

Human Bocavirus

Görkem Yaman

Özet:

Günümüze kadar insanlarda patojenik olduğu bilinen tek *Parvoviridae* üyesi, çocuklarda 5. hastalık etkeni olan *Parvovirus* B19 idi. *Parvoviridae* ailesinin yeni bir üyesi olarak tanımlanan *Human Bocavirus* (HBoV), ilk kez 2005 yılında İsveç'te alt solunum yolu enfeksiyonu gözlenen çocukların klinik örneklerinden soyutlandı.

HBoV'nin tüm genomunun filogenetik analizleri sonucunda, virusun *Parvoviridae* ailesinde bulunan *Bocavirus* cinsindeki canine minute virus ve bovine parvovirusler ile yakın ilişkili olduğu gözlemlendi. Önceleri, HBoV'nin insan hastalıklarındaki rolünün tam olarak bilinmemesine rağmen bu konuda yapılan çalışmalar, bu virusun özellikle 5 yaşın altındaki çocukların akut alt solunum yolu enfeksiyonlarında etken olduğunu göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: *Human Bocavirus, Solunum Yolu Enfeksiyonu, Parvoviridae*

Yakın zamanlara kadar insanlarda hastalık etkeni olarak gösterilebilen tek *Parvovirus* üyesi, çocuklarda 5. hastalık etkeni olarak bilinen *Parvovirus* B19'du. Günümüzde üzerinde çalışmaların devam etmesine rağmen yapılan genomik analizler sonucunda bu cinse benzer özellikler gösteren ve human *Bocavirus* olarak isimlendirilen yeni bir virus daha saptandı (1).

Bocavirus cinsinde daha önceleri *Bovine Parvovirus* ile *Canine minute virus* adı verilen ve hayvanlarda hastalık etkeni olduğu bilinen iki virus yer almaktaydı. Ancak 2005 yılı ortalarında İsveç'li araştırmacılar, özellikle akut solunum yolu enfeksiyonu semptomları gösteren bir grup çocuktan alınan solunum yolu örneklerinde yeni bir virusun varlığını gösterdiler. Yapılan ileri genomik araştırmalar sonucunda solunum yolu örneklerinden soyutlanan bu virus, yukarıda adı geçen iki virüse çok yakın benzerlikler göstermesi nedeniyle bu viruslerin bulunduğu *Bocavirus* cinsine alınarak human *Bocavirus* (HBoV) olarak isimlendirildi (2).

DNA virusleri içerisinde yer alan *Parvoviridae* ailesine bağlı *Parvovirinae* alt ailesinde omurgalı hayvanlarda ve insanlarda hastalık yapan 5 ayrı virus cinsi bulunmaktadır. *Amdovirus*, *Bocavirus*, *Dependovirus*, *Erythrovirus* ve *Parvovirus* olarak adlandırılan bu cinslerde yer alan virusler, 18-26 nm çapında, 4-6 kb uzunluğunda lineer tek sarmallı DNA genomu içeren, ikozahedral kapsidli ve zarfsız viruslerdir (2).

Bu cinsler içerisinde yakın zamanlara kadar insanlarda hastalık yaptığı bilinen tek virus, *Parvovirus* cinsinde yer alan *Parvovirus* B19 olmasına rağmen günümüzde HBoV'un yine çocuk grubunda alt solunum yolları enfeksiyonu etkeni

olarak saptanması nedeniyle *Bocavirus* cinsi de insanda hastalık yapan ikinci cins olarak yer almıştır (1).

İnsanlarda hastalık yaptığı gösterilen iki cins üyesi viruslerin yukarıda yazıldığı gibi bir çok özellikleri benzerlik göstermesine rağmen bazı özellikler açısından farklılıklara da rastlanmaktadır. Bu az sayıdaki farklılıklardan birisi bocaviruslerin genomunun 5.5 kb uzunluğunda olmasına karşın parvoviruslerde genomun 5.6 kb uzunluğunda olmasıdır. Bu virus cinsleri arasındaki ikinci farklılık ise parvovirus genomunda aynı sarmal üzerinde bulunan 2 büyük open reading frame (ORF) bölgesinin biri yapısal olmayan protein, diğer ikisi iki farklı kapsid proteini olmak üzere 3 proteini kodlarken, bocavirus genomunda yine aynı sarmal üzerinde bulunan 3 büyük ORF bölgesinin yapısal olmayan bir protein ile 3 farklı kapsid proteininden oluşan toplam 4 büyük proteini kodlamasıdır (2).

