

## Yeni bir viral tehdit: Enterovirüs D68

### A new viral threat: Enterovirus D68

Mustafa ALTINDIŞ<sup>1</sup>, Tuba DAL<sup>2</sup>

#### ÖZET

Enterovirüs D68 (EV-D68) genellikle solunum yolu enfeksiyonlarından sorumlu olan zarfsız, tek zincirli, pozitif polariteli bir RNA virüsüdür. Picornaviridae ailesi içinde sınıflandırılır. Solunum yollarında diğer enterovirüslerin reseptörü olan  $\alpha$ 2-3 siyalik asit yerine  $\alpha$ 2-6 siyalik aside bağlanır. Özellikle çocuklarda üst solunum yolu ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının yanı sıra sinir sistemi enfeksiyonlarından da sorumlu olabilir. Polio benzeri felçlerle ilişkilidir. Virüs enfekte kişilerin tükürük, balgam, mukus gibi salgılarıyla bulaşır. Altta yatan solunum hastalığı ve astımı olan bebek ve çocuklarda, immunsupresif hastalarda ciddi komplikasyonlar ile ilişkilidir. Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da 2014 yılında geniş çaplı bir salgın gerçekleşmiştir. Ardından Avrupa, Tayland, Çin, Yeni Zelanda ve bazı Afrika ülkelerinde salgınlara yol açmıştır. EV-D68, 33°C'de üreyebilmesi ve aside toleransının düşük olması nedeniyle atipik bir EV olarak kabul edilir. Bu nedenle EV-D68 enfeksiyonlarının mevsimsel dağılımı sonbaharın başlangıcı ve kış aylarıdır. Virüs, hücre kültürlerinde üretilebilir ancak tanıda genellikle moleküler yöntemlerden yararlanır. Tanı için, solunum yolu örnekleri, bazen de beyin omurilik sıvısı ve kan örnekleri kullanılır. Enterovirüs D68 virüsüne yönelik henüz özel bir aşı ve ilaç bulunmamaktadır. Hafif ve orta dereceli vakalar için destekleyici tedavi yeterli olabilmektedir. Ağır vakalar ise hastaneye yatış ve yoğun bakım gerektirir. Korunma için, enfekte hastaların yediklerini, içtiklerini paylaşmaktan, bu hastaları öpmek ve sarılmaktan kaçınılması ve el

#### ABSTRACT

Enterovirus D68 (EV-D68) is a non-enveloped single-stranded RNA virus with positive polarity that usually leads to respiratory tract infections. It is classified in the Picornaviridae family. It binds to  $\alpha$ 2-6 sialic acid instead of  $\alpha$ 2-3 sialic acid which is an EV receptor in respiratory tract. It may be responsible for the central nervous system infections especially in children, as well as the upper respiratory tract, and lower respiratory tract infections. It is associated with polio-like paralysis. The virus is transmitted by secretions of infected people such as saliva, sputum, and mucus. It is associated with serious complications in infants and children with the underlying respiratory disease and asthma, and immunosuppressive patients. In United States and Canada, in 2014, a large-scale outbreak occurred. Then, it led to outbreak in Europe, Thailand, China, New Zealand and in some African countries. EV-D68, due to reproduce at 33 °C and the low tolerance to the acid is considered an atypical EV. Therefore, seasonal distribution of EV-D68 infection is beginning of the autumn and winter months. The virus can be isolated in cell culture, but the diagnosis is often based on molecular methods. For diagnosis, respiratory samples, and sometimes cerebrospinal fluid and blood samples can be used. Currently, there is no specific vaccine and drug for EV-D68. Supportive treatment may be sufficient for mild and moderate cases. Severe cases require hospitalization and intensive care. For protection, it is recommended to avoid to share foods or drinks with infected patients and avoid to kiss them

<sup>1</sup>Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sakarya

<sup>2</sup>Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara



İletişim / Corresponding Author : Tuba DAL

Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Tel : +90 506 357 24 38

E-posta / E-mail : tuba\_dal@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 24.01.2016

Kabul Tarihi / Accepted : 13.05.2016

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2016.94546

Altındış M, Dal T. Yeni bir viral tehdit: Enterovirüs D68.

Turk Hij Den Biyol Derg, 2016; 73(3): 293-302

hijyenine dikkat edilmesi önerilmektedir.

Bu derlemede, literatür eşliğinde, EV-D68 enfeksiyonlarının güncel epidemiyolojik, patojenik, klinik ve tanısal özelliklerinin özetlenmesi amaçlandı. Türkiye'de virüsün neden olduğu enfeksiyonlara yönelik yeterince veri bulunmamaktadır. Sunduğumuz derleme, ülkemizde EV-D68 ile ilgili çalışmalara ışık tutacak, olası bir salgın durumunda EV-D68 enfeksiyonunun erken tanısında ve yönetiminde yarar sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Enterovirüs D68 (EV-D68), solunum yolu enfeksiyonu, salgın

and to pay attention to hand hygiene.

The aim of this review was to summarise the current epidemiological, pathogenic, clinical, diagnostic features of EV-D68 infections. There was no available data for infections caused by this virus in Turkey. This review will lead the studies on EV-D68 and it will provide benefits for early diagnosis and management of infections in a possible outbreak.

