

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLARDA BOCAVİRÜS ENFEKSİYONLARININ
KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Begüm MURT

**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2019**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ÇOCUKLARDA BOCAVİRÜS ENFEKSİYONLARININ
KLİNİK ÖZELLİKLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Begüm MURT

**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Ergin ÇİFTÇİ**

**ANKARA
2019**

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Begüm Murt	Sınav tarihi: 06 /09/ 2019
Anabilim/Bilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ergin Çiftçi	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: <i>Çocuklarda Bacillus Enfeksiyonlarının Klinik Özelliklerinin Araştırılması</i>	
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3	

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız</i>	

Jüri Başkanı
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Ergin Çiftçi
Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Prof. Dr. Anıl Tapısız
Gazi Üniversitesi
Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı

Jüri Üyesi
Unvanı, Adı, Soyadı
Doç. Dr. Halil Özdemir
Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Uzmanlık tezi süreci boyunca başarıların tesadüflerle değil emeklerle olduğunu her fırsatta beni daha çok çalışmaya teşvik ederek hatırlatan, bilgisini ve deneyimini bilgelikle aktaran, disipliniyle motivasyonumu her daim yüksek tutan, her zaman ulaşabildiğim, iletişim kurabildiğim değerli tez hocam Prof. Dr. Ergin ÇİFTÇİ'ye,

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca her günü şans saydığım, yoluma ışık tutan, hastalara yaklaşımın, iletişimin, empati yapmanın, okumanın, üretmenin ne demek olduğunu gösteren, çalışma ahlakı, iş disiplini konusunda örnek olup bunu biz asistanlarına aktaran, çocuk hekimi olmanın bir meslekten daha fazlası olduğunu fark etmemi sağlayan başta sayın Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Saadet ARSAN'a ve çok değerli bütün hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan keyif duyduğum, çok güzel anılar biriktirdiğim, iyi, kötü günümde yanımda olan, her birinin yeri ayrı başta sevgili eş kıdemim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve uzmanlarıma, iyi bir çalışma ekibi olduğumuzu hissettiren tüm hemşirelerimize ve sağlık personellerine,

Tanıştığımız günden bu yana her günümü beraber geçirdiğim, beraber çalıştığım, beraber öğrendiğim, yaşadıklarımızla beraber büyüdüğüm, birlikteyken çokça eğlendiğim, yeni yerler gördüğüm, desteğini sevgisini ve paylaşımını bir an esirgemeyen, kız kardeş olmak için aynı anneden doğmanın şart olmadığını gösteren dostum Dr. Hande TOSUN'a, samimi paylaşımlarıyla her duruma başka bir pencereden baktırıp, her daim omuz olan, her konuyu konuşabilmemizi sağlayıp, kendine özgü Çehov tarzıyla hayatıma gülümseten bir iz bırakan, dostum Dr. Nilay YILDIRIM'a, olaylarda iç görümü artıran, sabırla dinleyip sonrasında sadece olumlu değil olumsuz tarafları da görebilmemi sağlayan, mantıklı ama bir o kadar da duygusal, kimseye göstermediği yumuşak kısmını benimle paylaşabildiği için şanslı olduğum dostum Dr. Fulden PAY'a,

Hayatların çok samimi yaşandığı yerde beni sevgiyle büyüten, yokluğuyla desteğini bu derece hissettiren, bir yerlerden beni izlediğini bildiğim biricik anneannem Leman TOPARLAK’a,

Beni ben yapan, en karamsar anlarımda elimden tutup güneşi gösteren, mutluluklarımı elma şekeri ile tatlandıran, bizi bir arada tutan, sadece bana değil çevresindeki herkese örnek olan o dağ gibi adam, babam Nihat MURT’a,

Hayattaki en yakın dostum, en güçlü omzum, en hassas yanıım olan o güzel kadın annem Aliye MURT’a,

Bana paylaşmanın ne demek olduğunu fedakârlıkla gösteren, aramızdaki dört yaşı üstün bir olgunlukla göğüsleyen, ilk oyun arkadaşım, ilk sırdaşım, en büyük destekçim, hayran olduğum meslektaşım abim Ahmet MURT’a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Begüm MURT

Ankara, 2019

İÇİNDEKİLER

KABUL ONAY.....	i
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. İnsan bocavirüsü	4
2.1.1. Tarihçe.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Sınıflandırma	9
2.1.4. Patogenez.....	15
2.1.5. Klinik.....	18
2.1.5.1. HBoV1	18
2.1.5.2. HBoV2-HBoV4	20
2.1.6. Tanı Yöntemleri.....	21
2.1.7. Tedavi	22
2.1.8. Aşılama.....	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	23
3.1. Hasta Seçimi	23
3.2. İstatistiksel Analiz.....	23
4. BULGULAR.....	25
4.1. Bulguların Özeti.....	42
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	55
7. ÖZET	59
8. SUMMARY	61
9. KAYNAKÇA	63
10. EK.....	84

SİMGELER VE KISALTMALAR

BOS	: Beyin Omurilik Sıvısı
BPV	: Bovine Parvovirus
CMV	: Canine Minute Virus
CPAP	: Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı
ECMO	: Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu
EIA	: Enzim Immun Assay
HAE-ALI	: Human Airway Epithelium Cells, Air Liquid Interface
HBoV	: Human Bocavirus
HEK	: Human Embryonic Kidney
HMPV	: Human Metapnömovirus
NFA	: Nazofaringeal Aspirat
ORF	: Open Reading Frames
PCR	: Polymerase Chain Reaction
RSV	: Respiratuvar Sinsityal Virüs

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1. 2005-2016 yılları arasında insan bocavirüs enfeksiyonlarının dünya genelinde solunum yolu enfeksiyonu ve koenfeksiyon prevalansı	6
Tablo 2.2. 2005-2016 yılları arasında human bocavirüs enfeksiyonlarının dünya genelinde gastrointestinal sistem enfeksiyonu ve koenfeksiyon prevalansı	6
Tablo 4.3. Bocavirüs tek etken ve çoklu etken saptananlarda bazı demografik özelliklerin karşılaştırılması.....	30
Tablo 4.4. Bocavirüs tek etken ve çoklu etken saptanan hastaların başvuru yakınmaları ve fizik muayene bulgularının karşılaştırılması	31
Tablo 4.5. Bocavirüs tek etken ve çoklu etken saptanan hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.6. Bocavirüs tek etken ve çoklu etken saptanan hastaların solunum destek tedavisi açısından karşılaştırılması.....	37
Tablo 4.7. Bocavirüs tek etken ve çoklu etken saptananların aldıkları tedavilerin karşılaştırılması	40
Tablo 4.8. Bocavirüs tek etken ve çoklu etken saptananların hastanede yatış süreleri	40
Tablo 4.9. Bocavirüs tek etken ve çoklu etken saptananların tekrar hastane yatışı açısından karşılaştırılması.....	41
Tablo 4.10. Bocavirüs tek etken ve çoklu etken saptananların klinik tanıları.....	42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Parvoviridae ailesinin şematik görünümü	9
Şekil 2.2.	İnsan bocavirüsü (Science Photo Library)	10
Şekil 2.3.	İnsan bocavirüsü elektron mikroskopisinde görünümü	11
Şekil 2.4.	İnsan bocavirüsün genomik organizasyonu. İnsan bocavirüs genomunun Illustrator of Biological Sequences software package kullanılarak şematik gösterimi. NS1, NP1, VP1 ve VP2 proteinlerini kodlayan genlerin gösterimi	14
Şekil 2.5.	İnsan bocavirüs Genomu (RefSeq nükleotidinin filogenetik ağaçları ve MEGA5 programında uygulanan komşu birleştirme yöntemi ile oluşturulan bocavirüs genomlarının aminoasit kodlayıcı bölgeleri)	15
Şekil 4.1.	Bocavirüs saptanan hastaların cinsiyet dağılımı	25
Şekil 4.2.	Hastaların yaşlarının dağılımı	26
Şekil 4.3.	Aylara göre bocavirüs saptanan hasta sayısı	26
Şekil 4.4.	Bocavirüs saptanan hastaların mevsimlere göre dağılımı	27
Şekil 4.5.	Bocavirüse eşlik eden etkenler	29
Şekil 4.6.	Bocavirüs tek etken ve çoklu etken saptananların başvuru şikâyetlerinin yüzde olarak karşılaştırılması	33
Şekil 4.7.	Bocavirüs tek etken ve çoklu etken saptananların başvuruda fizik muayene bulgularının karşılaştırılması	33
Şekil 4.8.	Bocavirüs tek etken ve çoklu etken saptananların akciğer grafisi bulgularının karşılaştırılması	36
Şekil 4.9.	Solunum desteği gerektirenlerin hastaların dağılımı	36
Şekil 4.10.	Solunum desteği türlerinin dağılımı	38
Şekil 4.11.	Tüm hasta popülasyonundan yoğun bakımda izlem gerektirenlerin dağılımı	39

Şekil 4.12. Yoğun bakımda izlenen hastalardan (n=12) sadece bocavirüs saptanan, bocavirüsle beraber çoklu etken saptanan hastaların dağılımı.....	39
Şekil 4.13. Bocavirüs enfeksiyonu saptanan hastaların klinik tanıları.....	41



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bocavirüs (insan bocavirüsü), 2005 yılında keşfedilmiş olan nispeten yeni bir virüstür. İlk olarak hasta çocukların üst solunum yollarında saptanmıştır (1). Bocavirüs ismi genetik ve yapısal özellikleri benzeyen ‘Bovine Parvovirus’ ile ‘Canine Minutevirus’ isimlerinden türemiştir. Küçük, zarfsız ve genomu tek sarmallı DNA’dan oluşan bir virüstür. Parvoviridae ailesinin üyesidir (2, 3).

Günümüze kadar HBoV1, HBoV2, HBoV3 ve HBoV4 olmak üzere dört genotipi tanımlanmıştır (3, 4). Dünyada yapılan araştırmalarda solunum yolu enfeksiyonlarında %1,5 ile %19 arasında bildirilmiştir (5, 6). Virüs tek başına veya diğer virüslerle beraber enfeksiyon oluşturabilir (7).

Virüsün başlıca insan solunum yolları sekresyonu ile yayıldığı düşünülmektedir. Dışkıda ve kanda da bulunması sebebi ile bu yollarla da yayıldığı ileri sürülmüştür (4). Bocavirüs özellikle süt çocuklarında alt solunum yolu enfeksiyonu ve gastroenteritle seyredabilmektedir. Öksürük, hırıltı, ateş, siyanoz, burun akıntısı, diyare, kusma yapmaktadır. Hastane yatışı gerektiren klinik tablolara neden olabilmektedir (8).

Bocavirüs, nazofaringeal aspiratta (NFA) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) kullanılarak izole edilmektedir (1).

Günümüzde bocavirüse yönelik antiviral bir tedavi bulunmamaktadır. Tedavi bu nedenle semptomatiktir (9).

Kore’de 2016 yılında yapılan çalışmada 6 yaş altı çocuklarda Şubat 2015 ile Mayıs 2015 arasında, Hallym Üniversitesi Sacred Heart Hastanesi’nde, 155 dışkı örneği, 662 nazofaringeal sürüntü incelenmiş, 155 dışkı örneğinden 10’unda insan bocavirüsü (10 NS-1+, 7 VP-1+) saptanmıştır. Ortanca yaş 20,8 ay olup, %60’ı 2 yaşından küçüktür. 662 NFA PCR’ından 69’unda bocavirüs (69 NS-1 + 69 VP-1 +) saptanmıştır. Dışkı örneklerinde %6,5 solunum yolu viral PCR incelemesinde %10,4 bocavirüs saptanmıştır (10).

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi tarafından 2016 yılında, Şubat 2008 ile Şubat 2016 yılları arasında yapılan bir çalışmada 1227 hastanın 31 tanesinde bocavirüs tespit edilmiş olup, median yaşları 12 ay bulunmuştur. Hastaların 15'i kız (%48,4), 16'sı erkek (%51,6) olup %61,3'ü Kasım ve Mart ayları arasında başvurmuştur. Hastaların 3'ü (%9,7) üst solunum yolu enfeksiyonu sebebi ile ayaktan izlenmiş, 15 hasta (%48,4) pnömoni, bronkopnömoni sebebi ile hastaneye yatırılmış, diğer 13 hasta (%41,9) zaten hastanede yatmaktaymış (11).

Brezilya'da Salvador Üniversite Hastanesi'nde 2017 yılında 2-59 ay arası çocuklarda bocavirüsün pnömoni kliniği ile gittiğine dair bir çalışma yapılmıştır. Başvuran 820 çocuğun 759'undan nazofaringeal aspirat alınarak çalışmaya dâhil edilmiştir (%92,6). PCR yöntemi ile nazofaringeal aspiratta 16 solunum yolu viral etkeni çalışılmıştır. Akut HBoV-1 enfeksiyonu için bölünmüş serum örneklerinde IgM ve IgG cevaplarına bakılmıştır. HBoV-1 DNA'sı 159 vakada (%20,9 totale göre %5) saptanmıştır. Bunlar içinde akut HBoV-1 38 vakada (%23,9) saptanmış ve bu hastaların pnömoni kliniği ile seyretiltikleri görülmüştür (12).

Güney Kore ve Hong Kong'da, 2018 yılında, hayvanlarda yapılan bir çalışmada bocavirüsün hem solunumsal enfeksiyonlarla hem de bağırsak enfeksiyonu ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Canine bocavirüs genleri üzerinde çalışılmış olup (CBoV1-3), CboV-2'nin farklı klinik yansıması olduğu sonucuna varılmıştır. İntestinal dokularda in situ hibridizasyon ve elektron mikroskopisi kullanılarak CBoV'ün polimeraz zincir reaksiyonu gösterilmiştir. Villus atrofi ve füzyonu olmadan eozinofilik intranükleer inklüzyon cisimcikleri gösterilmiştir (13).

İspanya'da 2005-2014 yılları arasında yapılan prospektif bir çalışmada hastanede yatan çocuklarda insan metapnömovirüsün (HMPV) diğer solunum yolu virüsleriyle karşılaştırması yapılmıştır. Viral çalışma için nazofaringeal aspirat alınıp PCR ile çalışılmıştır. Beş yaşından küçük çocuklarda akut alt solunum yolu enfeksiyonlarında önemli bir role sahip olan HMPV'ün respiratuvar sinsityal virüs (RSV), rinovirüs ve insan bocavirüsüyle karşılaştırılması konu edilmiştir. Koenfeksiyon olan vakalarda hastane yatışının uzadığı gösterilmiştir. Mevsimsel farklılıklar ve klinik farklılıklar da saptanmıştır (14).

Çalışmamızın amacı: Bu çalışmada Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'ne, Ocak 2016 ile Aralık 2018 tarihleri arasında yatırılan çocuk hastalardan solunum yolu sekresyonunda PCR incelemesi ile bocavirüs saptanmış hastalarda;

- 1- Demografik, klinik ve laboratuvar verilerin değerlendirilmesi
- 2- Hastalığın klinik özelliklerinin araştırılması
- 3- Bocavirüsün tek etken olarak saptanması ile diğer etkenlerle beraber saptanması arasındaki farkın incelenmesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnsan bocavirüsü

İnsan bocavirüsü yakın zamanda tespit edilen, üzerinde çalışmalar yapmaya açık olan nispeten yeni bir virüstür.

2.1.1. Tarihçe

Viral enfeksiyonlar insanlığa büyük hastalık yükü oluşturur. Ancak insanları etkileyen virüsler hakkındaki bilgilerimiz hala eksiktir. Virüslerin zorlu doğası sebebi ile çoğu çalışma önceden bilinen virüslerin araştırılması ile sınırlıdır. Bilinmeyen bir virüsün keşfi ve ilk tanısal reaktifin üretilmesi çok zordur. Bugün bilinen virüslerin çoğu ilk olarak hayvan deneyleri veya doku kültüründeki virüs replikasyonları ile tanımlanmıştır (15).

Bu virüslerin tanımlanması için genel olarak uygulanabilir bir yöntem mevcut değildir ve aslında çok fazla sayıda tanımlanamayan insan virüsü bulunabilir. Bu nedenle çok sayıda akut ve kronik hastalıkta bilinmeyen etiyolojide tanımlanamayan virüsler rol oynuyor olabilir. Bu virüslerin de sistematik olarak aranması bilimsel bir sorumluluktur (16).

Virüsler en sık solunum yollarında aranır. Solunum yolundaki virüslerin tanımlanmasının solunum yolu enfeksiyonları dışındaki hastalıklar için de etkileri olabilir. Virüslerin konakçı organizmalar arasında sınırlı bulaşma seçenekleri vardır. Öncelikle solunum dışı semptomlarla ilişkili birçok virüs yine de solunum yoluyla bulaşır ve burada tespit edilebilir. Bu nedenle solunum sistemi, önemsiz ve ciddi semptomlarla ilişkili bilinmeyen virüsleri barındırabilir ve insan virüs florasını sistematik olarak araştırmaya çalışmak için iyi bir başlangıç noktasıdır (17, 18).

Tobias Allander ve arkadaşları 2005 yılında genomik virüs görüntüleme sistemi kullanarak çocukların solunum yolu sekresyonlarından bilinmeyen bir insan parvovirüsü keşfettiler (1). Yeni tanımlanan virüs genomik olarak Parvoviridae'nin Parvovirinae alt ailesindeki iki bocavirüs üyesi olan sığır parvovirüsünden ve

kaninlerin küçük virüsünden türemiştir (19). Bundan dolayı bu yeni ajanın ismi insan bocavirüsü (HBoV) olmuştur (2).

Tüm dünyada çocuklarda ve erişkinlerde önemli bir solunum yolu patojeni olarak kabul edilmiştir (20).

2.1.2. Epidemiyoloji

Bocavirüs dünya çapında bir dağılıma sahiptir. Yayılımı ve enfeksiyonu yıl boyunca meydana gelir. Ancak kış ve ilkbahar aylarında baskındır (21).

Bocavirüsün dünyadaki dağılımı Avrupa'da, Asya'da, Amerika'da, Afrika'da ve Avustralya'da hem çocuklarda hem de erişkinlerde solunum yolları ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarını içerir (3, 22-24).

Medline veri tabanında 6 Eylül 2005'ten 15 Mart 2016'ya kadar yayınlanan makalelerin araştırmasına dayanarak küresel enfeksiyon prevalansı tahmin edilmiştir. Sırasıyla Tablo 2.1 ve Tablo 2.2 solunum ve gastrointestinal bocavirüs enfeksiyonlarını değerlendiren çalışmaları içerir. Tüm ülkelerden uygun çalışmalardan çıkarılan verilere dayanarak %95 güven aralığında ortak enfeksiyonların yüzdesini içerir (25).

Tablo 2.1. 2005-2016 yılları arasında insan bocavirüs enfeksiyonlarının dünya genelinde solunum yolu enfeksiyonu ve koenfeksiyon prevalansı

Ülke	Çalışma sayısı	Vaka sayısı	Tahmini prevalans (%) (95%CI)	Çalışma sayısı	HBoV Vaka sayısı	Tahmini koenfeksiyon (%) (95%CI)
Arjantin	4	1536	13,5 (11,8-15,3)	4	208	55,8 (49,0-62,5)
Avustralya	10	2745	13,0 (11,7-14,2)	3	132	64,4 (56,2-72,6)
Belçika	1	445	11,5 (8,5-14,4)	1	51	49,0 (35,3-62,7)
Brezilya	14	2718	10,8 (9,6-11,9)	10	293	90,1 (86,7-93,5)
Kamboçya	4	3779	1,6 (1,2-2,0)	2	58	53,4 (40,6-66,3)
Kanada	3	2825	4,1 (3,3-4,8)	2	97	59,8 (50,0-69,6)
Çin	62	106960	5,0 (4,9-5,2)	35	4088	50,3 (48,8-51,8)
Danimarka	1	228	25,0 (19,4-30,6)	1	57	47,4 (34,4-60,3)
Mısır	1	95	56,8 (46,9-66,8)	NG	NG	-
Finlandiya	11	4541	6,3 (5,6-7,0)	5	197	61,4 (54,6-68,2)
Fransa	16	5826	6,1 (5,5-6,8)	13	282	31,2 (25,8-36,6)
Almanya	17	4595	10,1 (9,2-10,9)	10	390	38,7 (33,9-43,6)
Yunanistan	3	2039	5,8 (4,8-6,8)	3	118	48,3 (39,3-57,3)
Hong Kong	3	3709	7,6 (6,7-8,4)	1	95	18,9 (11,1-26,8)
Macaristan	2	94	29,8 (20,5-39,0)	1	28	53,6 (35,1-72,0)
Hindistan	2	605	4,0 (2,4-5,5)	2	24	8,3 (0,0-19,4)
İran	2	394	7,6 (5,0-10,2)	1	21	33,3 (13,2-53,5)
İsrail	2	721	4,0 (2,6-5,5)	1	26	30,8 (13,0-48,5)
İtalya	19	7354	7,4 (6,8-8,0)	14	513	62,8 (58,6-67,0)
Japonya	8	5016	10,1 (9,3-10,9)	5	435	61,1 (56,6-65,7)
Ürdün	1	312	18,3 (14,0-22,6)	1	57	89,5 (81,5-97,4)
Kenya	1	384	1,8 (0,5-3,2)	1	7	100,0 (-)
Kuveyt	1	735	1,9 (0,9-2,9)	NG	NG	-
Malawi	1	95	6,3 (1,4-11,2)	NG	NG	-
Meksika	1	162	4,9 (1,6-8,3)	1	8	37,5 (4,0-71,0)
Yeni Zelanda	1	230	3,5 (1,1-5,8)	1	8	37,5 (4,0-71,0)
Nikaragua	1	192	33,3 (26,7-40,0)	NG	NG	-
Nijerya	1	246	2,4 (0,5-4,4)	1	6	83,3 (53,5-100)
Norveç	3	1853	12,0 (10,5-13,5)	3	222	72,1 (66,2-78,0)
Peru	1	191	25,1 (19,0-31,3)	NG	NG	-
Portekiz	3	428	6,5 (4,2-8,9)	NG	NG	-
Senegal	2	312	1,0 (0,0-2,0)	2	3	33,3 (0,0-86,7)
Şanghay	1	486	24,5 (20,7-28,3)	1	119	54,6 (45,7-63,6)
Singapur	1	500	8,0 (5,6-10,4)	1	40	30,0 (15,8-44,2)
Slovenya	1	891	18,4 (15,9-21,0)	1	164	59,8 (52,3-67,3)
Güney Afrika	6	2880	10,3 (9,2-11,4)	5	278	56,8 (51,0-62,7)
Güney Arabistan	5	833	5,3 (3,8-6,8)	4	39	53,8 (38,2-69,5)
Güney Kore	10	7594	5,8 (5,2-6,3)	10	437	43,0 (38,4-47,7)
İspanya	16	13560	9,9 (9,4-10,4)	9	794	72,2 (69,0-75,3)
İsveç	3	956	12,1 (10,1-14,2)	3	116	38,8 (29,9-47,7)
İsviçre	3	279	4,3 (1,9-6,7)	NG	NG	-
Tayvan	5	1657	5,6 (4,4-6,7)	4	62	33,9 (22,1-45,7)
Tayland	8	2983	7,1 (6,2-8,0)	2	40	62,5 (47,5-77,5)
Hollanda	5	2645	6,8 (5,9-7,8)	3	9	66,7 (35,9-97,5)
Filipinler	2	1284	1,0 (0,5-1,6)	1	7	71,4 (38,0-100)
Türkiye	10	3949	2,3 (1,8-2,8)	4	39	30,8 (16,3-45,3)
İngiltere	8	14923	1,5 (1,3-1,7)	4	102	32,4 (23,3-41,4)
Uruguay	1	1078	4,1 (2,9-5,3)	1	44	54,5 (39,8-69,3)
Amerika	21	13549	9,8 (9,3-10,3)	14	903	38,1 (34,9-41,3)
Vietnam	3	2349	5,5 (4,6-6,4)	2	128	45,3 (36,7-53,9)
Toplam	311	233761	6,3 (6,2-6,4)	193	10745	52,4 (51,5-53,4)

*NG: Verilmemiş

Tablo 2.2. 2005-2016 yılları arasında human bocavirüs enfeksiyonlarının dünya genelinde gastrointestinal sistem enfeksiyonu ve koenfeksiyon prevalansı

Ülke	Çalışma sayısı	Vaka sayısı	Tahmini prevalans (%) (95%CI)	Çalışma sayısı	HBoV Vaka sayısı	Tahmini koenfeksiyon (%) (95%CI)
Arnavutluk	1	142	9,2 (4,4-13,9)	1	13	23,1 (0,2-46,0)
Avustralya	3	890	8,5 (6,7-10,4)	NG	NG	-
Bangladeş	1	138	63,0 (55,0-71,1)	NG	NG	-
Brezilya	5	2469	4,8 (4,0-5,7)	5	119	15,1 (8,7-21,6)
Şili	1	462	19,3 (15,7-22,9)	NG	NG	-
Çin	16	8805	6,6 (6,1-7,1)	8	380	67,4 (62,7-72,1)
Finlandiya	3	2493	10,3 (9,1-11,5)	2	251	32,7 (26,9-38,5)
Almanya	2	338	8,3 (5,3-11,2)	2	28	28,6 (11,8-45,3)
Hong Kong	1	1600	6,4 (5,2-7,6)	NG	NG	-
Macaristan	1	61	3,3 (0,0-7,7)	NG	NG	-
İran	4	621	14,2 (11,4-16,9)	1	16	0,0 (0,0-0,0)
İrlanda	1	155	7,7 (3,5-11,9)	1	12	100,0 (100,0-100,0)
İtalya	2	1291	2,8 (1,9-3,7)	2	36	22,2 (8,6-35,8)
Japonya	2	424	3,8 (2,0-5,6)	2	16	62,5 (38,8-86,2)
Meksika	1	76	1,3 (0,0-3,9)	1	1	100,0 (100,0-100,0)
Nepal	1	96	9,4 (3,5-15,2)	NG	NG	-
Nijerya	1	96	29,2 (20,1-38,3)	NG	NG	-
Pakistan	3	498	10,6 (7,9-13,4)	1	47	97,9 (93,7-100,0)
Paraguay	1	349	10,6 (7,4-13,8)	1	37	40,5 (24,7-56,4)
Rusya	2	7031	1,4 (1,1-1,6)	2	95	49,5 (39,4-59,5)
Güney Kore	3	1640	3,8 (2,9-4,8)	2	55	14,5 (5,2-23,9)
İspanya	1	520	9,2 (6,7-11,7)	1	48	52,1 (38,0-66,2)
Tayvan	1	110	3,6 (0,1-7,1)	NG	NG	-
Tayland	4	848	3,8 (2,5-5,1)	3	19	57,9 (35,7-80,1)
Tunus	1	96	58,3 (48,5-68,2)	NG	NG	-
Türkiye	1	150	8,7 (4,2-13,2)	NG	NG	-
İngiltere	3	12459	5,4 (5,0-5,7)	1	324	46,0 (40,6-51,4)
Amerika	2	640	3,6 (2,2-5,0)	NG	NG	-
Toplam	68	44498	5,9 (5,7-6,1)	36	1497	46,7 (44,2-49,2)

*NG: Verilmemiş

Medline veri tabanından çıkarılan bu sonuçlar toplamda solunum yolu hastalığına ve gastrointestinal sistem enfeksiyonuna bağlı bocavirüs prevalansına ilişkin 357 raporu içerir. Solunum yolu örneklerinde bocavirüs ortalama prevalansı %1 ile %56,8 arasında değişmektedir. Dışkı örneklerinde ise bu oran %1,3 ile %63 arasında olup ülkelere göre değişmektedir. Ayrıca dünya çapında solunum yolu enfeksiyonlarında bocavirüs toplam prevalansı tahminleri %6,3 ve gastrointestinal enfeksiyonlarda %5,9'dur (Tablo 2.1 ve Tablo 2.2).