Boca Virüs İle İlgili Araştırmalar

Alt solunum yolu enfeksiyonları, infantlar ile küçük çocukların hospitalizasyonundaki en önemli neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Sadece ABD'de her yıl 250.000 hospitalizasyondan sorumludurlar (3). Bu hasta grubunda saptanan en önemli viral ajan RSV olup bunu influenza virusler, parainfluenza virusleri, adenovirusler, rhinovirusler, coronavirusler ve human metapneumovirus (HMPV) izlemektedir (4-6). HMPV'un 2001'de kültürünün yapılarak tanımlanmasından daha sonra SARS epidemisinin ortaya çıkmasıyla Coronavirus'lere ilgi artmış ve bunun sonucunda alt solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili 2 coronavirus tanımlanmıştır (7-9). Günümüzde alt solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla hastaneye yatırılan çocukların %12'si ile %39'unda enfeksiyon etkeninin saptanamadığı bildirilmektedir (4-6). Bu durumu göz önüne alan İsveç'li

Yazışma Adresi: Dr. Görkem YAMAN

Özel Divan Hayat Hastanesi, Mikrobiyoloji Uzmanı, Van.

araştırmacılar, 2005 yılı ortalarında bilinmeyen patojenler açısından çok sayıda örneğin hızla taranmasını sağlayan bir random PCR yöntemi geliştirdiler. Bu yöntem kullanılarak solunum yolu enfeksiyon etkenleri açısından incelenmek üzere Stockholm'de bulunan Karolinska Üniversitesi laboratuvarına çok sayıda nazofarengeal aspirat örneği gönderildi. Bu yöntemle incelenen örneklerde yapılan çalışma sonucunda nükleotid düzeyindeki sekanslarda anlamlı bir benzerlik saptanmamasına rağmen aminoasit sekansları, bovine parvovirus ile canine minute viruse anlamlı olarak benzerlik gösterdi. Araştırmacılar bu bulgulara dayanarak, saptanan virusun *Bocavirus* cinsinden, daha önce karakterize edilmemiş ve ilk kez insanlarda enfeksiyon etkeni olarak saptanan bir virus olduğu sonucuna vardılar. Virusun identifikasyonundan sonra tanısal amaçlı olarak geliştirilen PCR yöntemi kullanılarak retrospektif olarak planlanan bir çalışmayla 540 nazofarengeal aspirat incelendiği ve bu örneklerin 17' (% 3.1) sinde PCR testinin, HBoV için pozitif sonuç verdiği saptandı. Bu 17 hastanın 14'ünün bilinen başka bir viral patojenle enfekte olmaması nedeniyle, HBoV'nin rastlantısal bir bulgudan çok alt solunum yolu enfeksiyonlarının olası bir sebebi olduğu sonucuna varıldı. Bu çalışma aynı zamanda bu virusun insanlarda enfeksiyon etkeni olduğunu kanıtlaması açısından önemliydi(1).

