşayanlara göre ilçe ve köyde yaşayanlarda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı (sırasıyla p=0,037 ve p=0,045). Okul durumuna göre yapılan değerlendirmede; EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliği okula gitmeyenlere göre gidenlerde istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük saptandı (sırasıyla p=0,001 ve p=0,001). Kardeş durumlarına göre ve evde yaşayan kişi sayısına göre yapılan değerlendirmede; EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı

farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Yaşanılan yer, okul durumu, kardeş durumu ve evde yaşayan kişi sayısına göre EV71 IgG ve CA16 IgG pozitiflikleri Tablo 9’da gösterildi.

Tablo 9. Yaşanılan yer, okul durumu, kardeş durumu ve evde yaşayan kişi sayısına göre EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliklerinin karşılaştırılması

		EV71 IgG			CA16 IgG		
		Pozitif	Negatif	p	Pozitif	Negatif	p
Yaşadığı yer	İl	140 (%54,3)	118 (%45,7)	0,037	139 (%53,9)	119 (%46,1)	0,045
	İlçe-köy	80 (%65,6)	42 (%34,4)		79 (%64,8)	43 (%35,2)	
Okul durumu	Evet	51 (%44)	65 (%56)	0,001	51 (%44)	65 (%56)	0,001
	Hayır	169 (%64)	95 (%36)		167 (%63,3)	97 (%36,7)	
Kardeş durumu	Var	151 (%56,1)	42 (%37,8)	0,279	150 (%55,8)	43 (%38,7)	0,324
	Yok	69 (%62,2)	118 (%43,9)		68 (%61,3)	119 (%44,2)	
Evde yaşayan kişi sayısı	≤ 5	202 (%58,7)	142 (%41,3)	0,313	200 (%58,1)	144 (%41,9)	0,347
	≥ 6	18 (%50)	18 (%50)		18 (%50)	18 (%50)	

Olguların günlük el yıkama sayısına, yemekten önce el yıkama durumuna, parmak emme öyküsüne ve içme suyu kullanım durumuna göre yapılan değerlendirmede; EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$). Ebeveyn el yıkama durumuna göre yapılan değerlendirmede; EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliği yemek yedirmeden önce bazen yıkayanların ve hiçbir zaman yıkamayanların çocuklarına göre her zaman ellerini yıkayan ebeveynlerin çocuklarında istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük görüldü (sırasıyla, $p=0,003$ ve $p=0,007$). El yıkama, parmak emme ve içme suyu kullanımına göre EV71 IgG ve CA16 IgG pozitiflikleri Tablo 10’da gösterildi.

Tablo 10. El yıkama, parmak emme ve içme suyu kullanımına göre EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliklerinin karşılaştırılması

		EV71 IgG			CA16 IgG		
		Pozitif	Negatif	p	Pozitif	Negatif	p
Günlük el yıkama	≥ 4 defa	168 (%56,6)	129 (%43,4)	0,321	168 (%56,6)	129 (%43,4)	0,549
	≤ 3 defa	52 (%62,7)	31 (%37,3)		50 (%60,2)	33 (%39,8)	
Yemek öncesi el yıkama	Her zaman	79 (%52,7)	71 (%47,3)	0,247	79 (%52,7)	71 (%47,3)	0,316
	Bazen	121 (%61,1)	77 (%38,9)		119 (%60,1)	79 (%39,9)	
	Hiçbir zaman	20 (%62,5)	12 (%37,5)		20 (%62,5)	12 (%37,5)	
Ebeveyn el yıkama	Her zaman	128 (%52,2)	117 (%47,8)	0,003	128 (%52,2)	117 (%47,8)	0,007
	Nadiren	92 (%68,1)	43 (%31,9)		90 (%66,7)	45 (%33,3)	
Parmak emme öyküsü	Var	53 (%60,2)	35 (%39,8)	0,613	53 (%60,2)	35 (%39,8)	0,536
	Yok	167 (%57,2)	125 (%42,8)		165 (%56,5)	127 (%43,5)	
İçme suyu	Kaynak su	26 (%52)	24 (%48)	0,145	25 (%50)	25 (%50)	0,139
	Şebeke su	106 (%63,5)	61 (%36,5)		105 (%62,9)	62 (%37,1)	
	Hazır su	88 (%54)	75 (%46)		88 (%54)	75 (%46)	

Oyun sonrası el yıkama durumlarına göre karşılaştırıldığında EV71 IgG'nin pozitifliğinde gruplar arası anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,016$). Grup içi karşılaştırıldığında EV71 IgG pozitifliğinin; oyun sonrası bazen yıkayanlara ve hiçbir zaman yıkamayanlara göre ellerini her zaman yıkayanlarda istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olduğu görüldü (sırasıyla, $p=0,007$ ve $p=0,030$). Oyun sonrası ellerini bazen yıkayanlar ile hiçbir zaman yıkamayanlar arasındaki EV71 IgG pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,065$). Oyun sonrası el yıkama durumlarına göre karşılaştırıldığında CA16 IgG'nin pozitifliğinde gruplar arası

anlamli fark olduğu görüldü ($p=0,025$). Grup içi karşılaştırıldığında CA16 IgG pozitifliğinin; oyun sonrası bazen yıkayanlara ve hiçbir zaman yıkamayanlara göre ellerini her zaman yıkayanlarda istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,008$ ve $p=0,045$). Oyun sonrası ellerini bazen yıkayanlar ile hiçbir zaman yıkamayanlar arasındaki CA16 IgG pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,918$). Oyun sonrası el yıkama durumuna göre EV71 IgG ve CA16 IgG pozitiflikleri Tablo 11’de gösterildi.

Tablo 11. Oyun sonrası el yıkama durumuna göre EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliklerinin karşılaştırılması

		Oyun Sonrası El Yıkama			
		Her zaman ^{a,b}	Bazen	Hiçbir zaman	p
EV71 IgG	Pozitif	40 (%44,9)	152 (%61,3)	28 (%65,1)	0,016
	Negatif	49 (%55,1)	96 (%38,7)	15 (%34,9)	
CA16 IgG	Pozitif	40 (%44,9)	152 (%61,3)	26 (%60,5)	0,025
	Negatif	49 (%55,1)	96 (%38,7)	17 (%39,5)	

a.Bazen el yıkayanlara göre **b.**Hiçbir zaman el yıkamayanlara göre

Anne ve baba eğitim düzeyi ile aile ortalama gelir düzeyine göre yapılan değerlendirmede EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p>0,05$ ve $p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Anne-baba eğitim düzeyine ve ailenin ortalama gelir düzeyine göre EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliklerinin karşılaştırılması

		EV71 IgG			CA16 IgG		
		Pozitif	Negatif	p	Pozitif	Negatif	p
Anne eğitim düzeyi	İlk-Orta	116 (%63,4)	67 (%36,6)	0,087	115 (%62,8)	68 (%37,2)	0,095
	Lise	71 (%54,6)	59 (%45,4)		70 (%53,8)	60 (%46,2)	
	Lisans	33 (%49,3)	34 (%50,7)		33 (%49,3)	34 (%50,7)	
Baba eğitim düzeyi	İlk-orta	69 (%65,7)	36 (%34,3)	0,084	68 (%64,8)	37 (%35,2)	0,113
	Lise	99 (%57,6)	73 (%42,4)		98 (%57)	74 (%43)	
	Lisans	52 (%50,5)	51 (%49,5)		52 (%50,5)	51 (%49,5)	
Aile ortalama geliri	≤ 3 000TL	169 (%60,8)	109 (%39,2)	0,059	167 (%64,9)	111 (%55,1)	0,079
	≥ 3 000TL	51 (%50)	51 (%50)		51 (%50)	51 (%50)	

Döküntülü hastalık öyküsüne göre karşılaştırıldığında EV71 IgG'nin pozitifliğinde gruplar arası anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,002$). Grup içi karşılaştırıldığında EV71 IgG pozitifliğinin; döküntülü hastalık öyküsü olmayanlara göre el-ayak-ağız hastalığı öyküsü olanlarda ve diğer döküntülü hastalık öyküsü olanlarda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,042$). El ayak ağız hastalığı öyküsü olanlar ile diğer döküntülü hastalık öyküsü olanlar arasındaki EV71 IgG pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,055$). Döküntülü hastalık öyküsüne göre karşılaştırıldığında CA16 IgG'nin pozitifliğinde gruplar arası anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,001$). Grup içi karşılaştırıldığında CA16 IgG pozitifliğinin; döküntülü hastalık öyküsü olmayanlara göre el ayak ağız

hastalığı öyküsü olanlarda ve diğer döküntülü hastalık öyküsü olanlarda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p=0,001$ ve $p=0,032$). El-ayak-ağız hastalığı öyküsü olanlar ile diğer döküntülü hastalık öyküsü olanlar arasındaki CA16 IgG pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,055$). Döküntülü hastalık öyküsüne göre EV71 IgG ve CA16 IgG pozitiflikleri Tablo 13’de gösterildi.

