

### İNSAN PARVOVİRUS İNFEKSİYONLARI

Son yıllarda insanları infekte eden viruslarla ilgili çalışmalar hız kazanmış, özellikle de edinsel immün yetmezlik sendromunun etkeni olarak bir virüsün gösterilmiş olması, dikkatleri bu konuya çekmiştir. AIDS kadar ağır hastalık tabloları yapmasa bile, daha sık infeksiyona yol açan bir diğer virüs da insan parvovirus (HPV) B19 dur. HPV B19 ile ilgili ilginç bir nokta da, genellikle önce hastalık tanımlanıp etken daha sonra ortaya çıkarıldığı halde, önce HBV nin tanımlanmış olması, daha sonra ise hangi hastalıklara yolaçtığına araştırılarak şu ana kadar beş hastalık tablosunu meydana getirdiğinin gösterilmesidir (1,2,3).

İlk kez 1975 de Cossart ve ark. (4) rutin olarak hepatit B yüzey antijeni ararken, birçok serum örneğinin immunelektroforez sonuçlarının pozitif olmasına rağmen, hemaglutinasyon ve radyoimmunoassay sonuçlarının negatif olduğunu gördüler. Bu serum örneklerinden B19 nolu olanında elektron mikroskobu ile yeni bir virüs partikülü tespit edildi. Daha sonra yapılan çalışmalar bu virüsün Parvoviridae ailesinden olduğunu ortaya koydu.

Parvoviridae, yaklaşık 5000 nükleotidden oluşan tek sarmal DNA içeren, 20-25nm lik viruslardır. Bazı parvoviruslar çoğalmak için yardımcı virüslara ihtiyaç duyarken, HPV için böyle bir yardımcı virüs bulunamamıştır (5). Konak hücre enzimleri yardımıyla hücre çekirdeğinde çoğalan virüs, genellikle hızlı çoğalan hücreleri infekte etmektedir (6). Hemolitik anemili hastaların kemik

iliği kültürlerinden virus izole edilse bile in vitro olarak kültürü ilerletmek mümkün değildir. Ancak son zamanlarda, taze kemik iliği hücrelerine eritropoetin eklenmesiyle oluşturulan kültür ortamlarında virüsü üretebilmek mümkün olmuştur (1).

Bugün için HBV B19 un yolaçtığı hastalık tablolarını şöylece sıralayabiliriz: 1)Eritroid aplazi 2)Beşinci hastalık 3)Fetal infeksiyon 4)Artropati 5)Purpura.

### ERİTROSİT APLAZİ

Orak hücre anemisi ve diğer hemolitik anemilerin seyri sırasında görülen aplastik kirzlerin infeksiyöz bir ajnaa bağlı olabileceği uzun yıllar düşünülmüş ancak ispat edilememiştir. Hastada kriz öncesinde ateş, baş ağrısı gibi semptomlar görülür, daha sonra halsizlik, solukluk ve anemi bunları takip eder. Lökosit ve trombosit sayıları genellikle normaldir. Kemik iliği aspirasyonunda eritrosit prekürsörleri azalmış, diğer hücreler normal bulunur. Aplastik kriz genellikle bir hafta sürer ve kendiliğinden düzelir. Bu krizler çoğunlukla çocuklarda olur ve bazı zaman ve bazı bölgelerde daha sık görülür.

1981 de Pattison ve ark. aplastik kirz geçiren 2 orak hücre anemili hastanın serumlarında counterimmuelektroforez ile parvovirusu gösterdiler (7). Daha sonra Serjeant ve ark. Jamaikalı hastaların serumlarında aynı virüsü buldular (8). Gowda ve ark. orak hücre anemili hastaların geçirdiği aplastik krizlerin %80 inde akut HPV infeksiyonu bulunduğunu ortaya koydular (9). Ancak HPV infeksiyonlarının yalnızca %30'u aplastik krize yol açıyordu. Hastalar HPV infeksiyonlarını

\*İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

asemptomatik veya subklinik olarak geçirebildikleri gibi, önemsemeyip doktora gitmeyi ihmal de edebiliyorlardı.