Bu virusun insan solunum yollarında enfeksiyon etkeni olabileceği yönündeki bu bulgulardan sonra, çeşitli ülkelerde özellikle akut alt solunum yolları enfeksiyonu tablosu gösteren hastalar üzerinde çalışmalara başlandı. Bastien N ve ark.(10), 2003-2004 yıllarında akut solunum yolu enfeksiyonu saptanan Kanada'lı hastaların solunum yolu örnekleri üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada, 10 aylıktan 60 yaşa kadar değişen toplam 1209 hasta örneğinden 18'inde (%1.5) HboV PCR ile pozitif sonuç alınmıştır. Çalışma sonucunda, HboV aktivitesinin mevsimsel bir özellik göstermeksizin tüm yıl boyunca sürdüğü, erkek popülasyonda kadınlara oranla daha yüksek oranda saptandığı, yaş grupları arasında anlamlı bir fark gözlemlenmediği bildirilmiştir. Bu virusun saptandığı hastalarda gözlenen başlıca klinik semptomların öksürük (%78), ateş (%67) ve boğaz ağrısı (%44) olduğu, diğer klinik semptomların gribal semptomlar (%28), baş ağrısı (%22) ve mide bulantısı (%17) ile kas ağrısı (%11) olduğu bildirilmiştir. Çalışmada ayrıca Bocavirus enfeksiyonu saptanan 18 hastanın 9 (%50)'ünün hospitalize edildiği, bu hastaların 8 (%89)'inin 5 yaşın altındaki çocuklardan oluştuğu, bu nedenle özellikle 5 yaşın altındaki çocuklarda Bocavirus enfeksiyonlarında daha dikkatli davranılması gerektiği bildirilmiştir. Viruse ait NP-1 geninin kodladığı 2342-2581 nükleotid için nükleotid sekanslama yapılmış ve farklı Kanada izolatları

arasında nükleik asit sekansları arasında fark bulunamamıştır. Dahası aynı çalışma İsveçte izole edilen 2 izolatla da tekrarlanmış ve Kanada izolatlarının İsveç izolatlarıyla da identik olduğu gözlenmiştir. Çalışmada ayrıca Bocavirus enfeksiyonlarının yaş grubu, mevsimsel dağılım ve risk faktörlerinin saptanması amacıyla sağlıklı bireyleri de kapsayan daha geniş katılımlı çalışmalara gerek duyulduğu belirtilmiştir(10).

Yine bu konuda araştırma yapan Foulongne ve ark. (11)'nin 6 Bocavirus enfeksiyonlu çocuk üzerinde yaptığı araştırma sonuçlarına göre tek başına HboV enfeksiyonlu hastalarda hafif/orta düzeyde ateş gözlenmektedir. Lökosit sayısı ve CRP düzeyleri de normal ya da hafif yükselmiştir. Akciğer filmi alınan 7 çocukta hiperinflasyon ve interstiyel infiltratlar gibi anormallikler gözlenmiştir. Bu hasta grubunda major bulgu bronşiolit iken, dispne, solunum güçlüğü ve öksürük en sık rastlanılan solunum semptomları olarak dikkati çekmektedir. Hasta çocukların hastanede yatış sürelerinin 1-6 gün arasında değiştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada akut solunum yolu enfeksiyonlu çocuklarda gözlenen %3.4 'lük oranın Allender ve ark.nın (1) çalışmasında alınan %3.1'lik oranla uyumlu olduğu bildirilmiştir (11).

Japonyada Xaoiming ve ark. (12) Japonya'da 318 çocuktan alınan nazofarengeal sürüntü örneği üzerinde yaptıkları PCR çalışmasında bu örneklerin 18 (%5.7)'inde *Bocavirus* saptanmıştır. Araştırmacılar, Ekim 2002 ile Temmuz 2005 tarihleri arasında alt solunum yolu enfeksiyonu saptanan toplam 318 çocuktan nazofarengeal sürüntü örneği almışlar ve bilinen solunum yolu enfeksiyon etkeni viruslar açısından inceledikten sonra bu viruslar açısından negatif çıkan örnekleri toplamışlardır. 18 hastanın hepsinde ateş, öksürük ve solunum zorluğu bulunduğunu, hastaların 8'inin akciğer filminde akciğer infiltrasyonu, peribronşial infiltrasyon ve hiperinflasyon gibi bulgular gözlemlendiğini belirtmişlerdir. 18 hasta çocuğun tanıları ise; pnömoni (6), bronşit (8), bronşiolit (2), astım atağı (1), ve laringotrakeit (1) olarak saptanmıştır. Hospitalizasyon süresi de 3 ile 9 gün olarak verilmiştir (12).