Solunum yolu enfeksiyonlarına göre Kamboçya (%1,6), Kenya (%1,8), Kuveyt (%1,9), Senegal (%1), Filipinler (%1) için yaygınlık ortalamasının %2'nin altında

olduğu bildirilmiştir. Buna karşılık en yüksek prevalans ortalamaları Mısır (%56,8), Macaristan (%29,8) ve Nikaragua (%33,3) olarak bildirilmiştir (Tablo 2.1).

Gastrointestinal enfeksiyonlar için mevcut verilere dayanarak Meksika ve Rusya gibi ülkelerin çoğunlukla endemisite seviyeleri düşüktür. Tersine Bangladeş (%63), Nijerya (%29,2) ve Tunus (%58,3) için yüksek prevalans bildirilmiştir (Tablo 2.2).

Solunum yolu enfeksiyonlarında insan bocavirüs pozitifliği olan hastalarda koenfeksiyon oranı %8,3 ile %100 arasında değişirken (Tablo 2.1), gastrointestinal bulgularla ilişkili koenfeksiyon oranı %46,7'dir (Tablo 2.2).

İnsan bocavirüsün seroprevalansı yaşla ilişkilidir. Yaşları 18 ile 23 ay arasındaki çocuklarda yaklaşık %40 iken 2 yaşından büyük çocuklarda yaklaşık %100'dür. Ortalama çocuklarda %76,6, erişkinlerde %96'dır (26, 27).

Anti-HBoV IgG antikorlarının varlığını belirlemek amacı ile İtalya'da 1206 katılımcıyı içeren bir serolojik araştırma yapılmıştır. Çalışma 2-9 yaş grubundaki çocuklara göre (%64,4), 5-9 yaş grubundaki çocuklarda (%96,4) daha yüksek seropozitif oran göstermiştir. Ayrıca 0-5 ay arası bebeklerde (%73,7) ve yaşamın ilk aylarındaki çocuklarda (%51,4) gözlenen yüksek seroprevalansın maternal antikorlarla ilişkili olduğu varsayılmaktadır (28).

Kantola ve arkadaşları insanları en sık enfekte eden bocavirüs türlerinin en çoktan en aza doğru sırasıyla HBoV1, HBoV2, HBoV3 ve HBoV4 olduğunu söylemişlerdir (26).

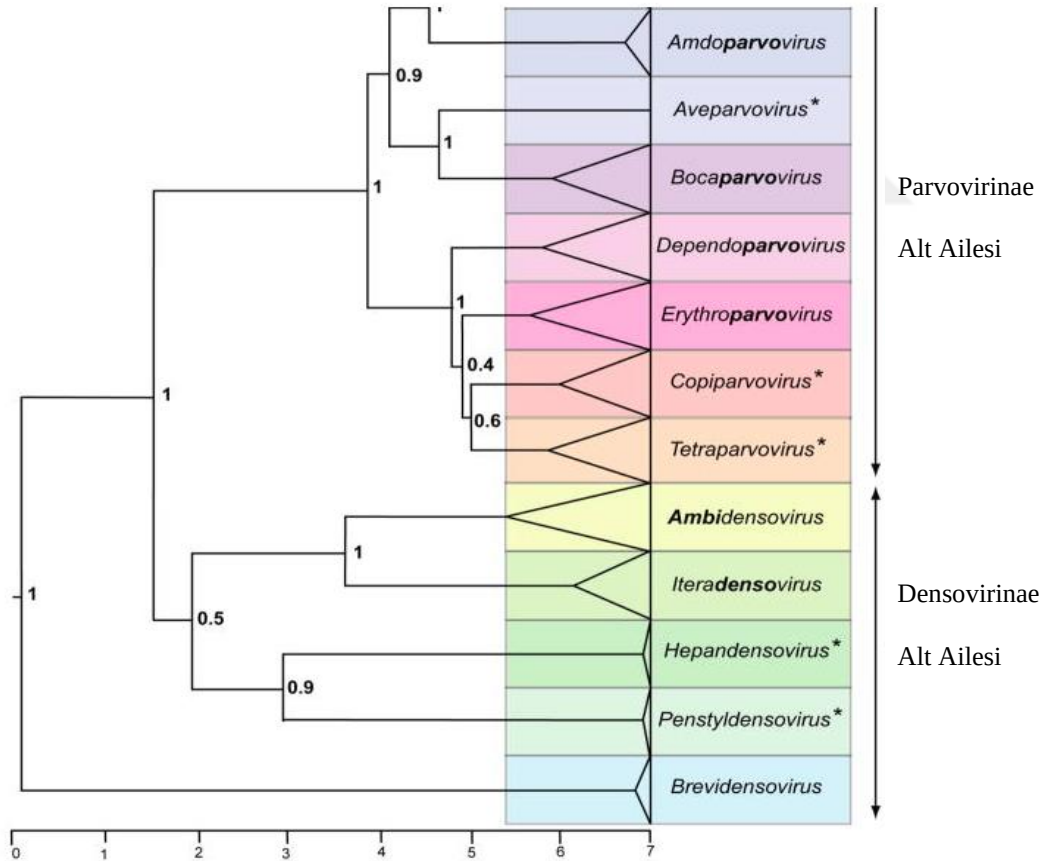
Pekin ve Nanjing'de yapılan ve 1391 numuneyi içeren bir seroprevalans çalışması HBoV1 (%73,4-1021) ve HBoV2 (%70,5-981) prevalansının daha önce Japonya (%71,1) ve Jamaika'da (%76,7) yapılan serolojik çalışmalarla benzer olduğunu göstermiştir (27, 29, 30).

Özetle bocavirüs dünyanın hemen her yerinde görülebilmektedir. En sık solunum yolu enfeksiyonlarında daha sonrasında gastrointestinal sistem

enfeksiyonlarında dünyanın çeşitli yerlerinden yapılmış çalışmalarda etken olarak saptanmıştır.

2.1.3. Sınıflandırma

Bocavirüs genotipleri, Parvoviridae ailesinin Parvovirinae alt familyasından bocavirüs cinsine aittir. Sadece omurgalılarda enfeksiyona sebep olur (1, 8, 31). Parvoviridae ailesi ayrıca artropodları enfekte eden ve diğer alt familya ile hiçbir sekans homolojisi paylaşmayan alt familya Densovirinae ailesini içerir. Uluslararası Virüs Taksonomisi Komitesi veri tabanının şu anki sınıflandırılması Parvovirinae alt familyasının sekiz türünü tanımlamaktadır: Amdoparvovirus, Aveparvovirus, Bocaparvovirus, Copiparvovirus, Dependoparvovirus, Erythroparvovirus, Protoparvovirus ve Tetraparvovirus (31).



Şekil 2.1. Parvoviridae ailesinin şematik görünümü (31)

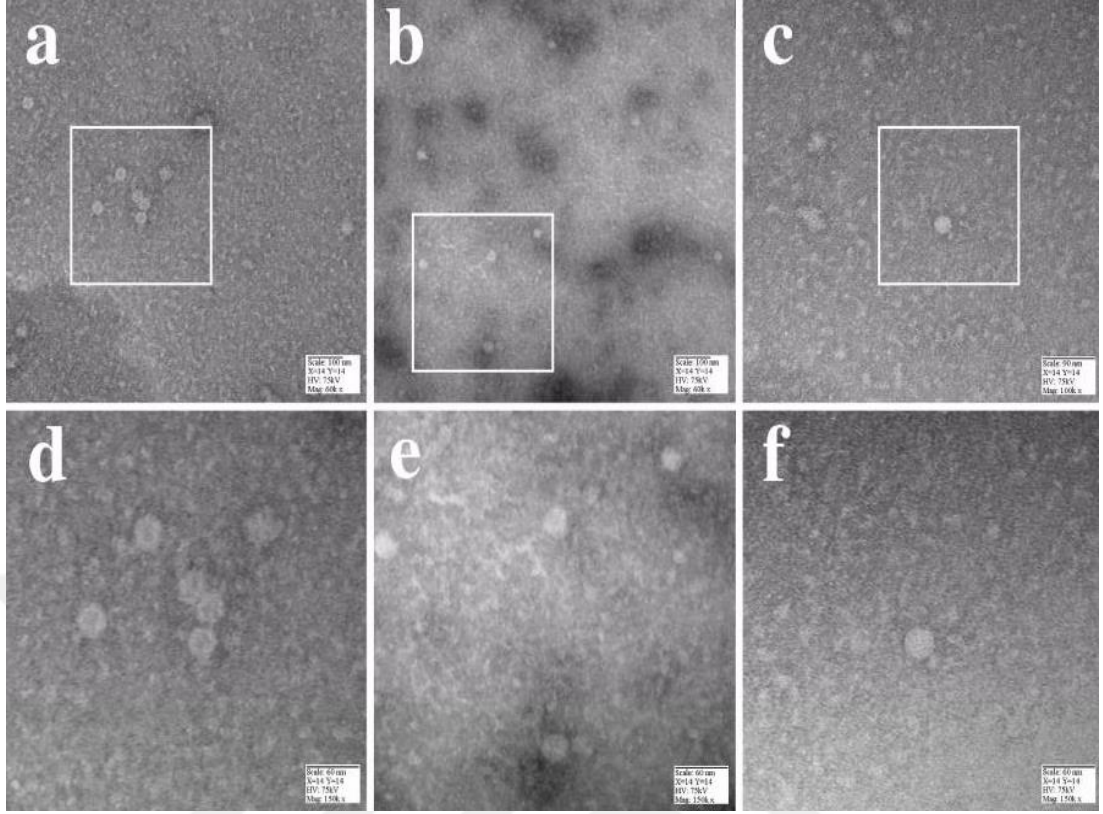
Bocavirüsün adı sığır parvovirüsü (Bovine Parvovirüs) ve köpek küçük virüsünden (Canin Minutevirüs) türemiştir. Bu da genomlarındaki ve sekanslarındaki benzerliğe dayandırılmıştır (1, 32). İnsan enfeksiyonları ile ilişkili Parvovirüs; Parvovirüs B19'dur. Yeni keşfedilen Parvovirüs 4 (PARV4) ve Parvovirüs 5 (PARV5) yeni Tetraparvovirüs cinsine bağlıdır (31). Sonuncusu henüz benzerlik temelinde herhangi bir klinik anlamlılıkla ilişkilendirilememiştir, ancak yeni Hokovirüs cinsine bağlandırılmıştır (33).

İnsan Parvovirüsleri arasında B19 özellikle eritema enfeksiyozumun (beşinci hastalık) etiyolojik etkeni olarak kabul edilir. Hem çocuklarda geçici artrite hem de erişkinlerde hidrops fetalis, spontan abortus ve artropatilere sebep olur (34-36). Parvovirüs B19 ve bocavirüs arasındaki yakın filogenetik ilişkiye rağmen doğada kuvvetli derecede farklı görünürler. Örneğin; B19 kemik iliğinde gelişme gösterip, kalp dokusunda yaşam boyu kalıcılık gösterirken, bocavirüs lenf dokularında ve sinüslerde gösterilmiştir (37, 38).

Parvovirüsler küçük, ikosahedral, çapı 18-26 nm olan, lineer, negatif ya da pozitif tek sarmallı DNA virüsüdür (1, 39). Lineer tek sarmallı bocavirüs genomunun uzunluğu yaklaşık 5 kilobazdır. Virüs replikasyonunda anahtar rol oynayan 32-52 nükleotidlerinin terminal dizileridir (40, 41). Aynı zamanda BPV ve CMV'ün terminal sekansları yüksek benzerlik gösterir (42).



Şekil 2.2. İnsan bocavirüsü (Science Photo Library)



Şekil 2.3. İnsan bocavirüsü elektron mikroskopisinde görünümü (43)

Son veriler bocavirüsün doğal enfeksiyonu sırasında konkatemerler yerine ekstra kromozomal kapalı dairesel epizomlar oluşturarak, kalıcı olarak, konakçı hücreler haline gelebileceği hipotezini desteklemektedir (41, 44). Bugüne kadar tüm bocavirüs genotipleri için epizomal yapı bulunmuştur (40, 41, 44, 45). Ek olarak solunum yolu enfeksiyonu olan hastalardan alınan numunelerde HBoV1'in baştan kuyruğa dizileri tespit edilmiştir (40). Kapoor ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; HBoV3 genomunun bir epizomal dairesel formunda (HBoV3-E1) baş kuyruk monomeri gösterilmiştir. Gastrointestinal hastalığı olan bir çocuğun bağırsak biyopsisinde tam HBoV3-E1 genomunun 5319 nükleotit içerdiği gösterilmiştir (41). Bu arada HBoV2 C2 dairesel genomu da tespit edilmiştir (5307 nt 520 nt kodlama yapmayan terminal bölgesini temsil eder) (44). Son zamanlarda yapılan bir çalışma ise HBoV4 genotipinin replikatif formunun dairesel formda baştan kuyruğa nükleotit dizilimi içerdiğini göstermiştir (45). Bocavirüsün replikasyon mekanizmasını daha derinden araştırma çabaları bocavirüsün patojenik rolünü anlamamızı geliştirecektir (41).

Bocavirüs genomu üç açık okuma çerçevesinde (ORF'ler) düzenlenmiştir. ORF 1 yapısal olmayan NS proteininin (NS1) iki formunu kodlar, ORF 2 ilave bir NS proteini (NS2) ve nükleer fosfoproteini (NP1) kodlar (42, 46). ORF 3 ise iki yapısal viral kapsid proteinini (VP1 ve VP2) kodlar (1). Kodlama yapmayan bölgeler, viral replikasyon için gerekli olan, ters çevrilmiş terminal tekrarları olarak bilinen palindromik dizileri içerir (41, 47). NS1 proteini farklı bölgelerde farklı fonksiyonlar içeren çok işlevli bir proteindir. NS1; N terminalinde, bağlama ve endonükleaz, C terminalinde transaktivasyon, orta bölgede ATPaz ve helikaz işlevi görür (48, 49). Ayrıca NS1'in NP1'e benzer şekilde DNA replikasyonunda bir rolü vardır. NP1 Canine Minute Virüs ve farelerin küçük virüslerinde DNA replikasyonunda önemlidir (50). Yapısal olmayan bu protein ayrıca B19 virüsünde apoptoza, hücre döngüsünün durmasına ve gen aktivasyonuna katılmaktadır (51, 52).

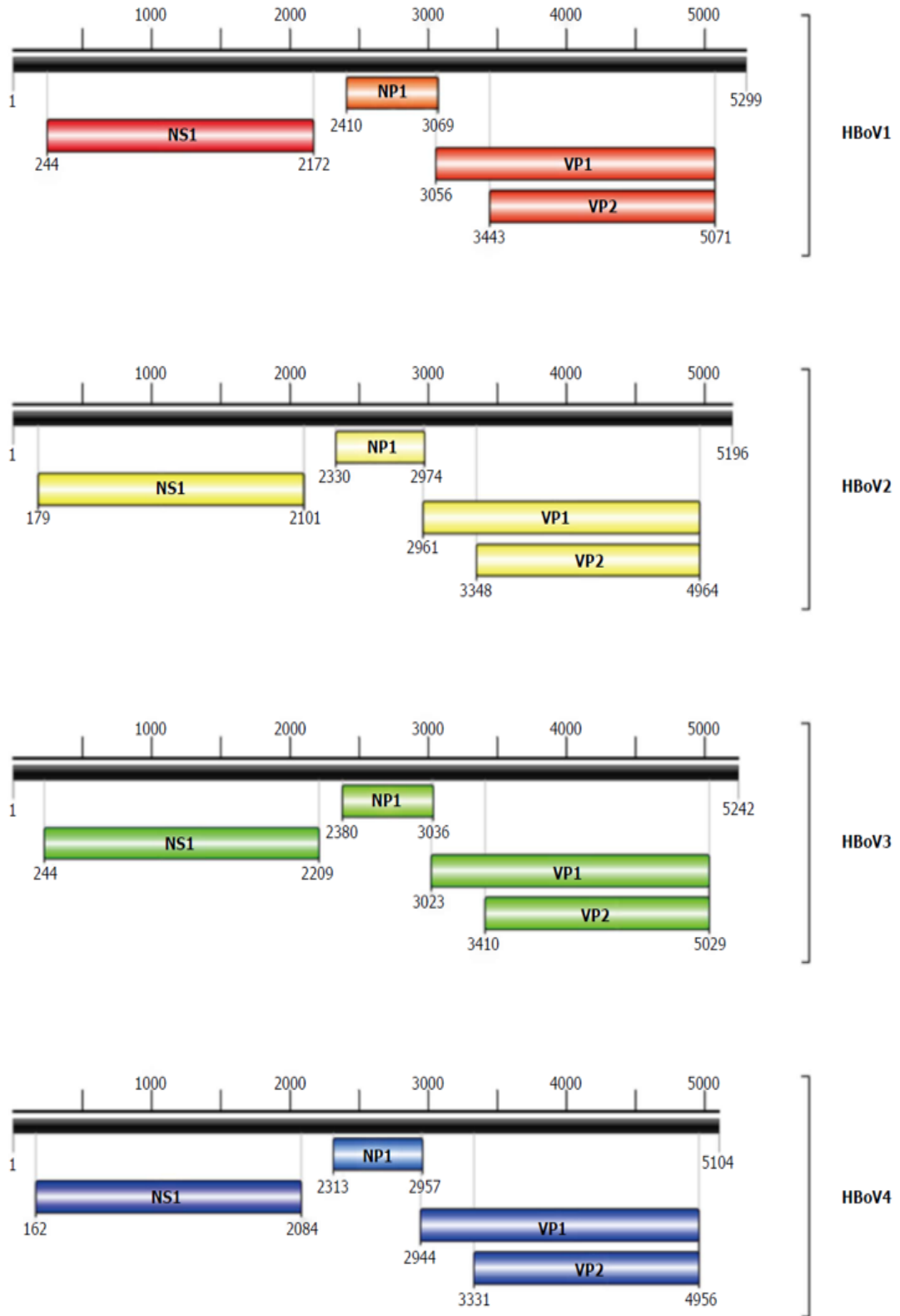
Son zamanlarda yeni küçük NS proteinleri (NS2, NS3, NS4) HBoV1'de enfeksiyöz viral plazmidin transfeksiyonu ve polarize insan havayolu epitel hücrelerinin ara yüzünün (HAE-ALI) viral enfeksiyonu ile ilgili çalışmalar yoluyla tanımlanmıştır. Bu proteinler NS1'in aktivitesinin önemli kısımlarını içerir. İnsan embriyonik böbrek 293 (HEK293) hücrelerinde DNA replikasyonunda önemlidir. NS2; HAE-ALI kültürlerinde HBoV1 replikasyonunda kritik rol oynar (53). NP1'de yapısal olmayan fonksiyonu tam netleşmemiş bir proteindir. Başlangıçta HBoV1'den alınan NP1'in, Hela hücrelerinde hücre döngüsü durması ve apoptozu indüklediği gösterilmiştir (54). Son çalışmalar HBoV1 NP1'in viral kapsid proteini olarak kritik rol oynadığını göstermekle birlikte replikasyon orijininin başlayarak (OriR) viral DNA replikasyonu ile da ilişkili olduğunu göstermiştir (55, 56).

VP1 ve VP2 bir C terminal bölgesini paylaşır ve sadece VP1'in N terminal bölgesinde değişir (57). VP1 enfeksiyon için gerekli olan ve virüsün endositik bölmelerden salınmasıyla kolaylaştırılan fosfolipaz A2 aktivitesini uyarır (46). Bugüne kadar viral hücre girişinin ve in vivo konak aralığının altında yatan mekanizma belirsizliğini sürdürmektedir (40).

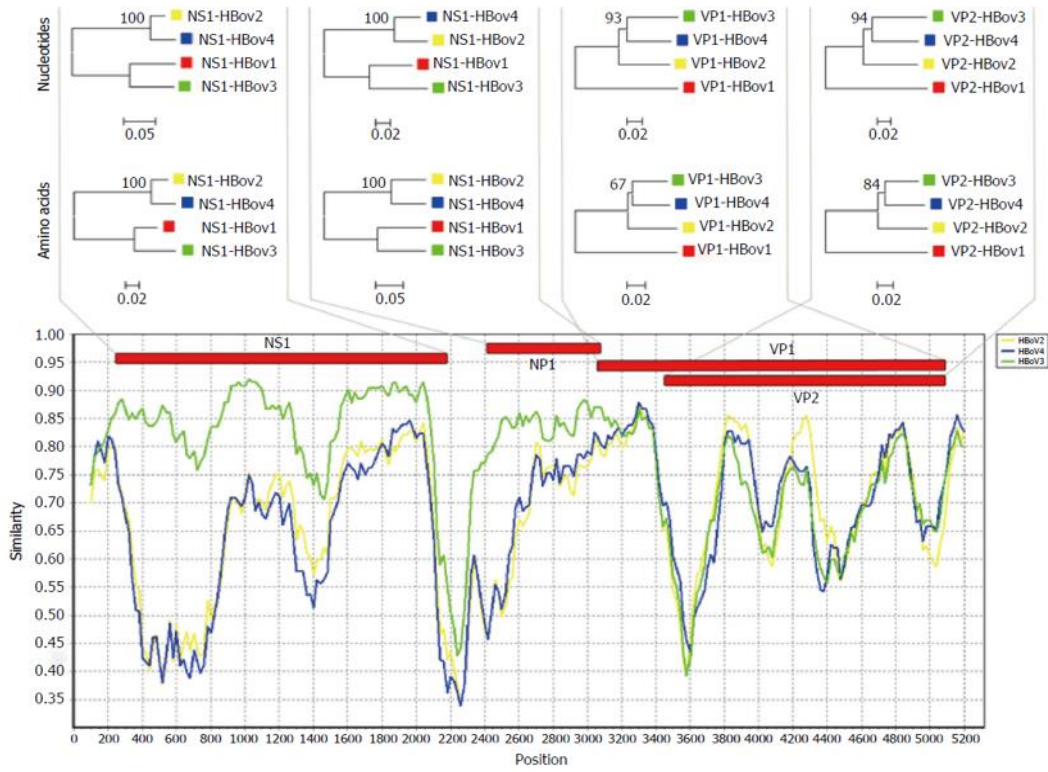
HBoV1'in tam NS1 gen sekansı 1928 nt uzunluğundadır ve 643 aminoasit rezidüsünün polipeptidini kodlar ve CMV ve BPV 'ün NS1 inden daha kısadır (50, 58). HBoV1, NP1 geni ise 660 nt uzunluğundadır ve 214 ile 219 aminoasit rezidüsünün proteinini kodlar. HBoV1 VP1/VP2 ORF'si VP1'in tam kodlama dizisini içerir, 3071 nt uzunluğundadır ve 671 aminoasit rezidüsünün oluşturduğu proteini kodlar (4).

Illustrator of Biological Sequences Software package kullanılarak elde edilen farklı bocavirüs genotipleri Şekil 2.4'te gösterilmiştir (59). RefSeq nükleotidinin filogenetik ağaçları ve MEGA5 programında uygulanan komşu birleştirme yöntemi ile oluşturulan bocavirüs genomlarının aminoasit kodlayıcı bölgeleri Şekil 2.5'te gösterilmiştir (60, 61).

HBoV3 NS1 ve NP1 sekansları, HBoV1 suşunun homolog sekansları ile kümelenir. Aynı şey HBoV2 ve HBoV4 için de geçerlidir. Tersine HBoV3'ün VP1, VP2 dizileri HBoV2'ye benzer. Bu da HBoV3'ün HBoV1 ve HBoV2 virüsleri arasındaki rekombinasyonundan kaynaklandığının kanıtıdır (Şekil 2.5) (2, 4).



Şekil 2.4. İnsan bocavirüsün genomik organizasyonu. İnsan bocavirüs genomunun Illustrator of Biological Sequences software package kullanılarak şematik gösterimi. NS1, NP1, VP1 ve VP2 proteinlerini kodlayan genlerin gösterimi (59).



Şekil 2.5. İnsan bocavirüs Genomu (RefSeq nükleotidinin filogenetik ağaçları ve MEGA5 programında uygulanan komşu birleştirme yöntemi ile oluşturulan bocavirüs genomlarının aminoasit kodlayıcı bölgeleri) (60)

Dolayısıyla insan bocavirüs grubunun İnsan Bocaparvovirüs 1 (Önceki HBoV1 ve HBoV3) ve insan Bocaparvovirüs 2 (Önceki HBoV2 ve HBoV4) olarak iki kümeye ayrılarak yeniden sınıflandırılmasının önerilmesi şaşırtıcı değildir (32).

2.1.4. Patogenez

Daha önce de belirtildiği gibi bocavirüsün patogenezi, temel olarak virüs kültürü veya deneysel hayvan modelleri için spesifik hücre dizilerinin bulunmamasından dolayı tam tanımlanamamıştır (8). Bocavirüs için in vitro kültür sistemi sunan ilk çalışma 2009 yılına kadar uzanır. İlk olarak insan bronşial epitel hücrelerinde bocavirüs replikasyonu değerlendirilmiştir (62). Daha önce başka hücrelerle de (Hep-2, Vero, MRC5 vb.) girişimlerde bulunulmuş ancak bazı reseptörlerin olmamasından dolayı başarısız olunmuş ve bu hücreleri bazı solunum yolu virüslerine duyarlı hale getirmiştir (62-64).

HAE-ALI modeli Influenza, insan coronavirüsü apikal yüzeyden elde edilen solunumsal RNA virüsleri için kullanıldığı gibi (65, 66) bazolateral yüzeyden elde edilen solunum DNA virüsleri için de kullanılmıştır (67). HBoV1 virionları hem apikal hem de bazolateral yüzeylerden HAE'yi hem prodüktif hem de kalıcı enfekte edebilir; bu enfeksiyonun sonucu silia kaybı, sıkı bağlantı bariyerlerinin ve epitel hücre hipertrofisinin bozulması ile ortaya çıkan hava yolu epitel hasarının indüklenmesi olabilir (68).

HAE ile elde edilen sonuçların aynı olmasına rağmen HBoV1 enfeksiyonunun 50 d'ye kadar devam ettiği gösterilmiştir (69). Daha yeni veriler ilk kez, HAE ALI'nın HBoV1 enfeksiyonunun viral genom amplifikasyonunu kolaylaştıran bir DNA hasarı tepkisi yarattığını göstermiştir (70). Paralel olarak diğer hücreler bocavirüs ile enfekte edilebilir; örneğin bir HBoV1 bulaşıcı klonunun HEK293 hücrelerine transfeksiyonunun, yüksek titrede viriyonları üretebileceği tespit edilmiştir (46, 56).

Virüs konakçıya solunum sistemi yoluyla, kan dolaşımından veya doğrudan alım yoluyla girer; gastrointestinal sisteme ulaşır (71). HBoV1 hem solunum hem gastrointestinal sistemde tanımlanmıştır. Bazı çalışmalar HBoV1 ile üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Bu bağlamda HBoV1 enfeksiyonunun en sık klinik belirti ve bulguları öksürük, ateş, burun akıntısı, astım alevlenmesi, bronşiyolit, hırıltı ve pnömonidir (8, 21, 72, 73).