Tablo 13. Döküntülü hastalık öyküsüne göre EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliklerinin karşılaştırılması

		Döküntülü hastalık öyküsü			p
		EAAH ^a	Diğer ^a	Yok	
EV71 IgG	Pozitif	20 (%87)	51 (%66,2)	149 (%53,2)	0,002
	Negatif	3 (%13)	26 (%33,8)	131 (%46,8)	
CA16 IgG	Pozitif	20 (%87)	51 (%66,2)	147 (%52,5)	0,001
	Negatif	3 (%13)	26 (%33,8)	133 (%47,5)	

a. Döküntülü hastalık öyküsü olmayanlara göre

Aşılama durumuna, kronik hastalık öyküsüne ve EBV enfeksiyon öyküsüne göre yapılan değerlendirmede EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p>0,05$ ve $p>0,05$). (Tablo 14)

Tablo 14. Aşılama durumu, kronik hastalık öyküsü ve EBV enfeksiyon öyküsüne göre EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliklerinin karşılaştırılması

		EV71 IgG			CA16 IgG		
		Pozitif	Negatif	p	Pozitif	Negatif	p
Aşılama durumu	Tam	218 (%58)	158 (%42)	0,748	216 (%57,4)	160 (%42,6)	0,765
	Eksik	2 (%50)	2 (%50)		2 (%50)	2 (%50)	
Kronik hastalık öyküsü	Var	17 (%53,1)	15 (%46,9)	0,568	16 (%50)	16 (%50)	0,378
	Yok	203 (%58,3)	145 (%41,7)		202 (%58)	146 (%42)	
EBV öyküsü	Var	0 (%0)	2 (%100)	0,096	0 (%0)	2 (%100)	0,100
	Yok	220 (%58,2)	158 (%41,8)		218 (%57,7)	160 (%42,3)	

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile yapılan değerlendirmede EV71 IgG pozitiflik riskini 5 yaş grubunda olmaya göre; 1 yaş grubunda olmak 4,2 kat ($p=0,009$), 2 yaş grubunda olmak 5.3 kat ($p=0,002$) ve 4 yaş grubunda olmak 3,4 kat ($p=0,003$) arttırmakta idi. Ebeveyn el yıkama durumuna göre lojistik regresyon analizi ile yapılan değerlendirmede EV71 IgG pozitiflik riskini yemek yedirmeden önce ellerini her zaman yıkayan ebeveyn olmaya göre bazen yıkayan veya hiçbir zaman yıkamayan ebeveyn olmak 2 kat arttırmakta idi ($p=0,010$). Döküntülü hastalık öyküsüne göre lojistik regresyon analizi ile yapılan değerlendirmede EV71 IgG pozitiflik riskini döküntülü hastalık öyküsü olmamaya göre el ayak ağız hastalığı öyküsü olmak 8.5 kat arttırmakta idi ($p=0,001$). İçme suyu kullanımına göre lojistik regresyon analizi ile yapılan değerlendirmede EV71 IgG pozitiflik riskini kaynak su kullanmaya göre şebeke suyu kullanmak 2.1 kat arttırmakta idi ($p=0,045$). Cinsiyet, yaşadığı yer, okul durumu, el yıkama sayısı, yemekten önce el yıkama durumu, oyun sonrası el yıkama durumu, parmak emme öyküsü, ailenin ortalama gelir düzeyi, annenin ve babanın eğitim düzeyi çok değişkenli lojistik regresyon analizine göre yapılan değerlendirmede; EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile

değerlendirmede EV71 IgG pozitiflik olasılığı ile ilgili faktörlerin karşılaştırılması Tablo 15’de gösterildi.

Tablo 15. Enterovirus 71 IgG pozitiflik olasılığı ile ilgili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	B	S.E.	p	O.R.	%95 Güven Aralığı (OR)	
					Alt sınır	Üst sınır
Cinsiyet (kız)	,111	,236	,637	1,118	,704	1,774
5 yaş grubu (Ref.)			,011			
1 yaş grubu	1,438	,548	,009	4,212	1,440	12,325
2 yaş grubu	1,680	,547	,002	5,368	1,836	15,691
3 yaş grubu	,885	,500	,077	2,422	,910	6,448
4 yaş grubu	1,240	,419	,003	3,457	1,520	7,862
Yaşadığı yer (İl)	,272	,271	,315	1,313	,772	2,231
Okul durumu (Evet)	,117	,421	,781	1,124	,493	2,564
El yıkama sayısı (4 ve üstü)	-,026	,356	,942	,975	,485	1,959
Yemek öncesi el yıkama (her zaman) (Ref.)			,838			
Yemek öncesi el yıkama (bazen)	-,154	,279	,580	,857	,497	1,480
Yemek öncesi el yıkama (hiçbir zaman)	-,240	,531	,651	,787	,278	2,228
Ebeveyn el yıkama (her zaman)	,719	,277	,010	2,051	1,191	3,533
Oyun sonu el yıkama (her zaman) (Ref.)			,342			
Oyun sonu el yıkama (bazen)	,413	,298	,166	1,512	,842	2,713
Oyun sonu el yıkama (hiçbir zaman)	,552	,487	,257	1,737	,668	4,515
Parmak emme (evet)	,328	,294	,264	1,389	,780	2,471
İçme suyu 2 (kaynak) (Ref.)			,130			
İçme suyu 2 (şebeke)	,747	,372	,045	2,110	1,018	4,374
İçme suyu 2 (hazır su)	,529	,390	,175	1,697	,790	3,645
Anne eğitim düzeyi (lisans) (Ref.)			,654			
Anne eğitim düzeyi (ortaokul ve altı)	,394	,430	,360	1,482	,638	3,443
Anne eğitim düzeyi (lise)	,245	,399	,539	1,277	,585	2,791
Baba eğitim düzeyi (lisans) (Ref.)			,792			
Baba eğitim düzeyi (ortaokul ve altı)	,299	,495	,546	1,348	,511	3,553
Baba eğitim düzeyi (lise)	,110	,416	,792	1,116	,494	2,519
Ortalama gelir (3 000TL ve üzeri)	-,335	,443	,449	,715	,300	1,705
Döküntülü hastalık (yok) (Ref.)			,002			
Döküntülü hastalık (diğer)	,578	,306	,059	1,783	,979	3,250
Döküntülü hastalık (EAAH)	2,142	,664	,001	8,517	2,317	31,308
Sabit	-2,576	,642	,000	,076		

B: beta değeri S.E. : standart hata O.R.: odds ratio

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile yapılan değerlendirmede CA16 IgG pozitiflik riskini 5 yaş grubunda olmaya göre; 1 yaş grubunda olmak 4,1 kat ($p=0,009$), 2 yaş grubunda olmak 5.2 kat ($p=0,002$) ve 4 yaş grubunda olmak 3,2 kat ($p=0,003$) arttırmakta idi. Ebeveyn el yıkama durumuna göre lojistik regresyon analizi ile yapılan değerlendirmede CA16 IgG pozitiflik riskini de yemek yedirmeden önce ellerini her zaman yıkayan ebeveyn olmaya göre bazen yıkayan veya hiçbir zaman yıkamayan ebeveyn olmak 1,8 kat arttırmakta idi ($p=0,021$). Döküntülü hastalık öyküsüne göre lojistik regresyon analizi ile yapılan değerlendirmede CA16 IgG pozitiflik riskini döküntülü hastalık öyküsü olmamaya göre el ayak ağız hastalığı öyküsü olmak 8,5 kat arttırmakta idi ($p=0,001$). İçme suyu kullanımına göre lojistik regresyon analizi ile yapılan değerlendirmede CA16 IgG pozitiflik riskini de kaynak su kullanmaya göre şebeke suyu kullanmak 2,1 kat arttırmakta idi ($p=0,04$). Cinsiyet, yaşadığı yer, okul durumu, el yıkama sayısı, yemekten önce el yıkama durumu, oyun sonrası el yıkama durumu, parmak emme öyküsü, ailenin ortalama gelir düzeyi, annenin ve babanın eğitim düzeyi çok değişkenli lojistik regrasyon analizine göre yapılan değerlendirmede; CA16 IgG pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirmede CA16 IgG pozitiflik olasılığı ile ilgili faktörlerin karşılaştırılması Tablo 16'da gösterildi.

Tablo 16. Coxsackievirus A16 IgG pozitiflik olasılığı ile ilgili faktörlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	B	S.E.	p	O.R.	%95 Güven Aralığı (OR)	
					Alt sınır	Üst sınır
Cinsiyet (kız)	,046	,234	,843	1,048	,662	1,658
5 yaş grubu (Ref)			,009			
1 yaş grubu	1,425	,546	,009	4,159	1,426	12,133
2 yaş grubu	1,667	,546	,002	5,295	1,817	15,436
3 yaş grubu	,820	,498	,100	2,270	,856	6,021
4 yaş grubu	1,223	,418	,003	3,396	1,497	7,708
Yaşadığı yer (İl)	,269	,269	,317	1,309	,772	2,219
Okul durumu (evet)	,103	,420	,806	1,109	,487	2,524
El yıkama sayısı (4 ve üstü)	-,146	,354	,680	,864	,432	1,731
Yemek öncesi el yıkama (her zaman) (Ref)			,850			
Yemek öncesi el yıkama (bazen)	-,144	,278	,604	,866	,502	1,493
Yemek öncesi el yıkama (hiçbir zaman)	-,022	,529	,966	,978	,347	2,756
Ebeveyn el yıkama (her zaman)	,636	,275	,021	1,889	1,102	3,238
Oyun sonu el yıkama (her zaman) (Ref)			,381			
Oyun sonu el yıkama (bazen)	,412	,298	,167	1,510	,842	2,709
Oyun sonu el yıkama (hiçbir zaman)	,302	,480	,530	1,352	,527	3,465
Parmak emme (hayır)	,252	,293	,389	1,287	,725	2,284
İçme suyu (kaynak) (Ref)			,118			
İçme suyu (şebeke)	,763	,371	,040	2,145	1,037	4,434
İçme suyu (hazır su)	,554	,390	,155	1,740	,811	3,734
Anne eğitim düzeyi (lisans) (Ref)			,574			
Anne eğitim düzeyi (ortaokul ve altı)	,442	,430	,304	1,555	,670	3,612
Anne eğitim düzeyi (lise)	,243	,398	,542	1,275	,584	2,782
Baba eğitim düzeyi (lisans) (Ref)			,814			
Baba eğitim düzeyi (ortaokul ve altı)	,285	,493	,564	1,329	,506	3,496
Baba eğitim düzeyi (lise)	,111	,415	,789	1,117	,496	2,519
Ortalama gelir (3 000TL ve üzeri)	-,342	,441	,439	,711	,299	1,687
Döküntülü hastalık (yok) (Ref)			,001			
Döküntülü hastalık (diğer)	,609	,306	,046	1,838	1,010	3,346
Döküntülü hastalık (EAAH)	2,151	,664	,001	8,591	2,340	31,546
Sabit	-2,463	,639	,000	,085		

