

## Human Parvovirus B19

*Yrd.Doç.Dr.Fügen YARKIN\**

Human parvovirus B19, ilk kez 1975 yılında İngiltere'de Cossart ve arkadaşları tarafından asemptomatik kan vericilerinin serumunda bulunmuştur. Sonraki araştırmalarda human parvovirus B19'un (HPV B19) kronik hemolitik anemili hastalarda görülen aplastik kriz (1981), eritema infeksiyozum (1983), nonimmün hidrops fetalis (1984) ve artrit'e (1985) sebep olduğu tesbit edilmiştir<sup>1</sup>. Ayrıca HPV B19'a bağlı ensefalitis, myokarditis, psödoappendisit, vasküler purpura ve hemofagositik sendrom vak'aları bildirilmiştir<sup>2,3</sup>.

Parvoviruslar ikosahedral yapıda, zarfsız, tek sarmallı en küçük DNA viruslarıdır. HPV B19, Parvoviridae familyasına ait üç genustan (Dependovirus, Densovirus ve Parvovirus generusu) biri olan ve diğer genulardan farklı olarak özellikle çoğalan hücrelerde otonom olarak replike olabilen Parvovirus generusunda yer alır<sup>4</sup>. Parvovirus generusunda birçok hayvan virusu bulunur, fakat insanlarda sadece HPV B19'un enfeksiyon oluşturduğu bilinmektedir<sup>5</sup>. İnsanlarda klonize olabilen fekal parvoviruslar ve RA-1 virusun enfeksiyonlarla ilişkisi henüz gösterilememiştir<sup>6</sup>.

HPV B19'un en sık rastlanan enfeksiyonu olan eritema infeksiyozum hafif ateş, diagnostik eritematöz yanaklar ("slapped cheek" apperance), gövde ve ekstremiteerde retiküler tarzda makulopapüler döküntülerle karakterize bir çocukluk çağı hastalığıdır. Çocukluk çağı ekzantemleri serisinde beşinci olarak sınıflandırılan ve beşinci hastalık olarak da bilinen eritema infeksiyozum'un inkübasyon süresi 1-2 haftadır. Baş ağrısı, miyalji, minor gastrointestinal ve üst solunum yolu semptomları gibi prodromal belirtilerle seyreden beş günlük bir viremi periyodundan sonra

---

\*.Ç.Ü.Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

döküntüler görülür<sup>7</sup>. Döküntüyü takiben çocukların yaklaşık %7'sinde günlerce veya haftalarca sürebilen artralji gelişir<sup>1</sup>.

HPV B19 enfeksiyonları erişkinlerde çeşitli klinik belirtilerle seyrederek. Dominant semptom özellikle genç kadınlarda gelişen ve en çok el, diz ve bilek eklemlerinin tutulduğu akut simetrik periferik poliartritistir. Artropi ile birlikte prodromal belirtiler veya döküntüler görülebilir<sup>1,8</sup>.

HPV B19, kronik hemolitik anemili hastalarda (orak hücreli anemi, herediter sferositozis, talassemi, otoimmün hemolitik anemi) geçici aplastik krizin primer etyolojik ajanıdır<sup>9</sup>. Akut veya kronik kan kaybına bağlı anemide olduğu gibi eritropoezisin arttığı diğer durumlarda da aplastik krizin etkenidir<sup>10</sup>.

Aplastik krizli hastalar tipik olarak soluk, yorgun ve zayıftır. Kriz öncesi 1-7 gün içinde nonspesifik prodromal belirtiler (ateş, miyalji, letarji ve karın ağrısı gibi) görülebilir. HPV B19'un eritrosit prekürsör hücrelerinde oluşturduğu lizis sonucu hemoglobin konsantrasyonu 4 gr/dl'nin altına düşer ve retikülositler kaybolur. Ağır anemi transfüzyon tedavisini gerektirebilir<sup>11</sup>.

İmmün yetmezliği olan hastalarda kronik B19 enfeksiyonları görülür ve kemik iliği supresyonu sonucu kronik anemi gelişir. Kronik B19 enfeksiyonları kemoterapideki akut lösemili hastalar, konjenital immün yetmezliği olanlar ve AIDS'li hastalarda bildirilmiştir<sup>11</sup>.