Daha sonraki çalışmalar, HPV B19'a bağlı aplastik kirzlerin yalnız orak hücre anemisinde değil, piruvat kinaz eksikliği, otoimmün hemolitik anemi, pozitif asidifiye serumla ilgili herediter eritroblastik mültinüklearite (HEMPAS), herediter sferositoz, talasemi ve diğer hemoglobinopatilerde de görülebileceğini ortaya koydu (2).

HPV B19, üremek için hızlı bölünen hücreleri, özellikle de eritroid progenitor hücreleri seçer. Rao ve ark. aplastik krizdeki hastalarda aberran eritropoez olduğunu ve pronormoblast düzeyinde olgunlaşma duraklaması olması nedeniyle dev pronormoblastların ortaya çıktığını öne sürmüşlerdir (10). Mortimer ve ark. ise HPV içeren serumunun vitro ortamda özellikle eritroid koloni oluşumunu engellediği ve HPV B19'un direkt olarak eritrosit burst-forming unitten (BFU-e) colony-forming unite (CFU-e) geçiş aşamasında hematopoezi duraklattığı görüşünü savunmuşlardır (11). Eritroid progenitor hücrelerde HPV B19 un gösterilmesi ve insan kemik iliği eritroid flaksiyonunda HPV B19 un üretilebilmesi bu teorileri destekler niteliktedir. HPV B19 herhangi bir kişinin eritroid prekürsörlerini etkileyip geçici aplazi yapabilmekte, ancak yalnızca eritropoez hızının yüksek olduğu durumlarda ve hastalıklarda aplastik krizler ortaya çıkmaktadır. Aplastik kriz, genellikle bir hastada bir kez olmaktadır.

Serolojik olarak HPV B19 ile kronik aplastik anemi, çocukluk çağı geçici eritroblastopenisi, paroksizmal nokturnal hemoglobinüri, hemolitik üremik esndromu ve Kawasaki sendromu arasında etyolojik bir bağlantı saptanamamıştır (2). Yalnızca, HPV B19'a bağlı nötropeni ve trombositopenisi olan birkaç vaka bildirilmiştir (12). Diğer yandan hayvan parvoviruslarının esas olarak lökositler serileri tuttuğu bilinmektedir (13):

### BEŞİNCİ HASTALIK (ERITEMA İNFEKSİOSUM)

HPV B19 un tanımlanmasından ve aplastik krizlerdeki rolünün belirlenmesinden sonra, aynı virüsün etkeni bilinmeyen, muhtemelen viral ekzantemlerden bazılarının ajanı olabileceği fikri ortaya

**Tablo 1.** Çocukluk Çağı Klasik Ekzantemleri

Sıra no.	Hastalık adı	Etken
Birinci	Kızamık	Myxovirus
İkinci	Kızıl	A gr. B hem.streptokok
Üçüncü	Kızamıkçık	Pseudoparamyxovirus
Dördüncü	Filatow-lukeshastalığı*	Stafilokoksik ekzotoksinlere bağlı olduğu sanılan, kızılın bir varyantı
Beşinci	Eritema infeksiosum	HPV B19
Altıncı	Ekzantema subitum	Herpesvirus-6

\*Artık kabul edilmemektedir.

atılmış ve sonuçta, HPV B19'un beşinci hastalığın etkeni olduğu bulunmuştur. Eritrosit aplazisi ve beşinci hastalık salgınlarının aynı zamanda görülmesi, HPV B19 ile beşinci hastalık arasındaki ilişkiyi kuvvetlendirmiştir (5).

Beşinci hastalık, adını, 19. yüzyılda bilinen ekzantemli hastalıkların sıralanışındaki yerinden almaktadır (Tablo 1).

Çocuklarda beşinci hastalık, başağımı, nezle ve ateş ile başlar. 2 günlük prodromu takiben döküntü ortaya çıkar. Genellikle yüzde, kelebek tarzında (dövülmüş yanak manzarasına benzer) başlayan döküntü daha sonra gövde ve ekstremitelere atlar. Döküntü, ortası soluk makülopapüler tarzda olup kaşıntılıdır. Beşinci hastalığın döküntüleri egzersiz, banyo ve güneş ışığına maruz kalmakla artar. Döküntü 2-4 gün içinde koyu bir pigmentasyon bırakarak kaybolur; bu pigmentasyon da birkaç gün içinde solarak yok olur (3). HPV B19 viremisinin döküntüden önce olduğu ve döküntü esnasında kanda virüsün gösterilemediği bilinmektedir (14). Bu yüzden döküntünün immun mekanizmalarla ortaya çıktığı sanılmaktadır (15).

