

**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
MİKROBİYOLOJİ ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Bülent BAYSAL**

**KONYA BÖLGESİNDE PARVOVİRUS B19
SEROPREVALANSININ ARAŞTIRILMASI**

Arş. Gör. Dr. Hatice TÜRK DAĞI

UZMANLIK TEZİ

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Bülent BAYSAL**

**KONYA
2009**

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	ii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Sınıflama.....	2
2.2. Virusun Yapısı	2
2.3. Patogenez.....	3
2.4. Epidemiyoloji.....	4
2.5. Klinik Belirtileri	5
2.5.1. Eritema infeksiyozum	5
2.5.2. Artropati.....	6
2.5.3. Geçici aplastik kriz.....	7
2.5.4. İmmun yetmezlikli hastada infeksiyon	8
2.5.5. Fetal infeksiyon	8
2.6. Komplikasyonlar	9
2.7. Tanı.....	10
2.8. Tedavi	11
2.9. Korunma	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	14
4. BULGULAR	16
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	19
6. ÖZET.....	28
7. ABSTRACT	29
8. TEŞEKKÜR	30
9. KAYNAKLAR.....	31

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Tüm Yaş Gruplarında Parvovirus B19 IgG Antikorları Pozitifliği	16
Tablo 2: Çocuklarda Parvovirus B19 IgG Antikorları Pozitifliği	16
Tablo 3: Yetişkinlerde Parvovirus B19 IgG Antikorları Pozitifliği.....	17
Tablo 4: Parvovirus IgG Antikorları Pozitifliğinin Farklı Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	18
Tablo 5: Parvovirus B19 Seroprevalansı ile İlgili Yurtdışında Yapılan Çalışmalar	23
Tablo 6: Parvovirus B19 Seroprevalansı ile İlgili Ülkemizde Yapılan Çalışmalar.....	26

1. GİRİŞ

Parvovirus B19, ilk kez 1975 yılında sağlıklı kan donörlerinden alınan serumların hepatit B virus yüzey antijeni için immunoelektroferez ile taranması sırasında Cossart ve arkadaşları tarafından bulunmuştur (1). B19 ismi kan örneğinin kod numarasından gelmektedir. 1981 yılında parvovirus B19, orak hücre anemili bir hastada aplastik kriz ile ilişkili bulunmuş (2), 1983'de çocukluk çağının döküntülü bir hastalığı olan eritema infeksiyozumun etkeni olarak tanımlanmıştır (3). Maternal infeksiyona bağlı ilk fetal hidrops vakası ve intrauterin fetal ölüm 1984'de bildirilmiştir (4). Artropati ile ilişkisi ise 1985 yılında bulunmuştur (5).

Son zamanlara kadar insanlarda hastalık oluşturan tek parvovirus olduğu düşünülen B19 virusu tüm dünyada yaygın olarak bulunmaktadır. Esas olarak solunum yolu sekresyonları ile bulaşan virus, kan nakli ve transplasental yol ile de geçebilmektedir. Çocukluk yaş grubunun döküntülü hastalıklarından olan eritema infeksiyozumun etkeni olan parvovirus B19, erişkinlerde özellikle kadınlarda artropatlere neden olmaktadır. Virus özgül olarak eritrositer serinin olgunlaşmamış hücrelerini etkilediğinden, eritrosit yapımı durmakta ve özellikle kronik hemolitik anemisi olan hastalarda aplastik krize yol açabilmektedir. Hamile bir kadının B19 virusu ile infekte olması sonucunda, hidrops fetalis ve konjenital anemi gelişebilmektedir.

Türkiye'de parvovirus B19 infeksiyonunun seroprevalansı ile ilgili yapılmış sadece birkaç araştırma bulunmaktadır. Çeşitli yaş gruplarına ait seroprevalans değerleri, parvovirus B19 epidemiyolojisi ile ilgili bilgiler verecektir. Bu amaçla biz de yöremizde çocuklarda ve sağlıklı kan donörlerinde parvovirus B19 seroprevalansını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sınıflama

Parvoviridae familyasının virionları kapsidi ikosahedral simetrik, zarfsız, tek iplikli DNA içeren viruslardır. Bu familyanın *Parvovirinae* ve *Densovirinae* (böceklerin virusları) olmak üzere iki alt familyası vardır. *Parvovirinae* alt familyasında *Parvovirus*, *Erytrovirus* ve *Dependovirus* genusları yer almaktadır. *Erytrovirus* genusunda Parvovirus B19 ve *Dependovirus* genusunda adeno-associated virus (defektif satellit virus) bulunmaktadır. *Densovirinae* subfamilyasında ise yalnız omurgasız canlı türlerini infekte eden otonom viruslar bulunmaktadır (6).

Günümüzde üzerinde çalışmaların devam etmesine rağmen, yapılan genomik analizler sonucunda bu cinse benzer özellikler gösteren ve human *Bocavirus* olarak isimlendirilen yeni bir virus daha saptanmıştır (7,8).

2.2. Virusun Yapısı

Parvovirus B19 *Parvoviridae* familyasının *Erytrovirus* genusunda yer alan, küçük bir DNA virusudur. Son zamanlarda insan eritrosit öncül hücrelerine olan tropizmi nedeni ile Erytrovirus B19 adı da verilmektedir (9). Zarfsız, ikosahedral kapsidli (32 kapsomerli), 18-26 nm çapında, lineer, tek sarmallı bir virustur. Eter ve kloroform gibi lipid çözücülere dirençli olup 56°C sıcaklığa pH 3.0'de 60 dakikadan daha fazla dayanabilirler (10). Parvovirus genomu lineer, tek sarmallı, moleküler ağırlığı $1.5-1.8 \times 10^6$ d olan bir DNA molekülü içerir. İki yapısal [VP-1 (83kD), VP-2 (56kD)] ve bir yapısal olmayan (non-structural protein, NS1) protein bu genomca kodlanmaktadır. İnfeksiyöz partikül minör kapsit proteini VP-1 ve major kapsit proteini VP-2'den oluşmuştur. VP-1'in kendine özel bölgesi olan amino terminal ucundaki 227 aminoasitlik kısım haricinde iki protein benzerdir (11) . VP-1'in bu bölgesine karşı oluşan antikorlar reinfeksiyona karşı yaşam boyu koruma sağlarlar. Viral kapsit proteinlerine karşı yetersiz humoral immun cevap viral persistansa sebep olmaktadır. NS1, hücre ölümü ile ilgili olduğu düşünülen

proteindir. Ayrıca bu proteine karşı gelişen IgG tipindeki antikorların hastalarda görülen artrit ve artropati ile ilgili olduğu düşünülmektedir (12).

2.3. Patogenez

Parvovirus B19 virusu ile infekte edilen bireylerde, infeksiyon bifazik ilerler. İlk fazda, virusa maruz kaldıktan bir hafta sonra, hastalarda, yaklaşık bir hafta süren yoğun viremi gelişir. Viremik süreçte virus, oral ve respiratuvar sekresyonlara geçer. Viremi sırasında hastalarda ateş, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, kaşıntı gibi nonspesifik belirti ve bulgular gelişir. Onuncu gün civarında periferik yaymada retikülositlerin kaybolduğu, hemoglobinde ve beraberinde nötrofil, lenfosit, trombosit sayısında hafif düşme olduğu izlenir. Kemik iliği analizinde, eritroid hücrelerin tam kaybı ve granülosit-makrofaj öncüllerinin azaldığı gözlenir. Hastalığın ikinci fazı, yaklaşık 17. günde başlar ve iki üç gün süren eritematöz döküntü görülür. Döküntü sonrasında da el eklemleri, diz, ayak bileğinde hafif şişlik ve sertlikle karakterize artrit klinik tabloya eşlik eder (13).

