

# Demographic and Clinical Findings in Children with Enteroviral Infection Outbreak

## Enteroviral Enfeksiyon Salgını Olan Çocuklarda Demografik ve Klinik Bulgular

Eda Karadağ Öncel<sup>1</sup>, Iraz Nar<sup>2</sup>, Yasemin Özsürekçi<sup>1</sup>, Gülay Korukluoğlu<sup>3</sup>, Ali Bülent Cengiz<sup>1</sup>, Mehmet Ceyhan<sup>1</sup>, Ateş Kara<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Viroloji Referans Laboratuvarı, Ankara, Türkiye

### Abstract

**Objective:** Enteroviral infections is a group of common childhood infection particularly in children under 5 years. Patients generally present with hand-foot-mouth disease or herpangina which are benign and self-limiting. Bu rarely enteroviruses cause life-threatening diseases like viral meningitis, encephalitis and myocarditis. This study aimed to review epidemiological and clinical data for cases with enteroviral infections diagnosed in our hospital, in order to help develop and implement precautionary measures applicable for future epidemics.

**Material and Methods:** In this study; demographic and clinical data for patients with enteroviral infection were investigated between April and November 2012. Enteroviral infections were diagnosed by typical symptoms and clinical findings for enteroviruses.

**Results:** A total of 39 patients were diagnosed with enteroviral infection in the study. Most patients (79%) were under 5 years old, with a median age at onset of 3.9 years (10 months-16 year 6 months) and 59% were male. Disease peaked in July and August and decreased in the Autumn months. The most common symptoms on presentation were rash (77%), rash with fever (18%) and fever (5%). Gastrointestinal tract symptoms such as nausea, vomiting, diarrhea and constipation were reported in 18% of patients. Neurological symptoms were not seen frequently in our patients, only one of them (2.5%) had a headache. One patient (2.5%) was hospitalized due to severe mucositis, resistant fever and feeding problems.

**Conclusion:** In contrast to Asian countries, enteroviruses caused benign and self-limited disease in our country. All clinical findings were mild and reversible in our patients. (*J Pediatr Inf 2013; 7: 97-101*)

**Key words:** Child, hand-foot-mouth disease, enteroviral infections

### Özet

**Amaç:** Enteroviral enfeksiyonlar özellikle 5 yaşından küçük çocuklarda sık görülen bir çocukluk çağı enfeksiyonudur. Hastalar genellikle el-ayak-ağız hastalığı veya herpanjina gibi iyi huylu ve kendini sınırlayan klinik tablolarla başvurur. Ancak enterovirüsler nadir olarak viral menenjit, ensefalit, miyokardit gibi hayatı tehdit edici tablolara da neden olabilirler. Bu çalışma ile hastanemize başvuran ve enteroviral enfeksiyon tanısı alan hastaların epidemiyolojik ve klinik verilerinin belirlenmesi, gelecekte olabilecek salgınlar için önlemlerin geliştirilmesi ve uygulanmasına yardımcı olunması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu çalışmada Nisan ve Kasım 2012 tarihleri arasında hastanemizde enteroviral enfeksiyon tanısı alan hastaların demografik ve klinik bilgileri araştırıldı. Enteroviral enfeksiyon tanısı enterovirüsler için tipik semptom ve bulgular ile konuldu.

**Bulgular:** Çalışmada toplam 39 hastaya enteroviral enfeksiyon tanısı konuldu. Hastaların %79'u 5 yaş ve altındaydı, ortanca yaş 3,9 yıl (10 ay-16 yıl 6 ay) idi ve hastaların %59'u erkekti. Hastalığın Temmuz ve Ağustos aylarında pik yaptığı ve sonbahar aylarında azaldığı görüldü. Başvuruda en sık görülen semptomlar döküntü (%77), döküntü ile birlikte ateş (%18) ve sadece ateşi (%5). Bulantı, kusma, ishal ve kabızlık gibi gastrointestinal semptomlar hastaların %18'inde vardı. Hastalarımızda nörolojik semptomlar sık değildi, sadece bir hastada (%2,5) baş ağrısı vardı. Bir hasta (%2,5) ise ağır mukozit, dirençli ateş ve beslenme sorunları nedeniyle hastaneye yatırıldı.