HPV B19 enfeksiyonlarının önemli bir diğer komplikasyonu akut maternal B19 enfeksiyonunun sebep olduğu fetal kayıptır. Semptomatik veya asemptomatik maternal B19 enfeksiyonunu takiben nonimmün hidrops fetalis, ölü ve spontan abortus vak'aları bildirilmiştir<sup>12,13</sup>. İntrauterin ölümden sonra fetal dokularda B19 DNA'sının gösterilmesi B19'un embriyosidal patojen olduğunu desteklemiştir<sup>14</sup>. Fetal ölümle sonuçlandığı bildirilen maternal enfeksiyonların çoğu gebeliğin ilk yarısında görülmüştür. Fetal ölüm genellikle enfeksiyondan sonraki 4-6 hafta içinde gerçekleşmiştir. Hidrops fetalisin etyolojisi virusun fetal eritropoezisi inhibisyonu sonucu gelişen ağır anemidir<sup>15</sup>.

Genel popülasyonda maternal B19 enfeksiyonları fetal ölümün çok sık görülen bir sebebi değildir ve gebeliklerin yaklaşık %80'i normal doğumla sonuçlanmıştır<sup>16</sup>. Gebeliğin ilk 20 haftasında enfekte olan kadınlarda B19'a bağlı fetal ölümün

tahmini riski %3-9'dur<sup>16</sup>. Serolojik olarak B19 enfeksiyonu tanısı konan gebe kadınların fetal ultrasonografik muayene ve yüksek maternal serum alfa-fetoprotein düzeyleri yönünden belirli aralarla izlenmesi fetal hidrops gelişme riskinin değerlendirilmesinde faydalıdır<sup>17</sup>. Hidrops vak'alarında prenatal enfeksiyon tanısı için perkutan umbilikal kan örneğinin alınması ve fetal aneminin tedavisi için intrauterin transfüzyon uygulanması önerilmektedir<sup>18,19</sup>. İnsanlarda HPV B19'un teratojenik etkisi tam olarak bilinmediğinden terapötik abortus endike değildir. Literatürde HPV B19 ile enfekte aborte bir fötüste multifoküler anomalinin görüldüğü sadece bir vak'a bildirilmiştir<sup>20</sup>.

HPV B19 enfeksiyonlarının tanısında ELİSA, RIA, IF ve CIE gibi serolojik testler kullanılmaktadır. HPV B19'un standart hücre kültür sistemlerinde üremeyip sadece insan kemik iliği eksplant doku kültüründe üretilmesi diagnostik testler için yeterli miktarda antijenin elde edilmesini kısıtlamaktadır. Son zamanlarda B19 kapsid proteinlerini gösteren bir hücre türü (Chinese hamster ovary cell line) geliştirilmiştir. Bu antijen kaynağı diagnostik testlerin kullanımını yaygınlaştırması yönünden ümit vericidir<sup>20,21</sup>. B19 enfeksiyonlarının %90'ında IgG antikorları semptomların başlangıcından 3-4 gün sonra, IgG antikorları da 7-10 gün sonra ortaya çıkar. IgM antikorları 3-4 ay, IgM antikorları ise yıllarca pozitif kalır. B19 IgM antikorları, akut ve henüz geçirilmekte olan enfeksiyonu, IgG antikorları da geçirilmiş enfeksiyonu gösterir<sup>22</sup>.

Nükleik asit hibridizasyon tekniği (Dot veya Slot blot tekniği) ve polimeraz zinciri reaksiyonu gibi daha duyarlı testlerle serum, lökosit, solunum sekresyonu ve doku örneklerinde B19'a ait DNA tesbit edilebilmektedir<sup>23</sup>. Özellikle enfekte fötüste enfeksiyonun yerini gösteren metodlar B19 enfeksiyonun patogenezinin anlaşılması yönünden önemlidir. B19'a ait DNA'nın replikatif formlarını ve nonstrüktürel proteinlerini gösteren Southern ve Western blot testleri dokudaki aktif enfeksiyonu doğrular<sup>24</sup>. Ayrıca, elektron mikroskobu incelemeleri ile hasta serumunda viral partiküllerin görülmesi ve ışık mikroskobu ile eritrosit prekürsör hücrelerinde kromatinin periferik kondensasyonu ile birlikte eozinofilik nükleer inklüzyonların gösterilmesi tanıda yardımcıdır<sup>23</sup>.