Vireminin son günlerine doğru yaklaşık 10. günden itibaren serumda IgM-B19 kompleksleri saptanabilir. IgG, IgM'den yaklaşık bir hafta sonra ortaya çıkar. Genelde hastalığın ilk fazının iyileşme göstermesi, vireminin kaybolması, dolayısı ile aneminin düzelmesi, virus spesifik IgM ve IgG saptanması ile korelasyon gösterir (14). Egemen olan immün yanıt başlıca kapsit proteini olan VP-2'ye karşıdır, konvalesan dönemde VP-1'e karşı da oluşur. İnfekte bireylerin yaklaşık %90'ında IgA antikorları saptanır ve nazofarengeal yolla infeksiyona karşı korunmada rol oynayabilir (15).

Parvoviruslar genelde bölünen hücrelerde replike olurlar. Parvovirus B19 virusunun insan eritroid progenitor hücrelerine litik reaksiyonla sonuçlanan belirgin tropizmi vardır. Kemik iliği ve fetusta ekstramedüller hematopoezin gerçekleştiği karaciğeri infekte eder. Virus eritrositlerdeki kan grubu P antijenine (globosid; Gb4) bağlanır, sitotoksik etkisi ile belirgin retikülositopeni yapar. Eritropoezis yaklaşık bir hafta duraklar ve vireminin gerilemesi, antikor oluşumu ile tekrar eski haline döner. Normal bireylerde, döküntü ve artropatiden önce, eritrositlerin uzun yaşam

süresine bağı olarak hafif, asemptomatik ve kendi kendini sınırlayan anemi görülür. Orak hücreli anemi gibi artmış eritrosit yıkımı olan hastalarda ya da azalmış eritrosit üretimi ve eritrosit kaybı olan hastalarda infeksiyon ciddi anemi ile sonuçlanabilir. Parvovirus B19, tam replike olmasa da megakaryosit öncüllerini infekte edebilir. Hafif trombositopeni ve lökopeni gözlenebilir (11, 16).

Birçok viral hastalığa bağı döküntü ve artritte olduğu gibi, parvovirus döküntü ve artritinin de immün aracılı olduğu düşünölmektedir. Döküntü ve artrit spesifik antikorlar oluştuktan sonra ortaya çıkması, kronik olarak infekte ve immunoglobulin ile tedavi edilen bireylerde döküntü ve artrit gözlenmesi bu düşünöneyi desteklemektedir (17).

2.4. Epidemiyoloji

Parvovirus B19 infeksiyonu tüm dünyada yaygındır. En sık okul çağı çocuklarında (5-15 yaş) görölse de tüm yaşlarda görölebilir. Erişkinlerin yaklaşık %65'i infeksiyonu geçirmiştir. Daha çok kış sonu, erken bahar aylarında görülür (9). Jamaika'da orak hücreli anemili hastalarda aplastik kriz aktivitesinin her dört yılda bir artış gösterdiği bildirilmiştir. Benzer şekilde, Avustralya'da iki epidemik yıl, ardından gelen iki endemik yılla, parvovirus aktivitesinin dört yıllık siklus yaptığı, ılıman iklimlerde infeksiyona neden olduğu saptanmıştır (18). Eritema infeksiyozum her iki cinsiyette de eşit oranda görölmektedir; ancak erişkin artropatisi kadınlarda daha fazladır (19).

Parvovirus B19 temel olarak solunum sistemi kaynaklı sekresyonlarla bulaşmaktadır. Okul salgınları ilkbahar aylarında ve 4-10 yaşları arasında görölme eğilimindedir. Ev içi temas gibi yakın temas önemlidir. Duyarlı bireyler arasında, okul salgınlarında bulaşma oranı %25, ev halkı arasında ise bu oran %50'yi bulabilmektedir. Kreş çalışanları ve ilkokul personeli mesleksel riski en yüksek olan grubu oluşturur (11,20).

Zarfsız bir virus olduğu için, kimyasal, fiziksel yöntemlerle temizlenmeye ve inaktivasyon yöntemlerine oldukça dayanıklı olan parvovirus B19, kan ürünleri ile de bulaşabilmektedir. Tek donör bulaş riski düşüktür (1:50,000), ancak pıhtılaşma

faktör konsantreleri çok daha fazla risk taşır. Hemofili hastaları bu açıdan sık infekte olmaktadır. Cerrahi işlemler esnasında kullanılan fibrin yapıştırıcılarla, yedi hastada akut infeksiyon geliştiği bildirilmiştir (21).

Virusun nozokomiyal geçişi de vardır. Aplastik kriz nedeni ile hastaneye kabul edilen hemolitik anemili hastalar viremik fazda olup solunum yolları sekresyonlarında parvovirus B19 virüsü taşırlar, dolayısı ile oldukça bulaştırıcıdır. Kronik eritrosit aplazisi olan ve kronik anemi gelişen immün yetmezlikli hastalar da bulaştırıcıdır (22).

Parvovirus B19'un vertikal bulaşı da söz konusudur ve hidrops fetalise neden olmaktadır. Gebe olan ve serolojik olarak parvovirus B19 infeksiyon kanıtı olan hastaların %2-3'ünde abortus gözlenmiştir. Fetal infeksiyon riski %33 olup, fetal ölüm riski %10'dan azdır. Fetal kayıpların çoğu birinci ya da ikinci trimestirdeki infeksiyonlar sonucu görülmektedir. Parvovirus B19 infeksiyonu alıp hayatta kalabilen bebeklerde bir yaşına dek herhangi bir patoloji izlenmemiştir. Parvovirus B19 infeksiyonu olan annelerden hidropslu bebekler doğabilmekte, sonra tamamen düzelebilmektedir. Parvovirus B19 virüsü tekrarlayan düşüklerin nedeni olarak görülmemektedir. Bazı hayvan parvoviruslarının teratojen olduğu bilinmektedir, parvovirus B19 ise teratojen kabul edilmemektedir (23, 24).

2.5. Klinik Belirtileri

2.5.1. Eritema infeksiyozum

Akut infeksiyon yanıtı, normal bireylerde, subklinik infeksiyondan bifazik hastalığa kadar değişiklik gösterebilir. İnfeksiyondan bir hafta sonra, viremi döneminde hastalarda oluşan ateş, halsizlik, miyalji, baş ağrısı, kaşıntı gibi kısa süreli, hafif, nonspesifik belirtiler gelişir. Parvovirus B19 infeksiyonunun sık görülen klinik şekli, eritema infeksiyozum, yaklaşık 10 gün sonra ortaya çıkar. Eritema infeksiyozuma 19. yüzyıl sonlarında çocukluk çağı ekzantemlerine I'den VI'ya dek verilen numaralandırma nedeni ile beşinci hastalık da denilmektedir (14, 25). İnfeksiyon ateşi takiben yüzde çıkan kızarıklıkla ayırt edilebilir. Yanaklara yerleşik,

ağız çevresini tutmayan parlak eritem “tokatlanmış yanak” görünümü verir. Yüzdeki döküntü ile aynı zamanda ya da birkaç gün sonra ekstremitelerde, nadiren gövdede döküntü izlenir. Tipik olarak döküntü dantelimsi pembe döküntü olarak tanımlanmaktadır. El ayası ve ayak tabanı döküntüleri nadir bildirilmiştir. Döküntü bir haftada geçer; ancak, ısı, soğuk, egzersiz, stres durumlarında tekrarlayabilmektedir (26).

Akut parvovirus B19 infeksiyonunun vezikülopüstüler, peteşi, purpura, deskuamasyonlu papular-purpurik eldiven çorap sendromu (27), vaskülit, poliarteritis nodosa, Henoch-Schönlein purpurası ve purpura beraberliğinde Koplik lekeleri şeklinde birçok diğer dermatolojik bulguları tanımlanmıştır (25).

Eritema infeksiyozum ile birlikte boğaz ağrısı, karın ağrısı ve solunum ile ilgili yakınmalar da tanımlanmıştır. Normal bireylerde hematolojik bulgu olarak hafif, kısa süreli anemi, lökopeni, trombositopeni olabilir (28).