HBoV1 DNA'sı, mide bulantısı, kusma, ishal gibi gastrointestinal belirtileri olan erişkin hastaların dışkı örneklerinde de bulunmuştur (74). Ancak akut gastroenteriti olan çocuk hastaların dışkı örneklerinde HBoV1 virüs yükünün, solunum yolu örneklerindeki viral yüklerden daha düşük olduğu gösterilmiştir (75, 76). Aslında solunum yolu enfeksiyonu olan hastaların nazofaringeal aspiratlarında bulunanlardan ($4,9 \times 10^3$ kopya/mL) daha düşük olan dışkı örnekleri için $1,88 \times 10^4$ kopya/mL'lik bir viral yük medyanı rapor edilmiştir (22, 75). HBoV2 diğer genotiplerin yanı sıra dışkı örneklerinde daha sık bulunur, HBoV2 ve muhtemelen de HBoV3 gastroenterit ile ilişkilidir (77-79). Bunlar arasından HBoV2 akut solunum yolu enfeksiyonu ile yatan çocuk hastaların nazofaringeal aspiratından izole edilen tek tür olmuştur (80). En yeni veriler bocavirüsün duodenum, paranazal sinüs mukozası ve intestinal biyopsiler gibi dokularda doğrudan ve spesifik olarak tespit edilebildiğini göstermektedir (41, 81).

Bocavirüsün tek başına etken olduğu enfeksiyonlar nadir görülürken, diğer etkenlerle eşzamanlı enfeksiyonlar sıklıkla görülür (82). Bocavirüs enfeksiyonu vakaları rinovirüs, adenovirüs, RSV, rotavirüs gibi diğer viral ve bakteriyel solunum ve gastrointestinal patojenler ile birlikte yüksek oranda koenfeksiyon gösterir (23, 24, 83). Koenfeksiyöz patojenler örneklerin %83'ünde bulunur (72, 84). Özellikle RSV ile koenfeksiyon çok sık görülür (%89,5) (85).

Yan Hua-Jie ve ark.'nın yaptıkları çalışmada en sık öksürük, ateş ve hırıltı gözlenmiş, insan bocavirüsü ve RSV ile enfekte hastalar arasında hırıltı sıklığında anlamlı bir fark saptanmamıştır (86). Farklı virüslerin sebep olduğu bulguların klinik olarak ayırt edilmesi güçtür. Solunum yolu virüsleri genel olarak aynı aylarda ve enfeksiyona yatkın popülasyonda hastalığa neden olduğu için koenfeksiyonlar sık görülür. Bununla birlikte koenfeksiyonların daha ciddi hastalığa yol açıp açmadığı tartışmalıdır (87).

HBoV1 bağışıklık sistemi yetkin kişilerin NPA numunelerinde hemen 6 ay boyunca tespit edilebilir olarak kalır (88, 89). Bu nedenle HBoV1 sıklıkla asemptomatik hastalarda diğer virüslerle birlikte saptanabilir ve gizli bir virüsün süperenfeksiyonla reaktivasyonunu kolaylaştırır (90). Virüsün düşük tropizmine rağmen insan vücudundan gösterilmiştir (91). Bazı bölgelerde özellikle lenfatik dokularda yüksek kalıcılık gösterir (24). Bocavirüsün kalıcılığı ve reaktivasyonu koenfeksiyonların yüksek prevalansını açıklayabilir. Ancak etkileri ve mekanizmaları hala belirsizdir. Aktif hastalığa olan katkısı da tam netleşmemiştir (90, 92). Ek olarak düşük viral yükü olan bireylerin, yüksek viral yüke sahip olanlara kıyasla (%57'ye karşı %57,9) diğer patojenlerle birlikte enfekte olma olasılıkları daha yüksektir (84). Birden fazla çalışmada istatistiksel olarak ilişkilendirilebilecek daha uzun hastane yatışı ve daha ağır klinik bulgularla seyredebilecek yüksek viral yükün ($>10^4$ kopya/mL) olduğu gösterilmiştir (39, 84, 93). Bunun tam aksine semptomatik ve asemptomatik olan hem çocuklarda hem de yetişkinlerde 1135 solunum örneği tarayan Ghietto ve ark. yüksek viral yük ile hastalık arasında ilişki bulamamıştır. Ancak tüm asemptomatik deneklerin düşük viral yüke sahip olduğunu göstermişlerdir ($p<0,005$) (85). Christensen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise NPA'larda yüksek viral yük ($>10^6$ kopya/mL) raporlanmıştır ve yüksek viral yük olanlarda daha yaygın viremi gözlenmiştir (94).

Konakta T yardımcı (Th) hücreleri, hem doğrudan hem de dolaylı olarak antiviral tepkilere katıldığından, antiviral bağışıklık için gereklidir. Doğrudan aktivitelerini antiviral sitokinlerin üretilmesi yolu ile gerçekleştirirken, dolaylı aktiviteleri B hücreleri ve sitotoksik T hücrelerini destekleyen Th hücreleri aracılığıyla olur (95). Cheng ve ark.'nın akut bronşiyolitli çocukların NPA'larıyla yaptığı bir çalışmada interferon gama, interlökin 2 ve interlökin 4'ün insan bocavirüsü pozitif olanlarda daha yüksek konsantrasyonda bulunduğu gösterilmiştir (96). Bu bulgular bocavirüs enfeksiyonunun Th1 ve Th2 sitokinlerinin üretimini indükleyebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte bugüne kadar bocavirüse özgü T hücresi bağışıklığının altında yatan kesin mekanizmalar tanımlanmamıştır (97, 98).

2.1.5. Klinik

2.1.5.1. HBoV1

Koch'un önerileri hayvan modelleri kullanılarak HBoV1 için yerine getirilemese de HBoV1'in özellikle 5 yaşın altındaki çocuklarda hem üst hem de alt solunum yolu enfeksiyonlarında, etiyolojik bir patojen olduğuna dair kanıtlar artmaktadır.

Dünyada nazofaringeal örneklerde HBoV1 DNA'sı, üst ve alt solunum yolu hastalığı olan hastaların %2 ile 20'sinde bulunur (8). Solunum yolu enfeksiyonları ile ilgili çalışmalarda ve mevcut laboratuvar teşhislerinde de HBoV1 DNA'sının kantitatif olmayan PCR tespiti, bocavirüs enfeksiyonlarının tespiti için ağırlıklı olarak kullanılmaktadır (21, 99, 100).

Solunum örneklerinde %83'e varan koenfeksiyon oranı vardır ve asemptomatik çocuklarda da saptanmıştır. Sonuç olarak HBoV1'in solunum yolu hastalıklarındaki etiyolojik rolü sorgulanmıştır. Bununla birlikte her yerde HBoV1 varlığı, nazofarenks içerisindeki virüsün enfeksiyondan bir yıla kadar birkaç haftaya kadar devam etmesinden kaynaklanmaktadır (88, 89, 101-103). HBoV1'in nedensel rolünü belirlemek için, hava yolu örneklerinde sadece PCR pozitifliğinin ötesinde diğer teşhis yöntemlerine de ihtiyaç vardır. Bu yöntemler arasında yüksek viral yük, solunum örneklerinde mRNA veya antijen tespiti, viremi, seroloji ve tek enfeksiyon

etkeni olarak saptanması bulunur (22, 39, 94, 104-109). HBoV1'in çocuklarda önemli bir solunum yolu patojeni olduğuna dair kanıtlar sağlayan önemli klinik çalışmalar yapılmıştır (107, 109).

HBoV1'de pnömoni, bronşiyolit, akut otitis media, soğuk algınlığı ve astım alevlenmesi en sık görülen klinik tablolardır. HBoV1 solunum yolu enfeksiyonlarının yaygın klinik semptomları öksürük, ateş, rinit, hırıltı ve ishaldir (21, 39, 72, 88, 99-102, 104, 107, 110-116).

Yapılan çalışmaların birinde çocuk yoğun bakım ünitesinde ciddi akut solunum yolu hastalığı olan yedi çocukta, yeni nesil sekanslama ile doğrulandığı gibi tek patojen olarak HBoV1 saptanmıştır (117).

Solunum örneklerinde kantitatif PCR ile tespit edilen çalışmaya bağlı olarak, 10 vcg/mL'den daha düşük bir virüs yükü, akut HBoV1 enfeksiyonu için bir teşhis göstergesi olarak kullanılmamalıdır. HBoV1'de uzamış persistan enfeksiyon ve yeniden enfeksiyonda düşük viral yükler saptanır (39, 88, 89, 101, 118). Bu eşiğin altındaki viral yüklerin tanısız olarak kabul edilmesi, asemptomatik deneklerde veya diğer solunum yolu patojenleriyle koenfekte edilen hastalarda yüksek tespit oranlarına yol açmaktadır (92, 119-121).

HBoV1 solunum numunelerinde etken olarak kabul edilmesi için, viral yükün 10^4 ile 10^8 vcg/mL üzerinde yüksek olması, HBoV1'e özgü IgM tespit edilmesi, HBoV1 spesifik IgG antikorlarının 4 kat yükselmesi gerekir (110, 122, 123). Bazı çalışmalarda akut enfeksiyon sırasındaki yüksek viral yüklerin, artan semptom şiddeti veya süresiyle ilişkili olduğu gösterilirken (93, 124, 125), diğer çalışmalarda ise böyle bir fark bulunmadığı gösterilmiştir (85, 101).

Çocuk hastalarda hayatı tehdit eden HBoV1 enfeksiyonunda, yüksek virüs yükleri veya tanısız HBoV1'e özgü antikorlar bildirilmiştir (116, 126-129). Ağır hava yolu daralması olan 4 yaşında bir kız hastanın bronşiyolit hikâyesi ve wheezingi olup ciddi solunum yetmezliği olmuş ve ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu kullanılmasına (ECMO) kadar ilerlemiştir. Bu hastada ne bakteriyel ne de viral solunum patojeni bulunmamış, ancak nazofaringeal aspiratlarda 10^4 vcg/mL'nin üzerinde HBoV1 viral yükü ve serum IgM pozitifliği saptanmıştır (127). Bir başka

vakada, 20 aylık bir çocukta pnömotoraks, pnömomediastinum ve solunum yetmezliği ile karakterize hava yolunu daraltan akut bronşiyolit saptanmıştır. HBoV1 enfeksiyonu, solunum sekresyonlarında ve plazmada tespit edilerek ya da elektron mikroskopisinde genomu gösterilerek doğrulanmıştır (130). Ek olarak solunum komplikasyonlarından ölen ve immün sistemi baskılanmış bir yetişkin hastada, HBoV1'e özgü IgG ve IgM pozitifliği gelişmemesine rağmen solunum sekresyonlarında ($>4,3 \times 10^9$ vcg/mL) ve serumda ($>1,5 \times 10^4$ vcg/mL) yüksek viral yük tespit edilmiştir. Bu hastada yüksek titrelerde başka hiçbir patojen saptanmamış olması HBoV1'in gerçekten ölüme yol açan solunum komplikasyonlarının nedensel etkeni olabileceğini düşündürmektedir (131). Solunum yolu patojeni olmasının yanı sıra, HBoV1, Bangladeşli malnutre ensefalitli beş yaşında bir çocuğun beyin omurilik sıvısı örneklerinde (BOS) tek patojen olarak tespit edilmiştir (132, 133).

Sonuç olarak primer akut HBoV1 enfeksiyonu sadece viral yük yüksek tespit edildiğinde, solunum salgılarında çoğalmakta olan aktif virüs bulunduğu, hastada IgM pozitifliği olduğunda veya IgG titrelerinde 4 kat artış olduğunda teşhis edilmelidir. Primer akut HBoV1 enfeksiyonu hem üst hem alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur. Soğuk algınlığı ve virüsün hafif semptomlarından ağır hayatı tehdit eden pnömoni ve bronşiyolit tablosuna kadar ilerleyebilir (134).

2.1.5.2. HBoV2-HBoV4

HBoV2 ile HBoV4 birincil olarak dışkıda saptanmıştır. Ancak HBoV2 ile HBoV4'ün gastrointestinal enfeksiyonlardaki rolü belirsizdir. HBoV2 semptomatik ve asemptomatik hastaların %20'sinde bulunurken, HBoV3 ve HBoV4 için düşük prevalans oranları gösterilmiştir (79, 135-139). Bazı çalışmalarda dışkı örneklerinde gastroenteritli hastalar ile sağlıklı veya diyare dışı kontroller arasında HBoV2 prevalansında bir fark göstermesine rağmen diğer raporlarda böyle bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca HBoV2 sıklıkla rotavirüs ve norovirüsle beraber saptanmıştır (136, 138, 140). Ek olarak HBoV2; gastroenteritin kliniğini daha da kötüleştirmemektedir (138). Sonuç olarak HBoV2'nin gastroenteritteki nedensel rolünü destekleyen henüz net bir kanıt yoktur. HBoV2 çeşitli dokularda, kanda veya BOS'da tek bulgu olarak, bir miyokardit ve bir ensefalit olmak üzere iki ölümcül vakaya dâhil

olmuştur (132, 141). HBoV3 ve HBoV4 klinikte çok nadir görülür, ancak HBoV3 ensefalitli bir çocuğun BOS'unda tek ajan olarak tespit edilmiştir (133).

2.1.6. Tanı Yöntemleri

Uzun yıllar boyunca solunum hastalıkları ve gastrointestinal hastalıklar ile ilgili etkenlerin tanı yöntemleri sınırlı kalmıştır. Bocavirüs enfeksiyonlarını saptamadaki ana yöntem geleneksel PCR (99, 142), gerçek zamanlı (RT) PCR'dır (143, 144). HBoV1 için ilk gen amplifikasyon analizinin geliştirilmesi üzerine farklı PCR testleri ortaya çıkmıştır ve bazıları türe özgüdür (107, 145).

PCR teknikleri viral genomun nazofaringeal aspirattan, bronkoalveolar, dışkı, serum ve idrar örneklerinden izole edilmesine olanak sağlar (114). Çoğu laboratuvar NP1, NS1 veya VP1/2 genini hedef alan dâhili uç nokta ve gerçek zamanlı PCR deneylerini kullanır ancak başka nükleik asit bazlı bocavirüs tanı yöntemleri de tanımlanmıştır (114, 146, 147).

NP1 ve NS1, VP1/2'den daha korunaklıdır bu nedenle PCR tabanlı tespit için yaygın olarak bu kısım hedeflenir (148, 149). RT-PCR geleneksel PCR'a göre daha spesifik ve hızlı ancak daha yüksek maliyetlidir (150).

RT-PCR uygulamalarında; Tozer ve arkadaşlarına göre bocavirüsün sürüntü, dışkı ve kan örneklerinde NP1 ve VP1 proteinlerinin tespitinde klinik sensitivite %100, spesifite ise %94 ve 93'tür (150). Daha sonra solunum yolu enfeksiyonlarında bocavirüs genotiplerini saptamak için multipleksleme testleri; bunlar arasında ticari olarak temin edilebilen Luminex RVP ve Respifinder'dır (71, 151, 152). Yakın zamanda yeni nesil sekanslama yöntemleri ile sekanslamadan bağımsız amplifikasyon tekniklerinin kombinasyonu hızlı olup çok sayıda patojenin eş zamanlı tespiti için umut vericidir. Mevcut dezavantajlarına (yüksek maliyet, iş gücü yoğunluğu, uzun geri dönüş süresi, belirli personel eğitimi vs.) rağmen RT-PCR'a karşılık bu yeni yaklaşımlar virüs türleri hakkında daha fazla bilgi sağlayabilecektir (153).

Serum örneklerinde bocavirüs spesifik antikorların tahmini için serolojik yöntemler geliştirilmiştir; Western blotlama ve immunofloresans bunlardandır (122, 138). Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) ve enzim immunassay (EIA)

rekombinant VP2 veya VLP kapsid proteinlerini kullanarak IgG ve IgM antikorlarını ve IgG afinitesini tespit etmek için kullanılan güvenilir nitel ve nicel serolojik analizlerdir. IgG avidite testi primer ve sekonder enfeksiyon arasında ayırım yapılmasını sağlar (154-156).

Özellikle, Zaghloul çocuklarda bocavirüs varlığını NPA’da kalitatif PCR tespiti ve serumdaki IgM antikorlarını ELISA yöntemi ile belirlemiştir. Her iki yöntem de yüksek sensitivite ve spesifiteye sahipti. Ancak ELISA yöntemi PCR’dan daha az sensitif (%81,8’e karşı %100) ama daha fazla spesifiktir (%100’e karşı %78) (157).

2.1.7. Tedavi

Bocavirüs için tedavi yalnızca destek tedavisidir. Antiviral tedavi bulunmamaktadır. Meydana getirdiği klinik tabloya göre semptomatik tedavi verilir (158).

2.1.8. Aşılama

Bocavirüsün patolojik rolü teyit edildikten sonra enfeksiyonun yayılmasını kontrol etmek için etkili bir aşının geliştirilmesi birincil önemde olmalıdır. Bu amaca ulaşmak için, bocavirüs viral kapsid proteinleri üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Bu araştırmalar VLPs’nin güvenli ve etkili aşılar olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Son zamanlarda, in vitro çalışmalar, bocavirüs VP2 ve VLPs’nin iyi immunojenisiteye sahip olduğunu göstermiş, farelerde yapılan çalışmalar da humoral ve hücrel immün yanıtları indükleyebileceklerini ve bocavirüs aşısı için aday proteinler olduklarını göstermiştir. Bulaşıcı HBoV1 mutantları, bocavirüs aşısının gelişimi için yeni bir yaklaşımı temsil edebilir (53, 159).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 25/06/2018 tarih ve 11-725-18 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliği'ne uygun olarak planlanmış ve retrospektif bir çalışma olarak yürütülmüştür. Çalışmadaki hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri incelenmiştir. İnceleme yapılırken bakılan parametreler hasta kayıt formuna kaydedilmiştir. Hasta kayıt formu Ek-1'de gösterilmiştir.

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'ne, Ocak 2016 ile Aralık 2018 arasında yatırılan, solunum yolu sekresyonunda PCR incelemesi ile hem virüsler hem de bakterilerin araştırılması yapılmış hastalar dâhil edilmiştir. PCR yöntemi ile bakteriyel ve viral etkenlerin birlikte incelenmediği hastalar araştırma dışı bırakılmıştır. Nazofarengeal aspiratlarda PCR yöntemi ile virüsler (RVS A/B, Rhinovirus, Adenovirus, Bocavirus, Metapneumovirus A/B, Parainfluenza 1, Parainfluenza 2, Parainfluenza 3, Parainfluenza 4, Coronavirüs 229E, Coronavirus NL63, Coronavirus OC43, Coronavirus HKU1, İnfluenza A, İnfluenza B, İnfluenza H1N1, Enterovirus, Parechovirus) ve bakteriler (*Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*) araştırılmıştır. Bocavirüs saptanan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak incelenmiştir. Bocavirüsün tek etken olarak saptanması ile diğer etkenlerle beraber saptanması arasındaki farkın üzerinde durulmuştur.

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır. Çalışmada verilerin analizinde SPSS 21 paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerin oluşturulmasında sayı, yüzde, en küçük, en büyük değerler, ortalama, ortanca, standart sapma gibi merkezi ve yaygınlık

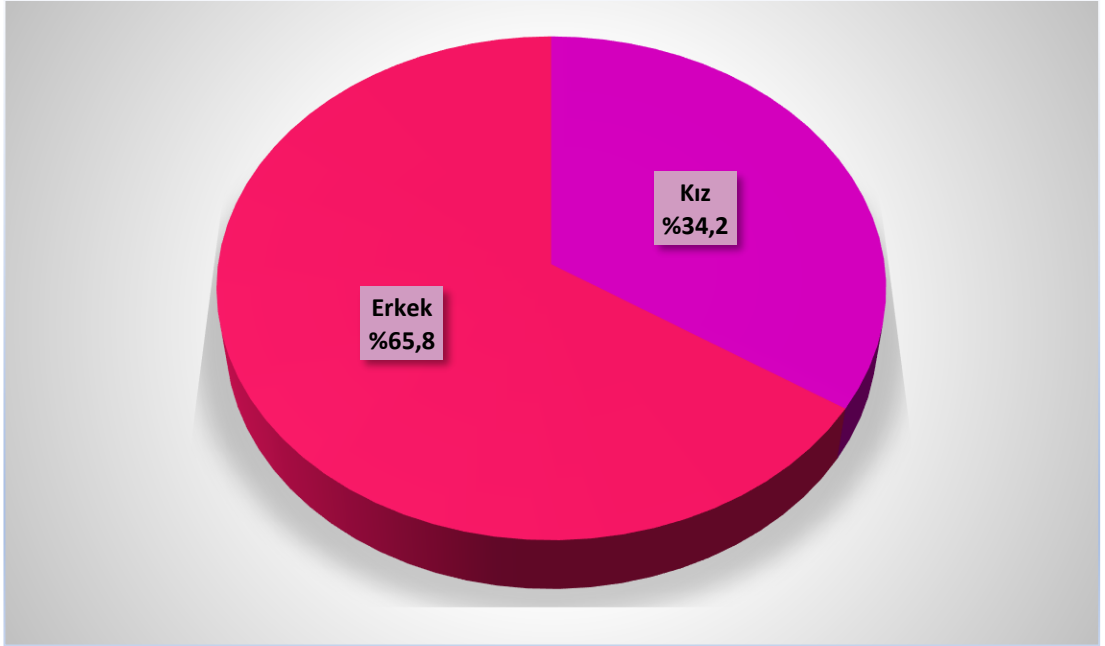
ölçütlerinden, kategorik değişkenler arasındaki farkın tespitinde ise Pearson, Ki-kare ve McNemar testlerinden yararlanılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram) ve analitik (Shapiro-Wilk) olarak test edilmiş ve normal dağılıma uymayan değişkenler arasındaki farkın saptanmasında Mann Whitney U, Kruskal Wallis ve Paired t testlerinden yararlanılmıştır. Çalışmada istatistiksel olarak p değerinin 0,05'in altında olması anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

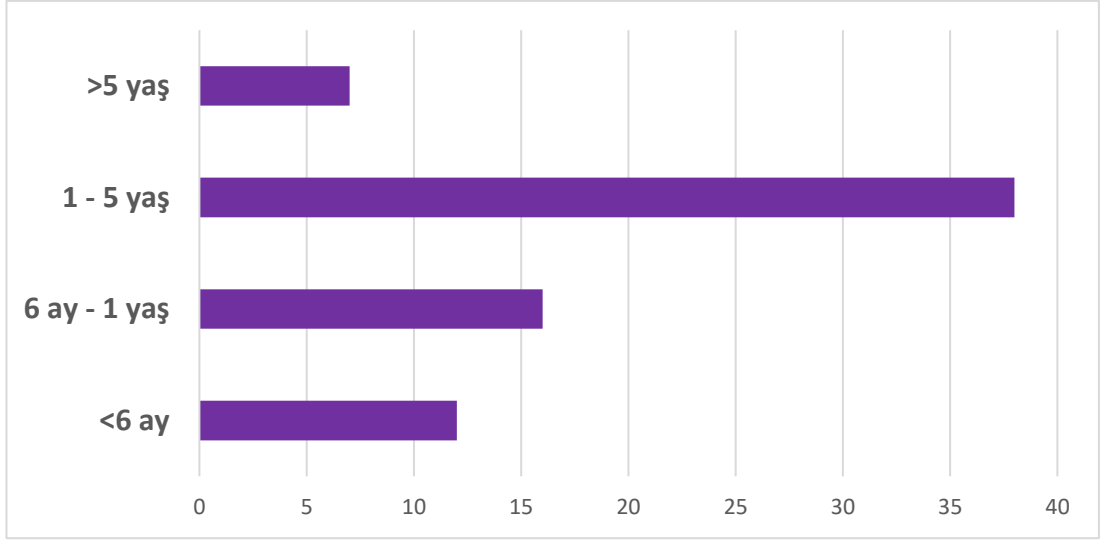
Araştırmaya Ocak 2016 ile Aralık 2018 arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisinde yatan 1739 hastadan, solunum yolu sekresyonunda PCR incelemesi ile bocavirüs saptanmış 73 hasta dâhil edilmiştir. Bu tarihler arasında Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisinde yatan hastalarda bocavirüs görülme oranı %4,1'dir.

Araştırma popülasyonunun %65,8'i (n=48) erkek, %34,2'si (n=25) kızdır. Hastaların cinsiyet dağılımı Şekil 4.1'de verilmiştir.



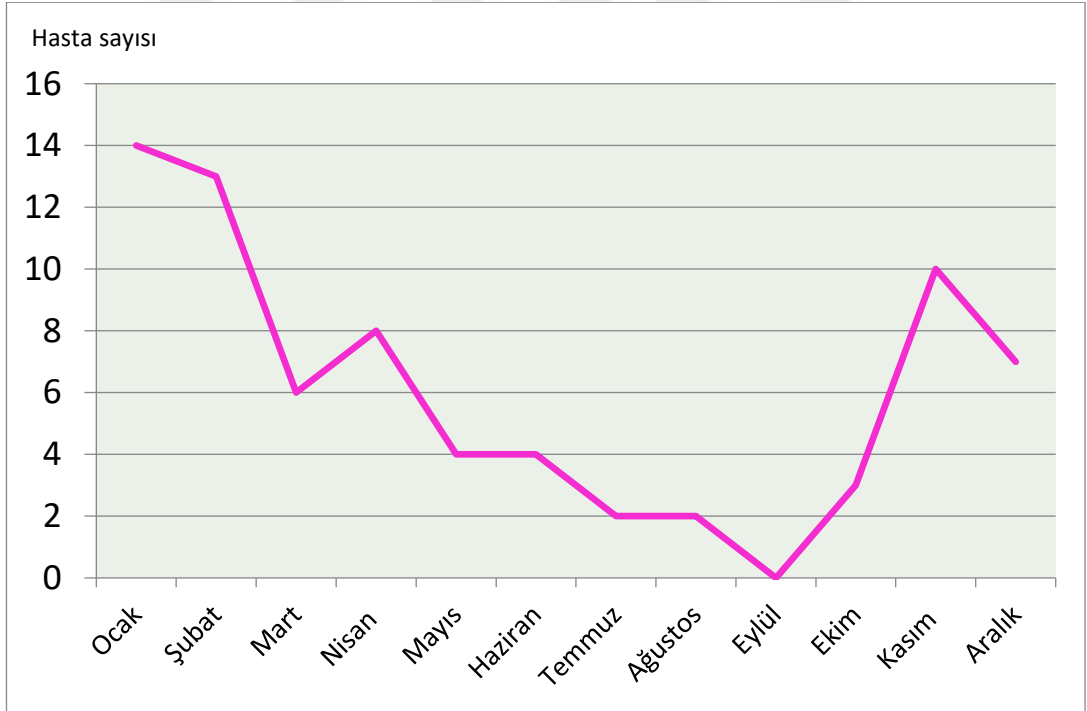
Şekil 4.1. Bocavirüs saptanan hastaların cinsiyet dağılımı

Hastaların %16,4'ü (n=12) 0-6 ay arasında, %21,9'u (n=16) 6 ay-1 yaş arasında, %52,1'i (n=38) 1-5 yaş arasında, %9,6'sı (n=7) ise 5 yaş üzerinde tanı almıştır. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 4.2'de verilmiştir. Çalışmamızda ortalama tanı alma yaşı $25,6 \pm 33,5$ ay olarak saptanmış, en küçük yaşta tanı alan hasta 18 günlük, en büyük yaştaki hasta 240 aylık (ortanca yaş: 15 ay) olarak saptanmıştır.