HPV B19'un geçişi tam olarak bilinmemesine rağmen hastalığın, viremi fazı

sırasında virusun üst solunum yolu ve oral sekresyonlarda tesbit edilmesi bulaşmanın orafaringeal yolla olduğunu düşündürmektedir<sup>25</sup>. HPV B19'un kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu ile parenteral ve anneden fötüse transplasental geçişi de mümkündür. Özellikle pıhtılaşma faktörü konsantreleri ile bulaşma yaygındır<sup>6</sup>.

Eritema infeksiyozum'lu hastalar döküntülerin görülmesinden önceki prodrom döneminde bulaşıcıdır. Aplastik krizli hastalarda ise semptomatik dönemde de viremi devam ettiğinden tüm hastalık süresince bulaşıcıdır<sup>26</sup>. Hastalarla yakın temas bu riski artırır. Okul salgınlarında duyarlı (B19 IgM ve IgG antikor testi negatif) çocukların % 10-60'ında eritema infeksiyozum gelişir eritema infeksiyozum genellikle kış sonu ve ilkbaharda başlayıp 2-6 ay kadar süren epidemilere yol açar. Epidemiler her 5-6 ayda bir meydana gelir<sup>27</sup>. Salgın arasında yapılan araştırmalarda çocuk ve erişkinlerin yaklaşık %20'sinde asemptomatik enfeksiyon bildirilmiştir<sup>28</sup>. Okul ve çocuk yuvalarında çalışanlarda (%20-30), taşıyıcılarla yakın teması olan duyarlı ev halkı arasında (%50) ve aplastik krizli hastaların bakımı ile ilgilenen hastane personeline (%38) B19 enfeksiyon riski yüksektir<sup>29</sup>. Serolojik çalışmalar B19 IgG antikor prevalansının 5 yaşında küçüklerde % 5-10, okul çağı çocuklarda %13-35 ve erişkinlerde %40-60 olduğunu göstermiştir<sup>20,22</sup>.

HPV B19 enfeksiyonları için aşı ve spesifik bir tedavi henüz mevcut değildir. Ancak kronik B19 enfeksiyonlarının tedavisinde B19 antikorlarının ilave edildiği immunglobulinlerin intravenöz infüzyonu ile olumlu sonuçlar elde edilmiştir ve diğer B19 enfeksiyonlarının tedavisinde de etkili olması muhtemeldir<sup>30</sup>.

#### KAYNAKLAR

- 1.Naides SJ, Field EH: Transient rheumatoid factor positivity in acute human parvovirus infection. Arch Intern Med 148:2587,1988.
- 2.Boruchoff SE, Woda BA, Pihan GA, et al: Parvovirus B19 associated hemophagocytic syndrom. Arc Intern Med 150:897,1990.
- 3.Martin SJ, Choulot J: Myocarditis caused by parvovirus. J Pediatr 116:6,1007,1990.
- 4.Samra JS, Obhral MS, Constantine G: Parvovirus infection in pregnancy. Obstet Gynecol 73:832,1989.