B: beta değeri S.E. :standart hata O.R.: odds ratio

5. TARTIŞMA

El-ayak-ağız hastalığı, yaşanan coğrafik bölge ve mevsimlere göre, değişen oranlarda salgınlara yol açabilen bulaşıcı viral bir enfeksiyon hastalığıdır. Enterovirus ailesine ait Coxsackievirus A16 ve Enterovirus 71 başlıca etkenlerdir. Hastalıkla ilgili ilk salgın 1957 yılında Yeni Zelanda’ da bildirilmiştir (Zhuang et al, 2015). Sonraki yıllarda ciddi EAAH salgınları olduğunu bildiren birçok yayın yapılmıştır. Ishimaru ve ark. (1980) Avustralya’da 1972 yılında, Tagaya ve ark. (1981) Japonya’da 1973 ve 1978 yılında, Shindarov ve ark. (1979) Bulgaristan’da 1975 yılında, Nagyve ve ark. (1982) Macaristan’da 1978 yılında ve Podin ve ark. (2006) Asya Pasifik Bölgesi’nde 2000, 2003 ve 2006 yıllarında olan salgınlardan bahsetmiştir. Chang ve ark. (2012) tarafından yapılan bir çalışmada ise 2010 yılında Çin’de EV71 salgını için en yüksek değerler tespit edilmiştir. 1.7 milyondan fazla EAAH’sından yaklaşık 27 000’de şiddetli nörolojik komplikasyonlar gelişmiş ve bunların 905 tanesinin ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir.

EAAH seroprevelansı ile ilgili yapılan çalışmalarda genellikle en sık karşılaşılan etkenler değerlendirilmiştir. Bizde çalışmamızda okul öncesi çocuklarda EV71 IgG ve CA16 IgG antikorlarının varlığına bakılarak EAAH’nın seroprevelansı araştırdık. Çalışmamızda EV71 IgG pozitifliği %57,9 ve CA16 IgG pozitifliği %57,4 olarak bulundu. Kuang ve ark. (2011) 2010 yılında Guangzhou’da EV71 IgG pozitifliğini %30,83 olarak bulmuşken, Li ve ark. (2012) aynı bölgede EV71 IgG pozitifliğini 5 yaşından küçük çocuklarda %45,64 olarak tespit etmiştir. Jin ve ark. (2011) 2011 yılında Çin’de etyolojik bir çalışma yürütmüş ve EAAH vakalarının %51’inde etken olarak EV71 tespit etmiştir. Zhang ve ark. (2017) Guangdong çevresinde 197 vaka ile yaptığı çalışmada EV71 antikor pozitifliğini %59,4 olarak bulmuş ve 3 yaş altında sıklığın arttığı saptanmıştır. Zhu ve ark. (2010) tarafından 2005 yılında 5 yaşından küçük çocuklardan yapılan çalışmada farklı coğrafi alanlarda (Çin’de Anhui, Guangdong, Hunan, Sincan, Yunnan ve Heilongjiang eyaletleri) EV71 ve CA16

seroprevelansları araştırılmış. Genel yüzdelerine bakıldığında sırasıyla %32 ve %43,4 bulunmuş. Eyaletlere ayrı ayrı bakıldığında ise EV71 seroprevelansı Guangdong %43,7, Sincan %45,4 ve Yunnan %43,4 ile diğer eyaletlerden nispeten daha fazla bulunmuştur. CA16 seroprevelansı ise Anhui %62,2, Heilongjiang ve Hunan %61,1 nispeten yüksek oranlarda bulunurken, Heilongjiang eyaletinde %8 bulunmuştur. Türkiyede yapılan seroepidemiolojik bir çalışma bulunmamaktadır.

Li ve ark. (2013) tarafından yapılan başka bir çalışmada Guangdong' da 2010 yılında görülen EAAH salgınından önce ve sonraki EV71 seroprevelansına bakıldığında; 2010 öncesi %55 iken 2010 sonrasında %68,4'e, CA16 seroprevelansına bakıldığında ise 2010 öncesi % 60,4 iken 2010 sonrasında %63,2'ye yükseldiği tespit edilmiştir. Aksine, Ang ve ark. (2011) tarafından yapılan araştırmada ise 1-6 yaş grubunda EV71 seroprevelansını 2001 yılında %78,7 ve 2008 yılında ise %67,6 olduğu ve yıllar içinde azaldığı saptanmıştır.

EAAH hemen her yaşta görülebilse de, özellikle 5 yaş altı çocukları daha çok etkiler (Navarro Moreno et al, 2015). 2008 ve 2013 yılları arasında Çin'de yapılan bir çalışmada, olguların %90,89'unun 5 yaş altında olduğu tespit edilmiştir (Huang et al, 2015). Zhu ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmada çocuklarda EV71 seroprevelansı değerlendirilmiş; bebeklerde %60, küçük çocuklarda %38,8 ve okul öncesi % 11,5 bulunmuş ve yaş arttıkça EV71 seroprevelansında anlamlı oranda azalma saptanmıştır ($p < 0,05$). Mao ve ark. (2010) tarafından Çin'de yapılan bir kohort çalışmasında CA16 ve EV71 antikor seviyelerinin yaş arttıkça düştüğü tespit edilmiş, ayrıca CA16 ve EV71 antikor değerleri yaşlara göre değerlendirildiğinde neredeyse eşit saptanmış. Çalışmamızda da yaş gruplarına göre bakıldığında EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliğinde gruplar arası anlamlı farklılık görüldü. EV71 IgG pozitifliği 1 yaş grubunda %51,2 yaş grubunda %55,3 yaş grubunda %41,4 yaş grubunda %46 ve 5 yaş grubunda da %27 oranında bulundu. CA16 IgG pozitifliği de 1 yaş grubunda %50,2 yaş grubunda %55,3 yaş grubunda %40,4 yaş grubunda %46 ve 5 yaş grubunda da %27 bulundu. EV71 IgG ve CA16 IgG antikor yüzdeleri neredeyse yaş grupları için eşit saptandı. Bunun EV71 ve CA16 arasındaki çapraz reaksiyondan kaynaklanabileceği düşünüldü. Ayrı ayrı değerlendirildiğinde EV71 IgG ve CA16 IgG

pozitifliğinin en çok 2 yaş grubunda olduğu saptanmıştır. Ülkemizde Topkarcı ve ark. (2013)'nin yaptıkları bir çalışmada, EAAH olanların yaş ortalaması 5,38 yaş olarak hesaplanmış ve bir yaşından küçük hasta olmadığı bildirilmiştir. Karadağ Öncel ve ark. (2013) ise, en küçük hastalarının 10 aylık ve yaş ortalamasının 3,9 yaş olduğunu belirtmiştir. Uğraş ve ark. (2014)'nin çalışmasında yaş ortalaması $3,32 \pm 2,58$, Polat ve ark. (2012)'nin çalışmasında ise 2 yaş olarak tespit edilmiştir. Bucak ve ark. (2017) tarafından yapılan çalışmada yaş ortalaması $29,8 \pm 27,9$ ay (6 ay-13 yaş) olarak bulunmuştur. 2010 yılında Şanghai'da olan salgından alınan 614 örnek ile yapılan çalışmada ise 1-1,9 yaş arasındaki olgularda EV71 seropozitifliği anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır, 4 yaş ve daha büyük olan olgularda da EV71 seropozitifliği anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (M. Zeng et al, 2012). Lin ve ark. (2005) yaptığı bir çalışmada Singapur'da hamilelerde %44 oranında EV71 nötralize edici antikor pozitifliği saptanmış ve bir ay sonra test edilen yeni doğan bebeklerin hiçbirinde maternal EV71 antikoru bulunmadığı, dolayısıyla anneden bebeğe koruyuculuğun etkin düzeyde geçmediği tespit edilmiştir.

Çalışmamızda toplamda 380 olgunun 163'ü kız ve 217'si erkekti. Kızlarda ve erkeklerde EV71 IgG ve CA 16 IgG pozitifliğine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. 1182 EAAH hastası ile yapılan bir çalışmada EV71 pozitifliğinde erkek ve kadın arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Linsuwanon et al, 2014). 1-17 yaş arası 1200 EAAH ile yapılan başka bir çalışmada da erkeklerin %24,4'ünde ve kadınların %29,1'inde EV71 pozitifliği bulunmuştur ve cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Ang et al, 2011). Koh WM ve ark. (2016) tarafından yapılan bir meta analizde de çalışmamızın aksine erkek cinsiyetin hem hafif hem de şiddetli EAAH için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. 696 kişi üzerinde yapılan bir Alman çalışmasında, erkeklerde EV71 nötralize edici antikorların pozitiflik oranını %41,3, kadınlarda %44,4 olarak bulmuş ve cinsiyetler arasında EV71 pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Rabenau et al, 2010).