**Key Words:** Enterovirus D68 (EV-D68), respiratory tract infection, outbreak

## GİRİŞ

Enterovirüs D68 (EV-D68) ilk kez Kaliforniya'da 1962 yılında Schieble ve ark. tarafından toplum kaynaklı pnömoni ve bronşiyolit tanısıyla hastaneye yatırılan çocuklarda tanımlandı. Enterovirüs D türü, Enterovirus (EV) cinsi, Picornaviridae ailesi içinde sınıflandırılmasına rağmen diğer enterovirüslerin aksine solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur (1,2). Zarfsız, tek iplikli RNA virüsü olan enterovirüsün kapsit proteinleri VP1, VP2, VP3 ve VP4 olarak isimlendirilir. Kapsit proteinlerinden VP1 nükleotidinin sekans analizi sonucunda EV-D68 suşları lineage 1, 2, 3 veya clade A, B, C olmak üzere üç genetik gruba ayrılır (3).

Enterovirüs D68 rhinovirüsler ile benzer biyolojik özelliklere sahiptir. Tıpkı rinovirüsler gibi aside duyarlı olup diğer EV'lere göre daha düşük ısılarda üreyebilir (4) ve ayrıca RV87 için spesifik olan bir monotipik antiserum ile nötralize edilebilir (5). Solunum yollarında diğer enterovirüslerin reseptörü olan  $\alpha$ 2-3 siyalik yerine  $\alpha$ 2-6 siyalik aside bağlanır (6).

Virüs enfekte kişilerin tükürük, balgam, mukus gibi salgılarıyla bulaşır. Virüsün ilk saptanmasının ardından, en büyük ve geniş alana yayılan solunum yolu enfeksiyonu salgını Ağustos 2014'de Amerika Birleşik Devletleri'nden bildirildi. Bu salgını, birçok ülkeden EV-D68 salgınları takip etti (1-19). Son

yıllarda ise EV-D68'e bağlı olarak gelişen ciddi solunum yolu enfeksiyonları ve nörolojik komplikasyonlar karşımıza çıkmaktadır (20-28). Bu derlemede EV-D68 enfeksiyonlarının epidemiyolojik, patojenik ve klinik özellikleri yönünden irdelenmesi amaçlandı.

### EV-D68 enfeksiyonlarının epidemiyolojisi

EV-D68 enfeksiyonlarının mevsimsel dağılımı sonbaharın başlangıcı ve kış aylarıdır (1-3). Hızlı yayılan bir enfeksiyon etkeni olan EV-D68'in neden olduğu sporadik salgınlar ilk olarak Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Hollanda, Filipinler ve Japonya'dan bildirildi (29). Son beş yıl içinde yapılan çalışmalar virüsün dünyada halen dolaştığını ortaya koymaktadır. Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'da 2014 yılında geniş çaplı bir salgın gerçekleşti ve virüsün ciddi klinik sonuçlara yol açtığı gözlemlendi (1,23,27). Ardından Avrupa, Tayland, Çin, Yeni Zelanda ve bazı Afrika ülkelerinde salgınlar görüldü (3,8,22). Meijer ve arkadaşlarının Hollanda'da yaptığı çalışmalarda 1994 ve 2010 yılları arasında 13310 solunum örneğinin 71'inde (%0,5) EV-D68 saptandı (30). Aynı araştırmacılar tarafından Hollanda'da 2014 yılında da EV-D68 suşlarının varlığı bildirildi (10).

Enterovirüs D68, genellikle solunum yolları ile

İlgili problemlerle kendisini göstermektedir. Bebek, çocuk ve gençler en yüksek risk grubunu oluşturur. Kansas Şehri'nde 2014 yılındaki salgında bir hastanede yoğun bakım ünitesinde yatmakta olan 6 hafta-16 yaş aralığındaki bebek ve çocuklardan elde edilen 22 örneğin 19'unda EV-D68 saptandı (9,31). Aynı salgın döneminde Şikago'da ise 20 ay - 15 yaş bebek ve çocuklardan elde edilen 14 solunum örneğinin 11'inde Enterovirüs D68 tespit edildi. Bu 11 hastanın sekizinde astım veya hırıltılı nefes alma hikayesi olduğu bildirildi (9,31). Çalışmalar, bağışıklık sistemi zayıf olan kişilerde ve astımlılarda EV-D68'in ciddi komplikasyonlara neden olduğu yönündedir (31,32).