2.5.2. Artropati

Parvovirus B19’a bağlı artrit ve artralji daha çok erişkinlerde, özellikle de kadınlarda izlenmektedir. Akut infeksiyonda erişkinlerin %60’ında, çocukların %10’undan daha azında artropati görülebilmektedir (14, 29).

En sık bulgu akut başlangıçlı, simetrik, periferik artropatidir. Artrit tek başına olabilir ya da infeksiyonun diğer bulguları ile birliktelik gösterebilir. Eklem ağrısı, eklem sertliği ve değişik derecelerdeki eklem şişliği başlıca yakınmalardır. En sık metakarpofalangeal, proksimal interfalangeal, diz eklemleri, el bilek eklemleri, ayak bilek eklemleri tutulur (30). Sinovit de görülebilir. Eklem ağrısı iş gücü kaybı yaratacak şiddette değildir. Eklem değişiklikleri genelde kendi kendini sınırlayıcı tarzdadır ve iki hafta içinde düzelir. Hastaların %5-10’unda iki aya kadar uzayabilir ve tam düzelleme sonrası tekrarlayabilir. Kronik artrit çocuklarda nadir görülür. Parvovirus B19 eklemlerde sekel bırakmaz, ancak romatoid faktör negatif olmakla birlikte bazı olgular Amerikan Romatizma Birliği’nin romatoid artrit kriterleri ile uyumluluk gösterir. Eklem sıvısı analizinde bir çok olguda mononükleer hücre

egemenliğinde beyaz küre artışı (3000-6000 hücre/mm³) izlenmiştir. Artritin başlangıcından iki hafta sonra alınan sinoviyal membran biyopsilerinde nonspesifik değişiklikler gözlenmiştir (5).

2.5.3. Geçici aplastik kriz

Akut infeksiyon, normal bireylerde, tam kan sayımı yapılmadıkça fark edilmeyecek derecede hafif ve kısa süreli anemi, trombositopeni, lökopeni yapabilir. B19 infeksiyonunun en ciddi bulgularından biri, orak hücreli anemi gibi kronik hemolitik anemisi olan bireylerde yaptığı geçici aplastik krizdir. Artmış eritrosit yıkım ya da kaybı (herediter sferositoz, glikoz 6 fosfat dehidrogenaz ve pürivat kinaz eksikliği, orak hücreli anemi, otoimmün hemolitik anemi, kan kaybı, sıtma, paroksizmal nokturnal hemolitik anemi), azalmış eritrosit üretimi (talasemi, demir eksikliği anemisi, inefektif eritropoiezis) durumlarında da geçici aplastik kriz gözlenebilir (25, 31).

Geçici aplastik krizin bulgu ve belirtileri viremi ve anemiye sekonderdir. Geçici aplastik krizli çocuklarda 1-14 günlük (ortalama iki-üç gün) halsizlik, ateş, baş ağrısı gibi prodromal belirtiler görülür. Karın ağrısı, bulantı, kusma ve üst solunum yolları semptomları çocukların yaklaşık 1/3'ünde bildirilmiştir. Titreme, miyalji, baş ağrısı, kaşıntı sıkça izlenir; ancak, döküntü oldukça nadirdir (26, 32).

Fizik muayenede solukluk, konjestif kalp yetmezliği bulguları saptanır. Derin anemi ve belirgin retikülositopeni vardır. Kemik iliği incelemesinde eritrosit seri öncülleri azalmıştır ve karakteristik dev pronormoblastlar izlenir. Yaygın kemik iliği nekrozu olabilir. Trombositopeni ve nötropeni görülebilir, ancak genelde ciddi boyutta olmaz. Aplazi 7-10 gün devam eder. Hasta başvurduğunda genelde anemik evrenin son aşamasındadır. IgM'in ortaya çıkması ile hastada aktif kemik iliği bulguları ile beraber retikülositoz, trombositoz ve lökositoz izlenir. Kronik anemisi sebebiyle düzenli kan transfüzyonu yapılan hastalarda geçici aplastik kriz maskelenebilir. Sağlıklı çocuklarda olduğu gibi, kronik hemolitik anemili hastalarda da parvovirus B19'a bağlı geçici aplastik kriz tekrarlamaz (10, 32).

Parvovirus B 19 infeksiyonuna bağlı aplastik kriz, immunosupresif kişilerde sık olmasına rağmen ¼lkemizde ilk olgu allogeneik k¼k h¼cre nakli sonrasında bildirilmiştir (33).

Akut parvovirus B 19 infeksiyonu ateş, hepatosplenomegali, lenfadenopati, anemi, deri deskuamasyonu, monositoz, l¼kositoz, kemik iliğinde displastik değişikliklerle giden juvenil myelomonositik l¼semiye taklit edebilir (34).

2.5.4. İmmun yetmezlikli hastada infeksiyon

Konjenital imm¼n yetmezlikler, idame tedavisindeki akut lenfositik l¼semi, tedavi altındaki onkolojik hastalıklar, AIDS, solid organ transplantasyonu gibi ¼eřitli imm¼n yetmezlik durumlarında kronik parvovirus B19 infeksiyonu anemi, trombositopeni yapabilmektedir (35). D¼k¼nt¼ gibi akut infeksiyonun belirti ve bulguları sık g¼r¼lmez. Derin anemi sıkça izlenir. Anemi, spontan gerileyebilir ya da aylarca hatta yıllarca azalıp ¼oęalabilir. Dirençli viremi de bildirilmiş olup yetersiz IgM ve IgG salgılanması ile ilgilidir. İmm¼noglobulin tedavisi ile viremi ve anemi d¼zelmektedir (36, 37).

Kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda vericideki viremi sonucu semptomatik parvovirus B19 infeksiyonu gelişimi bildirilmiştir. Bu tip olgularda sitopeni olmaksızın B19 infeksiyonunun g¼r¼lmesi, transplant hastalarında rutin imm¼noglobulin kullanımı sonucu, erken antikor yanıtının sağlanmasıyla bağlantılı bulunmuştur (38).

Renal transplant hastalarında trombotik mikroanjiopati (39), akut vask¼ler rejeksiyon (40), parvovirus B19 kaynaklı renal anemi (41) g¼r¼lebilir.

2.5.5. Fetal infeksiyon

Gebelik sırasındaki B 19 infeksiyonu ge¼iren kadınların %53-87'sinde infeksiyon asemptomatik seyreder (24). Gebelerde de akut B19 infeksiyonu diğer erişkinlerde g¼r¼len tabloya benzerlik g¼stermektedir. Gebelikte ge¼irilen semptomatik veya asemptomatik parvovirus infeksiyonundan sonra fetal

infeksiyon görülebilir. Fetal infeksiyonların çoğu (%50-84) asemptomatiktir ve bebek sağlıklı doğar. Ancak B19 infeksiyonu gebeliğin ilk 20 haftasında olursa, düşük, ölü doğum, nonimmün hidropsla sonuçlanabilir (42).

Hidrops fetalis, kalp yetmezliği ve ciddi anemiye sekonder olarak gelişmektedir. Fetüsteki kısa eritrosit ömrü, hızlı artabilen eritrosit hacmi, yetersiz immun yanıt bu infeksiyona fetüsü hassas kılmakta ve kronik infeksiyona neden olmaktadır (43). Viremi fetusta en az dört hafta sürebilmektedir. Virusun miyokartta inflamasyona yol açması direkt miyokardial etki ile de kalp yetmezliğine neden olabileceğini düşündürmüştür. Fetal hareketlerde kayıp, artmış alfa-fetoprotein yüksekliği, ciddi preeklampsi izlenmiştir. Ultrason incelemesinde fetal asit, fetal ve plasental ödem görülebilir (15, 44). Ultrason ve PCR ile saptanan hidropslu olgular arasında normal doğanlar bildirilmiştir (45).