Çalışmamızda EV71 IgG ve CA16 IgG pozifliği okula gitmeyenlerde kreş veya anaokuluna gidenlere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu. Lojistik

regresyon analizinde bakıldığında okul gitmeyenlerde EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliği riski gidenlere göre arttığı saptandı. Burada okul durumun yaş durumundan etkilenebileceğini düşündük. Okula gitmeyenlerde EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliğinin gidenlere göre yüksek saptanmasının okula gitmeyenlerin yaş ortalamasının düşük olmasından ve EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliğinin düşük yaşlarda daha sık saptanmasından olabileceği düşünüldü. Ooi ve ark. (2002) tarafından yapılan bir çalışmada okul öncesi (2-5 yaş) çocuklarda okul çağı çocuklarına göre (6-12 yaş) EV71 antikorunda istatistiksel olarak anlamlı oranda yükseklik saptanmıştır ($p=0,002$). Yang ve ark. (2015) tarafından yapılan bir metaanaliz çalışmasında da okul öncesi çocuklarda EV71 seroprevelansı okul çağındaki çocuklardan anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. Bu durumun daha düşük bağışıklık düzeyine bağlı olabileceğinden veya asemptomatik enfeksiyöz erişkinler ile kontamine çevre (örneğin su) temasından dolayı olabileceğinden bahsedilmiştir. Ruan ve ark. (2011) tarafından yapılan bir çalışmada ise anaokuluna veya kreşe gitmek EAAH seroprevelansı için bir risk faktörü olarak saptanmıştır (2,1; % 95 CI: 1,3– 3,4).

Çalışmamızda EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliği ilde yaşayanlara göre ilçe ve köyde yaşayanlarda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek saptandı. Lojistik regresyon analizinde ise ilçe ve köyde yaşayanlarda EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliği riski ilde yaşayanlara göre artmamıştır. Bu durumda olguların yaşadığı yer ile ebeveynlerin el yıkama durumlarına bakıldı. İlçe ve köyde yaşayan ebeveynlerin el yıkama sıklığının, ilde yaşayanlara göre daha az olduğu saptandı ($p<0,001$). İlde yaşayanlarda EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliğinin düşük olması ilde yaşayan ebeveynlerin el yıkama sıklığının fazla olmasına bağlı olabileceği düşünüldü. Chang ve ark. (2002) tarafından yapılan çalışmada EV71 pozitiflik riskini kırsal yörede yaşamak 1,4 kat (1,4; % 95 CI: 1,2–1,6) arttırdığı saptanmıştır.

Çalışmamızda EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliğinin, oyun sonrası ellerini bazen yıkayanlara ve hiçbir zaman yıkamayanlara göre her zaman yıkayanlarda istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olduğu görüldü. Lojistik regresyon analizinde bakıldığında ise oyun sonrası ellerini bazen yıkayanlarda ve hiçbir zaman yıkamayanlarda EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliği riski her zaman yıkayanlara göre

artmadığı görüldü. Bu durumda oyun sonrası el yıkayanların yaş ortalamalarına bakıldı. Oyun sonrası ellerini her zaman yıkayanların yaş ortalaması $3,42 \pm 1,37$, bazen yıkayanların yaş ortalaması $2,94 \pm 1,36$ ve hiçbir zaman yıkamayanların yaş ortalaması $2,49 \pm 1,61$ olarak saptandı ($p < 0,001$). Oyun sonrası ellerini her zaman yıkayanlarda EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliğinin düşük olması, bu grubun yaş ortalamasının yüksek olmasından etkilenebileceği düşünüldü. Çünkü EV71 IgG ve CA16 IgG seroprevelansı yaş arttıkça azalmaktadır. Ruan ve ark. (2011) tarafından 175 vaka 211 kontrol ile yapılan çalışmada EAAH oyun sonrası ellerini her zaman yıkayanlarda ve bazen yıkayanlarda, hiçbir zaman yıkamayanlara göre daha az görülmektedir ($p < 0,05$). Xie ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışmada oyun sonrası el yıkama durumunu; hiç yıkamayanlar, sabunsuz yıkayanlar ve sabunla yıkayanlar olarak ayırmıştır. Oyun sonrası ellerini sabunla yıkayanlar yıkamayanlara göre EAAH için koruyucu bulunmuştur (OR: 0,33; %95 CI: 0,12–0,90). Koh ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada EV71 ve CA16 seroprevelansı oyun sonrası ellerini hiç yıkamayan çocuklara göre her zaman yıkayanlar veya bazen yıkayanlarda daha düşük bulunmuştur ($p < 0,05$).

Çalışmamızda EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliğinin yemek yedirmeden önce her zaman ellerini yıkayan ebeveynlerin çocuklarında bazen yıkayanların ve hiçbir zaman yıkamayanların çocuklarına göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük görüldü. Lojistik regresyon analizinde EV71 IgG ve CA16 IgG pozitiflik riskini yemek yedirmeden önce ellerini her zaman yıkayan ebeveyn olmaya göre bazen yıkayan veya hiçbir zaman yıkamayan ebeveyn olmak sırasıyla 2 kat ve 1,8 kat arttırdığı saptandı. Ruan ve ark. (2011) tarafından yapılan çalışmada da yemek yedirmeden önce ebeveynlerin ellerini bazen veya her zaman yıkaması EAAH riski için koruyucu olduğu saptanmıştır. Koh ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada da EV71 ve CA16 seroprevelans değerlendirmesinde ebeveynlerin yemek yedirmeden önce ellerini hiçbir zaman yıkamayan ebeveynlere göre her zaman ve bazen yıkayanlarda EV71 ve CA16 seroprevelansı daha düşük olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliğinin döküntülü hastalık öyküsü olmayanlara göre EAAH öyküsü olanlarda ve diğer döküntülü hastalık öyküsü

olanlarda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu bulundu. EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliğinin doktor tanılı el ayak ağız hastalığı öyküsü olduğu bilinenlerin dışında da bulunması asemptomatik hastalık varlığına ve bu virüslerin başka hastalıkların da etkeni olabileceğine işaret etmektedir. Zhu ve ark. (2010) tarafından yapılan çalışmada EV71 ve CA16 suşları ile olan bir salgında asemptomatik EAAH'nı %50 ila %80 arasında bulmuştur. Alexander ve ark. (1994) tarafından yapılan çalışmada ise EV71 enfeksiyonlarının genellikle asemptomatik olduğunu, hafif grip benzeri semptomlar ile kendini sınırladığını; ancak bazı durumlarda EV71 enfeksiyonunun polio benzeri miyelit, beyin sapı ensefaliti, aseptik menenjit gibi komplikasyonlarla ve hatta ölümlerle sonuçlanabileceğini belirtmiştir. EV71 enfeksiyonunun şiddetini HLA-A33 ile ilişkili genotip ve diğer bazı genetik polimorfizmlerin anlamlı oranda etkilediğini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Chang et al, 2008). Lee ve ark. (2012) tarafından yapılan bir kohort çalışmasında asemptomatik EV71 enfeksiyonunun oranı %29 olarak tespit edilmiştir. Enterovirüsler tarafından EAAH dışında asemptomatik enfeksiyon, menenjit, febril ekzantem, akut solunum yolu hastalıkları gibi hastalıkların ve Cocksackie virüsler tarafından da menenjit, Bornholm hastalığı (pleurodynia=şeytan gribi), herpanjina, miyokardit gibi hastalıkların gelişebileceği bilinmektedir (Solomon et al, 2010). Diğer döküntülü hastalıklar arasından da EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliğinin fazla bulunması el ayak ağız hastalığının tanısı konusunda bazı eksikliklerin olabileceğini, hastalığın başlangıç aşamasında döküntülerin sadece bir bölgede gözlenebildiğinden adlandırma konusunda şüpheler olabileceğini, EAAH ile diğer viral döküntülü hastalıkların karışabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda EV71 ve CA16 suşları tarafından başka döküntülü hastalıklar da gelişebilir. Çalışmamızda ayrıca doktor tarafından tanımlı EAAH öyküsü olan 23 olgudan 20'sinde EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliği saptandı. EAAH'nın başlıca etkenleri Enterovirus 71 ve Cocksackievirus A16 olmakla birlikte Picornaviridae ailesinden Echovirus, Cocksackievirus A5, A7, A9, A10, B2, B5 ve Enterovirus 72 etkenleri de EAAH neden olabilmektedir (Repass et al, 2014).

Çalışmamızda aşılama durumuna ve EBV enfeksiyon öyküsüne göre yapılan değerlendirmede EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Aşılama durumuna bakıldığında 380 hastanın sadece 4' ünün

eksik aşı, 376 hastanın ise tam aşı olduğu saptandı. Eksik aşı ve EBV enfeksiyon öyküsü olguların sayısı az olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Koh ve ark. (2016) tarafından yapılan bir çalışmada EBV enfeksiyon öyküsü olanlarda şiddetli EAAH olma riskinin 2,6 kat arttığı tespit edilmiştir (OR: 2,6; % 95 güven aralığı: 1,5–4,4).

