

El- Ayak- Ağız Hastalığı



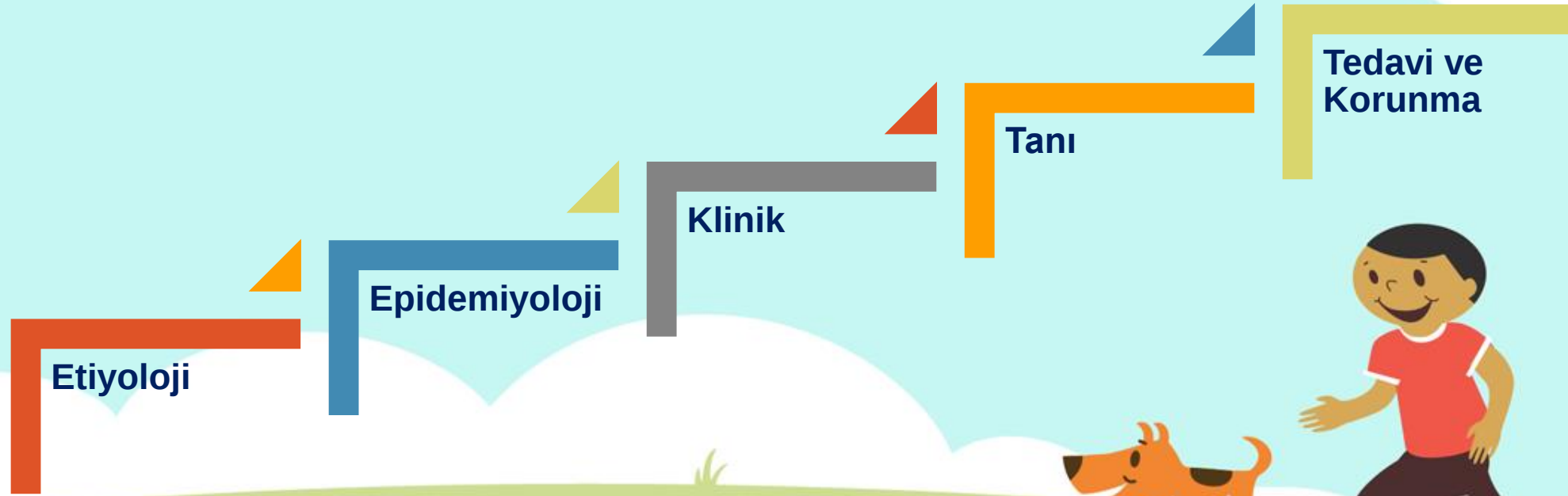
Prof. Dr. Tuba Turunç

Başkent Üniversitesi Dr. Turgut Noyan Adana Araştırma ve Uygulama Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD

XIX. KLİMİK Kongresi, 28-31 Mart 2018, Antalya



Sunum Planı



El Ayak Ağız Hastalığı (EAAH)



- Ellerde, ayaklarda ve oral mukozada veziküllerle karakterize viral hastalık



- Tipik olarak 2-10 yaş arasındaki çocuklarda görülür



- Çok Bulaşıcı olup salgınlarla seyredebilir



Çocukluk Çağı Hastalığı



2-3 yaş atak hızı
%2.4-%2.95



4-5 yaş atak hızı
%1.15-%0.72



6 yaş
%0.39

Hastalığa duyarlı çocuk yaş grubunda artış salgınlara neden olabilmektedir



Tarihçe

The Canadian Medical Association Journal

OCTOBER 15, 1958 • VOL. 79, NO. 8

**REPORT OF AN OUTBREAK OF
FEBRILE ILLNESS WITH
PHARYNGEAL LESIONS AND
EXANTHEM:
TORONTO, SUMMER 1957 —
ISOLATION OF GROUP A
COXSACKIE VIRUS***

C. R. ROBINSON, M.A., M.B., B.Chir.(Cantab.),†
FRANCES W. DOANE, B.Sc. and
A. J. RHODES, M.D., F.R.C.P.(Edin.), F.R.S.C.,
Ottawa

with some unusual features occurred in a suburb of Toronto.¹⁸ The characteristic feature of the illness was the presence of a maculopapular or vesicular exanthem associated with pharyngeal lesions. The illness was mild and admission to hospital was not necessary. All cases were referred to us by private physicians and were seen in the home by one of us (C.R.R.) as part of a project undertaken by the School of Hygiene, University of Toronto, in the investigation of epidemics of virus diseases by combined field and laboratory work. Laboratory studies revealed the



Tarihçe

ZEYNEP KÂMİL HASTANESİNDE ENTEROVİRUS ÇALIŞMALARI (1963 - 1969)

Doç. Dr. Ziyaettin AKBAY *

1963 - 1969 Senelerinde enteroviruslar üzerinde yaptığımız çalışmalar 4 grupta topladık.

1 inci Gurup : Cocksackie A ve B gurup virusların etken olduğu Bornholm - pleurodynia hastalığına aittir. Takip ettiğimiz 60 vak'anın 30'unun dışkıında coxsackie B guruviruslarının 2 nci ve 4 üncü tiplerinin üretildiği Paris Pasteur Enstitüsü tarafından bildirilmiştir.

2 inci Gurup : Cocksackie A gurubu virusların etken olduğu herpangina vakalarına aittir. Ve 30 Herpangina vakasının 20'sinde Coxscakie A gurubu viruslarının 2 - 3 16 nci tiplerinin üretildiği aynı enstitü tarafından bildirilmiştir.

3 üncü Gurup : Aseptik menenjit vak'alarına aittir. Ve 27 vak'anın 18 inde Cocksackie B 2 virusu üretilmiştir.

4 üncü Gurup : Çalışmalarımız ise yaz oylarında rastlanan dökmeİ, ateşli hastalıklara aitti ve 23 Vak'anın 12'sinde Cocksackie M 4, A 9, A 2 ECHO 16 virusları üretilmiştir.

Bu çalışmalarımız da gösteriyorki bilhassa yaz aylarında entero virusların etken olduğu bir çok salgınlara rastlamaktayız.

Etken

En sık Coxsackievirus" A16 ile ortaya çıkar
A5, A7, A9, B1, B3 neden olabilmektedir

İkinci sıklıkla görülen etken Enterovirus 71
Ciddi klinik seyir ve ölümler ile ilişkili



Sınıflama

Family	Genus	Species	Genotype
<i>Picornaviridae</i>	Enterovirus	Enterovirus A	— Enterovirus A71
		Enterovirus B	— Coxsackievirus B3
		Enterovirus C	— Polioviruses
		Enterovirus D	— Enterovirus D68
		Rhinovirus A	— Rhinovirus A2
		Rhinovirus B	— Rhinovirus B14
		Rhinovirus C	— Rhinovirus C15
		5 animal enterovirus species	
	Parechovirus	Parechovirus A	— Human parechovirus 1-16
		Parechovirus B	
	Hepatovirus	Hepatitis A virus	
	Aphthovirus	Foot-and-mouth disease virus	
		Equine rhinitis A virus	
	Cardiovirus	Encephalomyocarditis virus	
		Theilovirus	— Saffold virus
	24 other genera		

Genel Özellikler

Oda ısısında, gastrik pH' da
canlı

Eter, kloroform, alkol ve
donmaya dayanıklı

56 C

Formaldehit, hipoklorik asid ve
UV

İnaktive olur

CA Virüsler ve Yaptığı Hastalıklar

Generalized sign and symptoms:

Asymptomatic infection/shedding

Benign illness

Aseptic meningitis (not reported with Coxsackie A6 but has been reported with strains especially A9, Alberta serotype)⁵³

Fever

Hemorrhagic conjunctivitis (A24, EV70)²¹

Hypertensive heart failure (B5)

Cardiomyopathy (B5)

Myalgia

Nephrotic syndrome (rare)⁵⁴

Polio-like paralysis (EV71, Coxsackie A7—rare outcome)

Severe life-threatening disease (not noted with Coxsackie A6)⁵⁵

Spontaneous abortion

Hydrops fetalis (B4)

Perinatal meningitis and brain necrosis (B4)⁵⁶

Cutaneous features:

Early:

Classic hand-foot-and-mouth disease

Eczema coxsackium

Papular and petechial eruption

Periorificial erosive lesions

Vesicobullous eruption

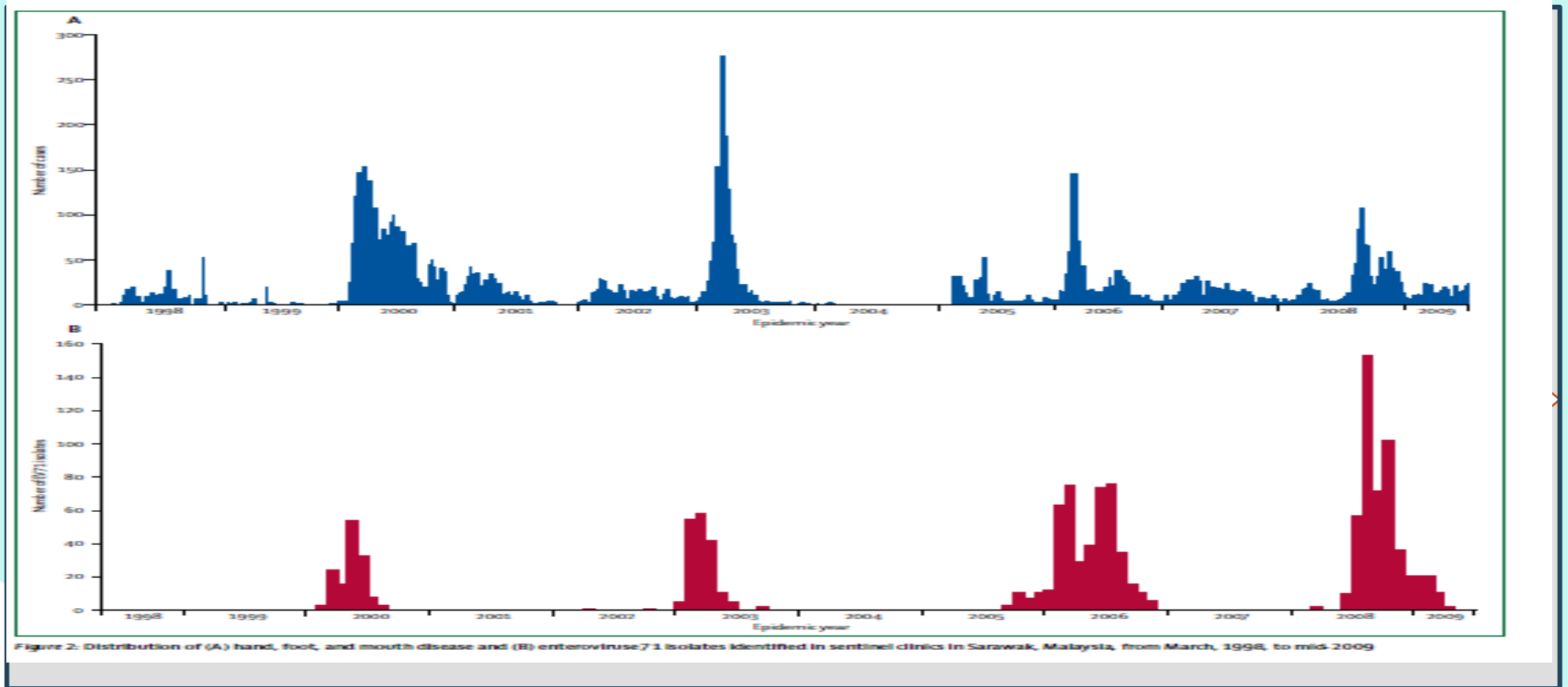
Late:

Infantile acropustulosis

Onychomadesis



EAAH Önemi



Maliyet

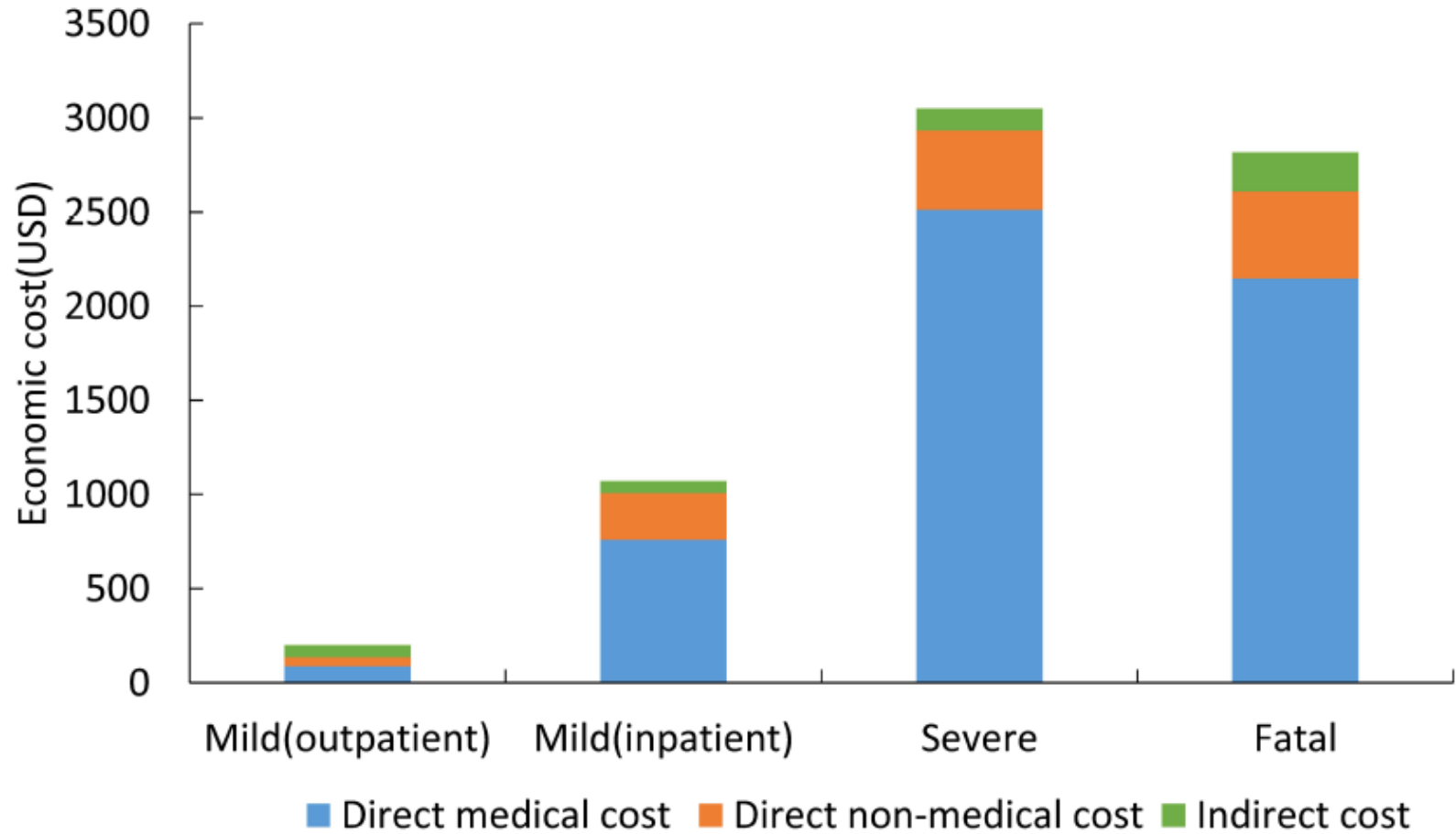
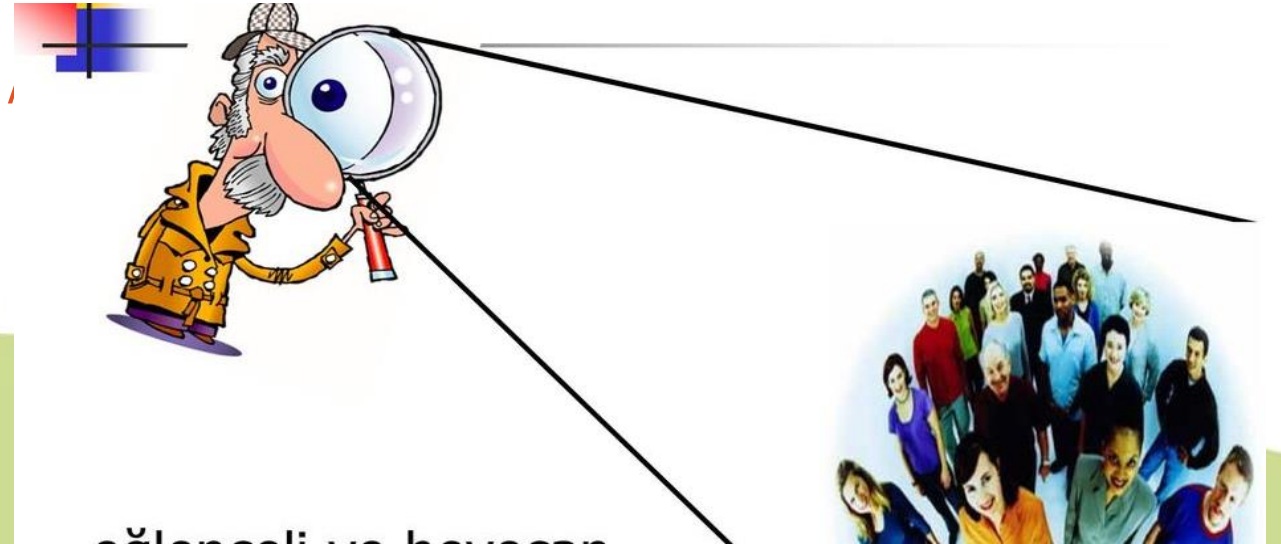
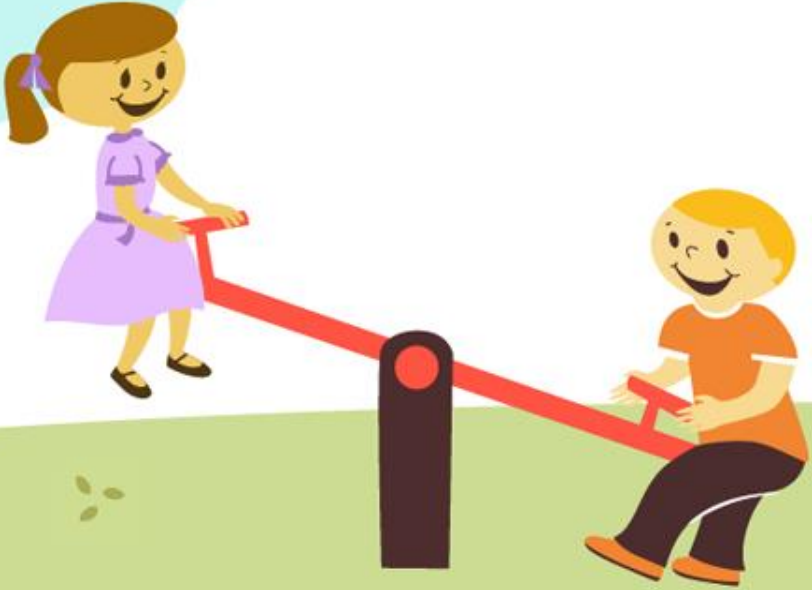