Nadir olarak oluşan immün komplekslerle yenidoğanda anjio-ödem nedeni olmaktadır (46). Teratojen olmadığı kabul edilmekle birlikte, akut parvovirus B19 infeksiyonunun konjenital korneal opasitelere (47), kardiyak ve nörolojik malformasyonlara (44) neden olabileceği bildirilmiştir.

2.6. Komplikasyonlar

Parvovirus B19 infeksiyonuna bağlı komplikasyonlar nadirdir. Ensefalit, hepatit, böbrek yetmezliği (48), brakial pleksus nöropatisi (49), parestezi, pnömoni (50), miyokardit (51), psödoapandisit, konjunktivit (52), optik nörit (29) görülebilir.

Sık olmamakla birlikte, parvovirus B 19 infeksiyonu akut hepatit ve buna bağlı aplastik anemi yapabilir (53, 54). Ayrıca fokal segmental glomeruloskleroz (55), idiyopatik kollaps glomerulopatisi (56), dev hücreli arterit (57), Guillian-Barre sendromu (58), kronik yorgunluk sendromu (59) etiyolojisinde de rol aldığı ileri sürülmüştür.

2.7. Tanı

Parvovirus B19 virusu taze olarak elde edilen fetal kord kanı ve kemik iliği aspirasyon örneklerinde üretilebilmesine rağmen bu yaklaşımın klinik laboratuvarlarda rutin olarak kullanılması pratik değildir. İnfeksiyonun tanısı, viral DNA dizilerini belirleyen moleküler teknikler ve virusa spesifik kapsid proteinlerine özgül antikorların kullanıldığı immünolojik yöntemler ile yapılmaktadır. Son yıllarda parvovirus B19 IgM ve IgG tespit eden Enzyme Immunoassay (EIA) ve Radioimmunoassay (RIA) yöntemleri yaygın olarak kullanılmaktadır (14).

IgM, viremi semptomlarının başlangıcından sonra üç gün zarfında, IgG de birkaç gün sonra saptanır. IgM bir ay boyunca artmaya devam eder, 2-3. aydan sonra kaybolur. IgG ise hayat boyu serumda bulunur (60). İmmunositokimyasal ve immunohistokimyasal tekniklerle parvovirus B19 antijeni de saptanabilir (14).

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) ya da hibridizasyon teknikleri ile serumdan, parafin preparatlardan, solunum yolu sekresyonlarından, kemik iliğinden, dalak, amniotik sıvı ve çeşitli fetal organlardan parvovirus B19 DNA'sı saptanabilir. PZR, hibridizasyon tekniklerinden daha duyarlıdır. Elektron mikroskopisi ile serum ya da dokulardaki parvovirus B 19 virusu görülebilir (14, 61).

Karakteristik döküntü eritema infeksiyozumda, özellikle salgın durumlarında tanıda çok yardımcıdır. Sporadik olgularda ya da atipik döküntü durumunda tanıda güçlük çekilebilir. Kızamıkçık ve eritema infeksiyozum klinik benzerlikler taşıdığı için, özellikle gebeler için kuşkuda kalınan durumlarda konjenital kızamıkçık infeksiyonu riski açısından kızamıkçık antikorları bakılmalıdır. Kızıl, farenjit varlığı ve pozitif A grubu streptokok boğaz kültürü ile ayırt edilebilir. Ayırıcı tanıda fasial erizipel, roseola infantum, infeksiyöz mononükleoz, echovirus infeksiyonları, toksik şok sendromu, kayalık dağlar benekli ateşi, meningokoksemi, Lyme hastalığı gibi infeksiyon hastalıkları; bunların yanı sıra kollajen doku hastalıkları, ilaç reaksiyonları ve çevresel allerjik reaksiyonlar düşünülmelidir (62).

Kronik hemolitik anemili hastalardaki aplastik kriz diğer hipoplastik atak yapan nedenlerden (*Mycoplasma pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella*

infeksiyonları, böbrek yetmezliği, folat eksikliği, ilaçlar) ayırt edilmelidir. Geçici aplastik krizdeki hastalarda, kriz anında parvovirus B19 IgM ve viral DNA serumda saptanabilir. Kemik iliği aspirasyonunda hipoplazi ve karakteristik dev pronormoblastlar tanıda yardımcıdır (6).

Kronik parvovirus B19 infeksiyonlu immün yetmezlikli hastalarda serolojik tanı IgM ve IgG'nin yokluğu, yetersiz ya da aralıklı salınımı nedeni ile zordur. Bununla beraber, klinik tablo ve tipik kemik iliği değişiklikleri tanıya yaklaştırabilir. Kesin tanı dot blot hibridizasyon ya da PZR ile DNA saptanarak konulabilir (32).

Fetal infeksiyon kuşkusunda annede IgM düzeyine bakılabilir; ancak hidrops geliştiğinde saptanamayacak düzeye inmiş olabilir. İntrauterin infeksiyonun tanısında amniyotik sıvı ve kord kanından çalışılan PZR ile viral DNA saptanabilir. Histolojik olarak karaciğer de dahil bir çok organdaki eritroit öncüllerinde tipik intranükleer inklüzyonlar, ciddi eritroblastik reaksiyon ve dokularda demir birikimi gösterilebilir (10).

2.8. Tedavi

Parvovirus B19 infeksiyonu çocuk ve erişkinlerde kendi kendini sınırlar ve hayat boyu bağışıklık bırakır. Virusun spesifik antiviral tedavisi yoktur. Semptomatik tedavi ve önlem, kronik hemolitik anemisi, immün yetmezliği olan kişilere ve bağışık olmayan gebelere uygulanır (26).

Semptomatik eritema infeksiyozumlu çocuklarda bile tedavi nadiren gerekir. Artraljili ve artritli erişkinlerde antiinflamatuvar ilaçlar kullanılabilir. Bununla birlikte, kronik hemolitik anemili hastalar ve onlara bakmakla yükümlü bireyler parvovirus B19 infeksiyonu riskleri hakkında bilgilendirilmeli, belirti ve bulgular konusunda uyarılmalı ve gerektiğinde tıbbi müdahale için başvurmaları önerilmelidir. Zamanında müdahale edilmeyen, yanlış tanı ile değerlendirilen geçici aplastik krizli olgularda derin anemi sonucu ölüm bildirilmiştir. Tedavi destekleyicidir ve genelde kan transfüzyonu yapılmaktadır (25).

Kemoterapi alan olgularda, tedaviyi geçici bir süre durdurmak ya da azaltmak viremi ve anemiyi azaltabilir. Aynı şekilde organ transplantasyonu hastalarında immünsupresif ajanları azaltmak yardımcı olabilir. İmmün yetmezlikli hastalarda intravenöz immünoglobulin (IVIG) viremide azalma ve kırmızı hücre indekslerinde düzelme sağlamıştır (33). Etkin bir tedavi varlığı nedeni ile parvovirus B19 infeksiyonunun bu grup hastalarda tanınması oldukça önemlidir.

Maternal parvovirus B19 infeksiyonu fetusta bazen ölüme neden olabileceği için, bu konu halk sağlığı açısından dikkat çekicidir. Ebeveynlere fetusun karşı karşıya kaldığı risk hakkında bilgi verilmelidir. Terapötik abortus endike değildir. Anemisi olan fetusa intrauterin kan transfüzyonu başarı ile uygulanabilir. Ancak işlemin taşıdığı riskler nedeni ile hidropsun spontan düzelmeye bırakılması denenmiş, sağlıklı canlı doğumlar izlenmiştir. Bu yüzden kan transfüzyonu rutin olarak önerilmemektedir (23).

2.9. Korunma

Eritema infeksiyozum belirtileri çıkmadan önce, hastalar viremik ve bulaştırıcı olduğu için salgınları önlemek amacıyla hastaların izolasyonu imkansızdır. El yıkama bulaş önlemede önerilmiş ancak etkinliği araştırılmamıştır (10).