- 5.Naides SJ, Scharosch LL, Foto F, et al: Rheumatologic manifestations of human parvovirus B19 infection in adults. *Arthritis and Rheumatism* 33:1297,1990.
- 6.Ware R: Human parvovirus infection. *J Pediatrics* 114:343,1989.
- 7.Feder HM, Anderson I: Fifth Disease. A brief review of infections in childhood, in adulthood and in pregnancy. *Arch Intern Med* 149:2176,1989.
- 8.Semble EL, Agudelo CA, Pegram PS: Human parvovirus B19 arthropathy in two adults contact with childhood erythema infectiosum. *American J Med* 83:560,1987.
- 9.Hanada T, Koike K, Takeya T, et al: Human parvovirus B19-induced transient pancytopenia in a child with hereditary spherocytosis. *Br J Hematol Haematol* 70:113,1988.
- 10.Bernstein IM, Capeless EL: Elevated maternal serum alphafetoprotein and hydrops fetalis in association with fetal parvovirus B19 infection. *Obstet Gynecol* 74:456,1989.
- 11.Risk associated with human parvovirus B19 infection. *MMWR* 38:81,1989.
- 12.Maeda H, Shimokawa H, Satoh S, et al: Nonimmunologic hydrops fetalis resulting from intrauterine human parvovirus B19 infection: Report of two cases. *Obstet Gynecol* 72:482,1988.
- 13.Van Elsacker-Niele AMW, Salimans MM, Weiland HT: Fetal pathology in human parvovirus B19 infection. *British J Obstet Gynecol* 96:768,1989.
- 14.Woernle CH, Anderson LJ, Tattersall P, et al: Human parvovirus B19 infection during pregnancy. *J Infect Dis* 156:17,1987.
- 15.Plotkin SA, Halsey NA, Lepow ML: Parvovirus, erythema infectiosum and pregnancy. *Pediatrics* 85:131,1990.
- 16.Hall SM: Public health laboratory service working party on fifth disease. Prospective study of human parvovirus B19 infection in pregnancy. *Br Med J* 300:1166,1990.
- 17.Rodis JF, Quinn DL, Gary W, et al: Management and outcomes of pregnancies complicated by human B19 parvovirus infection A prospective study. *American J Obstet Gynecol* 163:1168,1990.
- 18.Nerlich A, Schwarz TF, Roggendorf M, et al: Parvovirus B19-infected

- erythroblasts in fetal cord blood. *Lancet* 337:310,1991.
- 19.Peters PT, Nicolaides KP: Cordocentesis for the diagnosis and treatment of human fetal parvovirus infection. *Obstet Gynecol* 75:501,1990.
  - 20.Anderson LJ: Human parvovirus. *J infect Dis* 161:603,1990.
  - 21.Brown KE: What threat is human parvovirus B19 to the fetus. *British J Obstet Gynecol* 96:764,1989.
  - 22.Rodis JF, Hivick TJ, Quinn DL, et al: Human parvovirus infection in pregnancy. *Ostet Gynecol* 72:733,1988.
  - 23.Young N. Hematologic and hematopoietic consequences of B19 parvovirus infection. *Seminars in Hematology* 25:159,1988.
  - 24.Kurtzman GJ, Cohen BJ, Field AM, et al: Immune response to B19 parvovirus and an antibody defect in persistent viral infection. *J Clinic invest* 84:1114,1989.
  - 25.Gillespie SM, Cartter ML, Asch S, et al: Occupational risk of human parvovirus B19 infection for school and day-care personel during and outbreak of erythema infectiosum. *JAMA* 263:2061,1990.
  - 26.Jones SH, Jenista JA: Erythema infectiosum (fifth disease) exposure during pregnancy. *AJDC* 144:454,1990.
  - 27.Naides SJ: Erythema infectiosum (fifth disease) occurrence in Iowa. *American J Public Health* 78:1230,1988.
  - 28.Woolf AD, Campion GV, Chishick A, et al: Clinical manifestations of human parvovirus B19 in adults. *Arch Intern Med* 149:1153,1989.
  - 29.Bell LM, Naides SJ, Stoffman P, et al: Human parvovirus B19 infection among hospital staff members after contact with infected patients. *N Engl J Med* 321:8:458,1989.
  - 30.Koch WC, Massey G, Russell CE, et al: Manifestations and treatment of human parvovirus B19 infection in immunocompromised patients. *J Pediatr* 116:355,1990.

**Yazışma Adresi:**

Yrd.Doç.Dr.Fügen YARKIN

Ç.Ü.Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Balcalı-ADANA

Alındığı Tarih: 19.06.1991

Kabul Tarihi : 02.10.1991