İnfeksiyon sıklıkla 4-10 yaş arasında görülür. En yüksek anti-parvoviral antikoru bulunan grup ise hemofili hastalarıdır. HPV B19'un faktör konsantreleri ile geçebildiği ancak kan transfüzyonu ile geçemediği gösterilmiş olmakla birlikte bu durumun nedeni bilinmemektedir (16).

Erişkinlerde ise beşinci hastalık, halsizlik ve hafif ateş ile başlar. Günler ve haftalar sonra %80 hastada poliartraljiler gelişir. Artraljiler aniden başlar ve simetrik olup tedavisiz 1-2 haftada düzelir. Erişkinlerde döküntü olmayabilir, hele çocuklardaki gibi yanaklarda kelebek tarzında döküntü hemen hiç olmaz.

## FETAL İNFEKSİYON

Hayvanlarda inutero parvovirus infeksiyonu ile düşüklerin olduğu uzun zamandır bilinmesine rağmen, insanlardaki deneyimler yenidir, ilk kez 1984'de Brown ve ark. beşinci hastalık salgını sırasında bir hidrops fetalis vakası bildirmişlerdir (17). Bu vakada annede virus spesifik IgM ve IgG bulunmuş, DNA hibridizasyon yöntemi ile de fetal dokularda HPV B19 gösterilmiştir. Daha sonraki vakalar da HPV B19'un gebelikte ölümle sonlanan infeksiyonlara yol açtığını kanıtlamıştır. Bu vakalarda kemik iliği ve kan hücrelerinde histolojik olarak intranükleer inklüzyonların gösterilmesi, hidrops fetalisin nedeni olarak HPV B19 un yol açtığı hemoliz ve ilik aplazisini düşürdürmüştür. İlginç bir nokta da, hidrops fetalis ultrasonik olarak tespit edilmeden önce, anne serumlarında alfa fetoprotein yüksek bulunması olmuştur (18).

Annenin HPV infeksiyonu geçirmesinin fetusa olan riski bilinmemektedir. Intrauterin ölüm ve ölü doğumlarda annenin serokonversif olduğu gösterilmiş, ancak HPV infeksiyonu geçiren her annenin çocuğunu kaybetmediği görülmüştür. Son çalışmalar, infeksiyonların %30-40 ında hidrops fetalis ve ölü doğum olabileceğini göstermektedir (3). Konjenital anomalileri olan 253 bebeğin incelenmesinde ise hiçbirinde spesifik IgM veya HPV antijeni bulunamamıştır (19). Ancak Weiland'in bildirdiği bir vakada, rubella embriyopatisine benzer şekilde bir gözde dejeneratif lens rubella embriyopatisine benzer şekilde bir gözde dejeneratif lens diğer gözde mikrofalmi, aniridi ve lens yokluğu görülmüştür (20).

## ARTROPATİ

Akut eklem ağrısı olan erişkinlerin incelenmesinde HPV B19 un bu artropatilerden sorumlu olabileceği ortaya çıkmıştır. Yapılan bir çalışmada (21) 153 hastadan 24'ünde geçirilmiş bir viral infeksiyona ait serolojik bulgular saptanmış, bunların 19'unun HPV B19 olduğu bulunmuştur. Bu hastaların hepsinin de kadın olması ilgi çekicidir. Simetrik periferik poliartriti olan bu hastaların çoğu 2 hafta içinde düzelmiş, çok az bir kısmında ise hastalık sonra başlaması, dolaşan immun komplekslerin artropatilerden sorumlulu olabileceğini düşündürmüştür.

Artralji ve artropatiler romatoid artrit ile karışabilirse de romatoid artritli hastaların serum ve sinovyal sıvılarında HPV B19'a rastlanmamıştır.

Ancak romatoid artritin de bir diğer parvovirus olan RA-1 ile ilişkisi saptanmış ve bir hastanın sinovyal sıvısından izole edilmiştir (22).