Fig 2. Self-reported economic costs per episode for HFMD patients in China.

Epidemiyoloji



Epidemiyoloji



2014 3 milyon olgu,
400 ölüm

Vaka insidansı > 10 her 10 000 kişi
için
Bu ülkelerde Dünya Sağlık Örgütü
zorunlu vaka bildirim prosedürü
uygulamaktadır

Tropikal iklim

Düşük hijyen

Kalabalık bölgeler

Khetsuriani N, Enterovirus surveillance-United States, 1970-2005. MMWR Surveill Summ 2006;55(8):1-20.



China (no updates)

Between 1 and 31 January 2018, a total of 34,800 cases of HFMD and three deaths were reported in China (Figure 1).

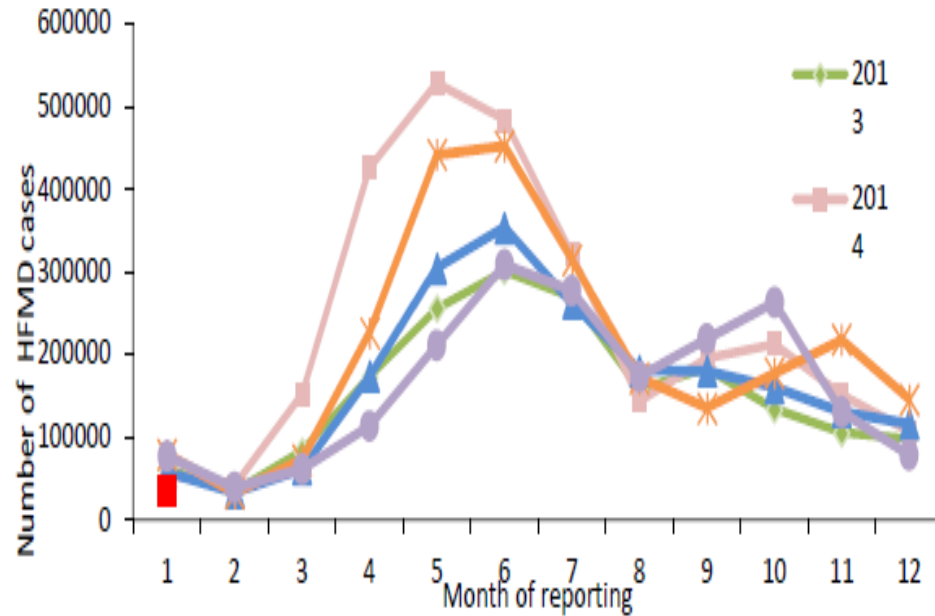


Figure 1. HFMD cases reported monthly 2013-2018
National Health and Family Planning Commission, China

2009, Çin, 1 155 525 olgu
1380 ciddi seyirli
353 olgu eks



Epidemiyoloji

Republic of Korea

In week 9 of 2018, there were 0.3 HFMD cases per 1,000 consultations at sentinel sites. This follows seasonal trends of the same period observed between 2013 and 2017 (Figure 3).

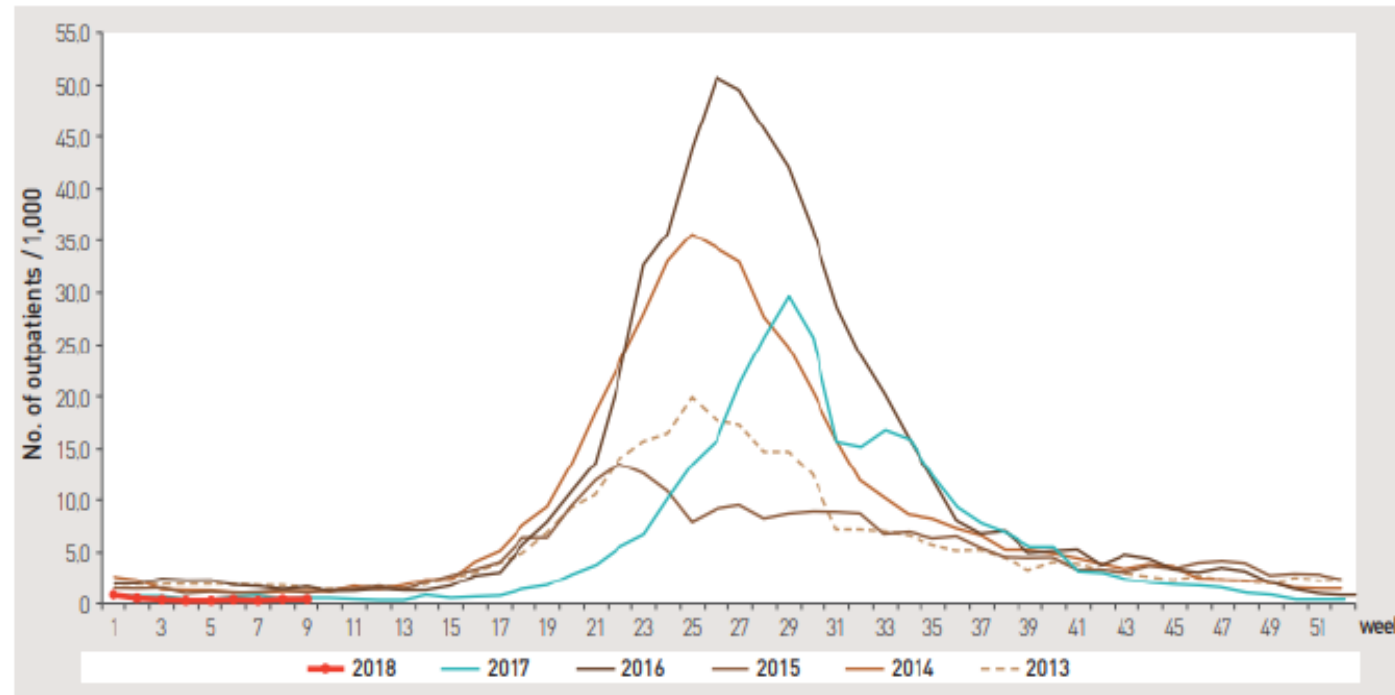


Figure 3. HFMD cases per 1,000 consultations reported weekly by sentinel sites from 2013-2018, Korea Centres for Disease Control and Prevention, Republic of Korea



Ülkemizde

ORİJİNAL ARAŞTIRMA ORIGINAL RESEARCH

DOI: 10.5336/healthsci.2018-59656

Erişkin El-Ayak-Ağız Hastalığı: 27 Hastalık Gözlemsel Bir Çalışma

Hand-Foot-Mouth Disease in Adults: An
Observational Study With 27 Patients

Emine MUTLU,^a
Fatma Aslı HAPA,^b
Berna AKSOY,^c
Belkız UYAR^d

ÖZET Amaç: El-ayak-ağız hastalığı(EAAH) genellikle çocuklarda görülen akut enfeksiyöz bir hastalık olup tipik olarak el, ayak ve oral kavitede makülopapüler veya veziküler erupsiyonlarla karakterizedir. Geçtiğimiz kış ve sonbahar aylarında bölgemizde kliniğimize başvuran erişkin EAAH tanılı hasta sayısında artış tespit ettik. EAAH'dan etkilenen erişkin popülasyonun artan insidansı nedeniyle bu popülasyonda hastalık seyrini ve morfolojik özelliklerini belirlemek istedik. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamıza Ekim 2014-Kasım 2015 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran 27 hasta dâhil edildi. Demografik ve-



Savaşlar, Göçler ve Sığınmacılar



Resmi rakamlara göre 2016 yılı sonunda, geçici koruma altına alınan Suriyelilerin sayısı 2.834.441 olmuştur.