Çalışmamızda ebeveyn eğitim düzeyine göre yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Ruan ve ark. (2011) tarafından yapılan çalışmada çalışmamıza benzer şekilde ebeveyn eğitim düzeyi ile EAAH arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliği için ailenin ortalama gelir düzeyine, günlük el yıkama sayısına, parmak emme öyküsüne, kardeş sayısı ve evde yaşayan kişi sayısına göre yapılan değerlendirmelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Ruan ve ark. (2011) tarafından yapılan çalışmada evde yaşayan kişi sayısına, kardeş durumuna, parmak emme ve sabunla günlük el yıkama durumuna bakılmıştır. Ellerini sabunla yıkayanlarda EAAH riski azalmışken, diğer veriler için istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Chang ve ark. (2002) tarafından yapılan çalışmada EV71 pozitiflik riskini EAAH olan kişi ile temas etmiş olmak 1,6 kat (OR: 1,6;% 95 CI: 1,2–2,1) ve kardeşi olmak 1,4 kat (OR: 1,4;% 95 CI: 1,1–1,7) arttırmıştır. Zhang ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada olguların yemeklerden önce el yıkama durumuna, tuvalet kullanımından sonra el yıkama durumuna, emzik kullanma ve parmak emme öyküsüne bakılmıştır. Yemeklerden önce el yıkayanlarda EAAH riski anlamlı oranda düşük bulunurken (OR = 0,41,% 95 CI: 0,19-0,89); diğer verilerde EAAH riski açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır. Xie ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışmada parmak emme durumuna bakıldığında parmaklarını her zaman emenlerde hiçbir zaman emmeyenlere göre EAAH riski 3,97 kat daha yüksek saptanmıştır (OR: 3,97;% 95 CI: 2,03–7,76). Yemekten önce el yıkama durumuna bakıldığında yemekten önce ellerini sabunla yıkayanlarda hiç yıkamayanlara göre EAAH için koruyucu olduğu saptanmıştır (OR: 0,33; % 95 CI: 0,12–0,90). Kardeş durumuna bakıldığında ise anlamlı farklılık saptanmamıştır. Koh ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada ise EV71 ve CA16 seroprevalans değerlendirmesinde,

yemekten önce ellerini hiç yıkamayan çocuklara göre her zaman ve bazen yıkayanlarda EV71 ve CA16 seroprevelansıda daha düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Günlük el yıkama sayısı 3 ve daha az olanlara göre 4 ve daha fazla olanlarda EV71 ve CA16 seroprevelansıda daha düşük bulunmuştur. Ellerini sabunla yıkayan çocuklarda diğer çocuklara göre EV71 ve CA16 seroprevelansıda daha düşük bulunmuştur ($p < 0,05$). Aynı çalışmada parmak emme öyküsüne, evde yaşayan kişi sayısına ve kardeş durumuna göre yapılan değerlendirme EV71 IgG ve CA16 IgG seroprevelansında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

EAAH salgınları esnasında şiddetli komplikasyonların ve ölümlerinde gelişebildiği bildirilmiştir. Xing ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmada Mayıs 2008 ile Aralık 2014 arasında EAAH nedeniyle 2225 çocuğun öldüğü rapor edilmiş ve bu çocuklarda etken olarak %93'ü EV71 ile ilişkili bulunmuştur. Wang ve ark. (2011) yaptığı çalışmada EV71' in ölümcül vakaların %88,5 – 95,4' ünde etken olduğu ve Çin'deki en virülen serotip olduğu saptanmıştır. Yang ve ark. (2017) tarafından yapılan bir metaanalizde de 2008-2015 yılları arasında muhtemel ve laboratuvar onaylı 13,7 milyon EAAH vakası olduğu ve bunların 123261 (%0,9)'i ciddi olduğu, 3322 (%0,02)'sinin ise ölümlerle sonuçlandığı bildirilmiştir. Etkenlerine bakıldığında %43,6'sı EV71 ve %24,9'u CA16 ile ilişkili bulunmuş ve ölümlerle sonuçlanan vakaların %88,5'inde EV71 etken olarak saptanmıştır.

Çin'de EAAH salgınlarının sık, komplikasyonların şiddetli olması ve ölümlerle sonuçlanabilmesinden dolayı EV71 aşısı için yapılan çalışmalarda vero hücresi bazlı inaktive edilmiş EV71 alüminyum hidrosit aşısının hastaneye yatış oranlarını, ciddi komplikasyon oranlarını ve nörolojik komplikasyon oranlarını istatistiksel olarak anlamlı oranda azalttığı gösterilmiştir ($p < 0,05$) (Li et al, 2014). Bunun üzerine inaktive EV71 aşısı 2015 Aralık ayında ruhsatlandırılmıştır (Weng et al, 2017) ve 2017 yılının sonundan bu yana da ulusal düzeyde Çin'de yapılmaya başlanmıştır (Li et al, 2018). Ancak yakın tarihli çalışmalarda, bazı bölgelerde EAAH salgınlarının etiyolojisinin değiştiği bildirilmektedir. Hongyan ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmada 2013 yılında Guangdong, Fujian, Beijing, Changchun ve Suzhou' da CA6 seroprevelansı %39,6 – 66,9 arasında, EV71 seroprevelansı ise %14,6- 40,2 arasında bulunmuş ve

EAAH'nın en yaygın nedeni olarak CA6 olduğu saptanmıştır. Xing ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmada ise EV71'in Çin'de onaylanmış ölümcül vakaların %88,5-95,4'ünü oluşturarak Çin'deki en virülen serotip olduğu bulunmuştur. Hu ve ark. (2018) aşı koruyuculuğunu araştırmış, ve aşı grubu ile plasebo grubu karşılaştırıldığında inaktive EV71 aşısının EAAH'a karşı koruyuculuğunun 5 yıl süreyle etkin bir şekilde devam ettiği göstermişlerdir. EAAH diğer etkenleri ile ilgili aşılama için yapılan başka bir çalışmada da CA16 ve EV71 arasında çapraz reaksiyon olabileceğinden bahsedilmiştir. Ancak EV71 aşısının sadece 2 ay kadar kısa bir süre için CA16 suşuna karşı koruyucu olabileceğinden, CA16 suşuna karşı tam etkin bir koruma olmamasından dolayı kombine aşılama yapılması önerilmektedir (Zhu et al, 2013).

Sonuç olarak, çalışmamızda Sakarya yöresinde okul öncesi çocuklarda EAAH seroprevalansı %57,9 olarak bulundu. Son yıllarda dünyada görülme sıklığı giderek artan ve salgınlara neden olan EAAH' nın Sakarya yöresi bağlamında ülkemizde de sık görüldüğü kanaatindeyiz. Özellikle okul öncesi çocuklarda daha fazla görülen ve bulaştırıcılık düzeyi yüksek olan hastalığın asemptomatik olabileceği saptandı. Hastalığın kesin bir tedavisi ve ülkemizde uygulanan aşısı olmadığı için yüksek bulaştırıcılığı önlemek adına koruyucu önlemlerin önemi ebeveynlere anlatılmalıdır. Hastalıktan korunmada hijyen kurallarına dikkat edilmesi yanında özellikle küçük çocukların ve onların bakımını yapanların el temizliği ve şüpheli klinik bulguları olanların okul, kreş veya ilk basamak sağlık merkezlerinde erken tanınip izolasyonunun sağlanması gibi uygulamalar ile hastalığın yayılımı büyük ölçüde engellenebilir. Ayrıca olası bir salgına yönelik ilgili sağlık birimlerinin bilgilendirilmesi ve hastalıktan korunma önlemlerini kapsayacak şekilde halkın bilinçlendirilmesi gerekir. Hastalığın ülkemizdeki durumunu göstermek için farklı bölgelerden daha fazla seroprevelans çalışması yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

6. SONUÇLAR

- Çalışmaya dahil edilen 380 çocukta EV71 IgG pozitiflik oranı %57,9 ve CA16 IgG pozitiflik oranı %57,4 olarak bulundu.
- Klinik olarak doktor tanımlı geçirilmiş EAAH olan 23 çocukta EV71 IgG pozitifliği %87 ve CA16 IgG pozitifliği ise %87 olarak bulundu. Hastalığın etkenleri arasında en sık Enterovirus 71 ve Coxsackievirus A16 bulunmaktadır. Ancak her iki etken için benzer antikor pozitifliği oranı çapraz reaksiyondan dolayı olabilir.
- Kızlarda ve erkeklerde EAAH seroprevelansı oranları açısından cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
- EV71 IgG pozitifliğinin 1 yaş grubunda, 5 yaş grubunda olanlara göre ($p=0,001$), 2 yaş grubunda 3 ve 5 yaş grubunda olanlara göre (sırasıyla $p=0,028$ ve $p=0,001$), 3 yaş grubunda 5 yaş grubunda olanlara göre ($p=0,034$), 4 yaş grubunda ise 5 yaş grubunda olanlara göre ($p=0,002$), CA16 IgG pozitifliğinin ise 1 yaş grubunda, 5 yaş grubunda olanlara göre ($p=0,001$), 2 yaş grubunda 3 ve 5 yaş grubunda olanlara göre (sırasıyla $p=0,019$ ve $p=0,001$), 3 yaş grubunda 5 yaş grubunda olanlara göre ($p=0,050$) ve 4 yaş grubunda ise 5 yaş grubunda olanlara göre ($p=0,003$) istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı.
- EV71 IgG ve CA16 IgG pozitifliği yemek yedirmeden önce bazen yıkayanların ve hiçbir zaman yıkamayanların çocuklarına göre her zaman ellerini yıkayan ebeveynlerin çocuklarında istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük görüldü ($p<0,05$).
- Döküntülü hastalık geçirme öyküsü olan çocuklarda EV71 IgG pozitiflik oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p=0,002$). Grup içi karşılaştırıldığında EV71 IgG ve CA16 IgG pozitiflik oranı el ayak ağız hastalığı ve diğer döküntülü hastalık öyküsü olanlarda istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü ($p<0,05$).

- Yaşadığı yere, oyun sonu el yıkama durumuna ve okul durumuna göre yapılan değerlendirmede EV71 IgG ve CA 16 IgG pozitiflik oranı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).
- Kardeş durumuna, evde yaşayan kişi sayısına, günlük el yıkama sayısına, yemekten önce el yıkama durumuna, parmak emme öyküsüne, ailenin ortalama gelir düzeyine, annenin ve babanın eğitim düzeyine göre yapılan karşılaştırmalarda; EV71 IgG ve CA16 IgG pozitiflik oranlarının istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptandı ($p>0,05$).



7. ÖZET

GİRİŞ ve AMAÇ: El ayak ağız hastalığı (EAAH) enterovirus ailesine ait virüslere bağlı olarak gelişen, deri ve mukoza lezyonlarına yol açan, çoğunlukla komplikasyonsuz seyreden sistemik bir infeksiyon hastalığıdır. Enterovirüs 71 (EV71) veya coksackie virüs A16 (CA16) en sık saptanan etkindir. Genellikle 5 yaş altı çocuklarda görülür. İyi seyirli ve kendiliğinden düzelme eğiliminde olmakla birlikte, nadiren önemli komplikasyonlara yol açabilmektedir. Çalışmamızda Sakarya yöresinde okul öncesi çocuklarda EAAH'nın seroprevelansını belirlenmeyi ve bulaştırıcılığı yüksek olan benzer döküntülü viral hastalıklara dikkat çekmeyi amaçladık.