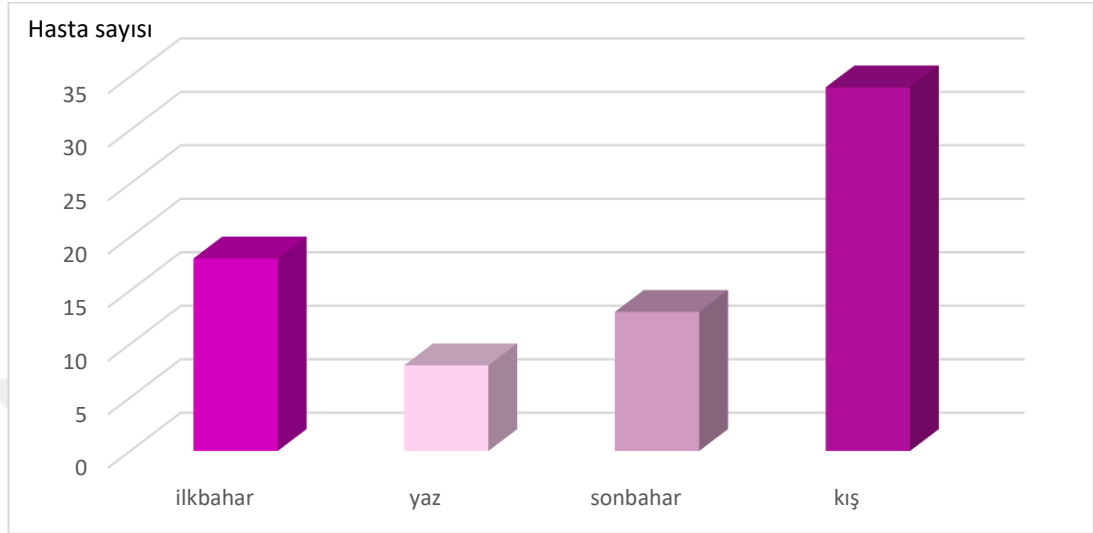
Şekil 4.2. Hastaların yaşlarının dağılımı

Bocavirüs, hastaların yarısına yakınında kış aylarında saptanmıştır. On dört hasta Ocak ayında, 13 hasta Şubat ayında başvurmuştur. Hastaların tanı aylarının dağılımı Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Aylara göre bocavirüs saptanan hasta sayısı

Hastaların %24,7'si (n=18) ilkbahar mevsiminde, %11'i (n=8) yaz mevsiminde, %17,8'i (n=13) sonbahar mevsiminde ve %46,6'sı (n=34) kış mevsiminde başvurmuştur. Hastaların mevsimlere göre dağılımı Şekil 4.4'te gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Bocavirüs saptanan hastaların mevsimlere göre dağılımı

Bocavirüs saptanan 73 hastanın 19'unun (%26) altta yatan kronik bir hastalığı vardır ve bunların 11'i (%57,8) ilaç kullanmaktadır. Kronik hastalığı olan hastaların 7'sinde sadece bocavirüs (%36,8), 12'sinde (%63,2) bocavirüsle beraber başka etkenler de tespit edilmiştir. Kronik hastalığı olan ve ilaç kullanan hastaların bocavirüs tek etken olarak veya birden çok etken olarak saptanmasının dağılımı Tablo 4.3'te verilmiştir. Bu hastalıklardan korpus callosum agenezisi, demiyelinizan nöropati, periventriküler lökomalazi, periferik nöropati, serebral palsy gibi nörolojik hastalıklardan, metabolik hastalıklara, malnütrisyon, neonatal kolestaz gibi gastroenterolojik hastalıklardan polikistik böbrek hastalığı, kronik böbrek hastalığına kadar geniş bir yelpaze görülmüştür. Hastalardan 1'i dilate kardiyomiyopati tanısı ile takiplidir. Bir hasta trunkus arteriozus sebebi ile yenidoğan döneminde opere edilmiştir. Dört hastada Down sendromu vardır.

Hastaların başvuru şikâyetleri dağılımı sayı ve yüzdeleri Tablo 4.1'de verilmiştir. Araştırmada hastaların en sık başvuru şikâyeti sırasıyla öksürük (%90,4), hırıltı (%76,7), ateş (%72,6) ve burun akıntısıdır (%46,6). Yedi hasta ishal (%9,6), 15 hasta kusma (%20,5) şikâyeti ile başvurmuştur. İshal ile başvuran hastaların ishale eşlik

eden üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları da vardır ve bu hastalardan solunum yolu paneli bu sebeple çalışılmıştır. Bocavirüsün yanında, dışkı incelemesinde iki hastada rotavirüs, bir hastada adenovirüs tespit edilmiştir. Kalan üç hastadan birinin solunum yolu panelinde bocavirüs yanında influenza diğer ikisinde ise izole bocavirüs tespit edilmiştir. Bir hasta nöbet geçirme şikâyeti ile başvurmuştur. Bu hasta daha önce epilepsi tanısı ile takiplidir. Hastaların hiçbirinde konjonktival kızarıklık ve baş ağrısı yakınması yoktur. Bilinç bulanıklığı ile başvuran hasta yoktur.

Tablo 4.1. Hastaların başvuru şikâyeti ve bazı klinik özelliklerinin dağılımı

Başvuru Şikâyeti	Özellik Saptanan Hastalar (n=73)	
	Sayı	Yüzde
Öksürük	66	90,4
Hırıltı	56	76,7
Ateş	53	72,6
Burun akıntısı	34	46,6
Kusma	15	20,5
İshal	7	9,6
Yüzde şişlik	3	4,1
Nöbet	1	1,4
Konjonktival kızarıklık	0	0
Baş ağrısı	0	0
Bilinç bulanıklığı	0	0

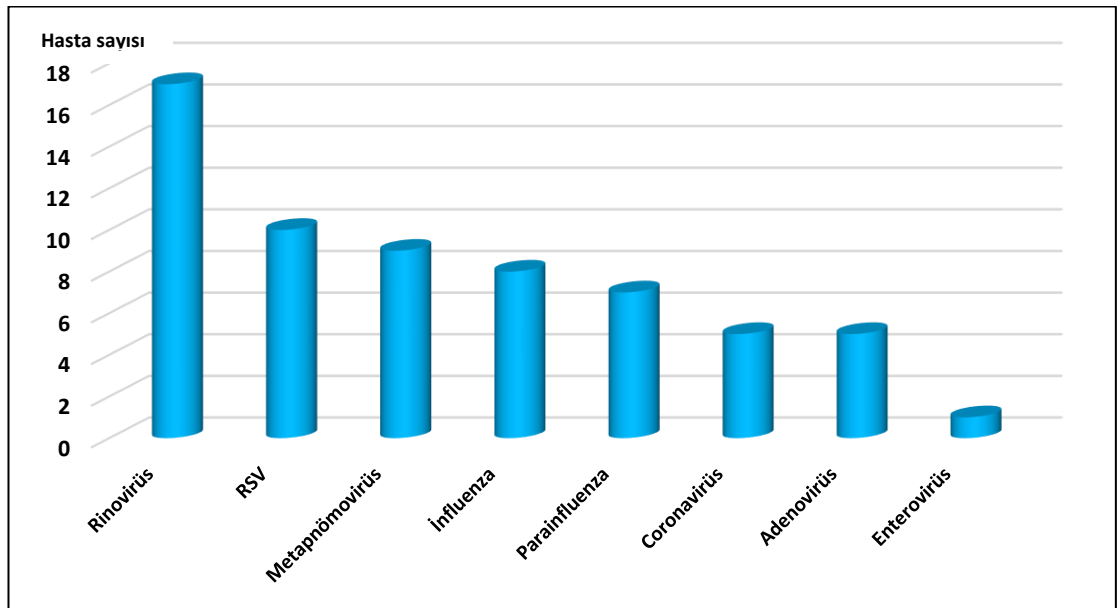
Hastaların ilk başvurusunda saptanan fizik muayene bulguları Tablo 4.2’de verilmiştir. Araştırmada hastaların başvuru fizik muayenesinde en sık ral (%63), ekspiryum uzunluğu (%52,1) ve ronküs (%34,2) saptanmıştır. Hastaların %50,4’ü takipneiktir. Hepatosplenomegali 29 hastada (%39,7) saptanmıştır. Üfürüm ise hastaların %15,1’inde vardır. Dokuz hasta çocuk kardiyolojisinde atriyal septal defekt (ASD), ventriküler septal defekt (VSD), patent duktus arteriyozus (PDA), patent foramen ovale (PFO), opere trunkus arteriyozus ve dilate kardiyomiyopati sebebi ile izlenirken 2 hastada vücut sıcaklığındaki artışa bağlı olarak fizyolojik üfürüm duyulmuştur. Hastaların 3’ünde döküntü vardır. Bunların 2’sinde nonspesifik viral döküntü saptanmış olup, 1’i odağı bilinmeyen ateş sebebi ile tetkik edilirken takibinde erizipel benzeri selülit olmuştur. Ancak bu hastanın solunum yolu viral panelinde

bocavirüs yanında adenovirüs ve solunum yolu bakteriyel panelinde ise *Staphylococcus aureus* saptanmıştır.

Tablo 4.2. Hastalarda saptanan fizik muayene bulguları

Fizik Muayene Bulgusu	Özellik Saptanan Hastalar (n=73)	
	Sayı	Yüzde
Ral	46	63
Ekspiryum uzunluğu	38	52,1
Takipne	37	50,4
Hepatosplenomegali	29	39,7
Ronküs	25	34,2
Kardiyak üfürüm	11	15,1
Nöromotor gerilik	5	6,8
Döküntü	3	4,1

Hastaların bir kısmında bocavirüs tek etken olarak saptanmışken bir kısmında bocavirüsle beraber çoklu etken saptanmıştır. En fazla birliktelik rinovirüs (n=17) ile gerçekleşmiştir. Bunu RSV (n=10), metapnömovirüs (n=9), influenza (n=8) ve parainfluenza (n=7) izlemiştir. Beraber saptanan diğer etkenler ise coronavirüs (n=5), adenovirüs (n=5) ve enterovirüstür (n=1). Bocavirüs’e eşlik eden etkenler Şekil 4.5’te gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Bocavirüse eşlik eden etkenler

Hastalar bocavirüs tek etken ve bocavirüs ile beraber çoklu etken tespit edilenler olarak iki gruba ayrılmıştır. Her iki grupta da bocavirüs en sık kış mevsiminde görülmüştür. Çalışmadaki toplam 73 hastanın 32'sinde (%43,8) bocavirüs tek etken olarak, 41'inde (%56,2) çoklu etken olarak saptanmıştır. Bocavirüsün tek etken olduğu hastaların (n=32); 10'u ilkbahar mevsiminde (%31,3), 3'ü yaz mevsiminde (%9,4), 9'u sonbahar mevsiminde (%28,1), 10'u kış mevsiminde (%31,3) başvurmuştur. Bocavirüsün çoklu etken olarak saptandığı hastaların (n=41) ise 8'i ilkbahar mevsiminde (%19,5), 5'i yaz mevsiminde (%12,2), 4'ü sonbahar mevsiminde (%9,8) ve 24'ü ise (%58,5) kış mevsiminde başvurmuştur. Çalışmada bocavirüsün tek veya çoklu etken saptanmasıyla başvuru mevsimi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Her iki grupla başvuru mevsimi karşılaştırılması Tablo 4.3'te verilmiştir.

Bocavirüsün tek etken ve çoklu etken olarak saptandığı her iki grupta da erkek cinsiyet daha sık görülmüştür. Sadece bocavirüs saptanan hastaların 18'i erkek (%56,3), 14'ü (%43,8) kızdır. Çalışmada bocavirüsün tek veya çoklu etken saptanmasıyla cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bocavirüsün tek etken olarak görüldüğü hastaların (n=32) 3'ü (%9,4) 6 aydan küçük, 9'u (%28,1) 6 ay-1 yaş arasında, 18'i (%56,3) 1-5 yaş arasında, 2'si de (%6,3) 5 yaşından büyüktür. Her iki grupta da bocavirüs en sık 1-5 yaş arası çocuklarda görülmüştür. Bocavirüsün tek veya çoklu etken saptanmasıyla yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bocavirüs tek etken olarak saptanması ile çoklu etken tespit edilmesinin cinsiyet ve yaş grubu açısından her iki grup karşılaştırılması Tablo 4.3'de verilmiştir.

Sadece bocavirüs saptanan 7 hastada preterm doğum öyküsü varken (%21,9) 25 hasta (%78,1) term doğmuştur. Birden çok etken tespit edilen grupta ise (n=41) hastaların 13'ünde (%31,7) preterm doğum vardır. Her iki grup arasında prematürite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmadaki hastaların 22'si (%30,1) hastanemize başvurusu öncesi başka bir sağlık kuruluşuna başvurmuştur. 25 hastanın (%34,2) evde üst solunum yolu enfeksiyonu olan bireylerle teması vardır. Her iki grubun karşılaştırılması Tablo 4.3'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Bocavirüs tek etken ve çoklu etken saptananlarda bazı demografik özelliklerin karşılaştırılması

Değişkenler	Bocavirüs		p
	Tek başına etken (n=32)	Çoklu etken (n=41)	
<u>Mevsim</u>			
İlkbahar	10 (%31,3)	8 (%19,5)	0,061
Yaz	3 (%9,4)	5 (%12,2)	
Sonbahar	9 (%28,1)	4 (%9,8)	
Kış	10 (%31,3)	24 (%58,5)	
<u>Yaş Grubu</u>			
<6 Ay	3 (%9,4)	9 (%22)	0,316
6 Ay-1 Yaş	9 (%28,1)	7 (%17,1)	
1-5 Yaş	18 (%56,3)	20 (%48,8)	
>5 Yaş	2 (%6,3)	5 (%12,2)	
<u>Cinsiyet</u>			
Kız	14 (%43,8)	11 (%26,8)	0,131
Erkek	18 (%56,3)	30 (%73,2)	
<u>Prenatal Öykü</u>			
Preterm	7 (%21,9)	13 (%31,7)	0,350
Term	25 (%78,1)	28 (%68,3)	
<u>Postnatal Yatış</u>			
Yok	26 (%81,3)	32 (%78)	0,737
Var	6 (%18,8)	9 (%22)	
<u>Kronik Hastalık</u>			
Yok	25 (%78,1)	29 (%70,7)	0,475
Var	7 (%21,9)	12 (%29,3)	
<u>İlaç Kullanımı</u>			
Yok	26 (%81,3)	36 (%87,8)	0,518
Var	6 (%18,8)	5 (%12,2)	
<u>Rutin Aşılar</u>			
Tam	32 (%100)	41 (%100)	-
<u>Başka Sağlık Kuruluşuna Başvuru</u>			
Yok	23 (%71,9)	28 (%68,3)	0,741
Var	9 (%28,1)	13 (%31,7)	
<u>Evde ÜSYYE* Teması</u>			
Yok	26 (%81,3)	22 (%53,7)	0,014
Var	6 (%18,8)	19 (%46,3)	

†Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi. Yüzdelere sütun yüzdesidir.

p<0,05 istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

*ÜSYYE: Üst solunum yolu enfeksiyonu

Her iki grubun başvuru şikâyetleri Şekil 4.6 ve Tablo 4.4'te verilmiştir. Hastalardan 53'ü (%72,6) ateş şikâyeti ile başvurmuştur. Ateş şikâyeti ailelerin başvuru öncesi ölçümlerini de kapsamaktadır. Ateş şikâyeti bocavirüs tek etken olan 32 hastadan 27'sinde (%84,4), çoklu etken olarak tespit edilen 41 hastadan 26'sında (%63,4) tespit edilmiştir (p=0,046). Öyküde ateş şikâyeti bocavirüs tek etken olan grupta daha sık olmasına karşın başvuru sırasında yapılan fizik muayenede ateş saptanan hasta sayısı sadece 5 olup her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0,459). Öksürük şikâyeti ile 66 hasta (%90,4) başvurmuştur. Bunların

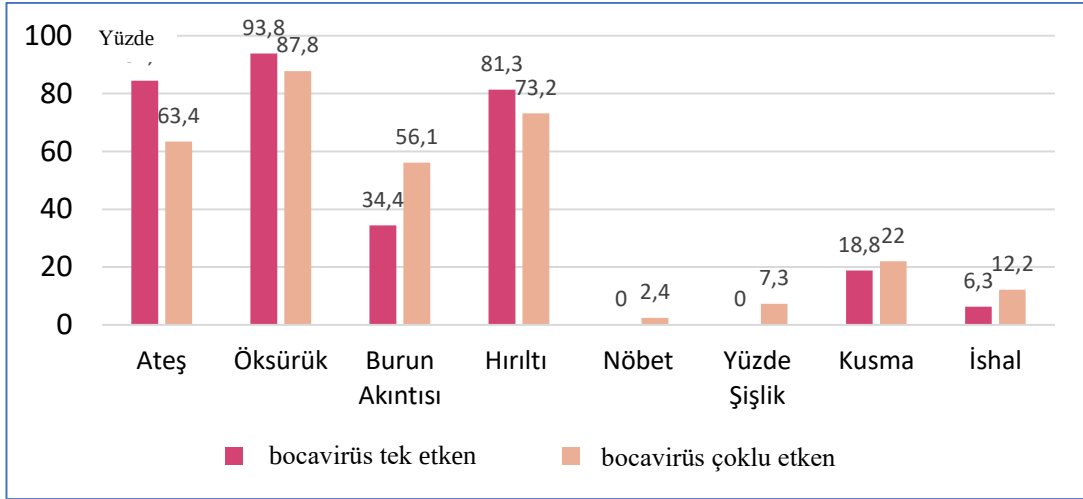
30'unda (%93,8) bocavirüs tek etken, 36'sında (%87,8) çoklu etken olarak tespit edilmiştir. Her iki grup arasında öksürük şikâyeti ile başvurmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,456). Üç hasta yüzde şişlik, 1 hasta nöbet şikâyetiyle başvurmuştur. Bu hastaların tamamında (%100) bocavirüs yanında başka etken de saptanmıştır. Her iki grup arasında yüzde şişlik (p=0,251) ve nöbet (p=1) şikâyeti ile başvurmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Yedi hasta ishal şikâyeti ile başvurmuştur. Bunların 2'sinde (%6,3) izole bocavirüs tespit edilmiştir. Toplam 15 hasta kusma şikâyeti ile başvurmuştur ve bunların 6'sında (%18,8) izole bocavirüs tespit edilmiştir. Her iki grup arasında ishal (p=0,456) ve kusma (p=0,737) şikâyeti ile başvurmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.4. Bocavirüs tek etken ve çoklu etken saptanan hastaların başvuru yakınmaları ve fizik muayene bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler	Bocavirüs		p
	Tek başına (n=32)	Çoklu etken (n=41)	
<u>Başvuru Şikâyeti</u>			
Ateş	27 (%84,4)	26 (%63,4)	0,046
Öksürük	30 (%93,8)	36 (%87,8)	0,456
Burun akıntısı	11 (%34,4)	23 (%56,1)	0,065
Konjonktival kızarıklık	0	0	-
Yüzde şişlik	0	3 (%7,3)	0,251
Nöbet	0	1 (%2,4)	1
Hırıltı	26 (%81,3)	30 (%73,2)	0,418
Hızlı soluma	24 (%75)	30 (%73,2)	0,860
Retraksiyon	26 (%81,3)	28 (%68,3)	0,211
Wheezing	3 (%9,4)	6 (%14,6)	0,722
İshal	2 (%6,3)	5 (%12,2)	0,456
Kusma	6 (%18,8)	9 (%22)	0,737
Baş ağrısı	0	0	-
Bilinç bulanıklığı	0	0	-
<u>Fizik Muayene Bulgusu</u>			
Ateş	3 (%9,4)	2 (%4,9)	0,459
Taşikardi	12 (%37,5)	6 (%14,6)	0,025
Takipne	18 (%56,3)	19 (%46,3)	0,401
Ral	19 (%59,4)	27 (%65,9)	0,569
Ronküs	13 (%40,6)	12 (%29,3)	0,310
Ekspiryum uzunluğu	21(%65,6)	17 (%41,5)	0,040
Üfürüm	4 (%12,5)	7 (%17,1)	0,746
Hepatosplenomegali	11 (%34,4)	18 (%43,9)	0,409
Döküntü	2 (%6,3)	1 (%2,4)	0,578
Nöromotor gerilik	1 (%3,1)	4 (%9,8)	0,377

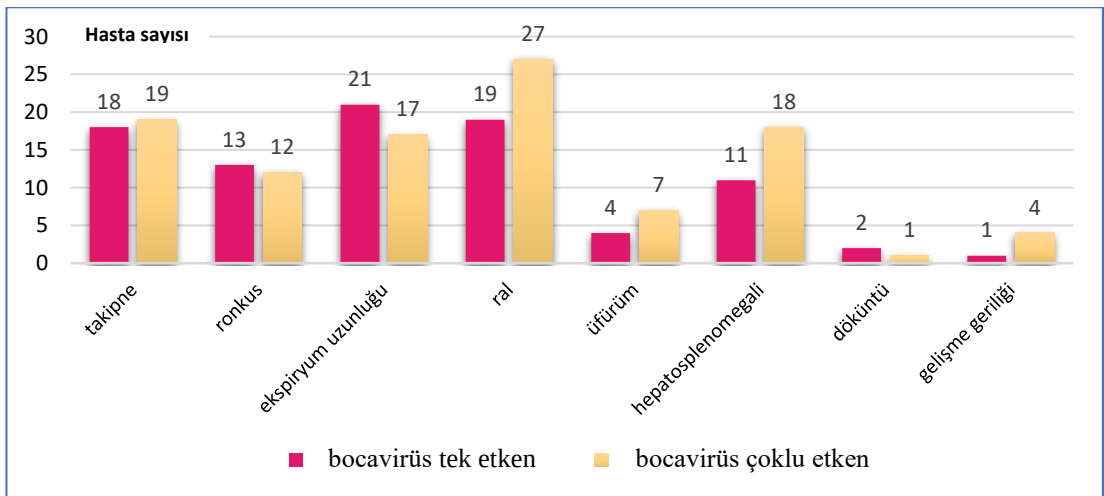
† Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi.

*Yüzdelere sütun yüzdesidir



Şekil 4.6. Bocavirüs tek etken ve çoklu etken saptananların başvuru şikâyetlerinin yüzde olarak karşılaştırılması

Her iki grubun başvuru saptanan fizik muayene bulguları Şekil 4.7 ve Tablo 4.4'te verilmiştir. İzole bocavirüs tespit edilen hastalardan (n=32) 18'inde takipne (%56,3), 19'unda ral (%59,4), 13'ünde ronküs (%40,6), 21'inde ekspiryum uzunluğu (%65,6) vardır. Hastalar en sık akut bronşiyolit tablosuyla başvurmuştur. Sadece bocavirüs saptanan hastaların (n=32), 2'si (%6,3) üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarına eşlik eden döküntü şikâyeti ile başvurmuştu. Döküntüleri de nonspesifik viral döküntüyü düşündüren makülopapüler döküntü biçimindeydi. Bocavirüsün tek veya çoklu etken saptanması arasında ilk fizik muayene bulgularında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 4.7. Bocavirüs tek etken ve çoklu etken saptananların başvuruda fizik muayene bulgularının karşılaştırılması

Bocavirüs tek etken ve çoklu etken saptananlarda laboratuvar bulgularının karşılaştırılması Tablo 4.5'te verilmiştir. Tek başına bocavirüs saptanan 10 hastada (%31,2), çoklu etken saptanan 12 hastada (%30) lökositoz ($>15.000/\text{mm}^3$) vardır. Her iki grup arasında lökositoz açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). İzole bocavirüs saptanan 12 hastada (%37,5), çoklu etken saptanan 18 hastada (%43,9) sedimantasyon yüksekliği ($>20 \text{ mm/s}$) vardır. İzole bocavirüs saptanan 16 hastada (%50), çoklu etken saptanan 19 hastada (%46,3) CRP yüksekliği ($>5 \text{ mg/L}$) vardır. Her iki grup arasında sedimantasyon, CRP yüksekliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Lenfositoz toplam hasta popülasyonunun 11'inde (%15), lenfopeni ise 14'ünde (%19,1) görülmüştür.

Dört hastanın kan kültüründe üreme saptanmıştır. Bu hastaların biri 14 aylık, dilate kardiyomiyopati tanısı ile takipli olup bronşiyolit sebebi ile hastane yatışı olan, diğer üç hasta da bilinen hastalıkları olmayıp yine bronşiyolit sebebi ile hastaneye yatırılan hastalardır. Tümünde kan kültüründe metisiline dirençli koagülaz negatif *Staphylococcus aureus* (MRKNS) üremiştir. Üreme geç saatlerde saptanmış olup (19. saat, 21. saat, 24. saat, 25. saat) kontaminasyon olarak değerlendirilmiştir.

Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma sadece bocavirüs saptanan 3 hastada (%9,4) çoklu etken saptanan 6 hastada (%14,6) görülmüştür. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Bu hastaların akut enfeksiyon dönemleri sonrası karaciğer fonksiyonları normale dönmüştür. Her iki grup arasındaki karşılaştırma Tablo 4.5'te verilmiştir.