Kayıt altında olmayanların bağışıklık durumları, kronik hastalıkları vb. sağlık öyküleri hiçbir şekilde bilinmemektedir ki, bu da başlı başına bir sağlık sorununu beraberinde getirmektedir.”

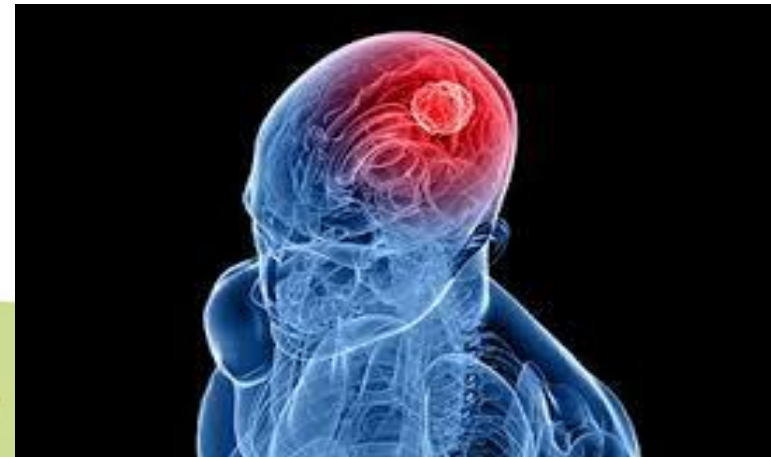
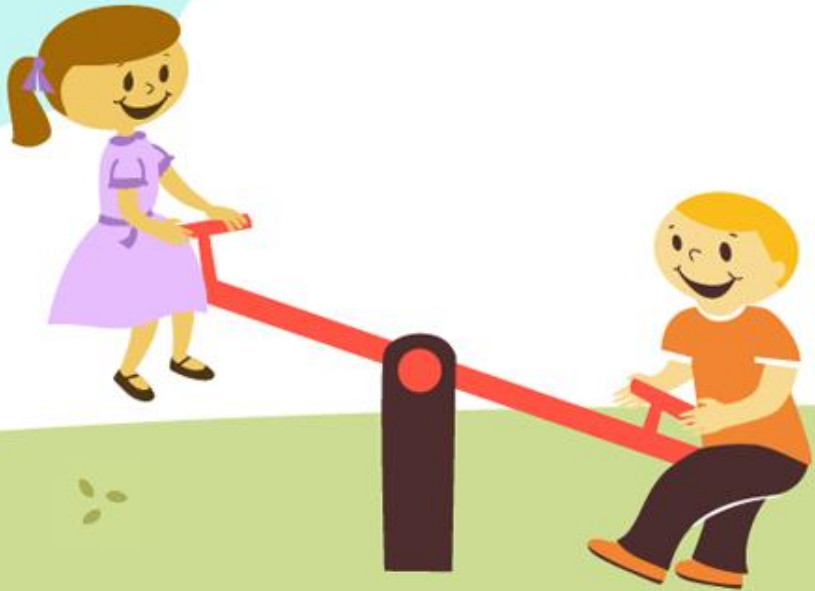


Ülkemizde

- Antalya ilinde Sağlık Bakanlığı 1 Temmuz 2017 tarihinden itibaren hastalık bildirimini takibe almış,
 - Vaka insidansını 10 000 de 1'in altında tespit etmiş
- Antalya ilinden seçilen 25 vakanın klinik örnekleri moleküler tanımlama için değerlendirildi
 - 18 hastada moleküler yöntemler ile virüs varlığı tespit edildi.
 - 16 hastada Coxsackievirus A6 ,
 - 2 hastada Echovirus 25 subtipleri tespit edildi.



Patogeneze



Bulaş Yolları

Solunum yolu



Feko-oral yol



Temas

Virüs enfekte kişilerin:

Nazofarengeal
sekresyonları,

Veziküler döküntü
içerisindeki sıvı

Dışkıda bulunur.

Virüs enfeksiyon sonrası ortalama 2-4
hafta kadar dışkıda atılmaya devam
eder Bu süre 12 haftaya kadar uzayabilir