Parvovirus B19 oldukça dirençli, zarfsız bir virus olduğu için kan ve kan ürünleri ile bulaş sıktır. Yine zarfsız bir virus olan Hepatit A virusu gibi çözücü ve deterjanlara dayanıklıdır. Çözücü-deterjanla işlem görmüş kan ürünlerinde yüksek düzeyde izole edilmiş ve infeksiyona neden olduğu gösterilmiştir (63). Bu amaçla hemofili hastalarında rekombinant koagülasyon faktörleri kullanılmalı, ancak maliyet ve sağlayacağı yarar göz önünde bulundurulmalıdır.

Kronik parvovirus B19 infeksiyonlu ve aplastik krizdeki hastalar hastaneye yatırıldıktan sonra yüksek risk grubundaki hastalardan ayrılmalıdır. Eldiven, gözlük ve maske bu hastalarla temas esnasında kullanılmalı ve hasta taburcu olana kadar kullanmaya devam edilmelidir. Gebe sağlık çalışanları bu hastalarla temasta bulunmamalıdır. IgG pozitif sağlık çalışanları için bu önlemler gerekli değildir.

Virusa maruz kalma öncesi ve sonrası IVIG kullanımının yararı konusunda çalışma yoktur ve rutin olarak önerilmez (36).

Hayvan parvovirus infeksiyonları aşı ile engellenebilir (64). İnsan aşısı üzerinde ise çalışmalar sürmektedir. VP1 ve VP2 kapsit proteinlerinden oluşan rekombinant insan parvovirus B19 aşısıyla 24 seronegatif yetişkinde yapılan faz I çalışmasında başarı sağlanmıştır (14, 15).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Konya Sağlık Müdürlüğünden sağlanan form 002-3/B'den (Yıl Ortası Nüfus Tespit Formu) elde edilen bölgenin yaş dağılımına göre yaş grupları belirlendi. 0-4 yaş grubunda 196, 5-9 yaş grubunda 150, 10-14 yaş grubunda 120, 15-19 yaşları arasında 115, 20-29 yaş grubunda 213, 30-39 yaşları arasında 200, 40-49 yaş grubunda 118, 50-59 yaşlarında 48 ve 60 yaş üstünde 13 kişi çalışmaya alındı. Yetişkin yaş grubu (18 yaş üzeri) sağlıklı kan donörlerinden, çocuk yaş grubu (18 yaş altı) sağlık ocakları, Faruk Sükan Çocuk ve Doğum Hastanesi, Meram Devlet Hastanesi ve Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi'ne herhangi bir sebeple başvurmuş çocuklardan basit rastgele yöntemle seçildi. Toplam 3cc kan alındı. Alınan bütün kanlar 3000 devir/dakika hızla 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar çalışma zamanına kadar -70 °C'de saklandı.

Çalışma yöntemi olarak Enzyme Immunoassay (EIA) kullanıldı. RIDASCREEN (R-Biopharm AG/GERMANY) parvovirus IgG (K 6021) kiti kullanıldı.

Kullanılan malzeme:

- 12 x 8 kuyucuklu plate
- Standart kontrol IgG
- Negatif kontrol IgG
- Yıkama solüsyonu: Test prosedürüne göre dilüe edilerek kullanıldı.
- Serum dilüsyon sıvısı: Serumları dilüe etmek için kullanıldı.
- Anti-human IgG enzim konjugatı: Renklendirilmiş şekilde kullanıma hazır
- Substrat solusyonu (kullanıma hazır)
- Stop solüsyonu (kullanıma hazır)

Tüm serumlar testin çalışılacağı gün derin dondurucudan çıkarıldı ve oda ısısında çözülmesi beklendi. Daha sonra test prosedürüne uygun olarak çalışıldı.

Test Prosedürü:

1. Platelere ve kullanılan malzemeler oda sıcaklığına getirildi.
2. Yıkama solüsyonu distile su ile 1/10 oranında dilüe edildi.
3. Serum örnekleri tampon solüsyonu ile 1/100 oranında dilüe edildi.
4. 100 mikrolitre standart kontrol (IgG pozitif kontrol), negatif kontrol (IgG negatif kontrol) ve serum örnekleri kuyucuklara dağıtıldı.
5. Platelere üstü kapatılarak 37 °C'de 30 dakika bekletildi.
6. Yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkandı.
7. Her kuyucuğa 100 mikrolitre konjugat solüsyonu eklendi.
8. Platelere üstü kapatılarak 37 °C'de 30 dakika bekletildi..
9. Yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkandı.
10. Her kuyucuğa 100 mikrolitre substrat solüsyonu eklendi.
11. Platelere üstü kapatılarak 37 °C'de 30 dakika bekletildi.
12. Her kuyucuğa 100 mikrolitre stop solüsyonu pipetlendi.
13. Test sonuçları spektrofotometrede 450 nm'lik dalga boyunda okundu.
14. Test prospektüsündeki tabloya göre pozitif ve negatif sonuçlar değerlendirildi.

5.0 IU/ml'nin üstünde yer alan sonuçlar pozitif, 3.0 IU/ml'nin altında yer alan değerler negatif, 3.0-5.0 IU/ml'nin arasındaki değerler borderline olarak yorumlandı.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi paket bilgisayar programı SPSS 10.1 kullanılarak yapıldı. Yaş gruplarına ve cinsiyete göre prevalans oranları hesaplandı. Gruplar arası karşılaştırmada ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 542 çocuk, 631 yetişkin olmak üzere toplam 1173 kişi alınmıştır. 1173 kişiden 339 (%28.9) kişide parvovirus B19 IgG antikoru saptanmıştır. Çalışmaya alınan 750 erkek ve 423 kadında seropozitiflik sayısı ve oranları sırasıyla 217 (%28.9), 122 (%28.8) olarak belirlenmiştir. Cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1: Tüm Yaş Gruplarında Parvovirus B19 IgG Antikorları Pozitifliği

Cinsiyet	Pozitif sayı (%)*	Negatif sayı (%)	Toplam
Erkek	217 (28.9)	533 (71.1)	750
Kadın	122 (28.8)	301 (71.2)	423
Toplam	339 (28.9)	834 (71.1)	1173

* $p>0.05$

0-17 yaşları arasında 542 çocukta parvovirus B19 IgG antikoru varlığı araştırılmış, 112'sinde (%20.7) pozitif bulunmuştur. Çalışmaya 275 erkek ve 267 kız alınmış, seropozitiflik sayısı ve oranı sırasıyla 53 (%19.3), 59 (%22.1) olarak belirlenmiştir. Kız ve erkek çocukları karşılaştırıldığında, oranlar arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2: Çocuklarda Parvovirus B19 IgG Antikorları Pozitifliği

Yaş Grubu	Cinsiyet	Pozitif sayı (%)*	Negatif sayı (%)	Toplam
0 -17	Erkek	53 (19.3)	222 (80.7)	275
	Kadın	59 (22.1)	208 (77.9)	267
Toplam		112 (20.7)	430 (79.3)	542

* $p>0.05$

Yetişkinlerde yapılan seroprevalans çalışmasında, 631 kişinin 227'sinde (%36) parvovirus IgG antikoru saptanmıştır. Erkeklerde %34.6, kadınlarda %40.4 oranında seropozitiflik belirlenmiştir. Cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3: Yetişkinlerde Parvovirus B19 IgG Antikorları Pozitifliği

Yaş Grubu	Cinsiyet	Pozitif sayı (%)*	Negatif sayı (%)	Toplam
18+	Erkek	164 (34.6)	311 (65.4)	475
	Kadın	63 (40.4)	93 (59.6)	156
Toplam		227 (36.0)	404 (64.0)	631