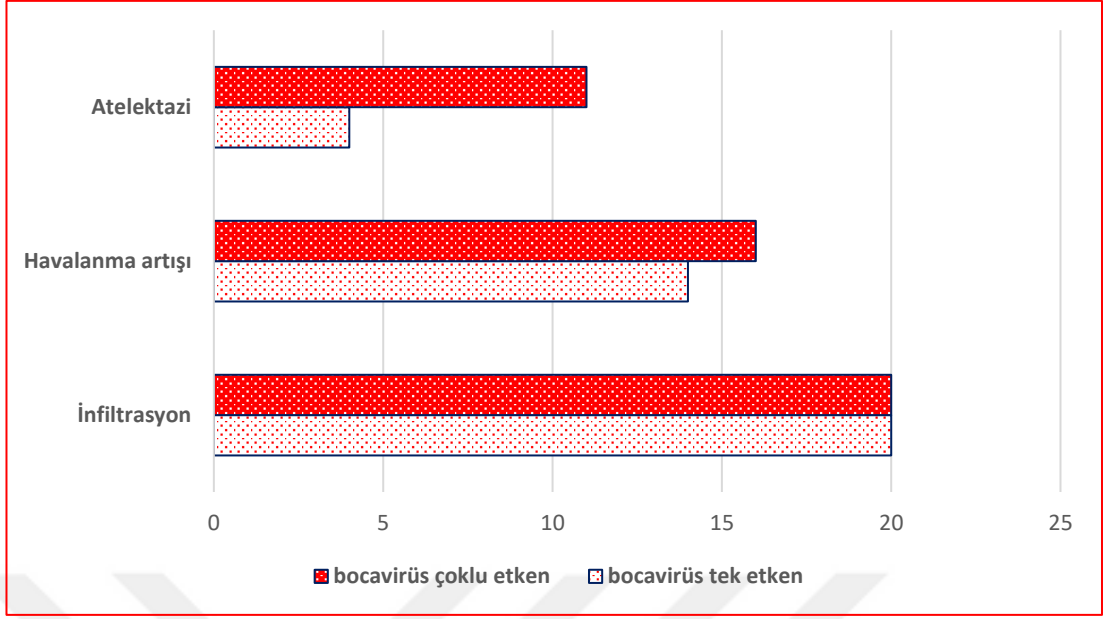
Böbrek fonksiyonlarında bozulma sadece bocavirüs tespit edilen gruptan 1 hastada (%3,1), çoklu etken tespit edilen gruptan 1 hastada (%2,4) tespit edilmiştir. Oral alımı azalan hastalarda prerenal böbrek yetmezliği düşünülmüş olup intravenöz sıvı desteği ile beraber bir gün sonra böbrek fonksiyonları normale dönmüştür. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Her iki grup arasındaki karşılaştırma Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Bocavirüs tek etken ve çoklu etken saptanan hastaların laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Değişkenler	Bocavirüs		P
	Tek başına etken (n=32)	Çoklu etken (n=41)	
Beyaz Küre			
<5.000/mm ³	2 (%6,3)	0	0,350
5.000-15.000/mm ³	20 (%62,5)	28 (%70)	
>15.000/mm ³	10 (%31,3)	12 (%30)	
Lenfosit sayısı			
Lenfopeni	7 (%21,9)	7 (%17,1)	0,792
Lenfositoz	4 (%12,5)	7 (%17,1)	
Sedimentasyon			
>20 mm/s	12 (%37,5)	18 (%43,9)	0,581
CRP >5 mg/L	16 (%50)	19 (%46,3)	0,756
<u>Laboratuvar</u>			
AST >50 U/L	9 (%28,1)	13 (%31,7)	0,741
ALT >50 U/L	3 (%9,4)	6 (%14,6)	0,722
BUN >18 mg/dL	1 (%3,1)	2 (%4,9)	1
Kreatinin yüksekliği	1 (%3,1)	1 (%2,4)	1
<u>Kültür</u>			
Kan kültüründe üreme	3 (%9,4)	1 (%2,5)	0,317
<u>Akciğer grafisi</u>			
İnfiltrasyon	20 (%62,5)	20 (%48,8)	0,243
Havalanma artışı	14 (%43,8)	16 (%39)	0,684
Atektazi	4 (%12,5)	11 (%26,8)	0,133

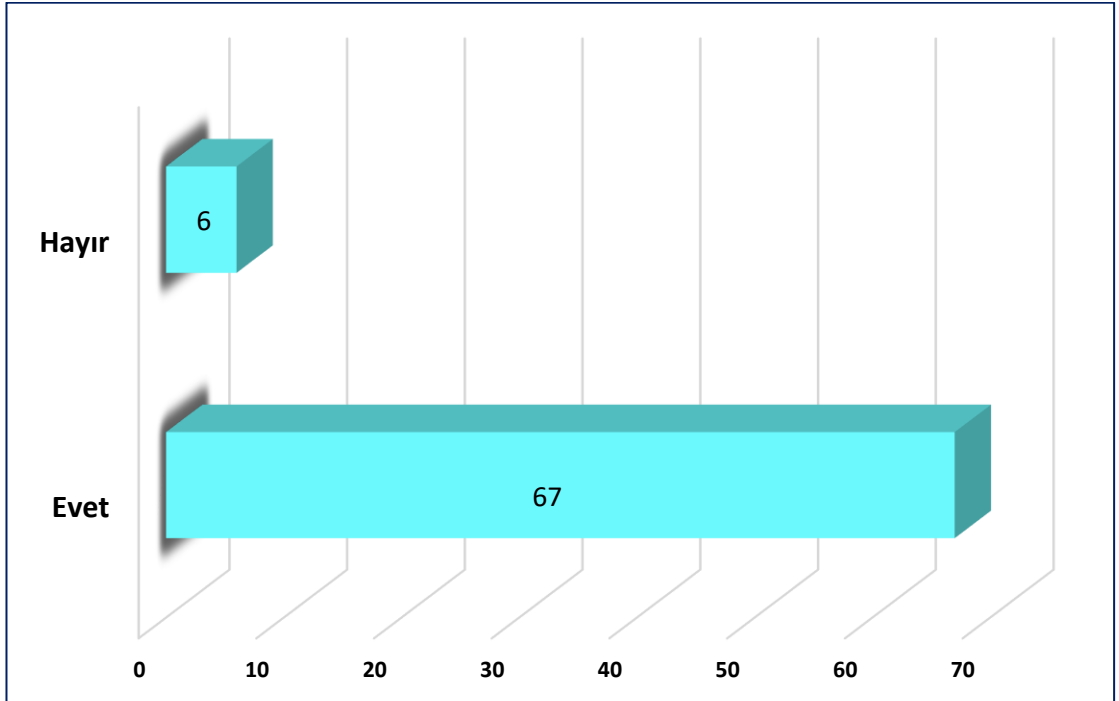
†Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi. Yüzdelere sütun yüzdesidir
p<0,05 istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

Her iki grubun akciğer grafisi bulgularının karşılaştırılması Şekil 4.8’de verilmiştir. Akciğer grafisinde infiltrasyon saptanan 40 hastanın 20’sinde izole bocavirüs, 20’sinde bocavirüsle beraber çoklu etken tespit edilmiştir. Her iki grup arasında akciğer grafisinde infiltrasyon olması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.243). Akciğer grafisinde havalanma artışı olan 30 hastanın 14 tanesinde izole bocavirüs, 16 tanesinde bocavirüsle beraber çoklu etken tespit edilmiştir. Her iki grup arasında akciğer grafisinde havalanma artışı olması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.684). Akciğer grafisinde atelektazisi olan 15 hastanın 4’ünde izole bocavirüs, 11’inde bocavirüsle beraber çoklu etken tespit edilmiştir. Her iki grup arasında akciğer grafisinde atelektazi olması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,133).



Şekil 4.8. Bocavirüs tek etken ve çoklu etken saptananların akciğer grafisi bulgularının karşılaştırılması

Tüm hastaların (n=73) 67'sinde (%91,8) solunum desteği gerekirken 6 hastanın (%8,2) solunum destek ihtiyacı olmamıştır. Solunum desteği gerektiren hastaların dağılımı Şekil 4.9'da verilmiştir.



Şekil 4.9. Solunum desteği gerektirenlerin hastaların dağılımı

Nazal kanül oksijen veya rezervuarlı maske ile oksijen tedavisi alırken solunum eforu artan hastalara ileri solunum desteği olarak yüksek akışlı nazal kanül oksijen (HFNCO₂) (n=20) ve sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) (n=4), onların yetersiz kaldığı durumlarda da mekanik ventilatör desteği (n=1) hatta bir hastaya ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) desteği verilmiştir. ECMO altında izlenen hasta nekrotizan pnömoni tanısı ile izlenmiştir. Toplam 24 gün ECMO, 11 gün mekanik ventilatör desteği almış olup 35 gün yoğun bakım izlemi sonrasında 10 gün çocuk enfeksiyon servisinde tedavisi devam etmiştir. Akciğer parankimi düzelerek taburcu edilmiştir. Hastanın solunum yolu viral panelinde bocavirüs yanında influenza, parainfluenza, metapnömovirüs saptanmıştır. Çalışmamızdaki hastaların aldığı solunum desteklerinin dağılımı Şekil 4.10'da verilmiştir. Hastaların solunum yolu viral PCR'ında tek etken olarak bocavirüs saptanan ve birden fazla etken saptanan iki grubun solunum destekleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Her iki grubun karşılaştırılması Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6. Bocavirüs tek etken ve çoklu etken saptanan hastaların solunum destek tedavisi açısından karşılaştırılması

Değişkenler	Bocavirüs		p
	Tek başına etken (n=32)	Çoklu etken (n=41)	
<u>Solunum desteği</u>			
Yok	1 (%3,1)	5 (%12,1)	0,25
Var	31 (%96,9)	36 (%87,9)	
Nazal/maske O ₂	17 (%53,1)	24 (%58,5)	
HFNCO ₂	10 (%31,3)	10 (%24,4)	
CPAP	4 (%12,5)	0	
Mekanik ventilatör	0	1 (%2,5)	
ECMO	0	1 (%2,5)	

Nazal/maske O₂: Nazal kanül oksijen veya rezervuarlı maske ile oksijen

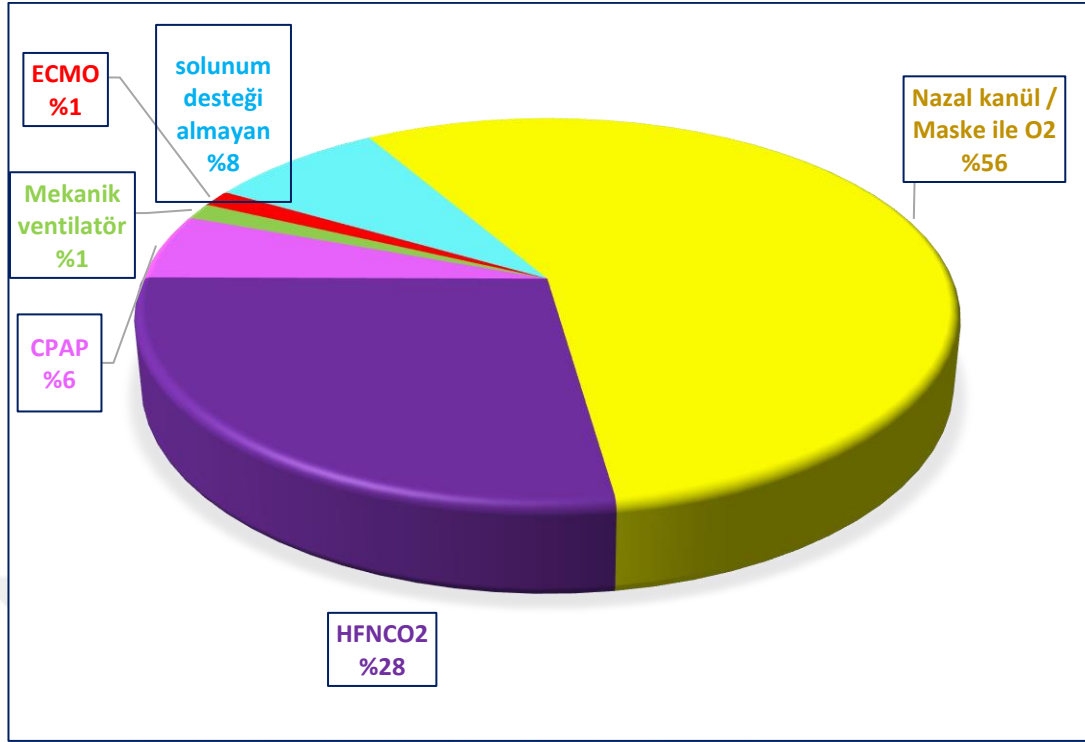
CPAP: Sürekli pozitif havayolu basıncı

HFNCO₂: Yüksek akışlı nazal kanül oksijen desteği

ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu

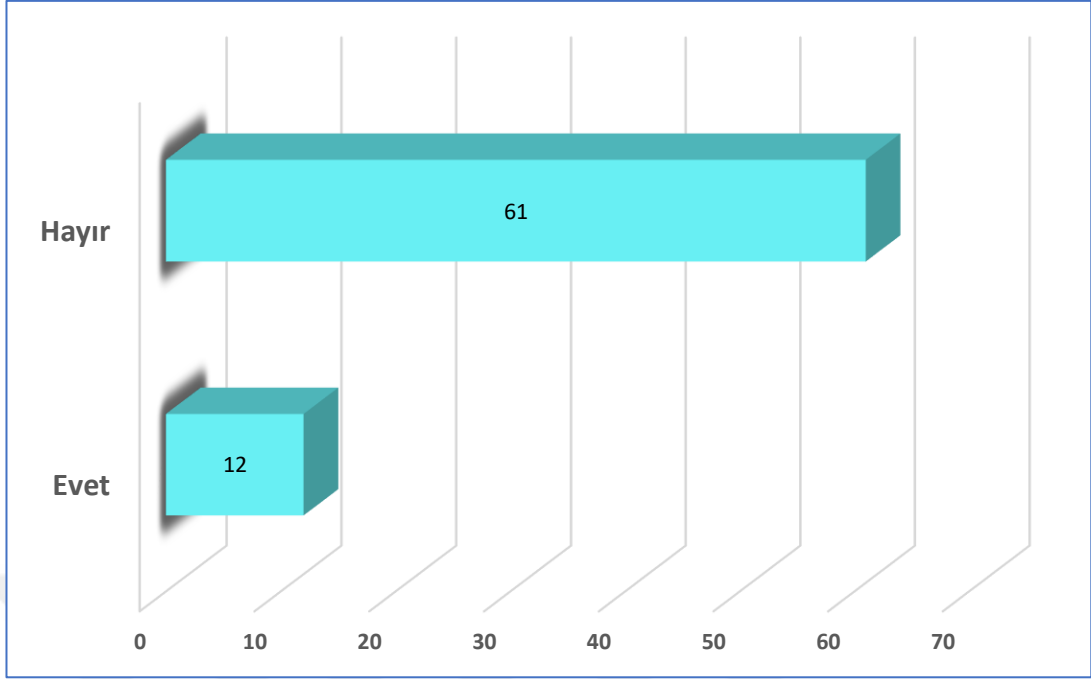
†Kategorik değişkenler sayı (%) olarak gösterildi. Yüzdeler sütun yüzdesidir

p<0,05 istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

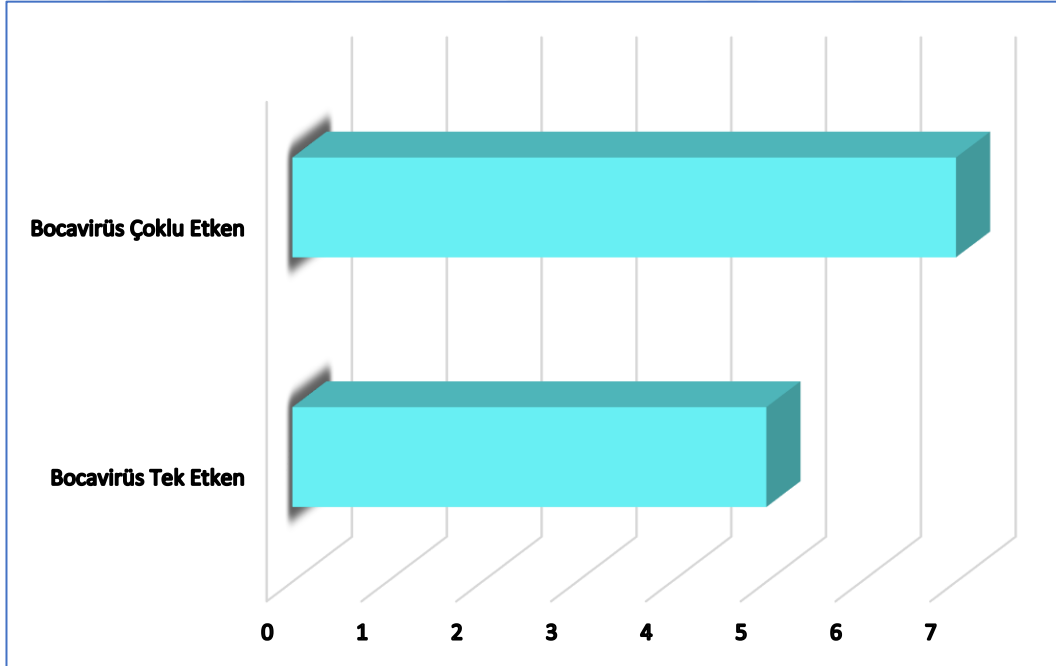


Şekil 4.10. Solunum desteği türlerinin dağılımı

Tüm hasta popülasyonundan (n=73) 12 hastanın (%16,4) ilk hastane yatışında veya tedavinin takibi sırasında yoğun bakımda izlem ihtiyacı olmuştur. Toplam 61 hasta ise hiç yoğun bakımda izlenmeden Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisinde izlenmiştir. Yoğun bakım ihtiyacı olan 12 hastanın 5'inde (%41,7) izole bocavirüs etken olarak saptanmıştır, kalan 7'sinde (%58,3) solunum yolu viral ve bakteriyel panelinde çoklu etken tespit edilmiştir. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,868). Tüm hastaların yoğun bakımda izlem gereksinimi olup olmamasının dağılımı Şekil 4.11'de verilmiştir. Yoğun bakım izlem gereksinimi olanlar içerisinde ise sadece bocavirüs tespit edilen hastalar ile çoklu etken tespit edilenlerin dağılımı Şekil 4.12'de verilmiştir.



Şekil 4.11. Tüm hasta popülasyonundan yoğun bakımda izlem gerektirenlerin dağılımı



Şekil 4.12. Yoğun bakımda izlenen hastalardan (n=12) sadece bocavirüs saptanan, bocavirüsle beraber çoklu etken saptanan hastaların dağılımı

Çalışma popülasyonunun (n=73) büyük kısmı bronşiyolit (n=58) ve pnömoni (n=3) tanılarıyla izlenmiştir. Bu sebeple hastaların aldığı tedavilerde salbutamol, sistemik steroid ve antibiyotik bulunmaktadır. Aynı zamanda influenzanın da bocavirüse eşlik eden önemli etkenlerden biri olması sebebi ile hastaların bir kısmı influenza için antiviral tedavi de almıştır. Bocavirüs tek etken ve çoklu etken saptananların aldıkları tedaviler Tablo 4.7’de karşılaştırılmıştır. Antiviral tedavide her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Antibiyotik, salbutamol ve sistemik steroid tedavilerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.7. Bocavirüs tek etken ve çoklu etken saptananların aldıkları tedavilerin karşılaştırılması

	Bocavirüs Tek Etken (n=32)	Bocavirüs Çoklu Etken (n=41)	Toplam Hasta (n=73)	
	Sayı (Yüzde*)	Sayı (Yüzde*)	Toplam	p**
Antibiyotik	22 (68,8)	30 (73,2)	52	0,679
Antiviral	2 (6,2)	12 (29,2)	14	0,026
Salbutamol	26 (81,3)	25 (61)	51	0,061
Sistemik steroid	14 (43,8)	12 (29,3)	26	0,200

*Sütun yüzdesi

** Ki Kare testi

Hastaların hastane yatış süresi izole bocavirüs saptanan grupta median 5 gün (5-20 gün) olup bu süre çoklu etken tespit edilenlerde de yine 5 gün (2-45 gün) olarak saptanmıştır. Her iki grubun hastanede yatış süreleri Tablo 4.8’de verilmiştir.

Tablo 4.8. Bocavirüs tek etken ve çoklu etken saptananların hastanede yatış süreleri

	Bocavirüs Tek Etken			Bocavirüs Çoklu Etken		
	Min	Max	Med	Min	Max	Med
Hastanede yatış süresi (gün)	5	20	5	2	45	5

Tekrar hastane yatışı sadece bocavirüs saptanan 3 hastada, bocavirüsle beraber başka etkenin de olduğu 4 hastada görülmüştür. Tekrar hastane yatışı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Her iki grubun tekrar hastane yatışı açısından karşılaştırılması Tablo 4.9’da verilmiştir.

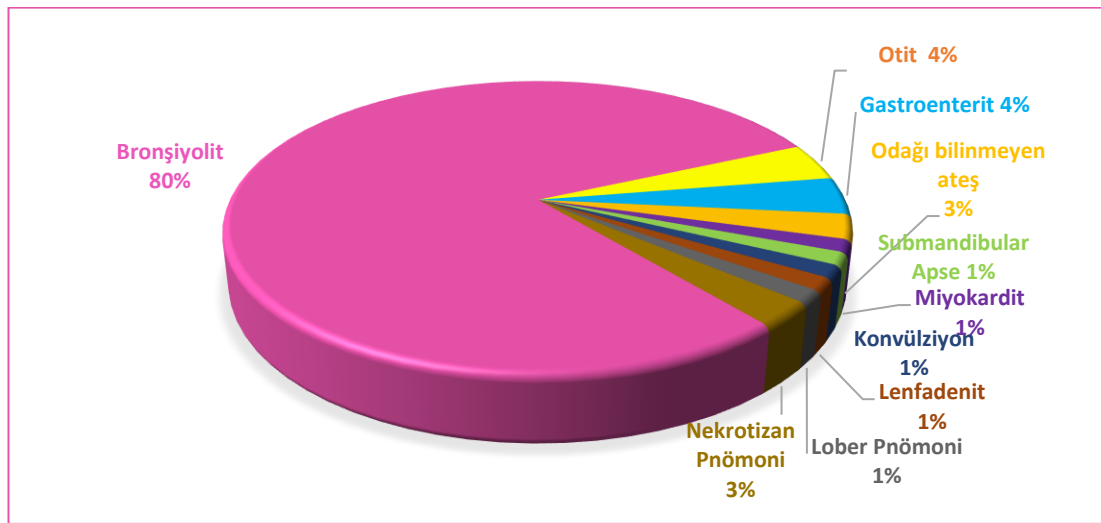
Tablo 4.9. Bocavirüs tek etken ve çoklu etken saptananların tekrar hastane yatışı açısından karşılaştırılması

	Bocavirüs Tek Etken (n=32)	Bocavirüs Çoklu Etken (n=41)	P**
Tekrar hastane yatışı (n, %)	3 (9,3)	4 (9,7)	1

*Sütun yüzdesi

** Fisher’s exact test

Bocavirüsün nazofarenkste bulunması solunum yolu hastalıklarında etiolojide rol oynarken, başka klinik tablolara da yol açabilmektedir. Bocavirüs enfeksiyonu saptanan hastaların klinik tanıları Şekil 4.13’te gösterilmiştir. Üç hasta akut otitis media (%4), 58 hasta bronşiyolit (%80), 3 hasta gastroenterit (%4), 1 hasta miyokardit (%1), 2 hasta odağı bilinmeyen ateş (%3), 1 hasta konvülsiyon (%1), 1 hasta submandibular apse (%1), 2 hasta nekrotizan pnömoni (%3), 1 hasta lenfadenit (%1), 1 hasta ise lobar pnömoni tanılarıyla izlenmiştir. Bocavirüs tek etken saptanan ve birden çok etken saptanan hastaların kaçının hangi klinik tabloyla karşımıza çıktığı ise Tablo 4.10’da verilmiştir.



Şekil 4.13. Bocavirüs enfeksiyonu saptanan hastaların klinik tanıları

Tablo 4.10. Bocavirüs tek etken ve çoklu etken saptananların klinik tanıları

Bocavirüs saptanan hastaların klinik tanıları (n=73)		
Tanı	Bocavirüs tek etken (n)	Bocavirüs çok etken (n)
Bronşiyolit	27	31
Lober pnömoni	1	-
Nekrotizan pnömoni	1	1
Akut otitis media	1	2
Gastroenterit	1	2
Miyokardit	1	-
Odağı bilinmeyen ateş	1	1
Lenfadenit	-	1
Konvülziyon	-	1
Submandibular apse	-	1

4.1. Bulguların Özeti

Bu çalışmada PCR incelemesi ile bocavirüs saptanmış hastalarda; demografik, klinik ve laboratuvar verileri değerlendirilmiş, hastalığın klinik özellikleri araştırılmıştır. Bocavirüsün tek etken olarak saptanması ile diğer etkenlerle beraber saptanması arasındaki farkın üzerinde durulmuştur.

1. Ocak 2016 ile Aralık 2018 arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon servisinde yatan 73 hastanın solunum yolu sekresyonunda PCR incelemesi ile bocavirüs saptanmıştır.
2. Araştırma popülasyonunun %65,8'i (n=48) erkek, %34,2'si (n=25) kızdır.
3. Ortalama tanı alma yaşı $25,6 \pm 33,5$ ay (ortanca yaş: 15 ay), en küçük yaşta tanı alan hasta 18 günlük, en büyük yaştaki hasta 240 aylık olarak saptanmıştır.
4. Bocavirüs hastaların yarısına yakınında kış aylarında saptanmış, Ocak ve

Şubat en sık rastlanan aylar olmuştur.

5. Bocavirüs saptanan 73 hastanın 19 tanesinin (%26) altta yatan kronik bir hastalığı vardır ve bunların 11 tanesi (%57,8) ilaç kullanmaktadır.
6. Araştırmada hastaların en sık başvuru şikâyeti sırasıyla öksürük (%90,4), hırıltı (%76,7), ateş (%72,6), burun akıntısı (%46,6), kusma (%20,5) ve ishaldir (%9,6).
7. Çalışmadaki hastaların 21 tanesi (%28,8) hastanemize başvurusu öncesi başka bir sağlık kuruluşuna başvurmuştur.
8. 25 hastanın (%34,2) evde üst solunum yolu enfeksiyonu olan bireylerle teması vardır.
9. Hastaların başvuruda saptanan en sık fizik muayene bulguları ral (%63), ekspiryum uzunluğu (%52,1), ronküs (%34,2), takipne (%50,4), hepatosplenomegali (%39,7) ve kardiyak üfürümdür (%15,1).
10. Çalışmadaki toplam 73 hastanın 32'sinde (%43,8) bocavirüs tek etken olarak, 41'inde (%56,2) çoklu etken olarak saptanmıştır.
11. En fazla birliktelik rinovirüs (n=17) ile gerçekleşmiştir. Bunu RSV (n=10), metapnömovirüs (n=9), influenza (n=8) ve parainfluenza (n=7) izlemiştir. Beraber saptanan diğer etkenler ise coronavirüs (n=5), adenovirüs (n=5) ve enterovirüstür (n=1).
12. Bocavirüsün tek veya çoklu etken saptanmasıyla yaş, cinsiyet ve başvuru mevsimi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır ($p>0,05$).
13. Bocavirüsün tek başına etken olduğu grupta anamnezde ateş şikâyeti olması (%84,4) çoklu etken saptanan gruba göre (%63,4) daha sıktır ($p=0,046$). Ancak başvuruda ateş bulunması açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

14. Bocavirüsün tek başına etken olduğu grupta muayenede taşikardi (%37,5) çoklu etken saptanan gruba göre (%14,6) daha sıktır ($p=0,025$).
15. Bocavirüsün tek başına etken olduğu grupta muayenede ekspiryum uzunluğu (%65,6) çoklu etken saptanan gruba göre (%41,5) daha sıktır ($p=0,040$).
16. Tam kan sayımı, CRP, ESH ve biyokimya gibi laboratuvar bulguları açısından bocavirüs tek etken ve çoklu etken saptanan gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).
17. Akciğer grafisi bulguları açısından bocavirüs tek etken ve çoklu etken saptanan gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).
18. Tüm hastalardan ($n=73$) 67 tanesinde (%91,8) solunum desteği gerekirken 6 hastanın (%8,2) solunum destek ihtiyacı olmamıştır.
19. Tüm hasta popülasyonundan 12 hastanın (%16,4) ilk hastane yatışında veya tedavinin takibi sırasında yoğun bakımda izlem ihtiyacı olmuştur.
20. Antibiyotik, salbutamol ve sistemik steroid tedavileri açısından bocavirüsün tek etken olduğu grup ile çoklu etken saptanan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).
21. Oseltamivir antiviral tedavisi çoklu etken saptanan grupta (%29,2) tek başına bocavirüs saptanan gruba göre (%6,2) istatistiksel olarak anlamlı olarak daha sık kullanılmıştır ($p<0,05$).
22. Hastane yatış süreleri bocavirüs tek etken olarak saptanan hastalarda ortalama 5 gün (5-20 gün) olup, bu süre çoklu etken saptanan grupta da ortalama 5 gündür (2-45 gün).
23. Tek başına bocavirüs saptanan 3 hasta, çoklu etken bocavirüs saptanan 4 hasta izlemde yeniden hastaneye yatırılmış, bu açıdan her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

İnsan bocavirüsü (HBoV), küçük (yaklaşık 5,3 kb), zarfsız, genomu tek sarmallı DNA virüsüdür (2). İlk kez 2005 yılında çocukların üst solunum yollarında keşfedilmiştir (4). Parvoviridae ailesinden, Parvovirinae alt ailesinin Bocaparvovirüs türüne aittir (160). Bocavirüsün 4 türü tanımlanmıştır. Bunlardan HBoV1 sık olarak solunum yolu aspiratlarında saptanırken, HBoV2, HBoV3 ve HBoV4 daha çok dışkı örneklerinde saptanmıştır (1, 3).

Tüm dünyada 5 yaş altı çocuklarda solunum yolu enfeksiyonları ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir (161).

Dünyada yapılan araştırmalarda solunum yolu enfeksiyonlarında %1,5 ile %19 arasında bildirilmiştir (5, 6). Çalışmamızda Ocak 2016 ile Aralık 2018 tarihleri arasında Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'nde yatan solunum yolu PCR incelemesi yapılan hastalarda bocavirüs insidansı %4,15 olarak saptanmıştır. Bu oran literatürle uyumlu olmakla beraber hastanemizin diğer servislerinde yatan hastalar çalışmaya dâhil edilmediği için hastanemizdeki sıklığı tam olarak yansıtmamaktadır.