Geçtiğimiz yıl Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (the European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) tarafından yapılan bir çalışma ile Avrupa'da EV-D68 epidemiyolojisi araştırıldı. Solunum örneklerinde VP1 gen bölgesinin sekansı ve filogenetik analizi yapıldı. Toplamda 17 Avrupa ülkesinden, 42 merkez; 51 laboratuvar çalışmaya katıldı ve 17 248 solunum örneği değerlendirildi. Örneklerin 389 (%2,26)'u EV-D68 pozitif. Her bir ülkede pozitif örneklerin oranı %0 ve %25 arasında değişmekteydi. EV-D68'e bağlı solunum yolu geçiren hastaların büyük çoğunluğunu hırıltılı solunumu olan çocuklar ve immun baskılanmış genç erişkinler oluşturuyordu. Avrupadaki virüsler genetik olarak Kuzey Amerika epidemisine neden olan virüslere benzerlik gösteriyordu (%83) ve clade B olarak sınıflandırılıyordu. Vakaların çoğunda ciddi bir hastalık gözlenmedi. Ancak üç akut flask paralizi vakası, bir ölüm gözlemlendi. Sınırlı sayıda vaka ise yoğun bakım ünitesinde yatış gerektirdi. (32). Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi (Centre for Disease Prevention and Control, CDC) tarafından Enterovirüs D68'in dünyada yayılmaya başlayan bir virüs olduğu, halkın ve hekimlerin bu virüs hakkında bilgilendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (32). Diğer taraftan EV-D68 çalışmalarının çoğunda pediatrik yaş grubu hedef alındığından, virüsün diğer yaş gruplarındaki dağılımı henüz tam olarak bilinmemektedir.

### Virüsün biyolojik özellikleri

Zarfsız bir virüs olan enterovirüsün (EV) genomu yaklaşık olarak 7500 nükleotid uzunluğunda tek iplikli bir RNA'dır. Bir polipeptini kodlayan untranslated regions (UTRs) ile sonlanan bir single open reading frame (ORF) bölgesi içerir. 5' UTR korunmuş dahili ribozom giriş bölgesi (internal ribosome entry site, IRES) içerir (1). Virüsün kapsit proteinleri VP1, VP2, VP3 ve VP4 olarak isimlendirilir. VP1 geni enteroviral serotipler arasındaki farklılıkları belirlemek için kullanılır. Önceleri enterovirüs taksonomisi poliovirüs, coxsackie virüs A and B ve EV şeklinde sınıflandırılıyordu (28,33). Ancak en son taksonomide, moleküler ve biyolojik özelliklerine göre insan EV türleri dört grup olarak sınıflandırıldı (enteroviruses A, B, C, and D) ve her tür, serotiplere ayrıldı (1,5). EV D izolatları arasında, EV-D68, EV-D70, EV-D94 ve EV-D111'in insanları enfekte ettiği bilinmektedir. EV-D68, 33 °C'de üreyebilmesi ve aside toleransının düşük olması nedeniyle RV'lere benzer ve atipik bir EV olarak kabul edilir (1). Dünyada şu anda dolaşımda olan en az üç farklı clade vardır (A, B, C) (8). Yapısal ve yapısal olmayan amino asit dizilimindeki farklılıklara göre subgruplara ayrılır. Dünyada en yaygın alt grup Clade B'dir. Yapılan çalışmalar 2014 Amerika salgınındaki Clade B olan virüsler ile Hollanda, İtalya ve Uzak Doğu'daki kökenler arasında %95 oranında benzerlik olduğunu bildirildi (34). 5'UTR nin 'spacer' bölgesindeki delesyonların virülansı etkilediği ve translasyonel aktiviteyi genişlettiği savunulmakta ve bu delesyonlar virüsün dünya çapındaki salgınlarından sorumlu tutulmaktadır (35).

### Patogenez

Fekal oral yolla bulaşan diğer enterovirüslerden farklı olarak, EV-D68 inhalasyon ve aerolize partiküllerle bulaşır. İnfekte materyallerin yüzeyinden hava yolu ile geçiş de mümkündür (1).

Burun ısısı, akciğerlerin ısısından daha düşük olup

$\alpha$ -2-6 sialic acid reseptörlerinin ifadesi üst solunum yollarında yüksektir. Bu nedenle virüs ilk olarak üst solunum yolu mukozasının epitel hücrelerine tutunur (1). Ancak birçok epidemiyolojik veri ile virüsün alt solunum yolu enfeksiyonlarından da sorumlu olduğu gösterildi. Bu da virüsün patogenezinde alternatif mekanizmaların da olabileceğini akla getirmektedir. Bu bağlamda EV-D68'in alt solunum yolu epitelinde yüksek düzeyde ifade edilen bir medyatör olan bozulmayı hızlandırıcı faktör (decay-accelerating factor, DAF) yardımı ile pnömonilere neden olduğu ifade edilmektedir(35).

### Enterovirüs D68 enfeksiyonunun klinik belirtileri ve hastalığın seyri

Hastaların %55,9'u kadın, %44,1'i erkek olup EV-D68, genellikle grip benzeri belirtiler ile birlikte görülen ortadan ciddiye üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur (30). Ani başlayan hastalık, ateş, rinore, hapşırma, kırgınlık, öksürük ve boğaz ağrısı gibi solunum semptomları ile karakterizedir (8,15). Ağır vakalarda ise hırıltılı nefes alıp verme ve nefes darlığına yol açabilir (3,7). Ayrıca bazı olgularda meningoensefalite, sinir disfonksiyonlarına, akut flask paralizlere neden olabilmektedir. Uluslararası kodlama sisteminde (ICD, International Classification of Diseases) EV-D68'e özel bir ICD kodu bulunmamaktadır. Enterovirüsler ICD-9'da 008.67 kodu, ICD-10'da B97.19 kodu ile belirtilmiştir (36). EV-D68 enfeksiyonlarının tanısı için, kabul edilmiş spesifik klinik kriterler olmadığından bu enfeksiyonların tanısı güçtür. Bununla birlikte ani başlangıçlı ateş, rinore, hapşırma, kırgınlık, öksürük, boğaz ağrısı, hırıltılı solunum gibi solunum semptomları ve bu semptomları takip eden akut nörolojik semptomların görüldüğü sporadik olgularda ve aynı tabloların görüldüğü salgınlarda ayırıcı tanıda EV-D68 akla gelmelidir.