Theo P. Sloots ve ark.'nın (13) Avustralya'da yürüttükleri başka bir çalışmada 2004 yılının sonbahar-kış döneminde akut solunum yolu enfeksiyonu düşünülen hastalardan alınan toplam 324 nazofarengeal örnek, PCR ile HBoV açısından taranmıştır. Yapılan tarama sonucunda 18 (%5.6) örnekte HBoV'e rastlanmış ve bu örneklerin tümünün 3 yaşın altındaki çocuklardan alındığı tespit edilmiştir. 5 yaşın üstünde olan 65 vakada ise HBoV'e rastlanmamıştır. Bu 18 örneğin 8'inde HBoV tek başına saptanmış ve bunların 2'sinde bronşiolit veya viral pnömoniden şüphe edilmiştir.

Geri kalan 10 örnekte en sık RSV olmak üzere başka bir virüse daha rastlanmıştır. Aynı popülasyon üzerinde yapılan incelemelerde en sık saptanan virus 47 (%14.5) örnekte saptanan RSV olurken, 2. sıklıkta HBoV'e (%5.6) rastlanmıştır, bu virusleri ise 17 (%5.2) örnekte saptanan HMPV izlemiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak araştırmacılar HBoV'ün sadece İsveç'te değil global düzeyde çocukları enfekte edebilen bir virüs olduğuna dair ilk kanıtlara ulaşmışlardır (13).

X.Lu ve ark'nın (14) Tayland'da yürüttükleri bir çalışmada 1 Eylül 2004 ile 31 Ağustos 2005 tarihleri arasında hospitalize edilen pnömoni hastalarından ve hasta olmayan kontrol popülasyonundan alınan nazofarengeal sürüntü örneklerinde 9 bilinen respiratuar virus ile birlikte HBoV, real time PCR kullanılarak araştırılmıştır. Araştırma sonuçlarına göre hastanede yatan hastalardan alınan 830 örneğin 24(%2.9)'u HBoV pozitif olarak saptanmıştır. Kontrol grubuna ait 281 örnekte ise 2(%0.7) pozitiflik saptanmıştır. Hospitalize edilen hastalarda görülen HBoV enfeksiyonlarının %63'ü 1 yaşın altındaki çocuklarda, %29'u ise 2-5 yaşındaki çocuklarda meydana gelmiştir. Yapılan çalışmada HBoV enfeksiyonlarının %75'inin Şubat ve Mart aylarında ortaya çıktığı gözlenmiştir (14).

Sonuç

Tüm dünyada yapılan bu çalışmalar, HBoV ve solunum yolu enfeksiyon hastalıkları arasında ortaya konulan ilişkinin tüm yönleriyle aydınlığa kavuşturulabilmesi için daha kapsamlı araştırma yapılması gerektiğini göstermektedir. Daha geniş çapta yapılacak çalışmalar, bu enfeksiyonla ilgili prevalans ve insidansın daha net olarak ortaya çıkarılmasını sağlayacaktır.

Yaklaşık 2 yıldan bu yana farklı ülkelerde ve çeşitli yaş gruplarında sürdürülen epidemiyolojik çalışmalarda HBoV'nin solunum yolu enfeksiyonu gözlenen hastalardaki saptanma oranı %1,5 (Kanada) ile %5,7 (Japonya) arasında değişkenlik göstermekte ve daha sık olarak 5 yaş altındaki çocuklarda saptandığını ve bu grupta hospitalizasyona sebep olan solunum yolu enfeksiyonları meydana getirdiğini göstermektedir.

Virusun tek başına solunum yolu enfeksiyonuna sebep olup olmadığı, koinfeksiyonların sıklığı ve kliniğe etkisi, yaş ve cinsiyet dağılımı, mevsimsel özellik gösterip göstermediği gibi konular hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Sağlıklı bireyler, immün yetmezlikli hastalar ve daha büyük çocuk veya erişkinlerdeki enfeksiyon sıklığı ile ilgili veri miktarı da çok azdır. Bununla beraber parvoviridae ailesinden, insanları enfekte edebilen ikinci virus olan HBoV özellikle çocuklarda ve soğuk aylarda akut solunum yolu enfeksiyonları ile ilişkili görünmekte ve HBoV'nin akut solunum yolu

enfeksiyonlarındaki rolünün tam olarak belirlenebilmesi için daha ileri çalışmalar gerekmektedir.