Solunum yolu PCR incelemesinde herhangi bir viral veya bakteriyel etken saptanmaması, hastalarda astım, gastroözefageal reflü gibi akciğer enfeksiyonunu taklit edebilen enfeksiyon dışı nedenlerden olabilmektedir (25). Düşük ihtimal de olsa, solunum yolu sekresyonunun uygun biçimde alınması, saklanması ve çalışılması ile ilgili olası sorunlardan veya mikrobiyolojik panelde yer almamış ya da henüz tespit edilmemiş enfeksiyon etkenlerinin varlığından kaynaklanıyor olabilir. Bu da nispeten bocavirüs saptama oranımızı etkilemiş olabilir.

Bocavirüs enfeksiyonu 1,14-2,18 gibi oranlarda değişen erkek:kız oranıyla, erkeklerde daha sık görülür (162). Bizim çalışmamızda da toplam 73 hastadan %65,8'i erkek (n=48), %34,2'si (n=25) kız olarak saptanmış olup erkek:kız oranı literatürle uyumlu olarak 1,92 saptanmıştır. Solunum yolu enfeksiyonları genellikle 0-24 ay aralığında ve erkek çocuklarında daha sık gözlenmektedir. Solunum yollarının çapının

akciğer hacmine oranının erkeklerde kızlara kıyasla daha küçük olması erkek çocuklarda görülme sıklığının fazla olmasını açıklayabilir (163).

Bocavirüs etken olarak en sık 5 yaş altı çocuklarda görülmektedir (85, 105). Çalışmamızda ortalama tanı alma yaşı $25,6 \pm 33,5$ ay olarak saptanmış, en küçük yaşta tanı alan hasta 18 günlükken, en büyük yaştaki hasta 240 aylık olarak saptanmıştır (ortanca yaş: 15 ay). Hastaların %16,4'ü (n=12) 6 ay altı, %21,9'u (n=16) 6 ay-1 yaş arası, %52,1'i (n=38) 1-5 yaş arasında yani literatürle uyumlu olarak %90,4'ü (n=66) 5 yaş altında tanı almıştır. Anneden geçen maternal antikorların ilk 6 ay koruyucu olduğu düşünülse de ilk 6 ayda da sık görülmesi bu korumanın tam olmadığını göstermektedir.

Her sene insan bocavirüsü en sık kış mevsiminde saptanmaktadır (93, 164). Aynı zamanda ılık sezonlarda görüldüğü de raporlanmıştır (94, 165). Çalışmamızda hastaların %24,7'si (n=18) ilkbahar mevsiminde, %11'i (n=8) yaz mevsiminde, %17,8'i (n=13) sonbahar mevsiminde ve %46,6'sı (n=34) kış mevsiminde başvurmuştur. Ocak ayında 14 hasta Şubat ayında 13 hasta başvurmuştur. Bunu 10 hasta başvurusu ile Kasım ayı izlemiştir. Eylül ayında başvuran hasta yoktur ve yaz aylarında başvuran hasta sayısı azdır. Çalışmamızın verileri literatürle uyumlu bulunmuş olup en fazla kış aylarında görülme sebebi olarak, bocavirüsün klinikte en çok solunum yolu enfeksiyonları ile seyretmesi ve solunum yolu enfeksiyonlarının da en sık kış aylarında görülmesi olarak düşünülmüştür.

Yapılan çalışmalarda bocavirüsün tek başına patojen olduğu konusunda tartışmalar devam etmektedir. Bocavirüsün etken olduğu solunum yolu enfeksiyonlarının en önemli özelliklerinden biri diğer solunum yolu virüsleri ile yüksek sıklıkta birlikte enfeksiyon yapmasıdır (114, 166). Ayrıca birçok araştırmacı hastalık şiddeti ile viral yük arasında ilişki olduğunu ve yüksek viral yük varlığının solunum yolu hastalığında bocavirüsün nedensel rolü için belirleyici olabileceğini bildirmiştir (39, 114, 166). Virüs en çok influenza, rinovirüs, parainfluenza, RSV, metapnömovirüs gibi solunum yolu patojenleri ile birlikte enfeksiyonlara neden olmakta ve bu oran %90 gibi yüksek değerlere kadar çıkabilmektedir (89, 167, 168). Bizim çalışmamızda da bocavirüsün tek başına meydana getirdiği klinik özellikler ile diğer viral etkenlerle beraber meydana getirdiği klinik özellikler karşılaştırılmıştır.

Hastalarımızda koenfeksiyon oranı %56,2 olup çalışmamızda viral yük bakılamamıştır. Bocavirüse eşlik eden etkenler literatürle uyumlu olarak en çok rinovirüs (n=17) ve RSV (n=10)'dir. Bunu metapnömovirüs (n=9), influenza (n=6) ve parainfluenza (n=5) izler. Adenovirüs (n=4), coronavirüs (n=4) ve enterovirüs (n=1) diğer beraber görülen etkenlerdir.

Virüsün bu şekilde yüksek oranlarda koenfeksiyonlara neden olması birçok çalışmada virüsün nedensel rolünün sorgulanmasına sebep olmuştur. Ancak virüsün dünya genelinde tespitinin artması, klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin virüsün patojenik doğasını desteklemesi ve bazı çalışmalarda tek başına bocavirüs enfeksiyonu ile solunum yolu hastalıkları arasında kurulan ilişki virüsün gerçek bir viral solunum yolu patojeni olduğunu destekler niteliktedir (1, 2, 101, 169, 170).

Yapılan bir çalışmada koenfeksiyon olmaksızın bocavirüs enfeksiyonu olan hastaların %86'sında üst solunum yolu enfeksiyonu olduğu tespit edilmiştir (171). Longtin ve arkadaşları bocavirüs enfeksiyonu olan çocuk hastaların %42'sinde pnömoni ve %42'sinde bronşiyolit görüldüğünü belirlemişlerdir (100). Kaliforniya'da yapılan geniş bir çocuk grubunu içeren bir diğer çalışmada ise bocavirüs enfeksiyonu olan çocuk hastaların %69'unda hastaneye yatırılma ihtiyacı olduğu ve %61'inde alt solunum yolu enfeksiyonu olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların %80'i bronşiyolit tanısı ile izlenmiştir. Aynı zamanda bocavirüs saptanan hastaların klinik özelliklerini araştırmayı hedeflediğimiz çalışmamızda karşımıza farklı klinik tablolara da yol açtığı çıkmıştır. Hastaların %4'ü gastroenterit, %1'i miyokardit, %3'ü odağı bilinmeyen ateş, %1'i submandibular apse, %1'i lenfadenit, %1'i lobar pnömoni, %4'ü akut otitis media olarak kliniğe yansımıştır.

Alt solunum yolu enfeksiyonu dışındaki klinik tablolara ufak bir çerçevede bakacak olursak; 38 haftalık, 3200 gram normal vajinal yolla doğan 29 günlük kız hasta bir gündür devam eden maksimum 38,5°C olan ateş şikâyeti ile Ankara Üniversitesi Çocuk Acil Polikliniğine Kasım ayında başvurmuştur. Hastanın başvurusunda ateş şikâyetine eşlik eden başka bir yakınması yoktur. Hasta nedeni bilinmeyen ateş tanısı ile Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'ne yatırılmıştır. Fizik muayenesinde büyümesi oldukça iyi, vücut ağırlığı, boyu, baş çevresi 90 persentilde

olup, vücut sıcaklığı 38°C, kalp tepe atımı 160/dk olup sistemik muayenesi tamamen normal saptanmıştır. Akciğer grafisinde patolojik bulgu yoktur. Laboratuvar tetkiklerinde akut faz reaktanları normal aralıktadır (BK: 4730/mm³ [TNS: 2210/mm³, TLS: 2000/mm³], trombosit sayısı: 272.000/mm³, sedimentasyon hızı: 5 mm/s, CRP: 5,6 mg/L). Hastanın ateş odağına yönelik incelemelerde kan kültüründe, idrar kültüründe, dışkı kültüründe, beyin omurilik sıvısı (BOS) kültüründe üreme olmamıştır. Ancak hastanın solunum yolu PCR incelemesinde tek başına bocavirüs saptanmıştır. Odağı bilinmeyen ateş olarak izlenen hastada etiyolojik etken bocavirüs olarak kabul edilmiştir. Bunun da bu virüsün patojenik doğasını destekler nitelikte olduğunu düşünüyoruz.

Hastalardan bir diğeri Down sendromu olan 7,5 yaşında erkek hasta Mayıs ayında üç gündür devam eden ateş şikâyeti ile başvurmuştur. Hafif sol yanakta şişlik şikâyeti de olup başka bir yakınması yoktur. Fizik muayenesinde büyümesi yaşlıları ile uyumlu olup 25 persentil, vücut sıcaklığı 37,1°C, sol yanakta belli belirsiz kızarıklık, sternum solunda 2/6 sistolik üfürümü olup diğer sitem muayeneleri normaldir. Hasta odağı bilinmeyen ateş etiyolojisine yönelik Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'ne yatırılmıştır. Laboratuvar tetkiklerinde akut faz reaktanları yüksektir (BK: 15.690/mm³ (TNS: 13.800/mm³, TLS: 840/mm³), Trombosit sayısı: 173.000/mm³, CRP: 241 mg/dL). Kan kültüründe, gayta kültüründe, idrar kültüründe üreme olmamıştır. Takibinde yüzündeki şişlik ve döküntü belirginleşmiş dermatoloji danışımı sonrası lenfanjitli selülit, erizipel tanısı almıştır. Uzamış ateş etiyolojisine yönelik yapılan tetkiklerinde de solunum yolu viral PCR incelemesinde adenovirüs ve bocavirüs saptanmıştır.

Çalışmamızdaki hastalardan olan 14 aylık kız hasta iki gündür olan hızlı soluk alıp verme ve morarma şikâyeti ile dış merkeze başvurmuştur. Alt solunum yolu enfeksiyonu düşünülüp antibiyotik tedavisi başlanmış ancak solunum sıkıntısı artınca hastanemize sevk edilmiştir. Öksürük, burun akıntısı, hırıltı şikâyetleri olan hastanın fizik muayenesinde büyümesi yaşlıları ile uyumlu olup 10-25 persentil, vücut sıcaklığı 36°C, interkostal çekilmeleri olup dinlemekle rali, ronküsü yoktur ve diğer sitem muayeneleri normaldir. Akciğer grafisinde sağ parakardiyak infiltrasyonu olup kardiyomegalisi vardır. Hastanın ekokardiyografisi yapılmış ve miyokardit tanısı

konulmuştur. Laboratuvar tetkiklerinde BK: 6250/mm³, trombosit sayısı: 342.000/mm³, CRP: 14,6 mg/L ve troponin I: 231 pg/mL'dir. Hastadan miyokardit etiyolojisine yönelik yapılan solunum yolu bakteriyel PCR incelemesinde *Streptococcus pneumoniae*, viral PCR incelemesinde ise tek başına bocavirüs saptanmıştır. Direk endomiyokardiyal biyopsi yapılmamış olmasına rağmen solunum yolu PCR incelemesinde tespit edilen bocavirüsün miyokardite yol açabileceği düşünülmüştür.

Solunum yolu viral PCR incelemesi sonucunu bocavirüsün kliniğe yansımaları olarak değerlendirmek çalışmanın bir kısıtlılığı olarak görülse de nekrotizan pnömoni tanısı ile izlenen beş yaşında bir diğer hastamızın hem solunum yolu viral PCR incelemesinde hem de plevra sıvısının PCR ile incelemesinde bocavirüs etken olarak saptanmıştır. Bu da bize solunum yolu viral PCR incelemesinin hafife alınamayacak ölçüde değerli olduğunu göstermiştir.

Arnold ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada başlangıç bulgularının sıklıkla ateş, burun akıntısı ve öksürük olduğu ve öksürüğün daha çok paroksizmal özellikte olduğu bildirilmiştir (172). Bizim hastalarımızın da tanı anındaki en sık yakınmaları literatürle uyumlu olarak öksürük, hırıltı, burun akıntısı ve ateştir.

Ajda ve ark.'nın yaptığı bir diğer retrospektif çalışmada 2 yaş altı bronşiyolit tanısı alan çocuklarda çocuk acil servisinde ve çocuk yoğun bakımda izlenenler karşılaştırılmıştır. Bu hastaların ilk fizik muayenelerinde her iki grup arasında vücut sıcaklığı artışı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,202) (173). Bizim çalışmamızda da ilk fizik muayenede ateş olması açısından bocavirüs tek etken ve birden çok etken saptanan iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına karşılık (p=0,459), anamnezde ateş şikâyeti olması bocavirüsün tek başına bulunduğu grupta daha sıktır (p=0,046). İnfluenza gibi yüksek ateşe neden olabildiği bilinen diğer etkenlerle eş zamanlı enfeksiyonun, bocavirüsün tek başına enfeksiyonuna göre daha yüksek oranda ateşe neden olması beklenirdi. Anamnezde ateş yakınması açısından anlamlı fark olmasına rağmen hastaların fizik muayenesinde ateş saptanma açısından iki grup arasında fark olmaması, bu durumun klinik olarak önemli bir bulgu olmadığını düşündürmektedir. Ateşin subjektif bir yakınma olması,

hastaların tamamında aileler tarafından evde vücut sıcaklığı ölçülmemiş olmasına rağmen ateş varlığı bildirilmesi iki grup arasındaki beklenmedik farkı açıklayabilir.

Uyar ve ark.'nın Mersin'de 0-2 yaş arası çocuklarda insan bocavirüsü ve diğer solunum yolu virüslerini araştırdığı bir çalışmada bocavirüsün tek etken saptanması ile diğer etkenlerle bir arada saptanmasının fizik muayene bulguları üstüne etkisi karşılaştırılmıştır. Fizik muayenede ekspiryum uzunluğu bulunması açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (174). Çalışmamızda ise hastaların çoğu bronşiyolit tanısı ile izlenmiş olup fizik muayenede sadece bocavirüs saptanan grupta ekspiryum uzunluğu (%65,6) çoklu etken saptanan gruba göre (%41,5) daha siktir ($p=0,04$). Araştırmamızın sınırlı sayıda hasta içermesi, geriye dönük olarak yapılmış olması gibi etmenler bu sonucu etkilemiş olabilir. Klinik olarak bronşiyolit yapabildiği bilinen diğer etkenlerle eş zamanlı enfeksiyonun, bocavirüsün tek başına enfeksiyonuna göre daha silik muayene bulguları ile giden bir klinik tabloya yol açıp açmayacağı konusu daha geniş araştırmalarla denetlenmelidir.

Çocuklarda yapılan çalışmalarda bocavirüs tespit edilen hastalarda %5 ile %9 oranında döküntü görüldüğü bildirilmiştir (111, 165, 175). Makülopapüler vasıfta daha çok göğüs ve gövde yerleşimli döküntülerin roseola infantuma benzediği bildirilmiştir (175). Bizim çalışmamızda ise üç hastada döküntü görülmüş olup bunlardan iki tanesinde izole olarak bocavirüs etken olarak saptanmıştır. Ve izole olarak bocavirüs saptanan hastaların döküntüsü literatürle uyumlu olarak makülopapüler vasıftadır.

Bocavirüs enfeksiyonu kliniğe gastroenterit olarak da yansıyabilmektedir. Akut gastroenterit tüm dünyada görülen her yaş grubunu etkileyen çocuklarda morbiditeye sebep olabilen önemli bir enfeksiyon hastalığıdır. Dünyada 5 yaş altı çocuklarda yıllık gastroenteritten 525.000 ölüm olmaktadır (176). HBoV-1 daha çok solunum sistemi enfeksiyonlarına sebep olurken HBoV2, HBoV3 ve HBoV4 dışkı örneklerinde saptanıp gastroenteritle seyredebilmektedir (4). Bocavirüs gastroenterite yol açarken izole olarak da görülebilmekle beraber, diğer gastrointestinal patojenlerle beraber de (rotavirüs, sapovirüs, adenovirüs) görülebilmektedir (162). Çalışmamızda da ishal ile başvuran yedi hastanın iki tanesinde (%28,6) izole olarak bocavirüs tespit edilmiştir. Ancak literatürden farklı olarak bocavirüs dışkı örneğinde değil solunum yolu viral PCR incelemesinde bakılmıştır. Bu hastalardan ishale eşlik eden üst solunum yolu

enfeksiyonu semptomları olması sebebi ile solunum yolu örneği alınmıştır. Araştırmamızda bocavirüs alt tiplerine bakılamamıştır. Aynı zamanda laboratuvarımızda dışkı örneklerinde de bocavirüs bakılamamaktadır. Diğer virüslerin araştırıldığı dışkı örneklerinde ise iki hastada rotavirüs bir hastada adenovirüs saptanmıştır.

Amerikada yapılan bir çalışmada bocavirüs enfeksiyonu olan hastaların beyaz küre sayılarının $3.000/\text{mm}^3$ ile $31.000/\text{mm}^3$ (ortanca $13.300/\text{mm}^3$) arasında değiştiği bildirilmiştir (111). Almanya’da yapılan bir diğer çalışmada ise beyaz küre sayısının $6.700/\text{mm}^3$ ile $16.700/\text{mm}^3$ (ortanca $11.300/\text{mm}^3$) arasında değiştiği bildirilmiştir (82). Bu verilere benzer olarak bizim çalışmamızda da beyaz küre sayısı $4.000/\text{mm}^3$ ile $22.500/\text{mm}^3$ arasında değişmiştir. Beyaz küre sayısı yüksek olan hastalarda bocavirüs ile beraber başka etkenler de saptanmıştır. Tek başına bocavirüs saptanan hastalarda ise en küçük beyaz küre sayısı $3.710/\text{mm}^3$ ve en yüksek beyaz küre sayısı $22.300/\text{mm}^3$ ’dür. En yüksek beyaz küre Down sendromlu 8 aylık erkek bir hastada saptanmıştır. Bu hasta bronşiyolit ve pnömoni tanısı ile yatırılmış ve son 1 ay içinde tekrar pnömoni sebebi ile hastane yatışı olmuştur. Hastaya bu sebeple piperasilin-tazobaktam tedavisi başlanmış ve 10 gün hastane yatışı olmuştur. Tek başına bocavirüs saptanan hastalardan en yüksek ikinci beyaz küre sayısı 10 aylık korpus callosum hipoplazisi olan bir çocukta $21.200/\text{mm}^3$ olarak saptanmıştır. Bu hastada pnömoni sebebi ile izlenmiş 3 gün yoğun bakımda CPAP desteği alma ihtiyacı olmuş, ampisilin-sulbaktam tedavisi alıp toplam 6 günün sonunda taburcu edilmiştir.

Volz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada CRP değerinin 0,3 ile 114 mg/L arasında değiştiği bildirilmiştir (82). Bizim çalışmamızda da CRP değeri literatürle uyumlu olarak 0,1 ile 214 mg/L arasında değişmiştir. Bocavirüs tek etken ve birden fazla etken saptanması arasında CRP yüksekliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çocuklarda pnömoni tanısı için radyolojik inceleme kural değildir, ancak arka-ön akciğer grafisinde infiltrasyon görülmesi pnömoni tanısını destekler. Öte yandan, pnömonili hastada akciğer filmi normal olabilir, sağlıklı çocuklarda da akciğer filminde infiltrasyon görülebilir. Ayrıca, radyolojik bulguların hiçbirisi bakteri, atipik bakteri ve virüs pnömonisi ayırımında güvenilir değildir (177). Araştırmamızda arka-

ön akciğer grafisinde hastaların %54,8'inde infiltrasyon ve %41,1'inde havalanma artışı gözlenmiştir. Havalanma artışı olan hastaların (n=30) on dördünde (%46,7), infiltrasyon olan hastaların ise (n=40) %50'sinde izole bocavirüs saptanmıştır. Bocavirüs tek etken ve başka etkenlerle beraber olan iki grup arasında oranlar birbirine yakın olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. Akut bronşiyolit birden fazla odaklı ateletazi ve hava hapsi alanları ile karakterizedir ve ateletazi alanı vücuttan tamamen temizleninceye kadar pnömoni riski yüksektir. Çünkü kapalı olan alveollerde biriken salgılar bakteriler için uygun zemin hazırlar (178). Çalışmamızda tüm hasta grubunun (n=73) %20,5'inin (n=15) arka-ön akciğer grafisinde ateletazi saptanmasına karşın bunlardan sadece dört tanesinde bocavirüs tek başına etken olarak saptanmıştır.

Akut bronşiyolit veya viral pnömoni olan hastalara oksijen ve ventilatör desteği gerekebilir. Solunum sıkıntısı ya da morarması olan çocuklara oksijen verilmelidir. Hastanın oksijen gereksinimi, kandaki oksijen doygunluğu (SO₂) oksijenölçerle (oksime) izlenerek ya da atardamar oksijen basıncı (PaO₂) ölçülerek değerlendirilebilir. Ağır hastalarda, yalnızca pulse oksime (oksijenölçer) değerlerine güvenmek risklidir. Atardamar karbondioksit basıncı (PaCO₂) yüksekliği (hiperkarbi), O₂ sağlamayı sürdürebilen, ama yorulan hastada, yakın bir solunum yetmezliğinin habercisi ve önemli bir ön bulgusu olabilir (179, 180). Araştırmamızda hastaların %56,1'ine maske/nazal kanül ile oksijen tedavisi verilmiştir, hastaların %27,3'ünün (n=20) yüksek akışlı nazal kanül oksijen (HFNCO₂), %5,4'ünün (n=4) ise artan solunum sıkıntısı sebebi ile CPAP ihtiyacı olmuştur. Mekanik ventilasyon (%1) ve ECMO (%1) oranı az olmakla birlikte bu hastaların hepsinde bocavirüs yanında başka etkenler de saptanmıştır. ECMO altında izlenen hasta nekrotizan pnömoni tanısı ile izlenmiştir. Toplam 24 gün ECMO, 11 gün mekanik ventilatör desteği almış olup 35 gün yoğun bakım izlemi sonrasında 10 gün Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'nde tedavisi devam etmiş, akciğer parankimi düzelerek taburcu edilmiştir. Hastanın solunum yolu viral panelinde bocavirüs yanında influenza, parainfluenza ve metapnömovirüs saptanmıştır.

Son çalışmalar prematüritenin tek başına ağır bronşiyolit tablosu ile ilişkili olduğunu ve yoğun bakım ihtiyacı gerektirebileceğini göstermektedir (181, 182).

Kristensen ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada antibiyotik kullanımı da daha çok ağır bronşiyolitlerde raporlanmıştır (183). Çalışmamızda yoğun bakım ihtiyacı hastaların %16,4'ünde (n=12) olmuştur. Yoğun bakım ihtiyacı olan hastaların yarısı (n=6) preterm, yarısı (n=6) termdir. Bu oran literatürden daha az bulunmuş olup bunun sebebi olarak total hasta sayısının az olması olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızdaki hasta popülasyonunun literatürle uyumlu olarak %71,2'sinde (n=52), yoğun bakımda yatan hastaların ise tamamında antibiyotik kullanılmıştır.

Mersin'de yapılan bir çalışmada 0-2 yaş arası çocuklarda insan bocavirüsü ile diğer solunum yolu virüslerinin sıklığı araştırılmıştır. Çalışmaya Ocak-Haziran 2010 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda akut bronşiyolit tanısı ile izlenen 62 hasta dâhil edilmiştir. Bocavirüse en sık eşlik eden etken olarak RSV (%33,9) saptanmış ve bunu da influenza (%29) izlemiştir. İnfluenza saptanan hastalara antiviral tedavi verilmiştir (174). Bizim çalışmamızda hastaların %10,9'unda bocavirüse eşlik eden etken olarak influenza saptanmış, %19'una ise influenzaya yönelik antiviral tedavi başlanmıştır.

Alma C. van de Pol ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada çocuk yoğun bakımda yatan 5 yaş altı hastalarda bocavirüs sıklığı %5,1 olarak bulunmuştur. Tanı koymak için nazofaringeal aspirattan PCR kullanılmış, bocavirüs sıklıkla alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda saptanmıştır (184). Ajda ve ark.'nın yaptığı bir diğer retrospektif çalışmada 2 yaş altı bronşiyolit tanısı alan çocuklarda çocuk acil servisinde ve çocuk yoğun bakımda izlenenler karşılaştırılmıştır. En sık saptanan etkenler RSV (%57,5), rinovirüs (%25,6) ve bocavirüs (%18,4) olmuştur (173). Bizim çalışmamızda da tüm hasta popülasyonundan (n=73) 12 hastanın (%16,4) ilk hastane yatışında veya tedavinin takibi sırasında yoğun bakımda izlem ihtiyacı olmuştur. Bu oran literatürle uyumludur. Aynı zamanda yoğun bakım ihtiyacı olan 12 hastanın 5'inde (%6,8) izole bocavirüs etken olarak saptanmıştır. Kalan 7'sinde (%9,6) solunum yolu viral ve bakteriyel panelinde çoklu etken tespit edilmiştir. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,868).

Özetle çalışmamız bocavirüsün özellikle solunum yolu enfeksiyonlarında önemli bir patojen olduğunu desteklemektedir. PCR yöntemi tanı koymada oldukça hassastır. Solunum yolu sekresyonlarında virüsün saptanmasının sadece solunum yolu

enfeksiyonlarıyla ilişkili değil aynı zamanda başka klinik tablolara da yol açabileceği gösterilmiştir. Çalışmamızda bocavirüs tek etken olarak saptanmasıyla birden çok etkenle beraber bulunması demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri olarak karşılaştırılmıştır. Bocavirüsün tek başına da birçok klinik tabloya yol açtığı gösterildiği için virüsün patojenik doğasına ışık tutulmuştur. Bocavirüs saptanan hastalar çok hafif semptomlarla başvurabildiği gibi çok ağır solunum yetmezliği ile başvurup yoğun bakımda izlem ihtiyacı olan hastalar da olmuştur. Çalışmamız gelecekte bu konuda yapılacak çalışmalar için fikir verici olmuştur.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar mevcuttur. Ocak 2016 ile Aralık 2018 arasında Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisine yatırılan ve solunum yolu sekresyonunda PCR incelemesi yapılan tüm hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Bu örneklerde bocavirüs saptanan hastalar çalışmaya dâhil edilmiştir. PCR çok kolay ulaşılamayan ve pahalı bir tetkiktir. Çalışmanın retrospektif olması nedeni ile gerek bilgisayar ortamında gerekse hastaların yazılı dosyalarında eksik veriler olmuştur. Oranlar eksik olan veriler çıkarılarak değerlendirilmiştir. Bocavirüsün HBoV1, HBoV2, HBoV3 ve HBoV4 olmak üzere 4 farklı alt tipi mevcuttur. Bunlardan HBoV1 en sık solunum sekresyonlarında HBoV2, HBoV3 ve HBoV4 ise dışkı örneklerinde bulunmaktadır. Ancak hastanemiz laboratuvarında HBoV alt tipleri bakılamamaktadır. Aynı zamanda dışkı örneklerinde de bocavirüs çalışılmamaktadır. Çalışmamızın bir başka kısıtlılığı ise bocavirüsün klinikte neler yapabileceğini incelerken sadece solunum yolu PCR incelemesi üzerinden yorum yapılmıştır. Direkt doku biyopsisi yapılmadan o klinik tabloya sebep olduğu öngörülmüş ancak kanıtlanamamıştır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı'nda solunum yolu viral PCR incelemesi ile bocavirüs saptanan 73 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiş ve aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır:

1. Çalışma grubundaki hastaların %65,8'i (n=48) erkek, %34,2'si (n=25) kızdır.
2. Hastaların %16,4'ü (n=12) 0-6 ay arasında, %21,9'u (n=16) 6 ay 1 yaş arasında, %52,1'i (n=38) 1-5 yaş arasında, %9,6'sı (n=7) ise 5 yaş üzerinde tanı almıştır.
3. Hastaların %24,7'si (n=18) ilkbahar mevsiminde, %11'i (n=8) yaz mevsiminde, %17,8'i (n=13) sonbahar mevsiminde ve %46,6'sı (n=34) kış mevsiminde başvurmuştur.
4. Bocavirüs saptanan 73 hastanın 19'unun (%26) altta yatan kronik bir hastalığı vardır ve bunların 11'i (%57,8) ilaç kullanmaktadır.
5. Çalışmadaki hastaların 21'i (%28,8) hastanemize başvurusu öncesi başka bir sağlık kuruluşuna başvurmuştur. 25 hastanın (%34,2) evde üst solunum yolu enfeksiyonu olan bireylerle teması vardır.
6. Araştırmada hastaların en sık başvuru şikâyeti sırasıyla öksürük (%90,4), hırıltı (%76,7), ateş (%72,6), burun akıntısıdır (%46,6). Bunun sebebi olarak hastalarda en en çok alt solunum yolu enfeksiyonu kliniği görülmesi düşünülmüştür. Yedi hasta ishal (%9,6), 15 hasta kusma (%20,5) şikâyeti ile başvurmuştur. İshal ile başvuran hastaların ishale eşlik eden üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları da vardır ve bu hastalardan solunum sekresyonlarında PCR çalışılmıştır.
7. Hastaların bir kısmında bocavirüs tek etken olarak saptanmışken bir kısmında bocavirüsle beraber çoklu etken saptanmıştır. En fazla birliktelik rinovirüs (n=17) ile dir. Bunu RSV (n=10), metapnömovirüs (n=9), influenza (n=8) ve parainfluenza (n=7) izler. Beraber saptanan diğer etkenler ise coronavirüs

(n=5), adenovirüs (n=5) ve enterovirüs (n=1)'tür. İzole bocavirüs saptanması (n=32) virüsün patojenik doğasını destekler niteliktedir.