## PURPURA

Beşi çocuk 7 hastada HPV B19'a bağlı purpura bildirilmiştir (23,24). Bu çocukların üçünde ilk tanı Henoch-Schönlein purpurası olmuş, beraberinde trombositopenisi de bulunan bir diğer çocukta ise idiopatik trombositopenik purpura tanısı konmuştu. Hepsinin de serumlarında HPV B19 a karşı gelişmiş IgM gösterilmiş, haftalar sonra spesifik IgG ortaya çıkmıştır. Purpuranın sebebi henüz bilinmemektedir.

## DENEYSSEL İNFEKSİYON

Gönüllülere, intranasal HPV P19 inokülasyonu yapılarak 1 hafta sonra viremi geliştiği bu sırada ateş, halsizlik, kaşıntı olduğu gösterilmiştir (15). 5 günlük viremi boyunca üst solunum yollarında virüs bulunmuştur. 2. haftada IgM cevabı gelişmekte ve periferik kanda retikülositler azalarak hemogloblin konsantrasyonları hergün %1-2 düşmektedir. Hafif nötropeni, lenfopeni ve trombositopeni de bulunmakta ancak tüm hastalarda 3 hafta içinde bütün hematolojik değerler normalleşmektedir. İnokülasyonun 3. haftasında IgG cevabı ile birlikte artrit ve döküntü ortaya çıkmaktadır.

## BULAŞMA

HPV B19'un bulaşması, genellikle hafif ateş ve miyaljilerin olduğu ilk dönemde damlacık infeksiyonu yolu ile olmaktadır. Dışkıda virüs gösterilememiş (15), ancak idrarda viral DNA ya rastlanmıştır (5). Pıhtılaşma faktörleri ile bulaşma henüz açıklanamamış değildir. Döküntü ve artralji döneminde bulaşıcılık bulunmaz. Bulaşma yolu ne olursa olsun, hastalık genellikle okul çağı çocuklarında görülmekte, ancak geçirilmiş infeksiyon prevalansı, yaş arttıkça artmaktadır. Gelişen IgG antikor, hastayı yıllarca yeni bir infeksiyondan korumaktadır.

## LABORATUVAR TANISI

HPV B19 infeksiyonunun tanısı, laboratuvarda virüsün gösterilmesi veya immun cevabın gösterilmesi ile konabilir.

Virüsün gösterilmesi: HPV B19'un lik tanısı viremi sırasında serumda elektron mikroskobu ile virüsün gösterilmesiyle konmuştur. HPV B19 yalnızca insan kemik kiliğinde ürettiği için gerçek bir «kültür» yapmak mümkün değildir. Viral antijen serumda counterimmunelktroforez (CIOF) veya ELISA ile gösterilebilir. En hassas yöntemler ise yeni geliştirilen ve serum örneklerinde parvovirus genomunu bulan DNA problemlerine dayanan «dot-hibridizasyon» teknikleridir (4,14).

İminin cevabın gösterilmesi: İnfeksiyonun 2. haftasında virus spesifik IgM gelişir. Daha sonra, diğer viral infeksiyonlarda olduğu gibi IgG cevabı gelişir. Spesifik IgM veya IgG, radyoimmunoassay veya ELISA ile gösterilebilir. Genelde, IgM in gösterilmesi, IgG'nin gösterilmesinden daha spesifiktir ancak IgM, rubella ile çapraz reaksiyon verebildiğinden tek başına bu testin kullanılması tanı için yeterli olmayabilir (7,25).

## SONUÇ

Son yıllarda HPV B19 önemli bir patojen olarak gündeme gelmiş ve aplastik kriz, beşinci hastalık, fetal infeksiyon, artropati ve purpura ile ilişkisi saptanmıştır. Ancak ileride daha başka hastalıklarla ilişkisinin saptanması ve spektrumunun genişlemesi mümkündür. Şu anda gerçek prevalans hızı bilinmemektedir. Artrit de yapabilen bu virüs, Epstein-Barr virusu gibi kronik bir sendroma yol açabilir mi? Nozokomial infeksiyon riski nedir? Kemik iliği transplantasyonu geçiren hastalardaki risk nedir? Beşinci hastalık geçirenleri karantinaya almak gerekir mi?