Bulaş Yolları



Havuz sularının yutulması



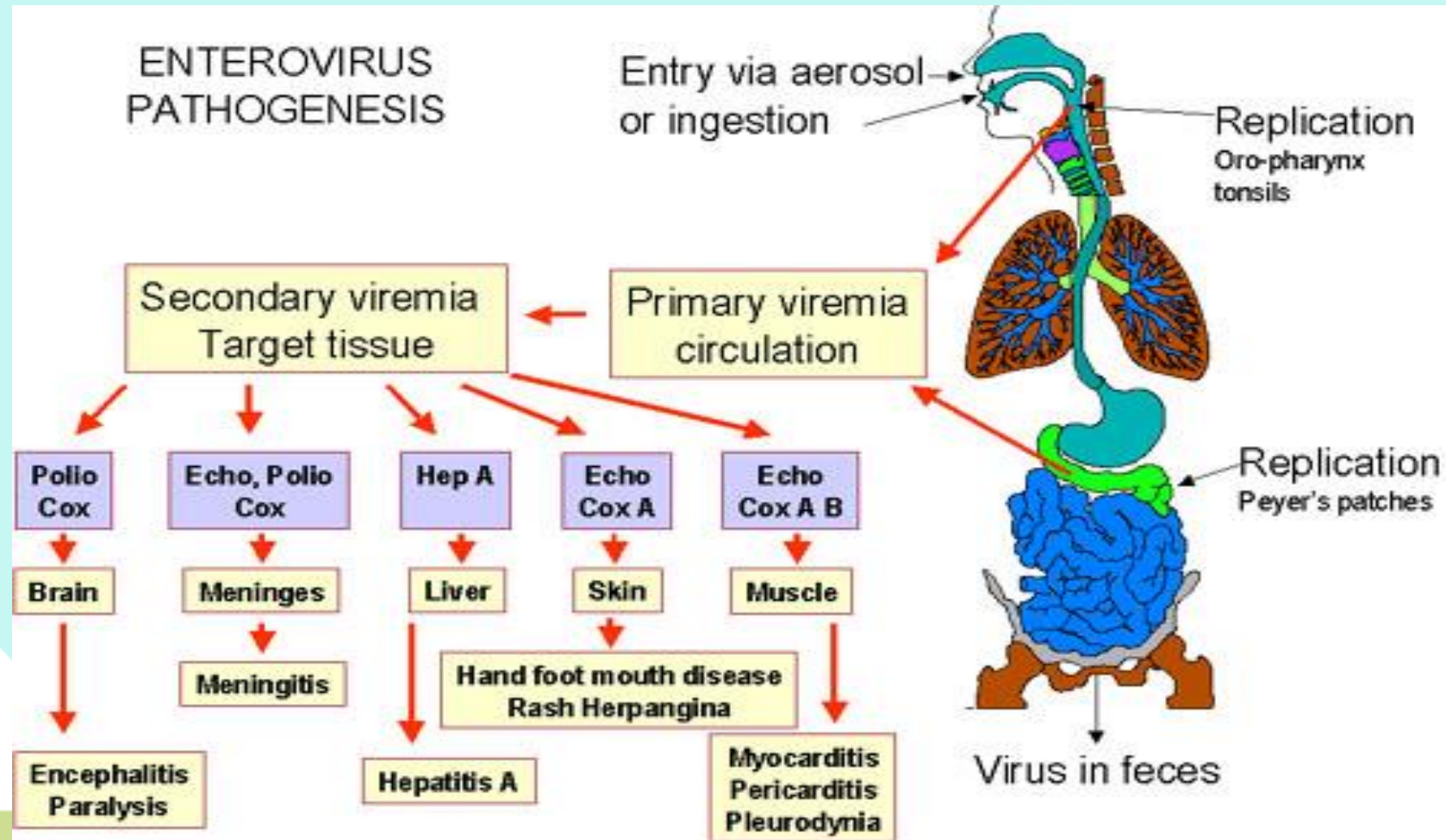
Oyuncaklar

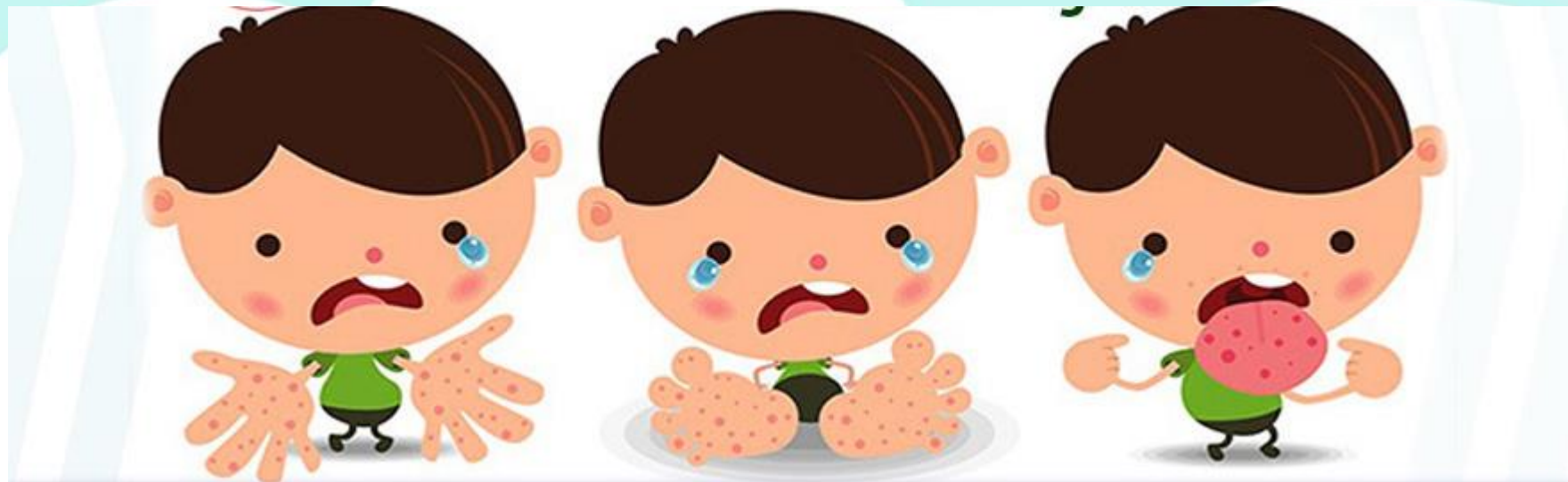


Havlu ve şezlonglar

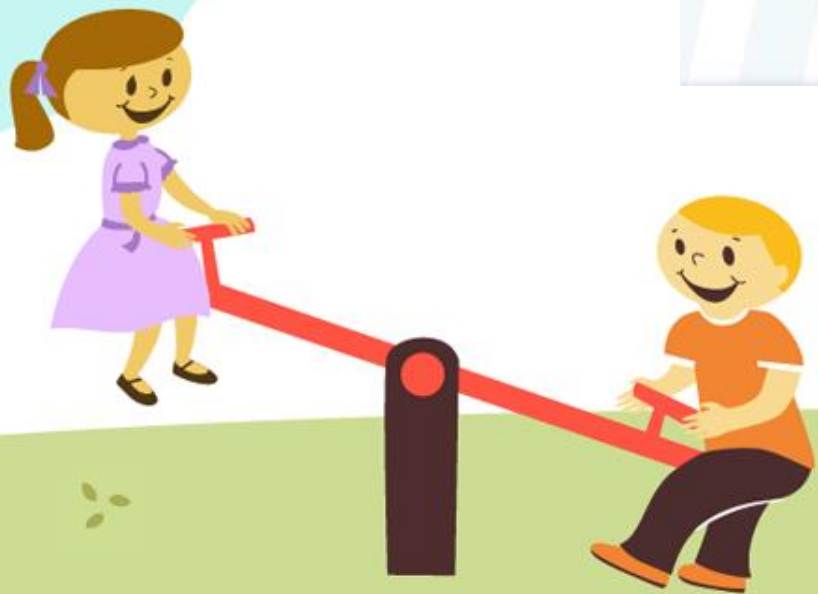


Patogeneze





Klinik



Klinik

Genel belirtiler

Ateş iştahsızlık

Boğaz ağrısı, halsizlik

Cilt lezyonları

Vezikül, Makülo-papül

Vezikülo-püstül

Tutulum yerleri

El, ayak parmaklarının ventral ve lateral bölgeleri,
avuç içi, ayak tabanı

Nadiren; diz, dirsek, gluteal bölge, gövde



Klinik



El-Ayak-Ağız Hastalığının Klinik ve Demografik Özellikleri

Zeynep Topkarcı, Bilgen Erdoğan, Zeynep Yazıcı

Olgu numarası	Cinsiyet	Yaş	Başvuru zamanı(ay)	Başvuru zamanı (mevsim)	El-ayak tutulumu	Oral mukoza tutulumu	Gluteal bölge tutulumu	Hafif ateş
1	Kız	7	Temmuz	Yaz	+	+	+	+
2	Kız	6	Temmuz	Yaz	+	+	+	+
3	Kız	1	Temmuz	Yaz	+	+	+	+
4	Kız	4	Ağustos	Yaz	+	+	-	+
5	Erkek	5	Ağustos	Yaz	+	+	+	+
6	Kız	4	Ağustos	Yaz	+	+	+	+
7	Erkek	4	Ağustos	Yaz	+	+	+	-
8	Erkek	3	Ağustos	Yaz	+	-	+	-
9	Kız	6	Eylül	Sonbahar	+	+	+	+
10	Erkek	12	Eylül	Sonbahar	+	+	-	-
11	Erkek	6	Ekim	Sonbahar	+	+	+	+
12	Erkek	6	Ekim	Sonbahar	+	+	+	+
13	Kız	6	Ekim	Sonbahar	+	+	+	+
14	Kız	3	Ekim	Sonbahar	+	+	+	+
15	Erkek	1	Ekim	Sonbahar	+	-	+	-
16	Kız	5	Kasım	Sonbahar	+	+	+	+
17	Erkek	5	Ocak	Kış	+	+	+	+
18	Kız	7	Mart	İlkbahar	+	+	-	+
19	Erkek	4	Nisan	İlkbahar	+	+	+	+
20	Erkek	11	Mayıs	İlkbahar	+	+	-	-
21	Kız	7	Mayıs	İlkbahar	+	+	+	+



Klinik

Tablo 1. Yaş gruplarına göre başvuru şikayeti, enanem ve yatış oranları

	Başvuru şikayeti								Enanem		Yatış	
	Ateş		Döküntü		Ateş+döküntü		Beslenememe					
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Grup 1 (≤ 2 yaş, n=61)	19	31	17	28	22	36	3	5	7	11.4	49	80.3
Grup 2 (2-6 yaş, n=56)	22	39.3	22	39.3	11	19.6	1	1.8	2	3.6	36	64.2
Grup 3 (> 6 yaş, n=10)	4	40.0	2	20.0	4	40.0	0	0	1	10.0	9	90.0



Eriřkinlerde Klinik

Türkiye Klinikleri J Health Sci

ORIJİNAL ARAşTIRMA ORIGINAL RESEARCH

DOI: 10.5336/healthsci.2018-59656

Erişkin El-Ayak-Ağız Hastalığı: 27 Hastalık Gözlemsel Bir Çalışma

Hand-Foot-Mouth Disease in Adults: An
Observational Study With 27 Patients

27 hastanın (19 erkek, 8 kadın)

Ortalama yaşları: $28 \pm 8,14$

En sık görülen prodromal semptom halsizlik

Makülopapüler deri döküntüsü en sık görülen klinik bulgu

Krut izlenen hastalarda iyileşme zamanı daha uzun ve istatistiksel olarak anlamlı

Ülser izlenen hastalarda ortalama yaş anlamlı derecede yüksek.

Hastaların %44'ünde (n:12) benzer döküntüsü olan çocuklarla temas öyküsü



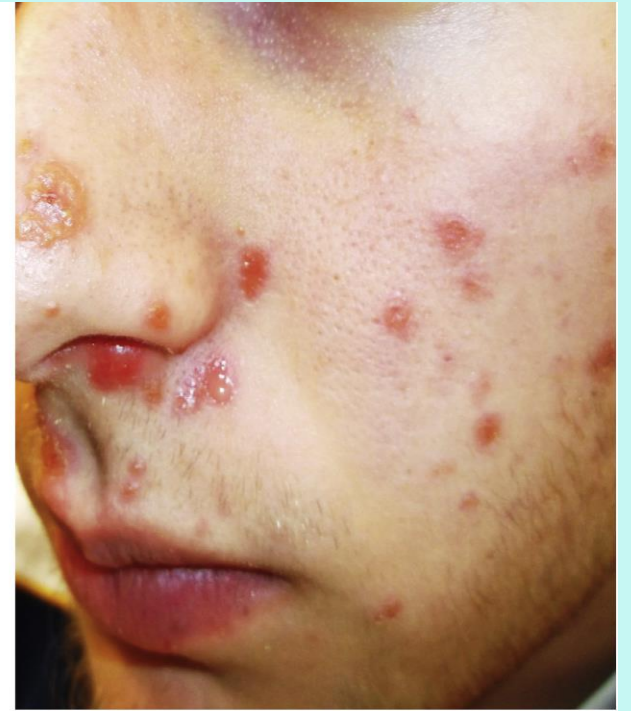
Eriřkinlerde Klinik

TABLO 1: Döküntü tipleri ve bölgelere göre dağılımları.