**Sonuç:** Ülkemizde, Asya ülkelerinin aksine enterovirüsler iyi seyirli ve kendini sınırlayıcı hastalığa neden olmaktadır. Hastalarımızda tüm klinik bulgular hafif ve geri dönüşlü olmuştur. (*J Pediatr Inf 2013; 7: 97-101*)

**Anahtar kelimeler:** Çocuk, el-ayak-ağız hastalığı, enteroviral enfeksiyonlar

Received/Geliş Tarihi:  
10.06.2013

Accepted/Kabul Tarihi:  
30.07.2013

Correspondence  
Address

**Yazışma Adresi:**  
Eda Karadağ Öncel, MD  
Hacettepe Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, Çocuk  
Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı, Çocuk  
Enfeksiyon Hastalıkları  
Bilim Dalı, Ankara,  
Türkiye  
Phone: +90 312 305 11 66  
E-mail:  
dredakaradag@gmail.com

©Copyright 2013 by  
Pediatric Infectious Diseases  
Society - Available online at  
www.cocukenfeksiyon.org

©Telif Hakkı 2013  
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları  
Derneği - Makale metnine  
www.cocukenfeksiyon.org  
web sayfasından ulaşılabilir.  
doi:10.5152/ced.2013.28



## Giriş

Enterovirüsler picornavirüs ailesinden olup; *Coxsackievirus A* ve *B*, *Echovirus* ve daha yeni numaralandırılmış enterovirüs 68-71 ve poliovirüsleri içerir. Geniş bir spektrum içerisinde çeşitli klinik tablolara neden olurlar. Tipik olarak bir toplumda bir yıl içerisinde enterovirüslerin sadece birkaç serotipi enfeksiyona yol açar (1). Bu virüsler vücudun tüm dokularını enfekte edebilirler. Grubun bazı üyeleri, belirli dokulara tropizm gösterebilirler. Ancak, bu doku seçimi özgün değildir. Bu nedenle, spesifik enterovirüs serotipinin belirlenmesi klinisyen için çok önemli değildir, ancak 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 (2, 3). Enterovirüsler oral veya respiratuvar epitelyal yüzeylerden geçip, lenfoid dokuda çoğalarak vücuda kan yoluyla yayılır (1). 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 (4).

Enterovirüs enfeksiyonlarının çoğu iyi seyirli ve sadece ateşle giden, bazen el-ayak-ağız hastalığı (EAAH), herpanjina, plörodini gibi belirgin klinik sendromlar şeklindedir (1). 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. En sık enterovirüs 71 (EV71) veya koksaki virüs A grup 16 (CA16) ile meydana gelir (3, 5-7).

Çocukluk yaş grubunda başvuru farklı semptom ve klinik bulgularla olabilir, hekimin klinik tabloya göre laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinden faydalanması uygundur. Spesifik tanı, vücut sıvı örneklerinde (kan, BOS, idrar, ciddi hastalarda dokularda) virüsün saptanmasıyla olur 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. Yaygın görülen komplike olmayan hastalığın tedavisinde yaklaşım, bulaşı önlemek için hasta izolasyonu ve semptomların tedavisi şeklindedir. Ciddi hastalığın tedavisinde ise duruma göre hastaneye yatış, antiviral tedavi, gammaglobulin ve tutulan/etkilenen sistemlere göre uygun destek tedavisi şeklindedir (1).

Enteroviral enfeksiyonlar dünyanın birçok bölgesinde özellikle Uzak Doğu'da salgınlara neden olmakta ve has-

talık özellikle bu bölgede daha ağır seyretmektedir (8-10). Son yıllardaki polikliniğe başvurular değerlendirildiğinde; enteroviral enfeksiyonlu vaka sayısında artış olduğu düşünüldüğünden, bu çalışmanın yapılması planlanmıştır. Amacımız tanı alan hastalarımızın demografik özellikleri ve klinik bulgularının paylaşılmasıdır.