* $p>0.05$

Parvovirus B19 IgG antikorlarının yaşlara göre dağılımı incelendiğinde, 0-4 yaş grubunda %15.8, 5-9 yaş grubunda %16.0, 10-14 yaş grubunda %24.2, 15-19 yaşları arasında %40.9, 20-29 yaş grubunda %34.7, 30-39 yaşları arasında %35.5, 40-49 yaş grubunda %32.2, 50-59 yaşlarında %37.5 ve 60 yaş üstünde %53.8 seropozitivite elde edilmiştir. 0-4 yaş grubu ile 5-9 yaş grubunda saptanan oranlar diğer yaş gruplarına göre düşüktür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4: Parvovirus IgG Antikorları Pozitifliğinin Farklı Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Yaş Grubu	Pozitif sayı (%)	Negatif sayı (%)	Toplam
0-4	31 (15.8)	165 (84.2)	196
5-9	24 (16.0)	126 (84.0)	150
10-14	29 (24.2)	91 (75.8)	120
15-19	47 (40.9)	68 (59.1)	115
20-29	74 (34.7)	139 (65.3)	213
30-39	71 (35.5)	129 (64.5)	200
40-49	38 (32.2)	80 (67.8)	118
50-59	18 (37.5)	30 (62.5)	48
60+	7 (53.8)	6 (46.2)	13
Toplam	339 (28.9)	834 (71.1)	1.173

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Parvovirus B19 *Parvoviridae* familyasının *Erytrovirus* genusunda yer alan, küçük bir DNA virusudur. Son zamanlara kadar insanlarda hastalık oluşturan tek parvovirus olduğu düşünölen parvovirus B19 virusu tüm dünyada yaygın olarak bulunmaktadır. Esas olarak solunum yolu sekresyonları ile bulaşan virus, kan nakli ve transplasental yol ile de geçebilmektedir. Parvovirus B19 enfeksiyonu en sık okul çağı çocuklarda (5-15 yaş) görölse de tüm yaş gruplarında görölebilir.

Cohen ve Buckley (65), İngiltere'de 1-5 yaşlar arasında %5-15, daha büyük çocuklarda ve genç yetişkinlerde ise %50-60 seropozitiflik oranı ve yaş ilerledikçe bu oranın artarak 70 yaş ve üzerinde %85'lere ulaştığını saptamıştır. 1990 yılında Brezilya'da yapılan prevalans çalışmasında toplumun %42.6'sında IgG antikörları belirlenmiştir (66). Japonya'da normal popölasyondaki kişilerin serumlarında parvovirus B19 antikörlarının araştırıldığı bir çalışmada 1973 yılında 0-9 yaşlarında %2, 20-29 yaş arasında %67, 30-39 yaşlarında ise %80 seropozitiflik tespit edilmiş aynı çalışmada 1984 yılında bu oranlar sırasıyla %16, %20, %56 olarak belirlenmiştir (67).

Singapur'da yapılan parvovirus B19 seroprevalans araştırmasında beş yaşından küçük çocuklarda antikör pozitifliği saptanamaz iken, Brezilya'da beş yaşından küçük çocukların %35'inin parvovirus B19 enfeksiyonu geçirmiş olduğu rapor edilmiştir (68, 69). Söz konusu araştırmalarda diğör yaş gruplarına ilişkin veriler ise şu şekildedir: Brezilya'da 11-15 yaş arası çocukların %80'i, 50 yaşından büyüklerin %90'ı seropozitif bulunmuş; Singapur'da ise 5-14 yaşlar arasında %3.5, 15-19 yaşlar arasında %7.7, 20-24 yaşlar arasında %10.3, 25-34 yaşlar arasında %28 ve 35 yaşın üzerinde %65 seropozitiflik saptanmıştır (68,69).

Eritema enfeksiyözüm salgınından sonra Japonya'da toplumun nasıl etkilendiğı araştırılmış ve yaşlara göre seropozitiflik oranı 0-4 yaşları arasında %10, 5-9 yaşlarında %54, 10-14 yaşlarında %59, 15-19 yaşları arasında %46, 20-29 yaşlarında %38, 30-39 yaşları arasında %48, 40-49 yaşlarında %64, 50 yaş üzerinde ise %76 olarak belirlenmiştir (70).

Çekoslovakya'da yapılan bir çalışmada parvovirus B19 seroprevalansı 0-4 yaşlar arasında %9.8, okul öncesi ve okul çağında çocuklar için %27-35.7 ve 15 yaşın üzerindeki için %53.3-57.7 olarak bildirilmiştir (71).

Parvovirus B19 IgG antikörleri, Almanya'da 9-11 aylık bebeklerde % 0, 12 yaş grubundaki çocuklarda %61 (72), Kuveyt'te 16 yaşın altındaki çocuklarda %17.4 oranında saptanmıştır (73).

Hong Kong'da B19 prevalansının yaşlara göre dağılımı incelenmiş 1993 yılında 25 yaş altında çok düşük oranlar elde edilirken 25 yaş üstünde %66'lara varan pozitiflik tespit edilmiştir. Aynı çalışmada 1983 yılında 15 yaşından küçük çocuklarda %10, 15-25 yaşları arasında %30 parvovirus B19 IgG pozitifliği elde edilirken 1993 yılında bu oranlar, sırasıyla %1.8 ve %9.5 olarak saptanmıştır. 1993 yılında hastalığa duyarlı nüfusun 1983 yılından daha fazla olduğu gözlenmiştir (74).

Şili'nin başkenti Santiago'da 1990 ve 1996 yıllarında çocuklarda ve genç erişkinlerde parvovirus B19 prevalansı IFA tekniğiyle araştırılmıştır. 1990 yılında 1-5 yaş grubunda %32.0, 6-10 yaşlarında %45.4, 11-20 yaşları arasında %43.6, 20 yaş üstünde %59.3 ve toplamda %38 oranında IgG antikörleri saptanmıştır. 1996 yılında 1-5 yaş grubunda oran %20.7'ye düşerken diğer yaş gruplarında önemli bir değişiklik gözlenmemiştir (75).

1997 yılında Belçika ve Tunus'ta sağlıklı kan donörlerinde parvovirus B19 IgG antikörleri ELISA yöntemiyle taranmış ve Belçika'da %74, Tunus'ta %65 oranında seropozitiflik saptanmıştır. Her iki ülkede de erkeklerde prevalans kadınlardan daha yüksektir. Bir Avrupa ülkesi olan Belçika'da bütün yaş gruplarında oranlar, bir Afrika ülkesi olan Tunus'tan daha yüksek bulunmuştur. Bunun sebebi olarak kış aylarında epidemilerin daha sık veya soğuk havalarda virus bulaşının kolay olması düşünülmüştür (76).

Munoz ve ark. (77) tarafından İspanya'da sağlıklı kan donörlerinde yapılan seroprevalans çalışmasında %64.7 oranında pozitiflik elde edilmiştir.

Taiwan'da dört farklı etnik grupta yapılan bir araştırmada, parvovirus B19 IgG pozitifliği %32.8 olarak tespit edilmiştir. Őehirlerde %39.9, yerlilerin yaşadığı bölgelerde %30.5 pozitiflik saptanırken, kadınlarda (%36.4) erkeklerden (%29.4) daha yüksek oran elde edilmiştir. Bu çalışmadaki diğer veriler 14 yaş altında %10.3, 15-19 yaşlarında %15.9, 20-29 yaşlarında %23.5, 30-39 yaşları arasında %36.0, 40-49 yaşlarında %47.7, 50-59 yaşlarında %44.2, 60 yaş üstünde %51.3 şeklindeyir. Aynı çalışmada seropozitiflik oranının yaşla birlikte arttığı fakat eğitim düzeyi ile ilişkili olmadığı görülmüştür (78).