Pnömoni ve astım alevlenmesi EV-D68 enfeksiyonlarının neden olduğu ana komplikasyonlardandır. Özellikle astımı veya solunum problemi olan olgular hastaneye yatış gerektirir. EV-D68 olgularının hastanede yatış süresi ortalama 17 gün olarak bildirilmektedir. Poelman ve arkadaşlarının

2014'de 1896 örnek ile yaptığı çalışmada örneklerin 18'inde EV-D68 pozitif olarak saptandı. Onbir hasta 18 yaşından küçüktü ve solunum hastalığı gelişen beş çocuk, entübasyon ve mekanik ventilasyon gereksinimi ile yoğun bakıma yatırıldı (32). Kansas Şehri ve Şikago'da geçtiğimiz yıl ortaya çıkan salgında da EV-D68'in özellikle hastanede yatan hastalarda ciddi pnömonilere neden olduğu görüldü (9,31). Danimarka'da 130 solunum örneği ile yapılan epidemiyolojik çalışmada, altta yatan hastalığı olanlarda (>3 hafta), sağlıklı bireylere (4-14 gün) oranla hastalık süresinin uzadığı gözlemlendi (18).

Hastalığın seyrini etkileyen faktörlerden biri insan rinovirüs (human rhinovirüs, HRV) enfeksiyonlarıdır. HRV'nin EV-D68 ile çapraz reaksiyon vererek tanıda zorluklara neden olduğu (16) ayrıca HRV enfeksiyonu varlığının EV-D68 enfeksiyonunun seyrini olumsuz yönde etkilediği bildirildi (37,38). Launes ve arkadaşlarının bir çalışmasında da İspanya'da 96 hastanın solunum örneklerinde %57,3 oranında HRV/EV birlikteliği saptandı. Bu çalışmada örneklerin %9'unda ise sadece EV pozitifliği bulundu (14). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2014 yılı Haziran ve Aralık ayları arasında hastaneye başvuran toplum kaynaklı pnömoni olguları arasından 97 (55.1%)'sinin NFA'sında EV veya RV pozitifliği bildirildi. Bunların dördü (2.3%) EV-D68 pozitif (20). EV-D68 pozitif hastalardan üçünde orta veya ciddi solunum hastalığı mevcutken, 14 yaşında bir kız çocuğunda ensefalopati, laktik asidoz ve inme benzeri epizodlar mevcuttu. Hasta *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonu nedeniyle kaybedildi (20). Çalışmalar ışığında HRV ve EV-D68 birlikteliğinin hastalığın prognozunu etkilediği, ciddi sonuçlara yol açtığı sonucuna varıldı.

EV-D68, primer olarak solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili görülse de bu virüsün hastalık spektrumu henüz tam olarak açık değildir. Felçlere ve ölümlere neden olmasından dolayı bu virüs her geçen gün önem kazanmaktadır. EV-D68, beş yaşında meningoensefalit ve pnömoniden ölen bir erkek çocuğun BOS'unda saptandı. Kolorado'da EV-D68'e bağlı solunum yolu enfeksiyonu ile birlikte akut flask paralizi ve sinir disfonksiyonu olguları bildirildi. Bu çocukların

hepsinde nörolojik hastalıktan önce ateş ile seyreden solunum semptomları mevcuttu (39). Avrupa'dan da dört yaşında bir erkek çocukta meningeal sendrom ve pnömoni gözlemlendi. Hastanın gaita, nazofarengeal aspirat ve bronkoalveolar lavaj örneklerinde EV-D68 izole edildi (27). Benzer iki vaka da Norveç'ten bildirildi (29). EV-D68 virüsünün nörolojik sistem tutulumlarının nedeni henüz tam olarak açığa çıkarılmadı. Ancak bir genom dizileme çalışmasında, virüs genomunun bazı bölgelerinde değişiklikler olduğundan ve buna bağlı olarak virüsün hastalar üzerindeki etkisinin ve seyrinin değiştiğinden bahsedilmektedir (12). Ülkemizde EV-D68 sıklığı henüz bilinmemektedir. Ozkaya E ve ark.'nın yaptığı bir çalışma ile 2001 ve 2004 yılları arasında aseptik menenjit ön tanısı olan olgulardan alınan 249 örnek incelendi ve 85 vakaya ait 95 örnekte enterovirus izole edildi. En sık izole edilen tip Echovirus type 30 (n: 24) ve Coxsackie virus type B (n: 19) olarak bulundu, ayrıca çeşitli örneklerde Echovirus type 25,18,14,13,11,9,6,5,4 ve Coxsackievirus type A9 varlığı saptandı. Bu çalışma farklı enterovirus tiplerinin ülkemizde bulunabilme olasılığını akla getirmektedir (40).