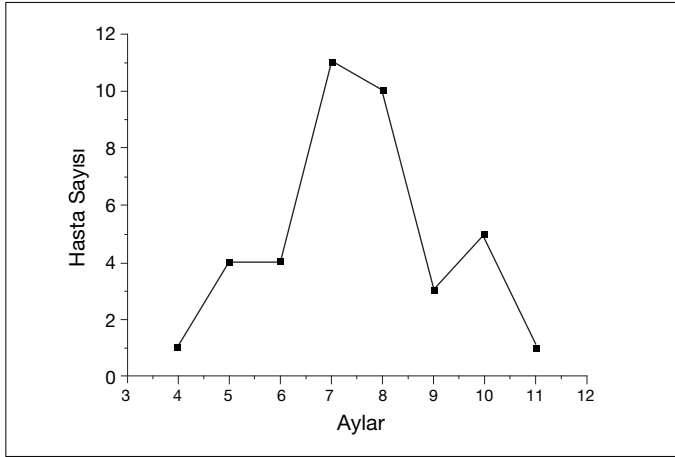
## Gereç ve Yöntemler

Nisan ile Kasım 2012 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran hastalardan, enteroviral hastalık/EAAH tanısı almış olanların demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları incelendi. Enteroviral hastalık/EAAH tanısı; ateş, tipik olarak ellerde, ayaklarda ve gluteal bölgede daha belirgin olan makuler, makulopapüler, veziküler veya peteşial döküntü varlığı, herpanjina ve farenjit gibi semptom ve bulguların bulunması ile konuldu. Hastaların yaşı, cinsiyeti, yerleşim bölgesi, seyahat ve temas öyküsü, çevrede benzer hastalık öyküsü, başvuru zamanı (ay ve mevsim olarak), başvuru şikayeti, eşlik eden ateş ve cilt lezyonları, gastrointestinal semptomları, merkezi sinir sistemi semptomları, laboratuvar testleri yapılmış olanların beyaz küre sayısı ve karaciğer fonksiyon testleri kaydedildi. Hastalığın ciddi seyrettiği üç vakanın serum ve nazofaringeal sürüntü örneğinden enterovirüs serotipleme Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'nda yapıldı. Alınan örneklerde ilk olarak Real-time PCR yöntemi ile enterovirüs varlığı gösterildi, ardından hücre kültüründe inoküle edilerek tiplendirme işlemi yapıldı.

## Bulgular

Çalışma süresince toplam 39 hasta çalışmaya alındı. Hastaların ortanca yaşı 3,9 yıldır (minimum 10 ay, maksimum 16 yaş 6 ay); 31'i (%79) 5 yaşın altındaydı. Erkek/kız oranı 1,4'dü, hastaların 23'ü (%59) erkek, 16'sı (%41) kızdı. Başvuran hastaların tamamı Ankara'da ikamet etmekte olup, hiçbirinin şehir dışına seyahat öyküsü yoktu. Bir (%2,5) hastanın Nisan ayında, 4 (%10) hastanın Mayıs ayında, 4 (%10) hastanın Haziran ayında, 11 (%28) hastanın Temmuz ayında, 10 (%25) hastanın Ağustos ayında, 3 (%7) hastanın Eylül ayında, 5 (%12) hastanın Ekim ayında, 1 (%2,5) hastanın da Kasım ayında başvurduğu görüldü. Hastaların aylara göre dağılımı Şekil 1'de görülmektedir.

Hastaların 30'unun (%77) başvuru şikayeti döküntü, yedisinin (%18) başvuru şikayeti döküntü ve ateş, ikisinin (%5) şikayeti ise ateşti. Hastaların izleminde 13'ünün (%33) hiç ateşi olmazken, 26 hastada (%66,6) ateş görüldü. Hastaların tamamında, hastalık seyrinde farklı derecelerde cilt ve/veya mukoza lezyonları saptandı. Bazı



**Şekil 1.** Enteroviral hastalık/EAAH ile başvuran hasta sayısının aylara göre dağılımı



**Resim 1.** Bazı hastalarımızın oral mukoza (a), el (b) ve gluteal bölge (c) lezyonları

hastaların cilt ve mukoza lezyonları Resim 1'de görülmektedir. Gastrointestinal semptomlar sorgulandığında dört hastada (%10) ishal ve iki hastada (%5) kusma görüldü. Nörolojik semptomlar sadece bir hastada (%2,5) vardı, bu hastanın şikayeti baş ağrısı idi (Tablo 1). Toplam üç (%7,5) hastada hastalık bulguları şiddetli idi; bu hastalarda serumda ve nazofaringeal sürüntüde CA6, CA16 ve CB5 saptandı. Tam kan sayımı yapılan 7 hastanın 6'sında beyaz küre sayısı normal sınırlarda bulunurken, bir hastanın beyaz küresi  $41000/\text{mm}^3$  idi. Karaciğer fonksiyon testleri sadece iki vakada incelendi ve normal aralıklarda saptandı. Sadece bir (%2,5) hastamız ağır mukozit, dirençli ateş ve beslenme sorunu nedeniyle hastaneye yatırılarak izlendi.