Human Bocavirus

Abstract:

To date, the only Parvoviridae member known to be pathogenic in humans is Parvovirus B19, which is responsible for Fifth diseases in children. A new Parvovirus, human Bocavirus (HBoV) was firstly isolated from clinical samples of children with lower respiratory tract infections in Sweden in 2005.

Phylogenetic analyses of the complete genome of HBoV showed that the virus is most closely related to canine minute virus and bovine parvovirus which are members of the genus Bocavirus, family Parvoviridae. Recently the role of HBoV in respiratory tract illness was unknown however with recent studies it was demonstrated that this virus is a cause of acute lower respiratory tract infections especially in children younger than five years.

Key Words: Human Bocavirus, Respiratory Tract Infection, Parvoviridae

Kaynaklar

1. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B: Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. Proc Natl Acad Sci U S A. 102: 12891-12896, 2005.
2. "http://www.dpvweb.net/notes/showgenusmembers.php?genus=Bocavirus" ve
3. "http://www.dpvweb.net/notes/showgenus.php?genus=Bocavirus#general" adresinde.
4. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW & Anderson LJ: Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children. 1980-1996. JAMA 282: 1440-1446, 1999
5. Iwane MK, Edwards KM, Szilagyi PG, Walker FJ, Griffin MR, Weinberg GA, Coulen C, Poehling KA, Shone LP, Balter S, et al: Population-based surveillance for hospitalizations associated with respiratory syncytial virus, influenza virus and parainfluenza viruses among young children, Pediatrics 113: 1758-1764, 2004.
6. Juven T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, Eskola J, Saikku P & Ruuskanen O: Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children. Pediatr Infect Dis J. 19: 293-298, 2000.
7. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Osterback R, van den Hoogen B, Osterhaus AD & Ruuskanen O: Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. Emerg Infect Dis 10: 1095-1101, 2004.
8. Van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, Wertheim-van Dillen PM, Kaandorp J, Spaargaren J & Berkhout B:

- Identification of a new human coronavirus. *Nat Med* 10: 368–373, 2004.
9. Woo PC, Lau SK, Chu CM, Chan KH, Tsoi HW, Huang Y, Wong BH, Poon RW, Cai JJ, Luk WK, et al: Characterization and complete genome sequence of a novel coronavirus, coronavirus HKU1, from patients with pneumonia. *J Virol* 79: 884–895, 2005.
 10. Fouchier RA, Hartwig NG, Bestebroer TM, Niemeyer B, de Jong JC, Simon JH & Osterhaus AD: A previously undescribed coronavirus associated with respiratory disease in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 101: 6212–6216, 2004.
 11. Bastien N, Brandt K, Dust K, Ward D, Li Y: Human *Bocavirus* infection, Canada. *Emerg Infect Dis* 12: 848-850, 2006.
 12. Foulongne V, Rodiere M, Segondy M: Human *Bocavirus* in children. *Emerg Infect Dis* 12: 862-863, 2006.
 13. Ma X, Endo R, Ishiguro N, Ebihara T, Ishiko H, Ariga T, Kikuta H. Detection of *Human Bocavirus* in Japanese children with lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol.* 44: 1132-1134, 2006.
 14. Sloots TP, McErlean P, Speicher DJ, Arden KE, Nissen MD, Mackay IM: Evidence of *Human Coronavirus* HKU1 and *Human Bocavirus* in Australian children. *J Clin Virol.* 35: 99-102, 2006.
 15. X Lu, Peret TC, Fry AM, Chittaganpitch M, Mackay IM, Olsen SJ, Erdman DD: *Human Bocavirus* associated pneumonia in rural Thailand. International Conference on Emerging Infectious Diseases, March 19-22, 2006, Atlanta, GA. Poster Session 53, Page 149.