### Laboratuvar tanısı

EV-D68, solunum yolu ve nörolojik enfeksiyon ile başvuran sporadik vakalarda ve aynı tabloların gözlemlendiği salgınlarda, özellikle de sonbaharın başlangıcı ve kış aylarında ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Enteroviruslerin hücre kültürlerinden izolasyonu mümkün olup virüs insan rabdomiyosarkom hücrelerinde üretilebilir. Hücre kültür yöntemleri tanıda altın standart olarak kabul edilir. Ancak EV-D68 enfeksiyonlarının tanısında moleküler yöntemler sıklıkla tercih edilen yöntemlerdir (5). Virüsün tanısı için nazofarengeal aspirat, burun sürüntüsü veya bronkoalveolar lavaj örneği, kan ve beyin omurilik sıvısı kullanılır. İdeal olarak örnekler alındıktan sonra en kısa sürede laboratuvara ulaştırılmalıdır. Örnekler alındıktan sonra +4 °C'de korumak şartıyla 96 saate kadar laboratuvara ulaştırılabilir. Nükleik asit testleri, kültür veya seroloji testleri için

örneklerin teste alınması bu sürelerden daha uzun sürecektir, örnekler -70 °C'ye kaldırılmalı; kuru buzda laboratuvara ulaştırılmalıdır. Tekrarlayan dondurma-çözme işlemlerinden kaçınılmalıdır (5,41).

Jeong ve ark.'nın 154 hasta ile yaptığı bir çalışmada 107 hasta EV-D68 yönünden pozitif bulundu. Bu hastaların %68'i balgam örnekleri ile pozitif saptanırken %53'ü nazofaringal sürüntü örneği ile pozitiflik bulundu. Çalışmada balgam örneklerinin nazofaringal sürüntü örneklerine göre %16,9 daha fazla pozitif sonuç verdiği ortaya kondu (40). Salgın söz konusu olduğunda tanıda önerilen, moleküler yöntemlerin kullanımı ve EV-D68 ile birlikte HRV'lerin de araştırılmasıdır. Tanıda kullanılan nükleik asit amplifikasyon testlerinin analitik duyarlılıkları ve özellikleri tabloda gösterildi (Tablo 1) (42). Yapılan çalışmalarda laboratuvarında geliştirilmiş testlerin ve ticari nükleik asit amplifikasyon testlerinin analitik duyarlılığı prototipik ticari olarak ulaşılabilen bir EV-D68 suşu kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle moleküler testlerin performansının, dolaşan suşlardaki genetik çeşitliliğe bağlı olarak değişebileceği bildirilmektedir. Ancak prototipik bir suş olan Farmon suşu ve salgınlar sırasında hastalardan izole edilen bir EV-D68 suşunun 5'NTR ve VP1 hedef bölgelerinin sekanslarının büyük ölçüde benzer olduğu gözlemlendi (42). Bu nedenle moleküler yöntemlerin, EV-D68 enfeksiyonlarının tanısında kullanışlı yöntemler olduğu vurgulanmaktadır. Salgın durumlarında örnekler yeterli uzman ve ekipmanın bulunduğu referans laboratuvarlara gönderilmelidir. Ülkemizde Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Bulaşıcı Hastalıklar Kontrol Programları Başkan Yardımcılığı bünyesindeki Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları bu amaç için hizmet vermektedir (43).

### Tedavi

Enterovirus D68 enfeksiyonlarının tedavisi için özel bir ilaç yoktur. Hafif ve orta dereceli vakalar için destekleyici tedavi yeterli olabilmektedir. Semptomatik tedavide ateş düşürücü ve ağrı kesicilerden yararlanılır. Hastalara dinlenme ve bol su içilmesi önerilir (3-5). Ancak altta yatan solunum

Tablo 1. EV-D68 tanısında kullanılan nükleik asit amplifikasyon testleri ve özellikleri (40)

Testin Adı	Yöntem	Reagent	Hedef	Cihaz	Kopya / mL	Log10 Kopya / mL
LDT- ON1	Real-time RT-PCR	QuantiTect RT-PCR kit (Qiagen, Inc.)	VP1	Corbett Rotorgene 6000 (Qiagen, Inc.)	306	2,49
LDT- ON2	Real-time RT-PCR	QuantiTect RT-PCR kit	5' NTR	Corbett Rotorgene 6000	306	2,49
LDT-MB1	Conventional two-step seminested RT-PCR	SuperScript Vilo (cDNA), Platinum Taq Polymerase (Life Technologies)	VP1	GeneAMP PCR system 9700 (Life Technologies)	479	2,68
LDT- MB2	Real-time RT-PCR	AgPath-ID One-Step RT-PCR kit (Ambion)	5' NTR	ABI 7500 Fast (Life Technologies)	562	2,78
LDT-BC2	Real-time RT-PCR	TaqMan Fast Virus 1-Step master mix kit (Life Technologies)	VP1	ABI 7500 Fast (Life Technologies)	562	2,78
LDT- NS	Conventional RT-PCR	One-Step RT-PCR kit (Qiagen, Inc.)	5' NTR	Dual Engine (Bio-Rad Laboratories)	562	2,78
LDT- SK1	Real-time RT-PCR	QuantiTect Probe RT-PCR kit (Qiagen, Inc.)	5' NTR	ABI 7500 Fast	562	2,78
LDT- ON3	Real-time RT-PCR	Superscript III Platinum One-Step qRT-PCR w/ROX (Life Technologies)	5' NTR	ABI 7900 HT Fast (Life Technologies)	1175	3,07
LDT-AB	Real-time RT-PCR	TaqMan Fast Virus 1-Step master mix kit	5' NTR	ABI 7500 Fast	5495	3,45
LDT- SK2	Real-time RT-PCR	QuantiTect Probe RT-PCR kit	5' NTR	ABI 7500 Fast	3162	3,50
<b>Ticari Testler</b>						
RVP v2 (QC)	Conventional RT-PCR	xTag RVP fast v2 (Luminex Corp.)	-	ABI GeneAmp 9700 PCR System (Life Technologies) and LiquiChip 200 Workstation (Qiagen, Inc.)	1202	3,08
RVP v2 (ON1)	Conventional RT-PCR	xTag RVP fast v2	-	MagPix (Luminex Corp.)	1202	3,08
RVP classic (AB)	Conventional RT-PCR	RVP classic (Luminex Corp.)	-	Applied Biosystems 2720 (Life Technologies)	2692	3,43