%	El (n:)	Ayak (n:)	Yüz (n:)	Oral(n:)	Saçlı deri (n:)	Gövde (n:)
Eritematöz makül-papül	67 (18)	63 (17)	52 (14)	30 (8)	4 (1)	22 (6)
Purpurik makül-papül	56 (15)	56 (15)	7 (2)	11 (3)	-	11 (3)
Vezikül	41 (11)	44 (12)	30 (8)	26 (7)	4 (1)	15 (4)
Püstül	7 (2)	11 (3)	15 (4)	4 (1)	4 (1)	7 (2)
Krut	-	4 (1)	37 (10)	-	4 (1)	7 (2)
Ülser	4 (1)	-	4 (1)	30 (8)	-	-



Klinik



Klinik



Ayırıcı Tanı



Eritema infeksiozum

- Yanaklarda eritematöz ödemli plaklar



Rozeola infantum

- Gövdede başlar boyuna ve yüze yayılır



Kızamık

- Koplik lekeleri
- Makülopapüler özellikte ve boyun bölgesinde



Ayırıcı Tanı



Herpenjina

- Ağız içi araka tarafta ağrılı çok sayıda ülser



Kavazaki hastalığı

- Kırmızı çilek dili, polimorf eritematöz döküntü
- El ve ayaklarda ödem

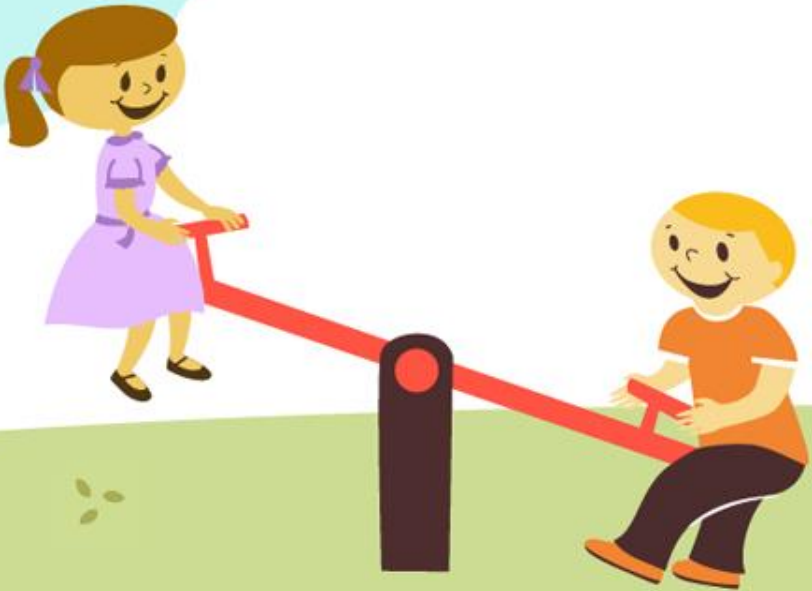


Su çiçeği

- Sentripedal dağılım
- Pistül



TEDAVİ



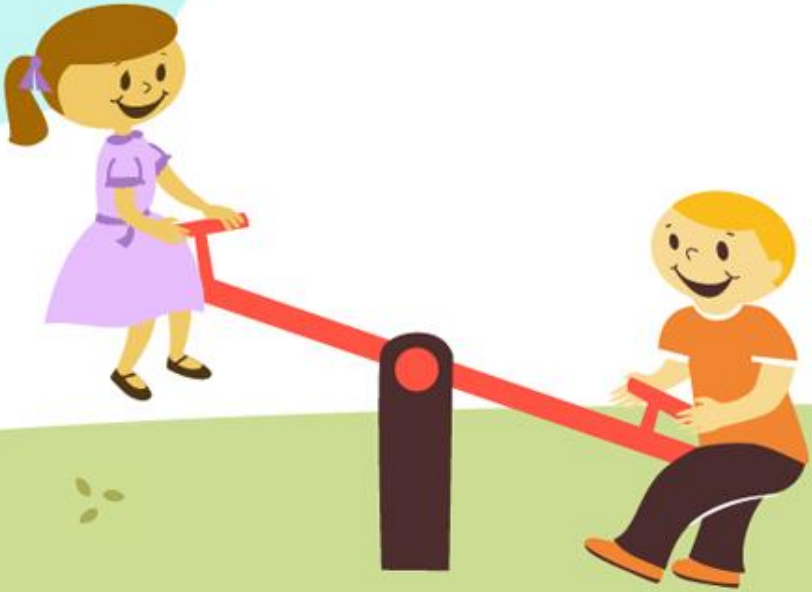
EAAH Tedavi

Spesifik tedavisi yok

Semptomatik tedavi
Lezyonlar skar oluřturmadan iyileřir



EV71 ve Ciddi Seyirli EAAH



EV71 ve Ciddi Seyirli EAAH

Nörolojik komplikasyonlar

Aseptik menenjit
Aseptik ensefalit

Beyin sapı ensefaliti
Akut flask paralizi

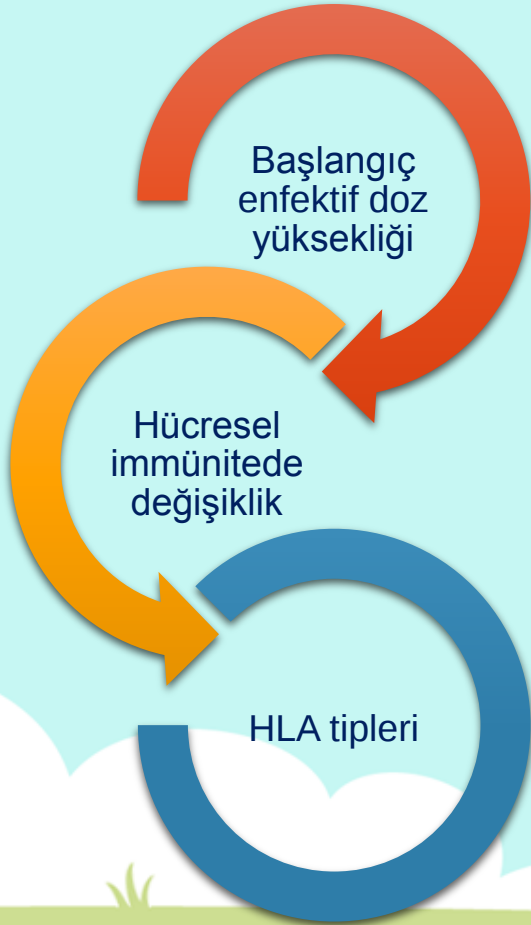
Kardiyopulmoner komplikasyonlar

Kardiyopulmoner yetmezlik
Pulmoner ödem

Myokardit
Pulmoner hemoraji



EV71 ve Nörovürilans



EV71 resöptörleri

P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1),

Human scavenger receptor class B, member 2 (SCARB2)