8. İzole bocavirüs tespit edilen hastalardan (n=32) 18'inde takipne (%56,3), 19'unda ral (%59,4), 13'ünde ronküs (%40,6), 21'inde ekspiryum uzunluğu (%65,6) vardır. Hastalar en sık akut bronşiyolit tablosuyla başvurmuştur. Akut bronşiyolit ile başvuran hastalarda viral etkenler arasında bocavirüs de düşünülmelidir.
9. Çalışmamızda ilk fizik muayenede ateş olması açısından bocavirüs tek etken ve birden çok etken saptanan iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamasına karşılık ($p=0,459$), anamnezde ateş şikâyeti olması bocavirüsün tek başına bulunduğu grupta daha siktir ($p=0,046$).
10. Hastaların çoğu bronşiyolit tanısı ile izlenmiş olup fizik muayenede sadece bocavirüs saptanan grupta ekspiryum uzunluğu (%65,6) çoklu etken saptanan gruba göre (%41,5) daha siktir ($p=0,04$). Araştırmamızın sınırlı sayıda hasta içermesi, geriye dönük olarak yapılmış olması gibi etmenler bu sonucu etkilemiş olabilir.
11. Sadece bocavirüs saptanan hastaların (n=32), 2'si (%6,3) üst solunum yolu enfeksiyonu semptomlarına eşlik döküntü şikâyeti ile başvurmuştur. Döküntüleri de nonspesifik makülopapüler döküntüdür. Döküntü ile başvuran hastalarda viral etkenler arasında bocavirüs de düşünülmelidir.
12. Akciğer grafisinde infiltrasyon saptanan 40 hastanın 20'sinde izole bocavirüs, 20'sinde bocavirüsle beraber çoklu etken tespit edilmiştir. Akciğer grafisinde havalanma artışı olan 30 hastanın 14'ünde izole bocavirüs, 16'sında bocavirüsle beraber çoklu etken tespit edilmiştir. Akciğer grafisinde atelektazisi olan 15 hastanın 4'ünde izole bocavirüs, 11'inde bocavirüsle beraber çoklu etken tespit edilmiştir. Bu bulguların saptanması bocavirüse özgü olmayıp akciğer grafisinin hastaların hepsinde çekilme endikasyonu yoktur.

13. İzole bocavirüs saptanan 10 hastada (%31,2), çoklu etken saptanan 12 hastada (%30) lökositoz vardır. İzole bocavirüs saptanan 12 hastada (%37,5), çoklu etken saptanan 18 hastada (%43,9) sedimantasyon yüksekliği vardır. İzole bocavirüs saptanan 16 hastada (%50), çoklu etken saptanan 19 hastada (%46,3) CRP yüksekliği vardır. Bocavirüs saptanan hastalarda akut faz reaktanlarında yükselme olabileceği gibi normal aralıkta da saptanabilir.
14. Tüm hasta popülasyonundan (n=73) 12 hastanın (%16,4) ilk hastane yatışında veya tedavinin takibi sırasında yoğun bakımda izlem ihtiyacı olmuştur. Yoğun bakım ihtiyacı olan 12 hastanın 5'inde (%41,7) izole bocavirüs etken olarak saptanmıştır, kalan 7'sinde (%58,3) solunum yolu viral ve bakteriyel panelinde çoklu etken tespit edilmiştir. Bu da bize bocavirüs saptanan hastaların yoğun bakım ihtiyacı olacak kadar ağır seyredebileceği gibi hafif klinik tabloyla da seyredebileceğini göstermiştir.
15. Tüm hastalardan (n=73) 67'sinde (%91,8) solunum desteği gerekirken 6 hastanın (%8,2) solunum destek ihtiyacı olmamıştır. Sadece bocavirüs saptanan 31 hastanın solunum desteği ihtiyacı olmuştur. Bu da yine bize bocavirüsün çoğunlukla bronşiyolit kliniğiyle görülüp solunum destek ihtiyacında maske ile oksijenin yeterli olabileceği gibi yoğun bakım ihtiyacı gerektirecek ağır klinik tabloyla da seyredebileceğini göstermiştir. Nazal kanül oksijen veya rezervuarlı maske ile oksijen tedavisi alırken solunum eforu artan hastalara solunum desteği olarak yüksek akışlı nazal kanül oksijen (HFNCO₂) (n=20) ve CPAP (n=4), onların yetersiz kaldığı durumlarda da mekanik ventilatör desteği (n=1) hatta bir hastaya ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (ECMO) desteği verilmiştir. ECMO altında izlenen hasta nekrotizan pnömoni tanısı ile izlenmiştir. Bocavirüsle beraber başka viral etkenler de saptanmıştır.
16. Çalışmadaki popülasyonun (n=73) büyük kısmı bronşiyolit (n=58) ve pnömoni (n=3) tanılarıyla izlenmiştir. Bu sebeple hastaların aldığı tedavilerde salbutamol (n=51), sistemik steroid (n=26) ve antibiyotik (n=52) bulunmaktadır. Aynı zamanda influenzanın da bocavirüse eşlik eden önemli etkenlerden biri olması sebebi ile hastaların bir kısmı (n=14) antiviral tedavi

de almıştır. Bocavirüsün spesifik bir tedavisi olmadığı ve tedavinin yaptığı klinik tabloya göre semptomatik olduğu akılda tutulmalıdır.

17. İzole bocavirüs saptanan hastaların hastane yatış süreleri maksimum 20 gün minimum 5 gün ve median 5 günken, çoklu etken tespit edilenlerde hastane yatışı maksimum 45 gün minimum 2 gün ve median 5 gündür. Her iki grubun hastanede en az yattığı süre ile en çok yattığı süre benzerdir.
18. Rehospitalizasyon sadece bocavirüs saptanan 3 hastada, bocavirüsle beraber başka etkenin de olduğu 4 hastada görülmüştür.
19. Bocavirüsün nazofarenkste bulunması solunum yolu hastalıklarında etyolojik rol oynarken, başka klinik tablolara da yol açabilmektedir. Bocavirüs enfeksiyonu kliniğe 3 hastada akut otitis media (%4), 58 hastada bronşiyolit (%80), 3 hastada gastroenterit (%4), 1 hastada miyokardit (%1), 2 hastada odağı bilinmeyen ateş (%3), 1 hastada konvülzyon (%1), 1 hastada submandibular apse (%1), 2 hastada nekrotizan pnömoni (%3), 1 hastada lenfadenit (%2), 1 hastada ise lobar pnömoni (%1) olarak yansımıştır. Bu klinik tabloların bir kısmında bocavirüs tek etyolojik etken olarak saptanmışken bir kısmında ise çoklu etken tespit edilmiştir. Özellikle bocavirüsün tek etyolojik etken olduğu hastalarda bocavirüsün farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabileceği düşünülmüştür.

7. ÖZET

Çocuklarda Bocavirüs Enfeksiyonlarının Klinik Özelliklerinin Araştırılması

Giriş ve Amaç: Bocavirüs (insan bocavirüsü) 2005 yılında keşfedilmiş olan nispeten yeni bir virüstür. İlk olarak hasta çocukların üst solunum yollarında saptanmıştır. Bocavirüs ismi genetik ve yapısal özellikleri benzeyen ‘Bovine Parvovirüs’ ile ‘Canine Minutevirüs’ten türemiştir. Bocavirüs küçük, zarfsız ve genomu tek sarmallı DNA’dan oluşan bir virüstür. Parvoviridae ailesinin üyesidir. Bocavirüs çocukların solunum yollarında sıklıkla tespit edilen bir virüs olup, solunum yolu hastalığına neden olup olmadığı hala bir tartışma konusudur. Virüs tek başına veya diğer virüslerle beraber enfeksiyon oluşturabilir.

Çalışmamızın amacı Ocak 2016 ile Aralık 2018 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisi’ne yatırılan hastalardan solunum yolu sekresyonunda PCR incelemesi ile bocavirüs saptanmış hastaların; demografik, klinik ve laboratuvar verileri değerlendirilmesi, hastalığın klinik özelliklerinin araştırılması ve bocavirüsün tek etken olarak saptanması ile diğer etkenlerle beraber saptanması arasındaki farkın araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2016 ile Aralık 2018 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Servisine yatırılan hastalardan solunum yolu sekresyonunda PCR incelemesi yapılan hastalar retrospektif olarak incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmaya verilerine sağlıklı ulaşılabilen 73 hasta alınmıştır. Araştırma popülasyonunun %65,8’i erkek, %34,2’si kızdır. Hastaların %16,4’ü 0-6 ay arasında, %21,9’u 6 ay 1 yaş arasında, %52,1’i 1-5 yaş arasında, %9,6’sı ise 5 yaş üzerinde tanı almıştır. Hastaların %24,7’si ilkbahar, %11’i yaz, %17,8’i sonbahar ve %46,6’sı kış mevsiminde başvurmuştur. Hastaların en sık başvuru şikâyeti sırasıyla öksürük (%90,4), hırıltı (%76,7), ateş (%72,6) ve burun akıntısı (%46,6)’dır. Diğer bir virüsle beraber Bocavirüs saptanması hastaların 41’inde (%56,1) görülmüştür. En fazla beraber görüldüğü etkenler rinovirüs (n=17), RSV (n=10) ve metapnömovirüs

(n=9)'dür. Bocavirüs enfeksiyonunun kliniğe yansıma şekli en fazla bronşiyolittir (%80). Farklı klinik tablolara yol açtığı da görülmüştür.

Sonuç: Bocavirüs; 5 yaş altı çocuklarda başta solunum yolu enfeksiyonları olmak üzere, gastrointestinal sistem enfeksiyonlarında ve farklı klinik tablolarda önemli bir patojendir. Bocavirüs'ün diğer patojenlerle birlikte enfeksiyonu, tek bir etken olarak enfeksiyonundan daha sık görülür.

Anahtar kelimeler: Bocavirüs, PCR, solunum yolu enfeksiyonu



8. SUMMARY

Clinical Features of Bocavirus Infections in Children

Introduction and Aim: Human Bocavirus (HBoV) is a new viral genus that was discovered in 2005 in upper respiratory secretions from acutely ill children. The name Bocavirus was derived by combining the names ‘Bovine Parvovirus’ with ‘Canine Minutevirus’ with which Bocavirus shares some genetic and structural characteristics. Bocavirus is a small non-enveloped virus with a single strand of DNA that comprises its genome. The Bocavirus genus is a member of Parvoviridae family. HBoV is commonly detected in the respiratory tracts of children, but it is a challenging issue whether bocavirus cause respiratory tract disease (RTD) or not.

The aims of this study were to investigate patients whose bocavirus is evident by PCR in respiratory secretions among those admitted to Ankara University Pediatric Infectious Diseases Division between January 2016 and December 2018; to analyze demographic, clinical and laboratory data of the patients, to investigate clinical features of the disease and to seek for differences between single agent bocavirus infections and its co-infections with other factors.

Materials and methods: Patients of Ankara University Faculty of Medicine, Pediatric Infectious Diseases Division in whom respiratory secretions PCR was applied between January 2016 and December 2018 were retrospectively analyzed.

Results: A total of 73 patients were included in the study. 65.8% of the patients were male and 34.2% of them were female. 16.4% of the patients were clinically diagnosed between 0-6 months. 21.9% of the patients were between 6-12 months, 52.1% of them were between 1-5 years and 9.6% of them were older than 5 years. 24% of the patients were presented in spring, 11% of them in summer, 17.8% of them in autumn and 6.6% of them in winter. The most common complaints of the patients were cough (90.4%), wheezing (76.7%), fever (72.6%) and nasal discharge (46.6%). Concomitant infection of bocavirus with another virus was observed in 41 (56.1%) of the patients. Rhinovirus (n=17), RSV (n=10) and metapneumovirus (n=9) were the

most common associated factors. Bocavirus is mostly presented with bronchiolitis clinical features (80%) but it may also lead to different clinical manifestations.

Conclusion: Bocavirus is an important pathogen in children under 5 years of age. It mainly affects respiratory tract and gastrointestinal system while it is rarely presented with different clinical features. Bocavirus co-infection with other pathogens is seen more often than its infection as a single agent.

Key words: Bocavirus, PCR, respiratory tract infections



9. KAYNAKÇA

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*. 2005;102(36):12891-6.
2. Arthur JL, Higgins GD, Davidson GP, Givney RC, Ratcliff RM. A novel bocavirus associated with acute gastroenteritis in Australian children. *PLoS Pathog*. 2009;5(4):e1000391.
3. Kapoor A, Slikas E, Simmonds P, Chieochansin T, Naeem A, Shaukat S, et al. A newly identified bocavirus species in human stool. *J Infect Dis*. 2009;199(2):196-200.
4. Kapoor A, Simmonds P, Slikas E, Li L, Bodhidatta L, Sethabutr O, et al. Human bocaviruses are highly diverse, dispersed, recombination prone, and prevalent in enteric infections. *J Infect Dis*. 2010;201(11):1633-43.
5. Brottet E, Jaffar-Bandjee MC, Li-Pat-Yuen G, Filleul L. Etiology of Influenza-Like Illnesses from Sentinel Network Practitioners in Reunion Island, 2011-2012. *PloS one*. 2016;11(9):e0163377.
6. Principi N, Piralla A, Zampiero A, Bianchini S, Umbrello G, Scala A, et al. Bocavirus Infection in Otherwise Healthy Children with Respiratory Disease. *PloS one*. 2015;10(8):e0135640.
7. Wang M, Cai F, Wu X, Wu T, Su X, Shi Y. Incidence of viral infection detected by PCR and real-time PCR in childhood community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2015;20(3):405-12.
8. Jartti T, Hedman K, Jartti L, Ruuskanen O, Allander T, Soderlund-Venermo M. Human bocavirus-the first 5 years. *Rev Med Virol*. 2012;22(1):46-64.
9. Koch WC. Parvoviruses. In: Kliegman RM, Nelson WE, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 1568-72.

10. Lee EJ, Kim HS, Kim HS, Kim JS, Song W, Kim M, et al. Human Bocavirus in Korean Children with Gastroenteritis and Respiratory Tract Infections. *Biomed Res Int*. 2016;2016:7507895.
11. Ozsurekci Y, Aykaç K, Basaranoglu S, Oncel EK, Alp A, Cengiz AB, et al. Çocuklarda bokavirus enfeksiyonları: Hacettepe Üniversitesi deneyimi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2016;59:120-5.
12. Nascimento-Carvalho AC, Vilas-Boas AL, Fontoura MH, Xu M, Vuorinen T, Soderlund-Venermo M, et al. Serologically diagnosed acute human bocavirus 1 infection in childhood community-acquired pneumonia. *Pediatr Pulmonol*. 2018;53(1):88-94.
13. Piewbang C, Jo WK, Puff C, Ludlow M, van der Vries E, Banlunara W, et al. Canine Bocavirus Type 2 Infection Associated With Intestinal Lesions. *Veterinary pathology*. 2018;55(3):434-41.
14. Garcia-Garcia ML, Calvo C, Rey C, Diaz B, Molinero MD, Pozo F, et al. Human metapneumovirus infections in hospitalized children and comparison with other respiratory viruses. 2005-2014 prospective study. *PloS one*. 2017;12(3):e0173504.
15. Kellam P. Molecular identification of novel viruses. *Trends in microbiology*. 1998;6(4):160-5.
16. Relman DA. The search for unrecognized pathogens. *Science (New York, NY)*. 1999;284(5418):1308-10.
17. Young NS, Brown KE. Parvovirus B19. *N Engl J Med*. 2004;350(6):586-97.
18. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. *Nature medicine*. 2004;10(4):368-73.
19. Lau SK, Woo PC, Tse H, Fu CT, Au WK, Chen XC, et al. Identification of novel porcine and bovine parvoviruses closely related to human parvovirus 4. *The Journal of general virology*. 2008;89(Pt 8):1840-8.

20. Liu WK, Liu Q, Chen DH, Tan WP, Cai Y, Qiu SY, et al. Epidemiology of HBoV1 infection and relationship with meteorological conditions in hospitalized pediatric patients with acute respiratory illness: a 7-year study in a subtropical region. *BMC infectious diseases*. 2018;18(1):329.
21. Kesebir D, Vazquez M, Weibel C, Shapiro ED, Ferguson D, Landry ML, et al. Human bocavirus infection in young children in the United States: molecular epidemiological profile and clinical characteristics of a newly emerging respiratory virus. *J Infect Dis*. 2006;194(9):1276-82.
22. Proenca-Modena JL, Martinez M, Amarilla AA, Espinola EE, Galeano ME, Farina N, et al. Viral load of human bocavirus-1 in stools from children with viral diarrhoea in Paraguay. *Epidemiology and infection*. 2013;141(12):2576-80.
23. Chhabra P, Payne DC, Szilagyi PG, Edwards KM, Staat MA, Shirley SH, et al. Etiology of viral gastroenteritis in children <5 years of age in the United States, 2008-2009. *J Infect Dis*. 2013;208(5):790-800.
24. Guido M, Quattrocchi M, Campa A, Zizza A, Grima P, Romano A, et al. Human metapneumovirus and human bocavirus associated with respiratory infection in Apulian population. *Virology*. 2011;417(1):64-70.
25. Guido M, Tumolo MR, Verri T, Romano A, Serio F, De Giorgi M, et al. Human bocavirus: Current knowledge and future challenges. *World J Gastroenterol*. 2016;22(39):8684-97.
26. Kantola K, Hedman L, Arthur J, Alibeto A, Delwart E, Jartti T, et al. Seroepidemiology of human bocaviruses 1-4. *J Infect Dis*. 2011;204(9):1403-12.
27. Hustedt JW, Christie C, Hustedt MM, Esposito D, Vazquez M. Seroepidemiology of human bocavirus infection in Jamaica. *PloS one*. 2012;7(5):e38206.
28. Guido M, Zizza A, Bredl S, Lindner J, De Donno A, Quattrocchi M, et al. Seroepidemiology of human bocavirus in Apulia, Italy. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18(4):E74-6.

29. Endo R, Ishiguro N, Kikuta H, Teramoto S, Shirakoohi R, Ma X, et al. Seroepidemiology of human bocavirus in Hokkaido prefecture, Japan. *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(10):3218-23.
30. Hao Y, Gao J, Zhang X, Liu N, Li J, Zheng L, et al. Seroepidemiology of human bocaviruses 1 and 2 in China. *PloS one*. 2015;10(4):e0122751.
31. Cotmore SF, Agbandje-McKenna M, Chiorini JA, Mukha DV, Pintel DJ, Qiu J, et al. The family Parvoviridae. *Arch Virol*. 2014;159(5):1239-47.
32. Chen KC, Shull BC, Moses EA, Lederman M, Stout ER, Bates RC. Complete nucleotide sequence and genome organization of bovine parvovirus. *J Virol*. 1986;60(3):1085-97.
33. Fryer JF, Kapoor A, Minor PD, Delwart E, Baylis SA. Novel parvovirus and related variant in human plasma. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(1):151-4.
34. Heegaard ED, Brown KE. Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15(3):485-505.
35. Riipinen A, Vaisanen E, Nuutila M, Sallmen M, Karikoski R, Lindbohm ML, et al. Parvovirus b19 infection in fetal deaths. *Clin Infect Dis*. 2008;47(12):1519-25.
36. Colmegna I, Alberts-Grill N. Parvovirus B19: its role in chronic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009;35(1):95-110.
37. Kueth F, Lindner J, Matschke K, Wenzel JJ, Norja P, Ploetze K, et al. Prevalence of parvovirus B19 and human bocavirus DNA in the heart of patients with no evidence of dilated cardiomyopathy or myocarditis. *Clin Infect Dis*. 2009;49(11):1660-6.
38. Schildgen V, Lusebrink J, Tillmann RL, Wulfert M, Gattermann N, Schildgen O. Human bocavirus is not detectable in bone marrow from patients with myelodysplastic syndromes. *Influenza Other Respir Viruses*. 2011;5(4):221-2.

39. Allander T, Jartti T, Gupta S, Niesters HG, Lehtinen P, Osterback R, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis*. 2007;44(7):904-10.
40. Lusebrink J, Schildgen V, Tillmann RL, Wittleben F, Bohmer A, Muller A, et al. Detection of head-to-tail DNA sequences of human bocavirus in clinical samples. *PloS one*. 2011;6(5):e19457.
41. Kapoor A, Hornig M, Asokan A, Williams B, Henriquez JA, Lipkin WI. Bocavirus episome in infected human tissue contains non-identical termini. *PloS one*. 2011;6(6):e21362.
42. Schildgen O, Qiu J, Soderlund-Venermo M. Genomic features of the human bocaviruses. *Future virology*. 2012;7(1):31-9.
43. Brieu N, Gay B, Segondy M, Foulongne V. Electron microscopy observation of human bocavirus (HBoV) in nasopharyngeal samples from HBoV-infected children. *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(10):3419-20.
44. Zhao H, Zhao L, Sun Y, Qian Y, Liu L, Jia L, et al. Detection of a bocavirus circular genome in fecal specimens from children with acute diarrhea in Beijing, China. *PloS one*. 2012;7(11):e48980.
45. Babkin IV, Tyumentsev AI, Tikunov AY, Zhirakovskaia EV, Netesov SV, Tikunova NV. A study of the human bocavirus replicative genome structures. *Virus Res*. 2015;195:196-202.
46. Gurda BL, Parent KN, Bladek H, Sinkovits RS, DiMattia MA, Rence C, et al. Human bocavirus capsid structure: insights into the structural repertoire of the parvoviridae. *J Virol*. 2010;84(12):5880-9.
47. Chen AY, Cheng F, Lou S, Luo Y, Liu Z, Delwart E, et al. Characterization of the gene expression profile of human bocavirus. *Virology*. 2010;403(2):145-54.
48. Tewary SK, Zhao H, Shen W, Qiu J, Tang L. Structure of the NS1 protein N-terminal origin recognition/nickase domain from the emerging human bocavirus. *J Virol*. 2013;87(21):11487-93.

49. Smith RH, Spano AJ, Kotin RM. The Rep78 gene product of adeno-associated virus (AAV) self-associates to form a hexameric complex in the presence of AAV ori sequences. *J Virol.* 1997;71(6):4461-71.
50. Sun Y, Chen AY, Cheng F, Guan W, Johnson FB, Qiu J. Molecular characterization of infectious clones of the minute virus of canines reveals unique features of bocaviruses. *J Virol.* 2009;83(8):3956-67.
51. Hsu TC, Wu WJ, Chen MC, Tsay GJ. Human parvovirus B19 non-structural protein (NS1) induces apoptosis through mitochondria cell death pathway in COS-7 cells. *Scandinavian journal of infectious diseases.* 2004;36(8):570-7.
52. Hsu TC, Tzang BS, Huang CN, Lee YJ, Liu GY, Chen MC, et al. Increased expression and secretion of interleukin-6 in human parvovirus B19 non-structural protein (NS1) transfected COS-7 epithelial cells. *Clinical and experimental immunology.* 2006;144(1):152-7.
53. Shen W, Deng X, Zou W, Cheng F, Engelhardt JF, Yan Z, et al. Identification and Functional Analysis of Novel Nonstructural Proteins of Human Bocavirus 1. *J Virol.* 2015;89(19):10097-109.
54. Sun B, Cai Y, Li Y, Li J, Liu K, Li Y, et al. The nonstructural protein NP1 of human bocavirus 1 induces cell cycle arrest and apoptosis in Hela cells. *Virology.* 2013;440(1):75-83.
55. Zou W, Cheng F, Shen W, Engelhardt JF, Yan Z, Qiu J. Nonstructural Protein NP1 of Human Bocavirus 1 Plays a Critical Role in the Expression of Viral Capsid Proteins. *J Virol.* 2016;90(9):4658-69.
56. Shen W, Deng X, Zou W, Engelhardt JF, Yan Z, Qiu J. Analysis of cis and trans Requirements for DNA Replication at the Right-End Hairpin of the Human Bocavirus 1 Genome. *J Virol.* 2016;90(17):7761-77.
57. Lindner J, Modrow S. Human bocavirus--a novel parvovirus to infect humans. *Intervirology.* 2008;51(2):116-22.

58. Qiu J, Cheng F, Johnson FB, Pintel D. The transcription profile of the bocavirus bovine parvovirus is unlike those of previously characterized parvoviruses. *J Virol*. 2007;81(21):12080-5.
59. Liu W, Xie Y, Ma J, Luo X, Nie P, Zuo Z, et al. IBS: an illustrator for the presentation and visualization of biological sequences. *Bioinformatics*. 2015;31(20):3359-61.
60. Lole KS, Bollinger RC, Paranjape RS, Gadkari D, Kulkarni SS, Novak NG, et al. Full-length human immunodeficiency virus type 1 genomes from subtype C-infected seroconverters in India, with evidence of intersubtype recombination. *J Virol*. 1999;73(1):152-60.
61. Tamura K, Peterson D, Peterson N, Stecher G, Nei M, Kumar S. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods. *Mol Biol Evol*. 2011;28(10):2731-9.
62. Dijkman R, Koekkoek SM, Molenkamp R, Schildgen O, van der Hoek L. Human bocavirus can be cultured in differentiated human airway epithelial cells. *J Virol*. 2009;83(15):7739-48.
63. Foulongne V, Rodiere M, Segondy M. Human Bocavirus in children. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(5):862-3.
64. Ma X, Endo R, Ishiguro N, Ebihara T, Ishiko H, Ariga T, et al. Detection of human bocavirus in Japanese children with lower respiratory tract infections. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(3):1132-4.
65. Ilyushina NA, Ikizler MR, Kawaoka Y, Rudenko LG, Treanor JJ, Subbarao K, et al. Comparative study of influenza virus replication in MDCK cells and in primary cells derived from adenoids and airway epithelium. *J Virol*. 2012;86(21):11725-34.
66. Pyrc K, Sims AC, Dijkman R, Jebbink M, Long C, Deming D, et al. Culturing the unculturable: human coronavirus HKU1 infects, replicates, and produces

progeny virions in human ciliated airway epithelial cell cultures. *J Virol*. 2010;84(21):11255-63.