LDT: Laboratory Developed Test (Laboratuvarda geliştirilmiş testler)

hastalığı olanlar ve ciddi vakalar için yoğun bakım, mekanik ventilasyon ihtiyacı doğar. ABD Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi tarafından bir çok antiviral ajanın virüs üzerine inhibitör etkisi olduğu bildirildi (1). Ayrıca, çeşitli araştırmalar ile KR-22865, rupintrivir, V-7404 ve DAS181'in etkili ilaçlar olduğu tespit edildi (44,45).

### Korunma

Enterovirüs D68 için henüz bir aşı bulunmamaktadır. Enfekte hastalar, yediklerini, içtiklerini paylaşmaktan; öpmek ve sarılmaktan kaçınılmalıdır. El hijyenine önem verilmeli, özellikle çocuklar 20 saniye boyunca ellerini yıkaması ve yüzüne dokunmaması yönünde eğitilmelidir. Kapı kolu ve oyuncak gibi birçok kişinin dokunduğu yüzeyler belirli aralıklarla dezenfekte edilmelidir (1-3).

### SONUÇ

Enterovirüs D68, her yaşta insanı enfekte edebilen bir virüs olmakla birlikte özellikle çocuk yaş grubunda solunum yolu enfeksiyonlarına nadiren de nörolojik tutulumu neden olur. Altta yatan solunum hastalığı olanlarda, astımlılarda hastalık ciddi seyreder. Son yıllarda Avrupa ülkelerinde salgınlara neden olan bu virüsün Türkiye'de de etkili olduğu düşünülmektedir. Moleküler yöntemlerin tanıda önemli rolü vardır. Etkin bir tedavisi ve aşısı yoktur. En iyi korunma yöntemi el yıkama olmakla birlikte, enfekte kişilerden temastan kaçınmak bir diğer korunma yöntemidir. Salgınların oluşmasını engellemek ve salgınları kontrol etmek için ise kişisel önlemlerin artırılması ve sağlık çalışanlarının bildirim yapmaları gerekmektedir. Ülkemizde ve dünyada, virüsün neden olduğu hastalıkların patogenezi, seyrini, spektrumunu araştıran geniş çaplı klinik ve deneysel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### KAYNAKLAR

1. Oermann CM, Schuster JE, Connors GP, Newland JG, Selvarangan R, Jackson MA. Enterovirus D68: A focused review and clinical highlights from the 2014 United States outbreak. *Ann Am Thorac Soc*, 2015;12(5):775-81.
2. Schieble JH, Fox VL, Lennette EH. A probable new human picornavirus associated with respiratory disease. *Am J Epidemiol*, 1967;85(2):297-310.
3. Imamura T, Oshitani H. Global reemergence of enterovirus D68 as an important pathogen for acute respiratory infections. *Rev Med Virol*, 2015;25(2):102-14.
4. Oberste MS, Maher K, Schnurr D, Flemister MR, Lovchik JC, Peters H, Sessions W, Kirk C, Chatterjee N, Fuller S, Hanauer JM, Pallansch MA. Enterovirus 68 is associated with respiratory illness and shares biological features with both the enteroviruses and the rhinoviruses. *J Gen Virol*, 2004;85(9):2577-84.
5. Principi N, Esposito S. Enterovirus D-68: An emerging cause of infection. *Expert Rev. Respir Med*, 2015;9(6):711-9.
6. Imamura T, Okamoto M, Nakakita S, Suzuki A, Saito M, Tamaki R, Lupisan S, Roy CN, Hiramatsu H, Sugawara KE, Mizuta K, Matsuzaki Y, Suzuki Y, Oshitani H. Antigenic and receptor binding properties of enterovirus 68. *J Virol*, 2014;88(5):2374-84.
7. Oberste MS, Maher K, Kilpatrick DR, Pallansch MA. Molecular evolution of the human enteroviruses: Correlation of serotype with VP1 sequence and application to picornavirus classification. *J Virol* 1999;73(3):1941-8.
8. Piralla A, Girello A, Grignani M, Gozalo-Margüello M, Marchi A, Marseglia G, Baldanti F. Phylogenetic Characterization of Enterovirus 68 Strains in Patients With Respiratory Syndromes in Italy. *Journal of Medical Virology*, 2014;86(9):1590-3.