MATERYAL ve METOD: Çalışmaya 1-6 yaş arası toplam 380 çocuk dahil edildi. Çocukların sosyodemografik bilgileri, klinik bulguları, öz ve soygeçmişleri ile birlikte olası risk faktörleri gibi veriler bir form aracılığı ile toplandı. Sonrasında hastalardan alınan kan örneklerinden ELISA yöntemi ile EV71 ve CA16 IgG antikor pozitifliği çalışıldı.

BULGULAR: Çalışmaya katılan 380 çocukta EV71 IgG pozitifliği %57,9 ve CA16 IgG antikor pozitifliği %57,4 olarak saptandı. EAAH seroprevelansında cinsiyetler arasında farklılık göstermedi ($p>0,05$). EV71 ve CA16 IgG antikor pozitifliğinin 1 yaş grubunda 5 yaş grubunda olanlara göre, 2 yaş grubunda 3 ve 5 yaş grubunda olanlara göre, 3 yaş grubunda 5 yaş grubunda olanlara göre, 4 yaş grubunda ise 5 yaş grubunda olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı ($p<0,05$). EV71 IgG ve CA16 IgG antikor pozitifliğinin yemek yedirmeden önce bazen yıkayanların ve hiçbir zaman yıkamayanların çocuklarına göre her zaman ellerini yıkayan ebeveynlerin çocuklarında istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük olduğu görüldü ($p<0,05$). Döküntülü hastalık öyküsü olmayanlara göre EAAH ve diğer

döküntülü hastalık öyküsü olanlarda EV71 IgG ve CA16 IgG antikor pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu ($p<0,05$).

SONUÇ: Sakarya yöresinde seroprevalansı yüksek olan EAAH, özellikle okul öncesi çocuklarda daha sık görülmektedir. Spesifik bir tedavisi olmayan hastalıkta bulaşmayı önlemek için genel hijyen kurallarına uyulması yanında özellikle çocukların ve onların bakımını yapan kişilerin el temizliğine dikkat etmeleri oldukça önemlidir. Hastalığın ülkemizdeki durumunu göstermek için farklı bölgelerden daha fazla seroprevalans çalışması yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: El ayak ağız hastalığı, Enterovirus 71, Cocksackie virüs A16, Seroprevelans

8. SUMMARY

INTRODUCTION: Hand-Foot-Mouth Disease (HFMD) is a systemic and mostly uncomplicated infectious disease caused by the virus of the enterovirus family and manifests with skin and mucosa lesions.

Enterovirus 71 (EV71) or Coxsackie virus A16 (CA16) is the most commonly detected infectious agent. It is generally observed in children under 5 years of age. With good prognosis and tendency for self-healing, it can rarely lead to major complications.

OBJECTIVE: In our study, our objective is to determine the seroprevalence of HFMD in preschool children of Sakarya region and to draw attention to similar highly contagious viral diseases with causing skin eruption.

MATERIALS and METHODS: A total of 380 children between 1-6 years of age were included in the study. Socio-demographic information of children, clinical findings, personal and family history, as well as possible risk factors and such information were collected through a form. Afterwards EV71 and CA16 IgG antibody positivity was studied by ELISA method in blood samples taken from patients.

RESULTS: In 380 children participating in the study, EV71 IgG positivity was 57,9% and CA16 IgG antibody positivity was 57,4%. There was no difference between the sexes in seroprevalence of HFMD ($p > 0,05$). EV71 and CA16 IgG antibody positivity was statistically significantly higher in 1-year-old group than 5-year-old group, in 2-year-old group than 3 and 5-year-old groups and in 3-year-old group than in 5-year-old group and in 4-year-old group compared to 5-year-old group ($p < 0,05$). EV71 IgG and CA16 IgG antibody positivity was found to be statistically significantly lower in children of parents who washed their hands every time before feeding than children of

those who never or time to time washed their hands before feeding ($p < 0,05$). EV71 IgG and CA16 IgG antibody positivity was found to be statistically significantly higher ($p < 0,05$) in those with HFMD and other skin eruption history than those without skin eruption history.

CONCLUSION: HFMD, which has high seroprevalence in Sakarya region, is more prevalent especially in preschool children. In order to prevent contagiousness in a disease that does not have a specific treatment, it is important that children and their caregivers are to follow general hygiene rules as well as pay attention to cleaning their hands. We believe that more seroprevalence studies from different regions should be done to show the state of the disease in our country.

Key words: Hand Mouth Food Disease, Enterovirus 71, Coxsackie virus A16, Seroprevelans

9. KAYNAKLAR

- Alexander JP Jr, Baden L, Pallansch MA, Anderson LJ. (1994). Enterovirus 71 infections and neurologic disease—United States, 1977–1991. *J Infect Dis*, 169(4):905–908.
- Alsop J, Flewett TH, Foster JR. (1960). Hand-foot-and-mouth disease in Birmingham in 1959. *Br Med J*; 2:1708.
- Andreoni AR, Colton AS. (2017). Coxsackievirus B5 associated with hand-foot-mouth disease in a healthy adult. *JAAD Case Rep*; 3:165.
- Ang LW, Phoon MC, Wu Y, Cutter J, James L and Chow WT. (2011). The changing seroepidemiology of enterovirus 71 infection among children and adolescents in Singapore. *BMC Infectious Diseases*, 11:27
- Ang LW, Phoon MC, Wu Y, Cutter J, James L, Chow VT. (2011). The changing seroepidemiology of enterovirus 71 infection among children and adolescents in Singapore. *BMC Infectious Diseases*, 11:27
- Austin BJ, Croxson MC, Powell KF, Gunn TR. (1999). The successful containment of coxsackie B4 infection in a neonatal unit. *J Paediatr Child Health*; 35:102.
- Ben-Chetrit E, Wiener-Well Y, Shulman LM, et al. (2014). Coxsackievirus A6-related hand foot and mouth disease: skin manifestations in a cluster of adult patients. *J Clin Virol*; 59:201.
- Breese BB. (1941). Aphthous pharyngitis. *Am J Dis Child*; 61:669
- Bucak İH, Tepe B, Almiş H, Köse A, Turgut M. (2017). Pediatri ve dermatoloji kliniklerinin ortak tanısı El-ayak-ağız hastalığı olan otuz dokuz hastanın prospektif izlemi. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology*; 51:41-5

- Chan KP, Goh KT, Chong CY, Teo ES, Lau G, Ling AE. (2003). Epidemic hand, foot and mouth disease caused by human enterovirus 71, Singapore. *Emerg Infect Dis*: 78–85.
- Chang HL, Chio CP, Su HJ, Liao CM, Lin CY, Shau WY, Chi YC, Cheng YT, Chou YL, Li CY, Chen KL, Chen KT. (2012). The association between enterovirus 71 infections and meteorological parameters in Taiwan. *PLoS One*, 7(10):e46845.
- Chang LY, Chang IS, Chen WJ, Huang YC, Chen GW. (2008). HLA-A33 is associated with susceptibility to enterovirus 71 infection. *Pediatrics* 122: 1271–1276.
- Chang Y, King C, Hsu H, Ning C, Tsao C, Li C, Huang C, Shih R, Chiou S, Chen Y, Chang J, Lin Y. (2002). Risk factors of enterovirus 71 infection and associated hand, foot, and mouth disease/herpangina in children during an epidemic in Taiwan. *Pediatrics*, volume 109 / issue 6 / e88.
- Cherry JD, Jahn CL. (1966). Hand, foot, and mouth syndrome. *Report of six cases due to coxsackie virus, group A, type 16. Pediatrics*; 37:637.
- Crom SC, Rossen JW, van Furth AM, Obihara CC. (2016). Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview. *Eur J Pediatr*; 175:1023.
- Ely J, and Stone MS. (2010). The generalized rash: Part-I and Part-II Differential diagnosis. *Am Fam Physician* ; 81:726-39.
- Evans AD, Waddington E. (1967). Hand, foot and mouth disease in south Wales, 1964. *Br J Dermatol*; 79:309
- Feder HM Jr, Bennett N, Modlin JF. (2014). Atypical hand, foot, and mouth disease: a vesiculobullous eruption caused by Coxsackie virus A6. *Lancet Infect Dis*; 14: 83-86
- Fields JP, Mihm MC Jr, Hellreich PD, Danoff SS. (1969). Hand, foot, and mouth disease. *Arch Dermatol*; 99:243.