2002 yılında Danimarka'da yapılan bir çalışmada 1-5 yaş grubu çocuklarda prevalans %37, 6-10 yaşları arasında %44, 11-20 yaşlarında %62, 21-50 yaş grubunda %78 ve 50 yaş üzeri grupta ise %87 olarak saptanmıştır (79). Aynı yıl bir Asya ülkesi olan Hindistan'da 1-5 yaş grubu çocuklarda %8.9 gibi çok düşük bir oran elde edilirken diğer yaş gruplarında benzer oranlar tespit edilmiştir (80). Bu rakamlarla, Avrupa'da çocukların virusla daha erken yaşlarda karşılaştığını söyleyebiliriz.

Malezya'da parvovirus B19 IgG antikorları araştırılmış, toplamda %37.6 seropozitiflik tespit edilmiştir. Bu çalışmada ilginç olarak, 6 ay-5 yaş arasında, özellikle 1 yaşındaki çocuklarda yüksek bir oran elde edilmiştir (81).

Tayland'da 18-24 yaşları arasındaki genç yetişkinlerde parvovirus prevalansı %10.94 olarak bulunmuş, kadınlarla erkekler arasında fark saptanmamıştır (82).

18-65 yaşları arasındaki İtalyan kan donörlerinde parvovirus B19 viral kapsit antijenlere karşı oluşan IgG prevalansının araştırıldığı bir çalışmada % 79.1 pozitiflik oranı saptanmıştır. Bu çalışmada cinsiyetler arasında istatistik olarak anlamlı fark bulunmamıştır (83).

Hollanda'da çocuklarda ve kan donörlerinde yapılan prevalans çalışmasında 10 yaşından küçük çocuklarda %23 oranında parvovirus B19 IgG saptanırken 11-20 yaşlarında %53, 21-30 yaşları arasında %57, 30 yaşından büyüklerde %80'lere varan oranlar tespit edilmiştir (84).

Virusun nozokomiyal geçişi de vardır. Hastaneye kabul edilen hastalar solunum yolları sekresyonlarında B19 virusu taşırlar, dolayısı ile oldukça bulaştırıcıdır. Noyola ve ark. (85) 2002 yılında Meksika'da parvovirus B19 salgını sırasında kan donörleri ve tıp fakültesi öğrencilerinde parvovirus prevalansını araştırmışlar, tıp fakültesi öğrencilerinde %45.9, donörlerde %47.5 oranında seropozitiflik saptamışlardır. Hastalarla daha az teması olan üçüncü sınıf öğrencilerinde, diğer sınıflara göre daha düşük oran elde edilmiş, fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Parvovirus B19 temel olarak solunum sistemi kaynaklı sekresyonlarla bulaşmaktadır. Kreş çalışanları ve ilkokul personeli mesleksen riski en yüksek olan grubu oluşturur. Kanada'da kreş çalışanları ve yöneticileri arasında yapılan çalışmada, B19 seroprevalansı %70, infeksiyona duyarlılık oranı %30 olarak tespit edilmiştir (20).

Gebelik sırasındaki B19 infeksiyonu geçiren kadınların çoğunda infeksiyon asemptomatik seyrederek. İran'ın Şiraz kentinde gebe kadınlar ve genç kızlarda yapılan bir araştırmada sırasıyla %69.0 ve % 61.5 oranında parvovirus B19 IgG pozitifliği saptanmıştır (86).

Siennicka ve ark. (87) tarafından 1995-2004 yılları arasında yapılan çalışmada, %52.9 oranında pozitif sonuç elde edilmiştir. Okul öncesi yaşta bir artış ve 40 yaşlarında %80'lere ulaşan oranlar saptanmış, fakat seropozitivite ile yaş ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamızdaki artış ise 10 yaş ve üstünde görülmüştür.

Çin'de parvovirus B19 virusunun epidemilerini değerlendirmek için sağlıklı kan donörlerinde prevalans çalışması yapılmış ve %55.43 seropozitiflik saptanmıştır. Kadınlarda erkeklerden daha yüksek oran elde edilmiş, oranın 35-45 yaşları arasında pik yaptığı belirlenmiştir (88).

Parvovirus B19 seroprevalansı ile ilgili yurtdışında yapılan çalışmalar tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5: Parvovirus B19 Seroprevalansı ile İlgili Yurtdışında Yapılan Çalışmalar

Yıl	Araştırmacılar	Yer	Çalışma grubu	Veriler
1988	Cohen ve Buckley (65)	İngiltere	1-5 yaş Çocuk ve genç 70 yaş üstü	%5-15 %50-60 %85
1990	deFreitas ve ark. (66)	Brezilya	Toplum	%42.6
1990	Naskimento ve ark. (69)	Brezilya	5 yaş altı 11-15 yaş 50 yaş üstü	%35 %80 %90
1992	Yamashita ve ark. (67)	Japonya	1973: 0-9yaş 20-29 yaş 30-39 yaş 1984: 0-9yaş 20-29 yaş 30-39 yaş	%2 %67 %80 %16 %20 %56
1994	Matsunaga ve ark. (68)	Singapur	5 yaş altı 5-14 yaş 15-19 yaş 20-24 yaş 25-34 yaş 35 yaş üstü	%0 %3.5 %7.7 %10.3 %28 %65
1995	Matsunaga ve ark. (70)	Japonya	0-4 yaş 5-9 yaş 10-14 yaş 15-19 yaş 20-29 yaş 30-39 yaş 40-49 yaş 50 yaş üstü	%10 %54 %59 %46 %38 %48 %64 %76
1995	Sodja ve ark.(71)	Çekoslavakya	0-4 yaş Okul öncesi Okul çağı 15 yaş üstü	%9.8 %27 %35 %53.3
1996	Eis-Hübinger ve ark. (72)	Almanya	9-11 ay 12 yaş	%0 %61
1996	Al Saeid ve ark. (73)	Kuveyt	16 yaş altı	%17.4
1997	Lim ve ark. (74)	Hong Kong	1983: 15 yaş altı 15-25 yaş 1993: 15 yaş altı 15-25 yaş 25 yaş üstü	%10 %30 %1.8 %9.5 %66
1997	Letaief ve ark. (76)	Belçika Tunus	Toplum Toplum	%74 %65

1998	Munoz ve ark. (77)	İspanya	Toplum	%64.7
1999	Lin ve ark. (78)	Taiwan	Toplum 14 yaş altı 15-19 yaş 20-29 yaş 30-39 yaş 40-49 yaş 50-59 yaş 60 yaş üstü	%32.8 %10.3 %15.9 %23.5 %36.0 %47.7 %44.2 %51.3
2002	Abarca ve ark. (75)	Şili	1990: Toplum 1-5 yaş 6-10 yaş 11-20 yaş 20 yaş üstü 1996: 1-5 yaş	%38 %32 %45.4 %43.6 %59.3 %20.7
2002	Heegard ve ark. (79)	Danimarka	1-5 yaş 6-10 yaş 11-20 yaş 21-50 yaş 50 yaş üstü	%37 %44 %62 %78 %87
2002	Ooi ve ark. (81)	Malezya	Toplum	%37.6
2003	Abraham ve ark. (80)	Hindistan	1-5 yaş	%8.9
2003	Bhattarakosol ve ark. (82)	Tayland	18-24 yaş	%10.94
2004	Manaresi ve ark. (83)	İtalya	18-65 yaş	%79.1
2004	Zaaier ve ark. (84)	Hollanda	10 yaş altı 11-20 yaş 21-30 yaş 30 yaş üstü	%23 %53 %57 %80
2004	Noyola ve ark. (85)	Meksika	Tıp Fak.Öğr. Kan donörleri	%45.9 %47.5
2005	Gilbert ve ark. (20)	Kanada	Yuva Çalışanları	%70
2005	Ziyaeyan ve ark. (86)	İran	Gebe Genç Kız	%69 %61.5
2006	Siennicka ve ark. (87)	Polonya	Toplum 40 yaş	%52.9 %80
2006	Wei ve ark. (88)	Çin	Toplum	%55.43

Bizim çalışmamızda parvovirus B19 IgG antikorlarının yaşlara göre dağılımı incelendiğinde, 0-4 yaş grubunda %15.8, 5-9 yaş grubunda %16.0, 10-14 yaş grubunda %24.2, 15-19 yaşları arasında %40.9, 20-29 yaş grubunda %34.7, 30-39 yaşları arasında %35.5, 40-49 yaş grubunda %32.2, 50-59 yaşlarında %37.5 ve 60 yaş üstünde %53.8 seropozitivite tespit edilmiştir. 0-4 yaş grubundaki seroprevalans oranının diğer çalışmalardan yüksek olmasının sebebi, 1 yaşından küçük, virusa maruz kalan çocuk sayısının fazla olmasından kaynaklanmıştır. Diğer yaş gruplarında elde ettiğimiz sonuçlar ise genellikle daha düşüktür.