67. Zabner J, Freimuth P, Puga A, Fabrega A, Welsh MJ. Lack of high affinity fiber receptor activity explains the resistance of ciliated airway epithelia to adenovirus infection. *J Clin Invest*. 1997;100(5):1144-9.
68. Deng X, Yan Z, Luo Y, Xu J, Cheng F, Li Y, et al. In vitro modeling of human bocavirus 1 infection of polarized primary human airway epithelia. *J Virol*. 2013;87(7):4097-102.
69. Deng X, Li Y, Qiu J. Human bocavirus 1 infects commercially available primary human airway epithelium cultures productively. *Journal of virological methods*. 2014;195:112-9.
70. Deng X, Yan Z, Cheng F, Engelhardt JF, Qiu J. Replication of an Autonomous Human Parvovirus in Non-dividing Human Airway Epithelium Is Facilitated through the DNA Damage and Repair Pathways. *PLoS Pathog*. 2016;12(1):e1005399.
71. Schildgen O. Human bocavirus: lessons learned to date. *Pathogens*. 2013;2(1):1-12.
72. Fry AM, Lu X, Chittaganpitch M, Peret T, Fischer J, Dowell SF, et al. Human bocavirus: a novel parvovirus epidemiologically associated with pneumonia requiring hospitalization in Thailand. *J Infect Dis*. 2007;195(7):1038-45.
73. Dina J, Vabret A, Gouarin S, Petitjean J, Lecoq J, Brouard J, et al. Detection of human bocavirus in hospitalised children. *J Paediatr Child Health*. 2009;45(3):149-53.
74. Yu JM, Li DD, Xu ZQ, Cheng WX, Zhang Q, Li HY, et al. Human bocavirus infection in children hospitalized with acute gastroenteritis in China. *J Clin Virol*. 2008;42(3):280-5.

75. Neske F, Blessing K, Tollmann F, Schubert J, Rethwilm A, Kreth HW, et al. Real-time PCR for diagnosis of human bocavirus infections and phylogenetic analysis. *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(7):2116-22.
76. Campe H, Hartberger C, Sing A. Role of Human Bocavirus infections in outbreaks of gastroenteritis. *J Clin Virol*. 2008;43(3):340-2.
77. Alam MM, Khurshid A, Shaukat S, Sharif S, Suleman RM, Angez M, et al. 'Human bocavirus in Pakistani children with gastroenteritis'. *J Med Virol*. 2015;87(4):656-63.
78. Khamrin P, Malasao R, Chaimongkol N, Ukarapol N, Kongsricharoern T, Okitsu S, et al. Circulating of human bocavirus 1, 2, 3, and 4 in pediatric patients with acute gastroenteritis in Thailand. *Infect Genet Evol*. 2012;12(3):565-9.
79. Santos N, Peret TC, Humphrey CD, Albuquerque MC, Silva RC, Benati FJ, et al. Human bocavirus species 2 and 3 in Brazil. *J Clin Virol*. 2010;48(2):127-30.
80. Song JR, Jin Y, Xie ZP, Gao HC, Xiao NG, Chen WX, et al. Novel human bocavirus in children with acute respiratory tract infection. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(2):324-7.
81. Streiter M, Malecki M, Prokop A, Schildgen V, Lusebrink J, Guggemos A, et al. Does human bocavirus infection depend on helper viruses? A challenging case report. *Virol J*. 2011;8:417.
82. Volz S, Schildgen O, Klinkenberg D, Ditt V, Muller A, Tillmann RL, et al. Prospective study of Human Bocavirus (HBoV) infection in a pediatric university hospital in Germany 2005/2006. *J Clin Virol*. 2007;40(3):229-35.
83. Regamey N, Frey U, Deffernez C, Latzin P, Kaiser L, Swiss Paediatric Respiratory Research G. Isolation of human bocavirus from Swiss infants with respiratory infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(2):177-9.

84. Jiang W, Yin F, Zhou W, Yan Y, Ji W. Clinical significance of different virus load of human bocavirus in patients with lower respiratory tract infection. *Sci Rep.* 2016;6:20246.
85. Ghietto LM, Majul D, Ferreyra Soaje P, Baumeister E, Avaro M, Insfran C, et al. Comorbidity and high viral load linked to clinical presentation of respiratory human bocavirus infection. *Arch Virol.* 2015;160(1):117-27.
86. Yan HJ, Sheng J, Dong W, Shao J. [Clinical characteristics of human bocavirus infection in 90 children]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2011;13(4):300-2.
87. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Sterling L, et al. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2004;158(2):119-26.
88. Blessing K, Neske F, Herre U, Kreth HW, Weissbrich B. Prolonged detection of human bocavirus DNA in nasopharyngeal aspirates of children with respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(11):1018-9.
89. Martin ET, Fairchok MP, Kuypers J, Magaret A, Zerr DM, Wald A, et al. Frequent and prolonged shedding of bocavirus in young children attending daycare. *J Infect Dis.* 2010;201(11):1625-32.
90. Peltola V, Soderlund-Venermo M, Jartti T. Human bocavirus infections. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(2):178-9.
91. Manning A, Willey SJ, Bell JE, Simmonds P. Comparison of tissue distribution, persistence, and molecular epidemiology of parvovirus B19 and novel human parvoviruses PARV4 and human bocavirus. *J Infect Dis.* 2007;195(9):1345-52.
92. Gerna G, Piralla A, Campanini G, Marchi A, Stronati M, Rovida F. The human bocavirus role in acute respiratory tract infections of pediatric patients as defined by viral load quantification. *New Microbiol.* 2007;30(4):383-92.

93. Deng Y, Gu X, Zhao X, Luo J, Luo Z, Wang L, et al. High viral load of human bocavirus correlates with duration of wheezing in children with severe lower respiratory tract infection. *PloS one*. 2012;7(3):e34353.
94. Christensen A, Nordbo SA, Krokstad S, Rognlien AG, Dollner H. Human bocavirus in children: mono-detection, high viral load and viraemia are associated with respiratory tract infection. *J Clin Virol*. 2010;49(3):158-62.
95. Guidotti LG, Chisari FV. Noncytolytic control of viral infections by the innate and adaptive immune response. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:65-91.
96. Chung JY, Han TH, Kim JS, Kim SW, Park CG, Hwang ES. Th1 and Th2 cytokine levels in nasopharyngeal aspirates from children with human bocavirus bronchiolitis. *J Clin Virol*. 2008;43(2):223-5.
97. Lindner J, Zehentmeier S, Franssila R, Barabas S, Schroeder J, Deml L, et al. CD4+ T helper cell responses against human bocavirus viral protein 2 viruslike particles in healthy adults. *J Infect Dis*. 2008;198(11):1677-84.
98. Kumar A, Filippone C, Lahtinen A, Hedman L, Soderlund-Venermo M, Hedman K, et al. Comparison of Th-cell immunity against human bocavirus and parvovirus B19: proliferation and cytokine responses are similar in magnitude but more closely interrelated with human bocavirus. *Scand J Immunol*. 2011;73(2):135-40.
99. Manning A, Russell V, Eastick K, Leadbetter GH, Hallam N, Templeton K, et al. Epidemiological profile and clinical associations of human bocavirus and other human parvoviruses. *J Infect Dis*. 2006;194(9):1283-90.
100. Longtin J, Bastien M, Gilca R, Leblanc E, de Serres G, Bergeron MG, et al. Human bocavirus infections in hospitalized children and adults. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(2):217-21.
101. Brieu N, Guyon G, Rodiere M, Segondy M, Foulongne V. Human bocavirus infection in children with respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(11):969-73.

102. von Linstow ML, Hogh M, Hogh B. Clinical and epidemiologic characteristics of human bocavirus in Danish infants: results from a prospective birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(10):897-902.
103. Lehtoranta L, Soderlund-Venermo M, Nokso-Koivisto J, Toivola H, Blomgren K, Hatakka K, et al. Human bocavirus in the nasopharynx of otitis-prone children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76(2):206-11.
104. Wang K, Wang W, Yan H, Ren P, Zhang J, Shen J, et al. Correlation between bocavirus infection and humoral response, and co-infection with other respiratory viruses in children with acute respiratory infection. *J Clin Virol*. 2010;47(2):148-55.
105. Karalar L, Lindner J, Schimanski S, Kertai M, Segerer H, Modrow S. Prevalence and clinical aspects of human bocavirus infection in children. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2010;16(6):633-9.
106. Christensen A, Dollner H, Skanke LH, Krokstad S, Moe N, Nordbo SA. Detection of spliced mRNA from human bocavirus 1 in clinical samples from children with respiratory tract infections. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(4):574-80.
107. Lu X, Chittaganpitch M, Olsen SJ, Mackay IM, Sloots TP, Fry AM, et al. Real-time PCR assays for detection of bocavirus in human specimens. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(9):3231-5.
108. Monteny M, Niesters HG, Moll HA, Berger MY. Human bocavirus in febrile children, The Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(1):180-2.
109. Christensen A, Nordbo SA, Krokstad S, Rognlien AG, Dollner H. Human bocavirus commonly involved in multiple viral airway infections. *J Clin Virol*. 2008;41(1):34-7.
110. Nascimento-Carvalho CM, Cardoso MR, Meriluoto M, Kemppainen K, Kantola K, Ruuskanen O, et al. Human bocavirus infection diagnosed serologically among children admitted to hospital with community-acquired pneumonia in a tropical region. *J Med Virol*. 2012;84(2):253-8.

111. Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. *Clin Infect Dis*. 2006;43(3):283-8.
112. Choi EH, Lee HJ, Kim SJ, Eun BW, Kim NH, Lee JA, et al. The association of newly identified respiratory viruses with lower respiratory tract infections in Korean children, 2000-2005. *Clin Infect Dis*. 2006;43(5):585-92.
113. Calvo C, Garcia-Garcia ML, Pozo F, Carvajal O, Perez-Brena P, Casas I. Clinical characteristics of human bocavirus infections compared with other respiratory viruses in Spanish children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(8):677-80.
114. Schildgen O, Muller A, Allander T, Mackay IM, Volz S, Kupfer B, et al. Human bocavirus: passenger or pathogen in acute respiratory tract infections? *Clin Microbiol Rev*. 2008;21(2):291-304, table of contents.
115. Don M, Soderlund-Venermo M, Valent F, Lahtinen A, Hedman L, Canciani M, et al. Serologically verified human bocavirus pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(2):120-6.
116. Ursic T, Steyer A, Kopriva S, Kalan G, Krivec U, Petrovec M. Human bocavirus as the cause of a life-threatening infection. *Journal of clinical microbiology*. 2011;49(3):1179-81.
117. Moesker FM, van Kampen JJ, van der Eijk AA, van Rossum AM, de Hoog M, Schutten M, et al. Human bocavirus infection as a cause of severe acute respiratory tract infection in children. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2015;21(10):964 e1-8.
118. Martin ET, Kuypers J, McRoberts JP, Englund JA, Zerr DM. Human Bocavirus 1 Primary Infection and Shedding in Infants. *J Infect Dis*. 2015;212(4):516-24.
119. Maggi F, Andreoli E, Pifferi M, Meschi S, Rocchi J, Bendinelli M. Human bocavirus in Italian patients with respiratory diseases. *J Clin Virol*. 2007;38(4):321-5.

120. Jartti T, Jartti L, Peltola V, Waris M, Ruuskanen O. Identification of respiratory viruses in asymptomatic subjects: asymptomatic respiratory viral infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(12):1103-7.
121. Zheng LS, Yuan XH, Xie ZP, Jin Y, Gao HC, Song JR, et al. Human bocavirus infection in young children with acute respiratory tract infection in Lanzhou, China. *J Med Virol*. 2010;82(2):282-8.
122. Kantola K, Hedman L, Allander T, Jartti T, Lehtinen P, Ruuskanen O, et al. Serodiagnosis of human bocavirus infection. *Clin Infect Dis*. 2008;46(4):540-6.
123. Soderlund-Venermo M, Lahtinen A, Jartti T, Hedman L, Kemppainen K, Lehtinen P, et al. Clinical assessment and improved diagnosis of bocavirus-induced wheezing in children, Finland. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(9):1423-30.
124. Zhou L, Zheng S, Xiao Q, Ren L, Xie X, Luo J, et al. Single detection of human bocavirus 1 with a high viral load in severe respiratory tract infections in previously healthy children. *BMC infectious diseases*. 2014;14:424.
125. Ricart S, Garcia-Garcia JJ, Anton A, Pumarola T, Pons M, Munoz-Almagro C, et al. Analysis of human metapneumovirus and human bocavirus viral load. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(9):1032-4.
126. Korner RW, Soderlund-Venermo M, van Koningsbruggen-Rietschel S, Kaiser R, Malecki M, Schildgen O. Severe human bocavirus infection, Germany. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(12):2303-5.
127. Edner N, Castillo-Rodas P, Falk L, Hedman K, Soderlund-Venermo M, Allander T. Life-threatening respiratory tract disease with human bocavirus-1 infection in a 4-year-old child. *Journal of clinical microbiology*. 2012;50(2):531-2.
128. Jula A, Waris M, Kantola K, Peltola V, Soderlund-Venermo M, Hedman K, et al. Primary and secondary human bocavirus 1 infections in a family, Finland. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(8):1328-31.

129. Ursic T, Krivec U, Kalan G, Petrovec M. Fatal human bocavirus infection in an 18-month-old child with chronic lung disease of prematurity. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(1):111-2.
130. Ursic T, Jevsnik M, Zigon N, Krivec U, Beden AB, Praprotnik M, et al. Human bocavirus and other respiratory viral infections in a 2-year cohort of hospitalized children. *J Med Virol*. 2012;84(1):99-108.
131. Sadeghi M, Kantola K, Finnegan DP, McCaughey C, Hedman L, Soderlund-Venermo M, et al. Possible involvement of human bocavirus 1 in the death of a middle-aged immunosuppressed patient. *Journal of clinical microbiology*. 2013;51(10):3461-3.
132. Mitui MT, Tabib SM, Matsumoto T, Khanam W, Ahmed S, Mori D, et al. Detection of human bocavirus in the cerebrospinal fluid of children with encephalitis. *Clin Infect Dis*. 2012;54(7):964-7.
133. Mori D, Ranawaka U, Yamada K, Rajindrajith S, Miya K, Perera HK, et al. Human bocavirus in patients with encephalitis, Sri Lanka, 2009-2010. *Emerg Infect Dis*. 2013;19(11):1859-62.
134. Qiu J, Söderlund-Venermo M, Young NS. Human Parvoviruses. *Clinical microbiology reviews*. 2017;30(1):43-113.
135. Kantola K, Sadeghi M, Antikainen J, Kirveskari J, Delwart E, Hedman K, et al. Real-time quantitative PCR detection of four human bocaviruses. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(11):4044-50.
136. Paloniemi M, Lappalainen S, Salminen M, Katka M, Kantola K, Hedman L, et al. Human bocaviruses are commonly found in stools of hospitalized children without causal association to acute gastroenteritis. *European journal of pediatrics*. 2014;173(8):1051-7.
137. Ong DS, Schuurman R, Heikens E. Human bocavirus in stool: A true pathogen or an innocent bystander? *J Clin Virol*. 2016;74:45-9.

138. Jin Y, Cheng WX, Xu ZQ, Liu N, Yu JM, Li HY, et al. High prevalence of human bocavirus 2 and its role in childhood acute gastroenteritis in China. *J Clin Virol.* 2011;52(3):251-3.
139. Wang Y, Gonzalez R, Zhou H, Li J, Li Y, Paranhos-Baccala G, et al. Detection of human bocavirus 3 in China. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2011;30(6):799-805.
140. Tymmentsev A, Tikunov A, Zhirakovskaia E, Kurilshchikov A, Babkin I, Klemesheva V, et al. Human bocavirus in hospitalized children with acute gastroenteritis in Russia from 2010 to 2012. *Infect Genet Evol.* 2016;37:143-9.
141. Brebion A, Vanlieferinghen P, Dechelotte P, Boutry M, Peigue-Lafeuille H, Henquell C. Fatal subacute myocarditis associated with human bocavirus 2 in a 13-month-old child. *Journal of clinical microbiology.* 2014;52(3):1006-8.
142. Ip M, Nelson E, S C Cheuk E, Leung E, Sung R, K S Chan P. Pediatric hospitalization of acute respiratory tract infections with Human Bocavirus in Hong Kong 2008. 72-4 p.
143. Hamano-Hasegawa K, Morozumi M, Nakayama E, Chiba N, Murayama SY, Takayanagi R, et al. Comprehensive detection of causative pathogens using real-time PCR to diagnose pediatric community-acquired pneumonia. *J Infect Chemother.* 2008;14(6):424-32.
144. Regamey N, Kaiser L, Roiha HL, Deffernez C, Kuehni CE, Latzin P, et al. Viral etiology of acute respiratory infections with cough in infancy: a community-based birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(2):100-5.
145. Chen L, Yao Q, Ma J, Li J, Zhang Q, Yang Y, et al. A novel integrated strategy for detection of human bocavirus based on a heminested PCR assay combined with boiling lysis method of samples in human specimens. *Journal of virological methods.* 2014;203:48-53.
146. Bohmer A, Schildgen V, Lusebrink J, Ziegler S, Tillmann RL, Kleines M, et al. Novel application for isothermal nucleic acid sequence-based amplification (NASBA). *Journal of virological methods.* 2009;158(1-2):199-201.

147. De Vos N, Vankeerberghen A, Vaeyens F, Van Vaerenbergh K, Boel A, De Beenhouwer H. Simultaneous detection of human bocavirus and adenovirus by multiplex real-time PCR in a Belgian paediatric population. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009;28(11):1305-10.
148. Chieochansin T, Chutinimitkul S, Payungporn S, Hiranras T, Samransamruajkit R, Theamboolers A, et al. Complete coding sequences and phylogenetic analysis of Human Bocavirus (HBoV). *Virus Res*. 2007;129(1):54-7.
149. Gendrel D, Guedj R, Pons-Catalano C, Emirian A, Raymond J, Rozenberg F, et al. Human bocavirus in children with acute asthma. *Clin Infect Dis*. 2007;45(3):404-5.
150. Tozer SJ, Lambert SB, Whiley DM, Bialasiewicz S, Lyon MJ, Nissen MD, et al. Detection of human bocavirus in respiratory, fecal, and blood samples by real-time PCR. *J Med Virol*. 2009;81(3):488-93.
151. Babady NE, Mead P, Stiles J, Brennan C, Li H, Shuptar S, et al. Comparison of the Luminex xTAG RVP Fast assay and the Idaho Technology FilmArray RP assay for detection of respiratory viruses in pediatric patients at a cancer hospital. *Journal of clinical microbiology*. 2012;50(7):2282-8.
152. Balada-Llasat JM, LaRue H, Kamboj K, Rigali L, Smith D, Thomas K, et al. Detection of yeasts in blood cultures by the Luminex xTAG fungal assay. *Journal of clinical microbiology*. 2012;50(2):492-4.
153. Prachayangprecha S, Schapendonk CM, Koopmans MP, Osterhaus AD, Schurch AC, Pas SD, et al. Exploring the potential of next-generation sequencing in detection of respiratory viruses. *Journal of clinical microbiology*. 2014;52(10):3722-30.
154. Kahn JS, Kesebir D, Cotmore SF, D'Abramo A, Jr., Cosby C, Weibel C, et al. Seroepidemiology of human bocavirus defined using recombinant virus-like particles. *J Infect Dis*. 2008;198(1):41-50.

155. Lusebrink J, Wittleben F, Schildgen V, Schildgen O. Human bocavirus - insights into a newly identified respiratory virus. *Viruses*. 2009;1(1):3-12.
156. Hedman L, Soderlund-Venermo M, Jartti T, Ruuskanen O, Hedman K. Dating of human bocavirus infection with protein-denaturing IgG-avidity assays- Secondary immune activations are ubiquitous in immunocompetent adults. *J Clin Virol*. 2010;48(1):44-8.
157. Zaghloul MZ. Human bocavirus (HBoV) in children with respiratory tract infection by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) and qualitative polymerase chain reaction (PCR). *Virol J*. 2011;8:239.
158. Broccolo F, Falcone V, Esposito S, Toniolo A. Human bocaviruses: Possible etiologic role in respiratory infection. *J Clin Virol*. 2015;72:75-81.
159. Deng ZH, Hao YX, Yao LH, Xie ZP, Gao HC, Xie LY, et al. Immunogenicity of recombinant human bocavirus-1,2 VP2 gene virus-like particles in mice. *Immunology*. 2014;142(1):58-66.
160. Chow BD, Esper FP. The human bocaviruses: a review and discussion of their role in infection. *Clin Lab Med*. 2009;29(4):695-713.
161. Luksic I, Kearns PK, Scott F, Rudan I, Campbell H, Nair H. Viral etiology of hospitalized acute lower respiratory infections in children under 5 years of age -- a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J*. 2013;54(2):122-34.
162. Lekana-Douki SE, Behillil S, Enouf V, Leroy EM, Berthet N. Detection of human bocavirus-1 in both nasal and stool specimens from children under 5 years old with influenza-like illnesses or diarrhea in Gabon. *BMC research notes*. 2018;11(1):495.
163. E. J, Jr. C. Respiratory Syncytial Virus. *Nelson textbook of pediatrics*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016. p. 1606-9.

164. Zappa A, Canuti M, Frati E, Pariani E, Perin S, Ruzza ML, et al. Co-circulation of genetically distinct human metapneumovirus and human bocavirus strains in young children with respiratory tract infections in Italy. *J Med Virol*. 2011;83(1):156-64.
165. Chung JY, Han TH, Kim CK, Kim SW. Bocavirus infection in hospitalized children, South Korea. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(8):1254-6.
166. T A. Human Bocavirus. *J Clin Virol*. 2008:29-33.
167. Lekana-Douki SE, Nkoghe D, Drosten C, Ngoungou EB, Drexler JF, Leroy EM. Viral etiology and seasonality of influenza-like illness in Gabon, March 2010 to June 2011. *BMC infectious diseases*. 2014;14:373.
168. Moreno B, Abrego L, Carrera JP, Franco D, Gaitan M, Castillo J, et al. Detection of human bocavirus type 1 infection in Panamanian children with respiratory illness. *J Med Virol*. 2016;88(3):389-94.
169. Bonzel L, Tenenbaum T, Schrotten H, Schildgen O, Schweitzer-Krantz S, Adams O. Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J*. 2008;27(7):589-94.
170. Proenca-Modena JL, Gagliardi TB, Paula FE, Iwamoto MA, Criado MF, Camara AA, et al. Detection of human bocavirus mRNA in respiratory secretions correlates with high viral load and concurrent diarrhea. *PloS one*. 2011;6(6):e21083.
171. Esposito S, Bosis S, Niesters HG, Tremolati E, Sabatini C, Porta A, et al. Impact of human bocavirus on children and their families. *Journal of clinical microbiology*. 2008;46(4):1337-42.
172. Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Undiagnosed respiratory viruses in children. *Pediatrics*. 2008;121(3):e631-7.

173. Praznik A, Vinšek N, Prodan A, Erčulj V, Pokorn M, Mrvič T, et al. Risk factors for bronchiolitis severity: A retrospective review of patients admitted to the university hospital from central region of Slovenia. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12(6):765-71.
174. Uyar M, Kuyucu N, Tezcan S, Aslan G, Taşdelen B. Determination of the Frequency of Human Bocavirus and Other Respiratory Viruses Among 0-2 Years Age Group Children Diagnosed as Acute Bronchiolitis. *Mikrobiyol Bul*. 2014;242-58.
175. Lau SK, Yip CC, Que TL, Lee RA, Au-Yeung RK, Zhou B, et al. Clinical and molecular epidemiology of human bocavirus in respiratory and fecal samples from children in Hong Kong. *J Infect Dis*. 2007;196(7):986-93.
176. Rahman AE, Moinuddin M, Molla M, Worku A, Hurt L, Kirkwood B, et al. Childhood diarrhoeal deaths in seven low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ*. 2014;92(9):664-71.
177. Yates B, Murphy DM, Forrest IA, Ward C, Rutherford RM, Fisher AJ, et al. Azithromycin reverses airflow obstruction in established bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(6):772-5.
178. Korppi M, Kiekara O, Heiskanen-Kosma T, Soimakallio S. Comparison of radiological findings and microbial aetiology of childhood pneumonia. *Acta Paediatr*. 1993;82(4):360-3.
179. Ferronato AE, Gilio AE, Vieira SE. Respiratory viral infections in infants with clinically suspected pertussis. *Jornal de pediatria*. 2013;89(6):549-53.
180. Cosnes-Lambe C, Raymond J, Chalumeau M, Pons-Catalano C, Moulin F, de Suremain N, et al. Pertussis and respiratory syncytial virus infections. *European journal of pediatrics*. 2008;167(9):1017-9.
181. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*. 2009;360(6):588-98.

182. Pezzotti P, Mantovani J, Benincori N, Mucchino E, Di Lallo D. Incidence and risk factors of hospitalization for bronchiolitis in preterm children: a retrospective longitudinal study in Italy. *BMC Pediatr.* 2009;9:56.
183. Kristensen K, Stensballe LG, Bjerre J, Roth D, Fisker N, Kongstad T, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus hospitalisation in children with heart disease. *Arch Dis Child.* 2009;94(10):785-9.
184. van de Pol AC, Wolfs TF, Jansen NJ, Kimpen JL, van Loon AM, Rossen JW. Human bocavirus and KI/WU polyomaviruses in pediatric intensive care patients. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(3):454-7.



10. EK

HASTA TARAMA FORMU

Protokol numarası/İsim:

Başvuru tarihi/mevsim:

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER:

Yaş:

Cinsiyet:

Prenatal:

Postnatal:

Altta yatan hastalık:

Kullandığı ilaç:

Aşı:

KLİNİK:

Yakınma:

Yakınmalarının süresi:

Başka sağlık kuruluşuna başvuru:

Evde ÜSYE teması:

SEMPATOM:

Ateş

Öksürük

Burun akıntısı

Konjunktival kızarıklık

Yüzde şişlik

İççekme

Hayatı tehdit eden akut durum (apne/nöbet)

Hırıltı

Takipne

Retraksiyon

Wheezing

İshal

Kusma

Baş ağrısı

Bilinç Bulanıklığı

Diğer

FİZİK MUAYENE:

Va:

Boy:

B.ç:

V.sıc:

KTA:

SS:

KB:
Ral
Ronküs
Ekspiryum uzunluğu
Üfürüm(eko)
Hepatosplenomegali
Asit
Döküntü
Gelişim
Diğer

LABORATUVAR BULGULARI:

Akciğer grafisinde infiltrasyon
Akciğer grafisinde havalanma artışı
Akciğer grafisinde atelektazi

Kan gazı

Lökosit sayısı
Trombosit sayısı
Lenfosit sayısı
Eozinofil sayısı
ESH
CRP
AST
ALT
BUN
Kreatinin

Gayta tetkiki
PCR
Nazofarengeal örnek kültürü

Kan kültürü
BOS kültürü
Gayta kültürü

KLİNİK İZLEM BULGULARI:

Yoğun bakımda izlem gerektirme
Solunum desteği gerektirme
Mekanik ventilasyon gerektirme
Aldığı antibiyotik
Salbutamol tedavisi
Diğer tedaviler
Hastanede yatış süresi
ASYE nedeniyle 1 ay içinde yeniden hastaneye yatış