- Furness C, Sharma R, Harnden A. (2004). Morbilliform rash. *BMJ*; 329: 719.
- Gao LD, Hu SX, Zhang H, et al. (2014). Correlation analysis of EV71 detection and case severity in hand, foot, and mouth disease in the Hunan Province of China. *PLoS One*; 9:e100003.
- Goodyear HM, Laidler PW, Price EH, Kenny PA, Harper JI. (1991). Acute infectious erythemas in children: a clinico-microbiological study. *Br J Dermatol*; 124(5): 433-8.
- Hess GP, Walson PD. (1988). Seizures secondary to oral viscous lidocaine. *Ann Emerg Med*; 17:725.
- Hongyan G, Chengjie M, Qiaozhi Y, Wenhao H, Juan L, Lin P, Yanli X, Hongshan W and Xingwang L. (2014). Hand, foot and mouth disease caused by coxsackievirus A6, Beijing, 2013. *Pediatr. Infect. Dis. J.*; 33:1302–1303
- Hopper SM, McCarthy M, Tancharoen C, et al. (2014). Topical lidocaine to improve oral intake in children with painful infectious mouth ulcers: a blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med*; 63:292.
- Hu Y, Zeng G, Chu K, Zhang J, Han W, Zhang Y, Li J, Zhu F. (2018). Five-year immunity persistence following immunization with inactivated enterovirus 71 type (EV71) vaccine in healthy children: A further observation. *Hum Vaccin Immunother*: 1-7
- Huang CC, Liu CC, Chang YC, et al. (1999). Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *N Engl J Med*; 341:936.
- Hubiche T, Schuffenecker I, Boralevi F, et al. (2014). Dermatological spectrum of hand, foot and mouth disease from classical to generalized exanthema. *Pediatr Infect Dis J*; 33:e92.
- Ishimaru Y, Nakano S, Yamaoka K, Takami S. (2000). Outbreaks of hand, foot, and mouth disease by enterovirus 71: high incidence of complication disorders of central nervous system. *Arch Dis Child*; 55:583–588

- Jin Y, Zhang J, Sun J, Chang Z. (2012). Epidemiology of hand, foot and mouth disease in mainland of China, 2011. *Dis. Surveill*, 27, 676–679.
- Karadağ Öncel E, Nar I, Özsürekeçi Y, Korukluoğlu G, Cengiz AB, Ceyhan M, Kara A. (2013). Enteroviral enfeksiyon salgını olan çocuklarda demografik ve klinik bulgular. *J Pediatr Inf*; 7:97-101.
- Keswick BH, Gerba CP, Goyal SM. (1981). Occurrence of enteroviruses in community swimming pools. *Am J Public Health*; 71: 1026-30
- Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. (2014). (Eds). Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics. Enterovirus (nonpoliovirus). *In: Red Book:IL*. p.333.
- Koh WM, Bogich T, Siegel K, Jin J, Chong EY, Tan CY, Chen M, Horby P and Cook AR. (2016). The epidemiology of hand, foot and mouth disease in Asia: a systematic review and analysis. *Pediatr. Infect. Dis. J.*; 35:285–300
- Kuang L, Wang CB, Liang ZF, Zhong JY, Xiao MS, Zhu B. (2011). Investigation on enterovirus 71 antibody levels among children in Guangzhou area. *Chin. J. Evid. Based Pediatr*, 6, 211–214.
- Lee MS, Chiang PS, Luo ST, Huang ML, Liou GY, Tsao KC, Lin TY. (2012). Incidence rates of enterovirus 71 infections in young children during a nationwide epidemic in Taiwan, 2008–09. *PLoS Negl Trop Dis* , 6:e1476
- Levine HD, Hoerr SO, Allanson JC. (1936) Vesicular pharyngitis and stomatitis. *J Am Med Assoc*; 112:2020.
- Li J, Pan H, Wang X, Zhu Q, Ge Y, Cai J, Li Y, Xia A, Hu J, Zeng M. (2018). Epidemiological surveillance of hand, foot and mouth disease in Shanghai in 2014-2016, prior to the introduction of the enterovirus 71 vaccine. *Emerg Microbes Infect.* 21;7(1):37

- Li J, Xu Y, Wang Q. (2012). Investigation of enterovirus 71 antibody levels among children in the Longgang District, City of Shenzhen. *J. Pathog. Biol.*, 7, 924–926.
- Li W, Yi L, Su J, Lu J, Ke C, Zeng H, Guan D, Ma C, Zhang W, Xiao H, Li H, Lin J, Zhang Y. (2013). Seroprevalence of Human Enterovirus 71 and Coxsackievirus A16 in Guangdong, China, in Pre- and Post-2010 HFMD Epidemic Period. *PLoS ONE* 8(12): e80515
- Li W, Yi L, Su J, Lu J, Zeng H, Guan D, Ma C, Zhang W, Xiao H, Li H, Zhang Y, Lin J, Ke C. (2013). Seroepidemiology of human enterovirus 71 and coxsackievirus A16 among children in Guangdong province, China. *BMC Infectious Diseases*, 13:322
- Li YP, Liang ZL, Xia JL. (2014). Immunogenicity, safety, and immune persistence of a novel inactivated human enterovirus 71 vaccine: a phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Infect Dis*; 209:46-55
- Lin KH, Hwang KP, Ke GM, Wang CF, Ke LY, Hsu YT, Tung YC, Chu PY, Chen BH, Chen HL. (2006). Evolution of EV71 genogroup in Taiwan from 1998 to 2005: An emerging of subgenogroup C4 of EV71. *J. Med. Virol*, 78, 254–262
- Linsuwanon P, Puenpa J, Huang SW, Wang YF, Mauleekoonphairoj J, Wang JR and Poovorawan Y. (2014). Epidemiology and seroepidemiology of human enterovirus 71 among Thai populations. *Journal of Biomedical Science*, 21:16
- Mao QY, Liao XY, Yu X, Li N, Zhu FC, Zeng Y, Liang ZL, Li FX, Wang JZ, Lu FM, Zhuang H. (2010). Dynamic change of mother-source neutralizing antibodies against enterovirus 71 and coxsackievirus A16 in infants. *Chin Med J (Engl)*, 123:1679–1684.
- Mathes EF, Oza V, Frieden IJ, et al. (2013). Eczema coxsackium and unusual cutaneous findings in an enterovirus outbreak. *Pediatrics*; 132:e149.

- Mckinnon HD, and Howard T. (2000). Evaluating the febrile patient with rash. *Am Fam Physician* ; 62:804-16.
- McMinn P, Stratov I, Nagarajan L, Davis S. (2001). Neurological manifestations of enterovirus 71 infection in children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in Western Australia. *Clin Infect Dis*, 32(2):236–242.
- Miller GD, Tindall JP. (1968). Hand-foot-and-mouth disease. *JAMA*; 203:827.
- Nagy G, Takátsy S, Kukán E, Mihály I, Dömök I. (1982). Virological diagnosis of enterovirus type 71 infections: experiences gained during an epidemic of acute CNS diseases in Hungary in 1978. *Arch Virol*; 71:217–227
- Narayan S. (2008). Rash. *Medicine* ; 37: 47-50.
- Ooi MH, Wong SC, Lewthwaite P, Cardoso MJ, Solomon T. (2011). Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71. *Lancet Infect Dis*: 9;1097-1105.
- Podin Y, Gias EL, Ong F, Leong YW, Yee SF, Yusof MA, Perera D, Teo B, Wee TY, Yao SC. (2006). Sentinel surveillance for human enterovirus 71 in Sarawak, Malaysia: lessons from the first 7 years. *BMC Public Health*; 6:180
- Podin Y, Gias ELM, Ong F, et al. (2006). Sentinel surveillance for human enterovirus 71 in Sarawak, Malaysia: lessons from the first 7 years. *BMC Public Health*; 6: 1–10
- Polat A, Erbudak E, Baykal C. (2013). 2012 yılı Haziran ayında İstanbul'da el ayak-ağız hastalığı sıklığında önemli artış. *Türkderm* ;47:192-3.
- Rabenau, H.F.; Richter, M.; Doerr, H.W. (2010). Hand, foot and mouth disease: Seroprevalence of Coxsackie A16 and enterovirus 71 in Germany. *Med. Microbiol. Immun.* 199, 45–51

- Repass GL, Palmer WC, Stancampiano FF. (2014). Hand, foot, and mouth disease: Identifying and managing an acute viral syndrome. *Cleve Clin J Med*; 81:537-43
- Richardson HB Jr, Leibovitz A. (1965). Hand, foot, and mouth disease in children; an epidemic associated with Coxsackievirus A16. *J Pediatr*; 67:6.
- Romero JR, Modlin JF. (2014). Introduction to the human enteroviruses and parechoviruses. In: *Mandell, Douglas, and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th ed, Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (Eds), Saunders, Philadelphia* . p.In press.
- Ruan F, Yang T, Ma H, Jin Y, Song S, Fontaine RE, Zhu BP. (2011). Risk factors for hand, foot, and mouth disease and herpangina and the preventive effect of hand-washing. *Pediatrics*; 127(4): e898-904
- Sawyer MH. (2002). Enterovirus infections: diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Infect Dis*; 13: 40-7.
- Shindarov LM, Chumakov MP, Voroshilova MK, Bojinov S, Vasilenko SM, Iordanov I, Kirov ID, Kamenov E, Leshchinskaya EV, Mitov G. (1979). Epidemiological, clinical and pathomorphological characteristics of epidemic poliomyelitis-like disease caused by enterovirus 71. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*; 23:284-295
- Sinclair C, Gaunt E, Simmonds P, et al. (2014) Atypical hand, foot, and mouth disease associated with coxsackievirus A6 infection, Edinburgh, United Kingdom, January to February 2014. *Euro Surveill*; 19:20745.
- Solomon T, Lewthwaite P, Perera D, et al. (2010). Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71. *Lancet Infect Dis* ; 10:778.
- Stellrecht KA, Lamson DA, Romero JR. Enteroviruses and parechoviruses. (2015). In: *Manual of Clinical Microbiology, 11th, Jorgensen JH, Pfaller MA, Carroll KC, et al. American Society for Microbiology, Washington, DC*. p.1536.