Sialic-acid-linked glycans

Hipotalamus,

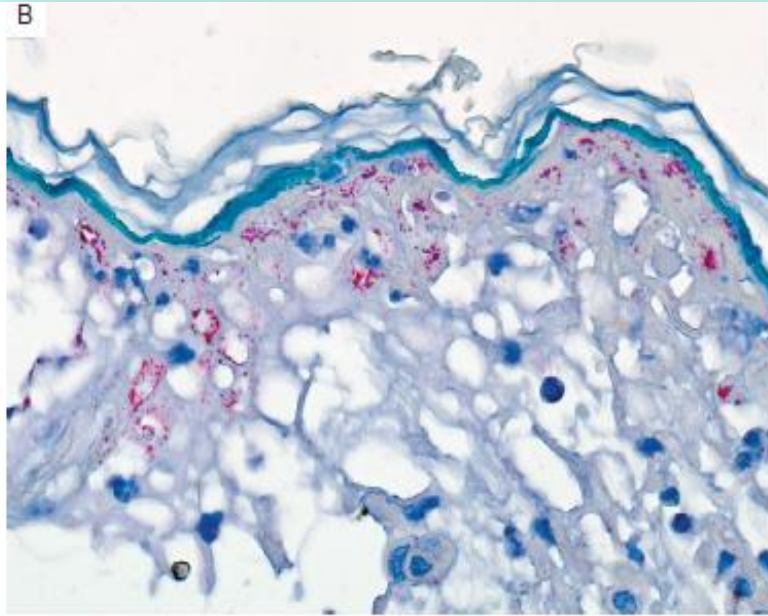
Beyin sapı,

Serebellar dental nükleus,

Spinal kort tutulur

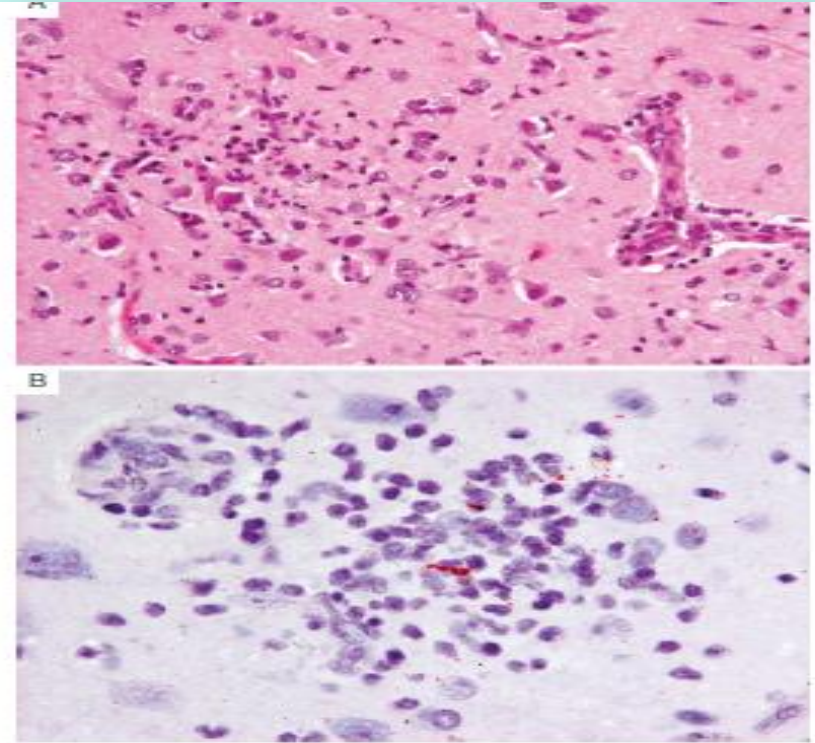


Patoloji



Understanding Disease

Figure 11. Hand, foot and mouth disease caused by CVA-6 in a 13 year-old child: (A) epidermal necrosis with vesicle formation (H&E); (B) enterovirus antigen localized to keratinocyte cytoplasm (red) by immunohistochemistry (alkaline fast red). Original magnifications = (A) $\times 25$; (B) $\times 100$

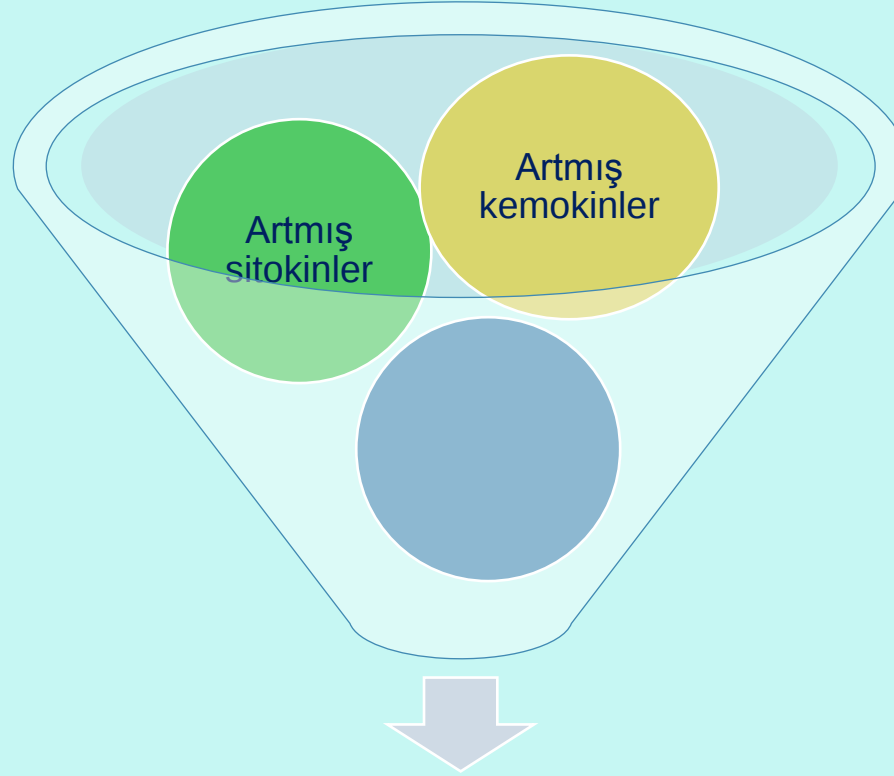


Understanding Disease

Figure 2. EV-A encephalitis in a 15 year old child: (A) brain biopsy showing encephalitis (H&E); (B) focal enterovirus antigen (red) localized to a glial nodule by immunohistochemistry (alkaline fast red): the patient was on rituximab for an autoimmune disorder, had a several month-long disease course and ultimately died. Original magnifications = (A) $\times 50$; (B) $\times 100$