9. Midgley CM, Jackson MA, Selvarangan R, Turabelidze G, Obringer E, Johnson D, Giles BL, Patel A, Echols F, Oberste MS, Nix WA, Watson JT, Gerber SI. Severe respiratory illness associated with enterovirus D68-Missouri and Illinois, 2014. *Morb Mortal Wkly Rep*, 2014;63(36):798-9.
10. Meijer A, Benschop KS, Donker GA, van der Avoort HG. Continued seasonal circulation of enterovirus D68 in The Netherlands, 2011-2014. *Eur Surveill*, 2014;19(42):1-6.
11. Lupisan SP, Oshitani H. Molecular epidemiology of enterovirus D68 from 2013 to 2014 in Philippines. *J Clin Microbiol*, 2015;53(3):1015-8.
12. Wylie K, Wylie TN, Overdahl A, Buller RS, Herter BN, Magrini V, Wilson RK, Storch GA. Genome sequence of enterovirus D68 from St Louis, Missouri, USA. *Emerg Infect Dis*, 2015;21(1):184-6.
13. Vongpunaward S, Prachayagprecha S, Chnsaenroj J, Haagmans BL, Smits SL, Poovorawan Y. Genome sequence of enterovirus D68 and clinical disease, Thailand *Emerg Infect Dis*, 2015;21(2):384.
14. Zhang T, Ren L, Luo M, Li A, Gong C, Chen M, Xiali Y, Wu J, Deng Y, Huang F. Enterovirus D68-associated severe pneumonia, China 2014. *Emerg Infect Dis*, 2015;21(5):916-18.
15. Reiche J, Böttcher S, Diedrich S, Buchholz U, Buda S, Haas W, Schweiger B, Wolff T. Low-level circulation of enterovirus D68-associated acute respiratory infections, Germany, 2014. *Emerg Infect Dis*, 2015;21(5):837-41.
16. Torres J, Farfan MJ, Izquierdo G, Piemonte P, Henriquez J, O'Rayan ML. Enterovirus D68 infection, Chile, spring 2014. *Emerg Infect Dis*, 2015;21(4):728-9.
17. Poelmann R., Schölvinck EH, Borger R, Niesters HGM., van Leer-Buter C. The emergence of enterovirus D68 in a Dutch University Medical Centre and the necessity for routinely screening for respiratory viruses. *J Med Virol*, 2015;62(1):1-5.
18. Midgley SE, Christiansen CB, Poulsen MW, Hansen CH, Fischer TK. Emergence of enterovirus D68 in Denmark, June 2014 to February 2015. *Eur Surveill*, 2015;20(17):1-6.
19. Gimferrer L, Campins M, Codina MG, Esperalba J, Martín Mdel C, Fuentes F, Pumarola T, Anton A. First enterovirus D68 (EV-D68) cases detected in hospitalized patients in a tertiary care university hospital in Spain, October 2014. *Enferm Infect Microbiol Clin*, 2015;33(9):585-9.
20. ZEsposito S, Zampiero A, Ruggiero L, Madini B, Niesters H, Principi N. Enterovirus D68-associated community-acquired pneumonia in children living in Milan, Italy. *J Clin Virol*, 2015;68(1):94-6.
21. Drews SJ, Simmonds K, Usman HR, Yee K, Fathima S, Tipples G, Tellier R, Pabbaraju K, Wong S, Talbot J. Characterization of enterovirus activity, including that of enterovirus D68, in pediatric patients in Alberta, Canada in 2014. *J Clin Microbiol*, 2015;53(3):1042-5.
22. Carney S, Brown D, Siqueira MM, Dias JP, da Silva EE. Enterovirus D68 detected in children with severe acute respiratory illness in Brazil. *Emerg. Microbes Infect*, 2015;4(10):e66.
23. Messacar K, Abzug MJ, Dominguez SR. 2014 outbreak of enterovirus D68 in North America. *J Med Virol*, 2015;21(10). doi: 10.1002/jmv.24410.
24. Midgley CM., Watson JT, Nix WA, Curns AT, Rogers SL, Brown BA, Conover C, Dominguez SR, Feikin DR., Gray S, et al. Severe respiratory illness associated with a nationwide outbreak of enterovirus D68 in the USA (2014): a descriptive epidemiological investigation. *Lancet Respir Med*, 2015;3(11):879-87.
25. Greninger A, Naccarcho SN, Messacar K, Clayton A, Yu G, Somasekar S, Federman S, Stryke D, Anderson C, Yagi S, et al. A novel outbreak enterovirus D68 strain associated with acute flaccid myelitis cases in the USA (2012-14): A retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2015;15(6):1-12.