- Sun LM, Zheng HY, Zheng HZ, Guo X, He JF, Guan DW, Kang M, Liu Z, Ke CW, Li JS. (2011). An enterovirus 71 epidemic in Guangdong Province of China, 2008: epidemiological, clinical, and virogenic manifestations. *Jpn J Infect Dis*, 64(1):13–18
- Sun LM, Zheng HY, Zheng HZ, Guo X, He JF, Guan DW, Kang M, Liu Z, Ke CW, Li JS. (2011). An enterovirus 71 epidemic in Guangdong Province of China, 2008: epidemiological, clinical, and virogenic manifestations. *Jpn J Infect Dis*, 64(1):13–18.
- Tagaya I, Takayama R, Hagiwara A. (1981). A large scale epidemic of hand, foot, and mouth disease associated with Enterovirus 71 infection in Japan in 1978. *Japan J Med Sci Biol.*;34:191–196
- Topkarcı Z, Erdoğan B, Yazıcı Z. (2013). El-ayak-ağız hastalığının klinik ve demografik özellikleri. *Bakırköy Tıp Dergisi*; 9:12-5.
- Tu PV, Thao NTT, Perera D, et al. (2007). Epidemiologic and virologic investigation of hand, foot and mouth disease, southern Vietnam, 2005. *Emerg Infect Dis*; 13: 1733–41.
- Uğraş M, Küçük Ö, Biçer S, Çol D, Giray T, Erdağ GÇ, Yalvaç Z, Yüce B, Vitrinel A. (2014). İki yıllık periyot içinde el-ayak-ağız hastalığı olan çocukların değerlendirilmesi. *J Kartal TR*; 25:34-8.
- Wang Y, Feng Z, Yang Y, Self S, Gao Y, Longini IM. (2011). Hand, foot, and mouth disease in China: patterns of spread and transmissibility. *Epidemiology*; 22(6):781-92
- Weng Y, Chen W, Huang M, He W, Zheng K, Yan Y. (2017). Epidemiology and etiology of hand, foot, and mouth disease in Fujian province, 2008-2014. *Arch. Virol*; 162:535–542.
- Wong KT, Munisamy B, Ong KC, et al. (2008). The distribution of inflammation and virus in human enterovirus 71 encephalomyelitis suggests possible viral spread by neural pathways. *J Neuropathol Exp Neurol*; 67: 162-9

- Xie YH, Chongsuvivatwong V, Tan Y, Tang ZH, Sornsriwichai VH and Mcneil EB. (2015). Important roles of public playgrounds in the transmission of hand, foot, and mouth disease. *Epidemiol. Infect*, 143, 1432–1441
- Xing W, Liao Q, Viboud C, Zhang J, Sun J. (2014). Hand, foot, and mouth disease in China, 2008–12: an epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 14: 308–318
- Yang B, Liu F, Liao Q, Wu P, Chang Z, Huang J, Long L, Luo L, Li Y, Leung GM, Cowling BJ, Yu H. (2017). Epidemiology of hand, foot and mouth disease in China, 2008 to 2015 prior to the introduction of EV-A71 vaccine. *Euro Surveill*; 22(50): 16-00824
- Yang B, Wu P, Wu JT, Lau EH, Leung GM, Yu H. (2015). Seroprevalence of enterovirus 71 antibody among children in China: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.*; 34(12):1399-406.
- Zeng M, Li Y-F, Wang X-H, Lu GP, Shen HG, Yu H. (2012). Epidemiology of hand, foot, and mouth disease in children in Shanghai 2007–2010. *Epidemiol Infect* 140:1122–1130
- Zhang D, Chen Y, Chen X, He Z, Zhu X and Hao Y. (2017). Enterovirus 71 Neutralizing Antibodies Seroepidemiological Research among Children in Guangzhou, China between 2014 and 2015: A Cross-Sectional Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 14, 319
- Zhang D, Li Z, Zhang W, Guo P, Ma Z, Chen Q, Du S, Peng J, Deng Y, Hao Y. (2016). Hand Washing: The Main Strategy for Avoiding Hand, Foot and Mouth Disease. *Int J Environ Res Public Health*. 13(6). pii: E610
- Zhou H, Guo SZ, Zhou H, Zhu YF, Zhang LJ, Zhang W. (2012). Clinical characteristics of hand, foot and mouth disease in Harbin and the prediction of severe cases. *Chin Med J (Engl)*; 125: 1261-5.
- Zhu F, Xu W, Xia J, et al. (2014). Efficacy, safety, and immunogenicity of an enterovirus 71 vaccine in China. *N Engl J Med*; 370:818.

- Zhu FC, Meng FY, Li JX, Li XL, Mao QY, Tao H. (2013). Efficacy, safety, and immunology of an inactivated alum-adjuvant enterovirus 71 vaccine in children in China: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 381:2024–2032
- Zhu R, Cheng T, Yin Z, Liu D, Xu L, Li Y, Wang W, Liu J, Que Y, Ye X, Tang Q, Zhao Q, Ge S, He S, Xia N. (2018) Serological survey of neutralizing antibodies to eight major enteroviruses among healthy population. *Emerging Microbes & Infections*; 7(1):2
- Zhu Z, Zhu S, Guo X, Wang J, Wang D, Yan D, Tan X, Tang L, Zhu H, Yang Z, Jiang X, Ji Y, Zhang Y, Xu W. (2010). Retrospective seroepidemiology indicated that human enterovirus 71 and coxsackievirus A16 circulated widely in central and southern China before large-scale outbreaks from 2008. *Viol J.* 4;7:300
- Zhuang ZC, Kou ZQ, Bai YJ, Cong X, Wang LH, Li C, Zhao L, Yu XJ, Wang ZY, Wen HL. (2015). Epidemiological research on hand, foot, and mouth disease in Mainland China. *Viruses*;7:6400-11.

10.ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Esmâ Merve Çınar

Doğum yeri ve tarihi: Sakarya, 24/06/1985

Uyruğu: Türk

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: 32 Evler mah 822. Sok No 15/Y-2 Serdivan/SAKARYA
05557268689

Yabancı dili: İngilizce

Eğitimi

2012-Halen Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı

2003-2009 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi

2000-2003 Kütahya Fen Lisesi

1996-2000 Kütahya Nafi Güral Anadolu Lisesi

1991-1996 Kütahya Atatürk İlköğretim Okulu

Ünvanları

2009- Tıp Doktoru

2012- Araştırma Görevlisi

Mesleki Deneyimi

2010-2011-Kocaeli 112 KKM

2012- Halen Sakarya Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Araştırma Görevlisi
Asistan Doktor

Bilimsel Etkinlikleri

13.Uluslararası Katılımlı Çocuk Alerji ve Astım Kongresi (2018)

Posterler Sunumları

- Bozdağın S, Ermiş B, Çınar EM. (2013) Atipik Döküntü ile Seyreden Kızıl Olgu Sunumu
- Ermiş B, Kaya G, Bekis H, Çınar EM. (2013) TBC İleiti Olgu Sunumu

- Kaya G, Ermiş B, Bekis H, Çınar EM, Alagöz G. (2013) Psödotümör Serebri Olgu Sunumu
- Çınar EM, Ermiş B, Bekis H, Karacan M, Kösecik M. (2013) İntrakranial Kanama ile Prezente Olan Lupus Olgu Sunumu
- Ermiş B, Bekis H, Çınar EM. (2013) İlaça Bağlı Dışkıda Yalancı Kanama Olgu Sunumu
- Hafızoğlu T, Karabay M, Çınar EM, Ermiş B. (2013) Akçaağaç Şurubu Hastalığı Olgu Sunumu
- Özdemir Ö, Demir D, Sabit B, Çınar EM. (2018) Adenoidektomili Hastalarda Allerjen Duyarlaşması Sıklığı
- Dervişoğlu P, Kösecik M, Sabit B, Çınar EM. (2018) Alışılmadık Şekilde Karşımıza Çıkan İki Farklı ARA Karditi Olguları
- Özdemir Ö, Çınar EM. (2018) Yumurta Alerjisi ve KKK Aşısı Sonrası Gelişen Makülo-papüler Döküntü Olgu Sunumu

EK 1

Hasta Bilgileri Sorgulama Formu

1. Adı Soyadı:

2. Cinsiyet: 1. Kadın 2. Erkek

3. Doğ Tarihi (G/A/Y):

4. Yaşadığı yer: 1. İl merkezi 2. İlçe merkezi 3. Köy

5. Kardeş sayısı:

6. Evde yaşayan kişi sayısı:

7. Kreş-anaokuluna gidiyor mu? 1. Evet 2. Hayır

8. Ellerini günde kaç kez yıkar? A. 1-3 defa B. 4-6 defa C. 6 defadan fazla

9. Yemeklerden önce ellerini yıkar mı? 1. Her zaman 2. Bazen 3. Hiçbir zaman

10. Ebeveynler çocuklarına yemek yedirmeden önce ellerini yıkar mı?

1. Her zaman 2. Bazen 3. Hiçbir zaman

11. Oyun sonrası ellerini yıkar mı? 1. Her zaman 2. Bazen 3. Hiçbir zaman

12. Parmak emme alışkanlığı var mı(ydı)? 1. Evet 2. Hayır

13. İçme suyu ihtiyacını nereden karşılıyorsunuz?

1. Kaynak suyu 2. Şebeke suyu 3. Hazır su 4. Diğer (_____)

14. Anne eğitim düzeyi:

1. Okur-yazar değil 2. Okur-yazar
3. İlkokul mezunu 4. Ortaokul mezunu
5. Lise mezunu 6. Lisans mezunu

15. Baba eğitim düzeyi:

1. Okur-yazar değil 2. Okur-yazar
3. İlkokul mezunu 4. Ortaokul mezunu
5. Lise mezunu 6. Lisans mezunu

16. Aile ortalama gelir düzeyi: A. 0-1.500 TL B. 1501-3000 TL C. 3000 TL üzeri

17. Aşılama durumu: 1. Tam 2. Eksik aşıllı 3. Aşısız

18. Geçirdiği döküntülü hastalık var mı?

1. Evet (Lütfen belirtiniz: _____)
2. Hayır

19. Eşlik eden kronik enfeksiyon hastalığı var mı?

- A. Evet (Lütfen belirtiniz: _____)
B. Hayır

20. EBV öyküsü var mı? 1. Evet 2. Hayır