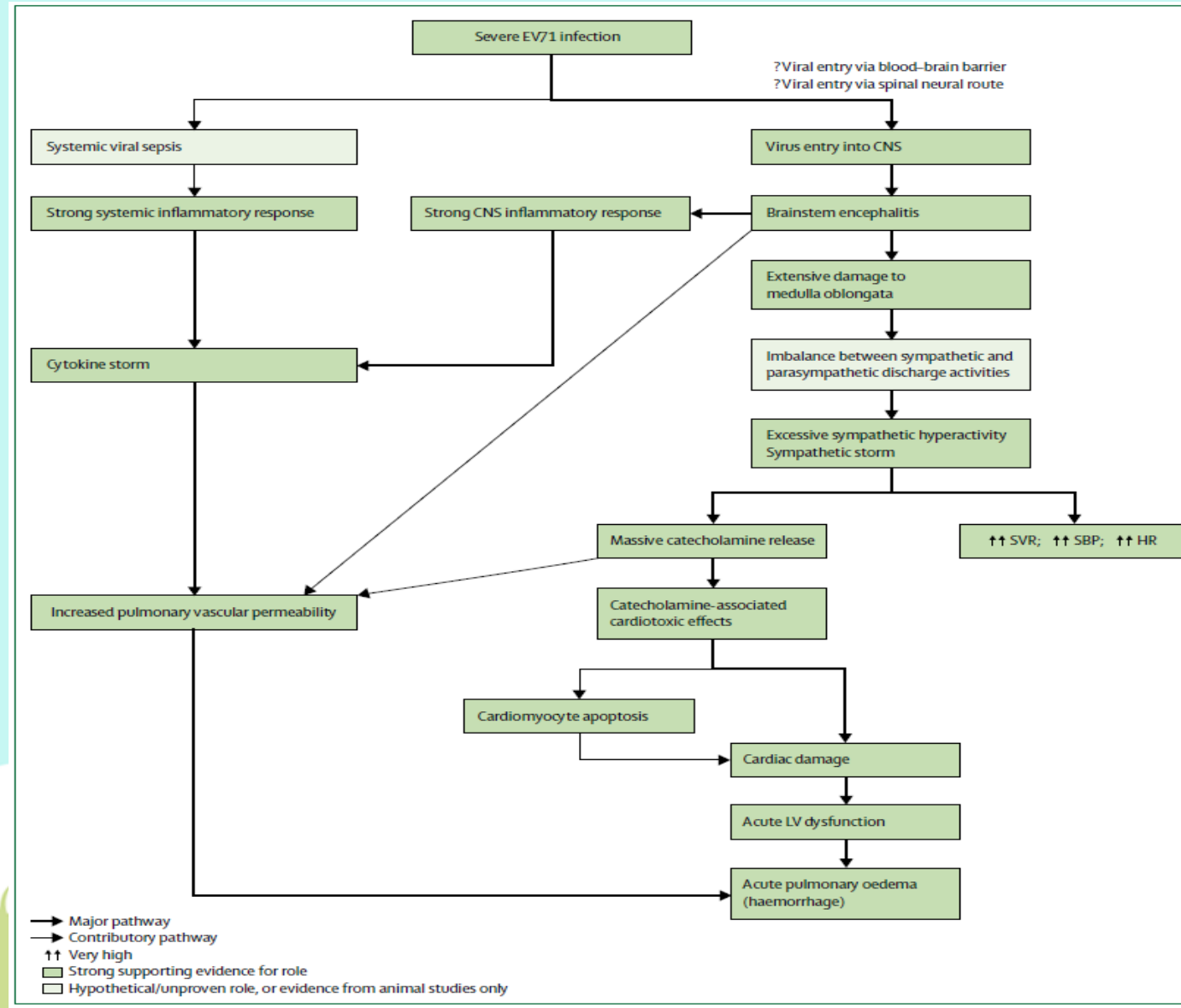
EV71 Kardiyopulmoner Komplikasyon



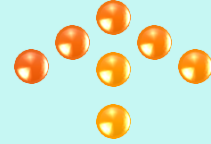
Pulmoner ödem



Ciddi Seyirli EAAH Patogenezi



Ciddi Seyirli EAAH Patogenezi



Pulmoner ödem ve
kardiyak yetmezlik
gelişmekte



Mortal seyreden
çocuklarda nörolojik
bulgulardan hemen sonra



Ciddi Seyirli EAAH Laboratuvar

Laboratuvar

- Lökositoz (nötrofil hakimiyeti)
- Hiperglisemi
- BOS laktat seviyesinde artış

Görüntüleme

- Pulmoner ödeme rağmen normal KTO
- EKO: sol ventrikül disfonksiyonu
- SSS tutulumunda beyin BT önerilmemekte
- Kranial MR:Dorsal pons, medulla ve serebellumda artmış sinyal değişiklikleri



Ciddi Seyir Ne Zaman Akla Gelmeli

38.5 C üstünde 3
günden uzun süren ateş

Letarji

Tekrarlayan kusma

Kas güçsüzlüğü

Myoklonik kasılmalar



Mortaliteyi Artıran Klinik ve Laboratuvar Deęerlendirme Hataları

EAAH tanısının atlanması



SSS tutulumunun belirti ve bulgularının fark edilmemesi



Otonomik sinir sistemi disregölasyon bulgularının atlanması

SSS ve kardiyapulmone yetmezlikli olguların yakın takip edilmemesi



Klinik veriler yerine laboratuvar verilerine güvenme



Kardiyak disfonksiyonda hızlı ve bolus iv mayii verilmesi



Tanı

Örnekler nerelerden alınmalıdır?

Vezikül içi sıvı
Dışkı
Rektal sürüntü

İlk tercih vezikül içinden
En az 2 vezikülden
Vezikül yok ise
Dışkı yada rektal sürüntü

BOS'dan izole edilme
olasılığı %5



Ooi MH, et al. *Journal of Clinical Microbiology*, 2007, Jun, 45(6):1858–1866.



Tanı

Virüs izolasyonu

RD (human rhabdomyosarcoma cells) ve Vero (African green monkey kidney) hücreleri kullanılır

Indirect immunofluorescence assay (IFA)

Hızlı, güvenilir ve basit bir yöntem ancak pahalı

Real-time RT-PCR

Güvenilir ve hızlı
Ancak yeni primer ve problemlerin geliştirilmesi gerekmektedir



Tedavi



IVIG

Beyin sapı ensefalitinde immümodölatör etkisinden ötürü kullanılmaktadır



Randomize kontrollü çalışma yok

Pahalı

Çocuklarda volüm yüklenmesi



Tedavi



Milrinon
Anti enflamatuar etkisinden ötürü
kullanılmakta



Randomize kontrollü çalışma yok



Aşı

Table 2 Research and development progresses regarding EV-A71 and CV-A16 vaccines

EV vaccine	Vaccine type	Vaccine strain	Subgenotype	Cell substrate	R&D status	Organization (country/region)
EV-A71 monovalent vaccine	Inactivated	FY-23	C4	KMB17	Production and registration approval	CAMS (China) ¹⁴
	Inactivated	H07	C4	Vero	Production and registration approval	Sinovac (China) ¹⁵
	Inactivated	FY7VP5	C4	Vero	Phase 3 clinical trial completed	Beijing Vigoo (China) ⁵¹
	Inactivated	E59	B4	Vero	Phase 1 clinical trial completed	NHRI (Taiwan) ⁵²
	Inactivated	–	B3	Vero	Phase 1 clinical trial completed	Irwiragen (Singapore) ⁵³
	Inactivated	E59	B4	Vero	Pre-clinical	Adimmune Corporation (Taiwan) ⁵⁴
	Attenuated live virus	BrCr	A	Vero	Pre-clinical	NIID (Japan) ⁵⁵
	VLP	neu	C2	Sf9	Pre-clinical	National Taiwan University (Taiwan) ⁵⁶
	VLP	G082	C4	Sf9	Pre-clinical	IPS-CAS (China) ⁵⁷
CV-A16 monovalent vaccine	Inactivated	SZ05	B1b	Vero	Pre-clinical	IPS-CAS (China) ⁵⁸
	Inactivated	CC024	B	Vero	Pre-clinical	First Hospital of Jilin University (China) ⁵⁹
	Peptide	SZ05	B1b	Synthetic	Pre-clinical	IPS-CAS (China) ⁶⁰
	VLP	GD09/119	B	Saccharomyces cerevisiae	Pre-clinical	Beijing Institute of Microbiology and Epidemiology (China) ⁶¹
EV-A71/CV-A16 bivalent vaccine	Inactivated	FY573 & G08	C4 & B	Vero	Pre-clinical	IPS-CAS (China) ¹⁶
	VLP	FY & 09-7	C4 & B1	Sf9	Pre-clinical	IB-CAS (China) ⁶²
	VLP	SB12736-SAR-03 & SB3512/SAR/00	–	Sf9	Pre-clinical	The University of Queensland (Australia) ⁶³
	VLP	G082 & SZ05	C4 & B1b	Sf9	Pre-clinical	HuaLan (China) ¹⁷
	VLP	G082 & SZ05	C4 & B1b	Sf9	Pre-clinical	HuaLan (China) ¹⁷

32 000 infant üzerinde yapılan çalışma

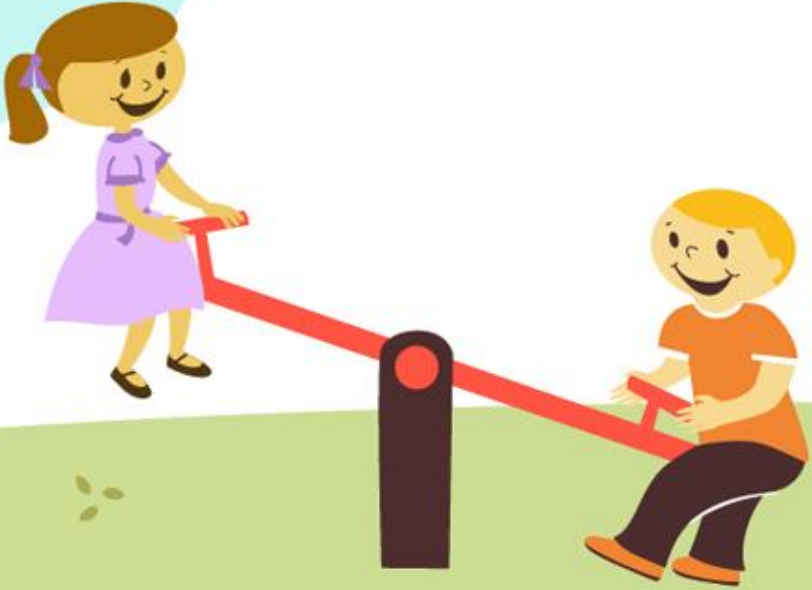
EAAH karşı koruma >%90

EV71 ilişkili diğer hastalıklar için koruyuculuk >%80

Çin'de 2015 Ekim itibari ile aşı uygulanmakta



Korunma ve Kontrol Önlemleri



Korunma ve Kontrol

- Bulaşıcı olduğundan el-ayak-ağız hastalığına yakalanan kişilerden uzak durun
- Özellikle 1 hafta boyunca kreş – anaokulu ve benzeri kalabalık ortamlardan çocukları uzak tutun.
- Çocukların ortak oyuncaklarla oynadıkları alanların düzenli şekilde dezenfekte edilmesine özen gösterin
- Çocukların ellerini düzgün şekilde yıkadıklarından emin olun
- Bebeklerin bezini değiştirdikten sonra ellerinizi yıkayın
- Tabak, bardak, çatal, kaşık, havlu gibi kişisel eşyaların ortak kullanımından kaçının.
- Hastalarla öpüşme ve sarılma gibi yakın temasta bulunmayın





**'Sizler, hepiniz geleceğin
bir gülü ve ikbal ışığısınız.
Memleketi asıl ışığa boğacak
olan sizlersiniz...'**

M. Atatürk

ATATÜRK'ün Çocukluk RESMİ