## Tartışma

Enteroviral hastalık, her yaş grubunda görüle de özellikle küçük çocuklarda sıktır. Uzak Doğu'da yapılan bir çalışmada EAAH'nın tüm toplumdaki yıllık insidansı  $144,8/100,000$  iken, bu oran 5 yaş ve altı çocuklarda  $3066,8/100,000$ 'dir. Beş yaş ve altı hastaların tüm hastalara oranı çeşitli çalışmalarda %82,6 ile %95,6 arasında bulunmuştur (4, 8, 10). Çalışmamızda da benzer şekilde 5 yaş ve altı hastaların tüm hastalara oranı %79 idi.

**Tablo 1.** Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Özellikler	n=39
Yaş (yıl), ortanca (minimum-maksimum)	3,9 (10 ay-16 yıl 6 ay)
Erkek cinsiyet, n (%)	23 (59)
Temas öyküsü, n (%)	5 (13)
Ateş, n (%)	26 (66,6)
Başvuru şikayeti, n (%)	
Döküntü	30 (77)
Döküntü+ateş	7 (18)
Ateş	2 (5)
GIS semptomu, n (%)	
İshal	4 (10)
Kusma	2 (5)
SSS semptomu, n (%)	
Baş ağrısı	1 (2,5)

Fransa'dan bildirilen bir çalışmada ise ortalama yaş 2,4, yaş aralığı 5 hafta ile 14 yaş arasında bulunmuş ve enteroviral enfeksiyonların erkeklerde daha sık olduğu gösterilmiştir (8). Zhou ve arka.'nın (4) çalışmasında da çalışmamıza benzer şekilde erkeklerin kızlara oranı 1,4 bulunmuştur.

Hastalığın mevsimsel karakteristik özellikleri vardır ve sıklıkla iklim değişiklikleri ile ilişkilidir. Mirand ve arka.'nın (9) Nisan-Aralık 2010 tarihleri arasında 222 hasta ile yaptıkları çalışmalarında enterovirüs enfeksiyonlarının çoğunlukla Mayıs ve Temmuz ayları arasında olduğunu (%77), haziran ayında pik yaptığını ve Ekim ve Aralık ayları arasında da ikinci bir küçük dalga yarattığını göstermişlerdir. Yine Çin'de 2008-2010 yılları arasında EAAH tanısı almış 4636 hastanın dahil edildiği çalışmada, hastalığın Nisan/Mayıs ve Eylül/Ekim dönemlerinde pik yaptığı gösterilmiştir (10). Bizim çalışmamızda da, 2012 yılında Ankara'da hastaların çoğunlukla yaz aylarında başvurduğu, Temmuz ve Ağustos aylarında hastalığın pik yaptığı görülmüştür. Hastalık fekal oral yayılım gösterir ve dünya genelinde ortaya çıkabilir (11). Hastalık kötü yaşam koşulları, hijyen ve sağlık alışkanlıkları ile ilişkilidir. Kreş çocukları beraber yemek yeme ve oyun oynamanın getirdiği risk nedeniyle bu açıdan önemlidir. Hasta çocukların erken saptanması ve diğer çocuklara bulaşın önlenmesi açısından hastaların evde izolasyonu önerilir. Çalışmamızdaki hastaların %13'ünde yakın çevrede veya aile içinde benzer öykü mevcuttu. Li ve arka.'nın (12) yaptığı bir çalışmada, EV71 enfeksiyonu sonrası virus atılımının boğaz sürüntüsünde 30, gaitada 54 gün devam ettiği ve geçirilen hastalığın ciddiyetiyle atılımın süresinin de arttığı gösterilmiştir. Bu durumun epidemilerin artmasında önemli bir risk faktörü olduğuna değinilmiştir. Bu açıdan hastalığın özellikle kreş ve anaokulu öğretmenlerince tanınması ve hasta çocuğun izolasyonu bulaşın önlenmesinde önemli yer tutar.