İleri çalışmalar ve serolojik tanıda meydana gelebilecek ilerlemeler muhtemelen bu soruların cevaplarını verebilecek, virüsü daha iyi anlamamıza yardımcı edecek ve belki de aşı geliştirilmesi mümkün olabilecektir.

## KAYNAKLAR

1. Thurn J. Human Parvovirus B19. Historical and clinical Review. Rev Infect Dis 1988 10(5): 1005-11.
2. Ware R. Human Parvovirus Infection. J Pediatr 1989; 114: 343-8.
3. Feder MM, Anderson I. Fifth Disease. Arch Intern Med 1989;149: 2176-8.
4. Cossart YF; Cant B, Field AM et al. Parvovirus-like particles in human sera. Lancet 1975; 1: 72-3.
5. Chorba T, Coccia P, Holman RC et al. The role of pravovirus B19 in aplastic crisis and erythema infectiosum (fifth disease) J Infect Dis 1986; 154: 383-93.
6. Melnick JL, Ferger, TW. In: Belshe RB ed. Textbook of human virology. Littleton, Mass, P.S.G. Publishing, 1984: 3-4,21,58-62.
7. Battison JR, Jones SE; Hodgson J et al. Parvovirus infections and hypaplastic crisis in sickle-cell anaemia (letter) Lancet 1981; 1: 664-5.
8. Serjeant GR, Mason K, Topley JM. et al. Outbreak of aplastic crisis in sickle-cell anaemia associated with parvovirus-like agent. lancet 1981; 2:595-7.
9. Gowda N, Rao SP, Cohen P. et al. Human parvovirus infections in patients with sickle-cell disease with and without hypoplastic crisis. J Pediatr 1987; 110: 81-4.
10. Rao KRP, Patel AR; Anderson MJ. et al. Infection with parvovirus-like virus and aplastic crisis in hemolytic anemia Ann Intern Med 1983; 98: 930-2.
11. Mortimer PP, Humphries RK, Moore JG. et al. A human parvovirus like virus inhibits haematopoietic colony formation in vitro. Nature 1983; 302; 426-9.
12. Saunders PWG, Reid MM, Cohen BJ. Human parvovirus induced cytopenias, a report oof five cases. Br JHaematol 1986; 63: 407-10.
13. Cossart Y. Parvovirus B19 finds a disease. Lancet 1981; 2: 988-9.
14. Anderson IJ. Role of parvovirus B19 in human disease. Pediatr Infect Dis J 1987; 7:6:711-18.
15. Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR. et al. Experimental parvoviral infection in humans. J Infent Dis 1985; 152: 257-65.
16. Mortimer PQP, Luban MLC, Kelleher JF. et al. Transmission of parvovirus-like virus by clotting factor concentrates. Lancet 1983; 2:482-4.
17. Brown T, Anand A, Ritchie LD. et al. Intrauterine parvovirus infection associated with hidrops fetalis (letter). lancet 1984; 2: 1033-4.
18. Cerrington D, Gilmore DH, Fhittle MJ. et al. Maternal serum a-fetoprotein -a marker of fetal aplastic crisis during intrauterine human parvovirus infection. Lancet 1987; 1:433-5.
19. Mortimer PP, Cohen BJ, Puckley MM: et al. Human parvovirus and the fetus (letter). Lancet 1985; 2:1012.
20. Weiland HT, Wermey-keers C, Salimans MM. et al. Parvovirus B19 associated with fetal abnormality (letter) Lancet 1987; 1:682-3.
21. White IG, Mortimer PP, Blake DR. Human Parvovirus Arthropathy. Lancet 1985; 1: 419-21.
22. Seimpson RW, McGinty L, Simon L. et al. Association of pervoviruses with rheumatoid arthritis of humans. Science 1984; 223: 1425-8.
23. I'effere JJ, Courouce AM, Mullen JY. et al. Human parvovirus and purpura (letter) Lancet 1985; 2:730.
24. Lefrere JJ, Courouce AM, Soulier JP. et al. Henoch-Schönlein purpura and human parvovirus infection (letter) Pediatrics 1986; 78:183-4.
25. Kurtz JB, Anderson MJ. Cross reactions in rubeella and parvovirus specific IgM tests (letter) Lancet 1985; 2:1356.