26. Pfeiffer HC, Bragstad K, Skram MK, Dahl H, Knudsen PK, Chawla MS, Holberg-Petersen M., Vainio K, Dudman SG, Kran AM, et al. Two cases of acute severe flaccid myelitis associated with enterovirus D68 infection in children, Norway, autumn 2014. *Eur Surveill*, 2015;20(10):1-5.
27. Lang M, Mirand A, Savy N, Henquell C, Maridet S, Perignon R, Labbé A, Peigue-Lafeuille H. Acute flaccid paralysis following enterovirus D68 associated pneumonia, France, 2014. *Eur Surveill*, 2014;6(19):1-5.
28. Calvo C, Cuevas MT, Pozo F, García-García ML, Molinero M, Calderón A, Gonzalez-Esguevillas M, Pérez-Sautu U, Casas I. Respiratory Infections by Enterovirus D68 in Outpatients and Inpatients Spanish Children. *Pediatr Infect Dis J*, 2016;35(1):45-9.
29. Bragstad K, Jakobsen K, Rojahn AE, Skram MK, Vainio K, Holberg-Petersen M., Hungnes O, Dudman SG, Kran AM. High frequency of enterovirus D68 in children hospitalized with respiratory illness in Norway, autumn 2014. *Influenza Other Respir Viruses*, 2015;9(2):59-63.
30. Meijer A, van der Sanden S, Snijders BE, Jaramillo-Gutierrez G, Bont L, van der Ent CK, Overduin P, Jenny SL, Jusic E, van der Avoort HG, et al. Emergence and epidemic occurrence of enterovirus 68 respiratory infections in the Netherlands in 2010. *Virology*, 2012;423(1):1952-8.
31. Shaw J, Welch TR, Milstone AM. The Role of Syndromic Surveillance in Directing the Public Health Response to the Enterovirus D68 Epidemic. *JAMA Pediatr*, 2014;168(11):981-2.
32. Poelman R, Schuffenecker I, Van Leer-Buter C, Josset L, Niesters HG, Lina B; ESCV-ECDC EV-D68 study group. European surveillance for enterovirus D68 during the emerging North-American outbreak in 2014. *J Clin. Virol*, 2015;71:1-9.
33. [http://viralzone.expasy.org/all\\_by\\_species/97.html](http://viralzone.expasy.org/all_by_species/97.html) (24.1.2016).
34. Tokarz R, Firth C, Madhi SA, Howie SR, Wu W, Sall AA, Haq S, Briese T, Lipkin WI. Worldwide emergence of multiple clades of enterovirus 68. *J Gen Virol*, 2012; 93(Pt 9):1952-8.
35. Blomqvist S, Savolainen C, Råman L, Roivainen M, Hovi T. Human rhinovirus 87 and enterovirus 68 represent a unique serotype with rhinovirus and enterovirus features. *J Clin Microbiol*, 2002; 40(11):4218-23.
36. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/B97.1> (19.04.2016)
37. Mc Allister SC, Schleiss MR, Arbefeville S, Steiner ME, Hanson RS, Pollock C, Ferrieri P. Epidemic 2014 enterovirus D68 cross-reacts with human rhinovirus on a respiratory molecular diagnostic platform. *PLoS one*, 2015;10(3): e0118529.
38. Launes C, Armero G, Anton A, Hernandez L, Gimferrer L, Cisneros C, Jordan I, Muñoz-Almagro C. Molecular epidemiology of severe respiratory disease by human rhinoviruses and enteroviruses at a tertiary paediatric hospital in Barcelona, Spain. *Clin Microbiol Infect*, 2015;21(8):799:5-7.
39. Massacra K, Schreiner TL, Maloney JA, Wallace A, Ludke J, Oberste MS, Nix WA, Robinson CC, Gladé MP, Abzug MJ, et al. A cluster of acute flaccid paralysis and cranial nerve dysfunction temporally associated with an outbreak of enterovirus D68 in children in Colorado, USA. *Lancet*, 2015;385(9978):1662-71.
40. Ozkaya E, Uysal G, Atak T, Alkan M. Serotype distribution of enteroviruses isolated from paediatric cases prediagnosed as aseptic meningitis between 2001-2004 period. *Mikrobiyol Bul*, 2005;39(1):43-51.

41. Jeong, J. H., Kim, K. H., Jeong, S. H., Park, J. W., Lee, S. M., & Seo, Y. H. (2014). Comparison of sputum and nasopharyngeal swabs for detection of respiratory viruses. *J Med Virol*, 2014;86(12):2122-7.
42. Hachette TF, Drews SJ, Grudski E, Booth T, Martineau C, Dust K. Detection of Enterovirus D68 in Canadian Laboratories. *J Clin Microbiol* 2015, 53(5):1748-51.
43. <http://www.thsk.gov.tr/kurumsal/organizasyon-yapisi.html> (10.05.2016)
44. Rhoden E, Zhang M, Nix WA, Oberste MS. In vitro efficacy of antiviral compounds against enterovirus D68. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015;59(12):7779-81.
45. Sun L, Meijer A, Froeyen M, Zhang L, Thibaut HJ, Baggen J, George S, Vernachio J, van Kuppeveld FJ, Leyssen P, et al. Antiviral activity of broad-spectrum and enterovirus-specific inhibitors against clinical isolates of enterovirus D68. *Antimicrob Agents Chemother*, 2015;59(12):7782-5.