Enteroviral hastalık nedeniyle izlediğimiz hastaların %67'sinde başvuru anında veya hastalığın seyrinde ateş, tamamında döküntü gelişmiştir. Başka bir çalışmada ise hastaların %80,5'inde ateş ve neredeyse tamamında eritemler bulunduğu bildirilmiştir (4). EAAH genellikle kendi kendini sınırlayan ve iyi gidişli bir hastalıktır. Daha önceki çalışmalarda laboratuvar bulgularından nötrofil, hemoglobin ve glukoz seviyelerindeki anormalliklerin ciddi seyirli hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yine Ni ve ark.'nın (8) yaptıkları çalışmada EV71 suşunun saptanması, temas öyküsü, ateş, kusma, ekstremitelerde döküntüler gibi kesin ve erken bulgular ve periferik kanda nötrofil oranı ciddi seyirli EAAH ile ilişkili bulunmuştur. Fazla sayıda hastanın dahil edildiği başka bir çalışmada 2379 vakadan 1798'inde hastalık seyri normalken, 581 vakada hastalığın ciddi seyrettiği ve 14 vakada ise ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir (4). Çalışmamızda da sadece üç hastada (%7,5) ciddi seyir görülürken ve kaybedilen hasta olmamıştır. Hastaneye yatış gereken hastamız 10 aylık bir erkekti ve yüksek ateş ile başvurmuştu. Tam kan sayımında beyaz küresi 41000/mm<sup>3</sup> olarak saptanmıştı, periferik yayma incelemesinde %81 polimorfonüveli lökosit görülmüştü. Fizik muayenede orofaringeal hiperemisi olan hastanın izleminde yumuşak damak, orofaringeal bölge ve oral kavite mukozasında hiperemik yer yer aftöz lezyonlar gelişmişti, el ve ayaklarda veziküler lezyonlar ortaya çıkmıştı. Üç gün süreyle yatırılarak izlendikten sonra sorunsuz şekilde taburcu edilmişti.

Enteroviral hastalık tanısı için öykü ve klinik bulgular yeterli olmakla birlikte etiyolojik ajanın her zaman gösterilmesi şart ve mümkün değildir. Çoğu çalışmada etiyolojiye yönelik değerlendirme yapılmış olmakla birlikte çalışmamız sadece klinik bulgular üzerinden yürütülmüş, ancak tüm hastalardan rutin laboratuvar tetkikleri ve serotipleme çalışması yapılmamıştır. Hastaneye yatırılan ve hastalığın ağır seyrettiği vakalarda serotipleme çalışması yapılmış ve birer hastada CA6, CA16 ve CB5 saptanmıştı. Üç hastamızda üç farklı serotipin gösterilmesi geçtiğimiz yıl ülkemizde çeşitli serotiplerin dolaştığını ve hastalığın belki de bu serotip çeşitliliği nedeniyle yaygın görüldüğünü düşündürmüştür.

Çalışmamızın kısıtlayıcı noktaları, tek merkezli ve sadece mesai saatleri içinde Pediatrik Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran hastaların çalışmaya dahil edilmiş olması, mesai saatleri dışında Çocuk Acil Servise başvuran hastaların çalışma dışında bırakılması ve tüm bir yıllık süre yerine belirli bir periyodu içermesidir. Çalışmamızda poliklinik kayıtları üzerinden retrospektif tarama yapılmıştır. Prospektif, çok merkezli, enterovirüs tiplerinin belirlendiği çalışmalarla ülkemizdeki enterovirüs enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve hastalık yükü ile ilgili daha net bilgiler edinilebileceğini düşünmekteyiz.

## Sonuç

Enteroviral hastalık özellikle 5 yaş ve altı küçük çocuklarda özellikle çocuk bakım evlerine devam edenlerde ortaya çıkan, çoğunlukla da yaz ve sonbahar aylarında görülen bir hastalıktır. Genellikle tanı için klinik bulgular yeterlidir çoğunlukla spesifik tedavi gerektirmez ve kendi kendini sınırlar. Hastalık bulaşında ve korunmasında el ve gıda hijyeni, özellikle küçük çocukların ve onların bakımını verenlerin tuvalet sonrası el temizliği, şüpheli klinik bulguları olanların okul-keş veya ilk basamak sağlık merkezlerinde erken tanınip izolasyonunun sağlanması hastalığın yayılımını büyük ölçüde engelleyebilir. Hastalara ve hasta yakınlarına özellikle bulaş yolları ve gerekli izolasyon yöntemleri anlatılmalıdır.

## Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

## Author Contributions

Concept - E.K.Ö., A.K.; Design - E.K.Ö., A.K.; Supervision - A.K.; Funding - E.K.Ö., A.K.; Materials - A.K., G.K.; Data Collection and/or Processing - E.K.Ö., I.N.; Analysis and/or Interpretation - E.K.Ö., A.K.; Literature Review - E.K.Ö., I.N., Y.Ö.; Writing - E.K.Ö., I.N.; Critical Review - A.K., A.B.C.; Other - A.B.C., M.C.

## Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

**Hakem değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Hasta Onamı:** Bu çalışmaya katılan hastalardan yazılı hasta onamı alınmıştır.

## Yazar Katkıları

Fikir - E.K.Ö., A.K.; Tasarım - E.K.Ö., A.K.; Denetleme - A.K.; Kaynaklar - E.K.Ö., A.K.; Malzemeler - A.K., G.K.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - E.K.Ö., I.N.; Analiz ve/veya yorum - E.K.Ö., A.K.; Literatür taraması - E.K.Ö., I.N., Y.Ö.; Yazıyı yazan - E.K.Ö., I.N.; Eleştirel inceleme - A.K., A.B.C.; Diğer - A.B.C., M.C.

## Kaynaklar

1. Sawyer MH. Enterovirus infections: diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002; 13: 40-7. [\[CrossRef\]](#)

2. Keswick BH, Gerba CP, Goyal SM. Occurrence of enteroviruses in community swimming pools. *Am J Public Health* 1981; 71: 1026-30. [\[CrossRef\]](#)
3. Wong KT, Munisamy B, Ong KC, et al. The distribution of inflammation and virus in human enterovirus 71 encephalomyelitis suggests possible viral spread by neural pathways. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008; 67: 162-9. [\[CrossRef\]](#)
4. Zhou H, Guo SZ, Zhou H, Zhu YF, Zhang LJ, Zhang W. Clinical characteristics of hand, foot and mouth disease in Harbin and the prediction of severe cases. *Chin Med J (Engl)* 2012; 125: 1261-5.
5. Podin Y, Gias ELM, Ong F, et al. Sentinel surveillance for human enterovirus 71 in Sarawak, Malaysia: lessons from the first 7 years. *BMC Public Health* 2006; 6: 1–10. [\[CrossRef\]](#)
6. Tseng FC, Huang HC, Chi CY, et al. Epidemiological survey of enterovirus infections occurring in Taiwan between 2000 and 2005; analysis of sentinel physician surveillance data. *J Med Virol* 2007; 79: 1850–60. [\[CrossRef\]](#)
7. Tu PV, Thao NTT, Perera D, et al. Epidemiologic and virologic investigation of hand, foot and mouth disease, southern Vietnam, 2005. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1733–41. [\[CrossRef\]](#)
8. Ni H, Yi B, Yin J, et al. Epidemiological and etiological characteristics of hand, foot, and mouth disease in Ningbo, China, 2008-2011. *J Clin Virol* 2012; 54: 342-8. [\[CrossRef\]](#)
9. Mirand A, Henquell C, Archimbaud C, et al. Outbreak of hand, foot and mouth disease/herpangina associated with coxsackievirus A6 and A10 infections in 2010, France: a large citywide, prospective observational study. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 110-8. [\[CrossRef\]](#)
10. Zou XN, Zhang XZ, Wang B, Qiu YT. Etiologic and epidemiologic analysis of hand, foot, and mouth disease in Guangzhou city: a review of 4,753 cases. *Braz J Infect Dis* 2012; 16: 457-65. [\[CrossRef\]](#)
11. Liu LJ, Xu HM, Li XJ, et al. Co-detection in the pathogenesis of severe hand-foot-mouth disease. *Arch Virol* 2012; 157: 2219-22. [\[CrossRef\]](#)
12. Li J, Lin C, Qu M, et al. Excretion of enterovirus 71 in persons infected with hand, foot and mouth disease. *Virol J* 2013; 10: 31. [\[CrossRef\]](#)