Yurdumuzda bu alanda yapılmış ilk araştırmada, Yenen ve ark. (89) 5-14 yaş grubu 66 çocuğun % 45'inde, 20 yaş üzeri 27 erişkinin %30'unda parvovirus B19 antikorlarının pozitif olduğunu göstermiştir.

Altyapı ve sosyokültürel farklılıklar, kişilerin infeksiyöz ajanlar ile karşılaşma yaşlarını etkilemektedir. Antalya'nın Ahatlı yöresi, sosyoekonomik düzeyi düşük bir bölgedir. Örneklem yöntemi ile seçilen 4-6 yaş grubu çocukların %38.6'sında parvovirus B19 IgG antikor pozitifliği bulunmuştur (90).

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 1998 yılında sağlıklı kan donörü ve çeşitli hasta gruplarında parvovirus B19 seroprevalansı araştırılmış, 45 kan donöründen 18 (%40) kişide IgG antikorları saptanmıştır (91).

2004 yılında İstanbul'da yapılan bir çalışmada parvovirus B19 prevalansı 15 yaş altı çocuklarda %26.9, 20 yaş üstü erişkinlerde %54.5 olarak bildirilmiştir (92).

Çalışmamızda toplamda %28.9 oranında parvovirus B19 IgG antikorları saptanmıştır. Erkeklerde %28.9 ve kadınlarda %28.8 seropozitiflik oranları belirlenmiştir. Cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Diğer çalışmalarla kıyaslandığında oldukça düşük sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda bölgemizdeki yaş grupları sağlık müdürlüğü form 002-3/B oranlarına göre tespit edilmiştir. Diğer araştırmaların çoğunda önemsenmeyen bu durum çalışmamıza üstünlük sağlamaktadır. Bu da çalışmamızda yer alan çocuk sayısının başka çalışmalara göre fazla olmasına ve toplam oranların düşük bulunmasına sebep olmuştur.

Bu çalışmada yetişkinlerde, %35.9 oranında parvovirus IgG antikorları saptanmıştır. Erkeklerde %34.6, kadınlarda %40.4 oranında seropozitiflik belirlenmiştir. Cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Bu sonuçlar Malezya ve Taiwan'da belirlenen sonuçlara benzer ama hem diğer ülkelerde hem de yurdumuzda yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlardan daha düşüktür.

Çalışmamızda parvovirus B19 IgG antikorlarının yaşlara göre dağılımı incelendiğinde 0-4 yaş grubu ile 5-9 yaş grubunda saptanan oranlar diğer yaş gruplarına göre düşüktür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Diğer çalışmalarda da belli yaş gruplarındaki oranlarda bir artış saptanmıştır. Bizim çalışmamızda bu artış 10 yaşından sonra gözlenmiştir.

Parvovirus B19 seroprevalansı ile ilgili Türkiye'de yapılan çalışmalar tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Parvovirus B19 Seroprevalansı ile İlgili Ülkemizde Yapılan Çalışmalar

Yıl	Araştırmacılar	Yer	Çalışma grubu	Yüzde
1991	Yenen ve ark. (89)	İstanbul	5-14 yaş 20 yaş üstü	%45 %30
1998	Çolak ve ark. (90)	Antalya	4-6 yaş	%38.6
1998	Demircan (91)	Bursa	Toplum	%40
2004	Işık ve ark. (92)	İstanbul	15 yaş altı 20 yaş üstü	%26.9 %54.5
2008	Çalışmamız	Konya	0-4 yaş 5-9 yaş 10-14 yaş 15-19 yaş 20-29 yaş 30-39 yaş 40-49 yaş 50-59 yaş 60 yaş üstü	%15.8 %16.0 %24.2 %40.9 %34.7 %35.5 %32.2 %37.5 %53.8

Parvovirus B 19 infeksiyonu çocuk ve erişkinlerde kendi kendini sınırlar ve hayat boyu bağışıklık bırakır. Hastalık genellikle selim seyretmekte, komplikasyonlara neden olmamaktadır. Ancak, kronik hemolitik anemisi olanlar, gebeler, bağışıklığı baskılanmış hastalarda ciddi sonuçlara neden olabilen klinik tablolara yol açabilmektedir. İnfeksiyona karşı korunmak amacı ile henüz elimizde aşı bulunmamaktadır. Ayrıca, eritema infeksiyozum geçiren hastaların tanısı konulduğunda, viremi dönemi geçmiş olduğundan, hastalar prodrom dönemlerinde hastalığı çevrelerine yaymış bulunmaktadırlar. Bu nedenlerle, söz konusu risk gruplarının izleminde parvovirus B19'da göz önünde bulundurulmalı, genel hijyenik önlemlerin yanı sıra, özellikle döküntülü hastalık salgınları sırasında dikkatli olunmalıdır. Parvovirus B19 infeksiyonu, gebelerde izlemi yapılan hastalıklar arasında yer almalıdır. Salgın durumlarında, gebelerde, yeni başlangıçlı simetrik artritli erişkinlerde parvovirus B19 IgM aranmalıdır.

Parvovirus B19 prevalansının yaşla orantılı olarak arttığı, risk gruplarına göre ve hastaların immun durumlarına göre değiştiği bilindiğinden, ülkemizin farklı bölgelerinde farklı gruplarla yapılan prevalans çalışmalarına ihtiyaç vardır.

6. ÖZET

Amaç: İnsan parvovirus B19, çocuklarda eritema infeksiyozum ve kronik hemolitik hastalığı olan kişilerde aplastik krize sebep olabilen bir DNA virusudur. Gebelik süresince parvovirus B19'la infeksiyonun aplastik anemi ve hidrops fütalis gibi fetal hasarla ilişkili olacağı bilinmektedir. Konya bölgesinde parvovirus B19 epidemiyolojisi hakkında veri yoktur. Bu çalışmanın amacı çocuklarda ve sağlıklı kan donörlerinde parvovirus B19 seroprevalansını araştırmaktır.

Gereç ve yöntem: 1173 kişiden toplanan serum örneklerinde parvovirus B19 IgG antikoru, firma önerileri doğrultusunda EIA RIDASCREEN (R-Biopharm AG/GERMANY) parvovirus IgG kiti ile taranmıştır.

Bulgular: 1173 kişiden 339 (%28.9) kişide parvovirus B19 IgG antikoru saptanmıştır. 0-17 yaşları arasında 542 çocukta parvovirus B19 IgG antikoru varlığı araştırılmış, 112'sinde (%20.7) pozitif bulunmuştur. Çalışmaya 275 erkek ve 267 kız alınmış, seropozitiflik sayısı ve oranı sırasıyla 53 (%19.3), 59 (%22.1) olarak belirlenmiştir. Kız ve erkek çocukları karşılaştırıldığında, oranlar arasındaki fark, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Yetişkinlerde parvovirus B19 IgG antikor seroprevalansı %36.0 olarak saptanmıştır. Erkeklerde %34.6, kadınlarda %40.4 oranında seropozitiflik belirlenmiştir. Cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç: Her bölgede viral infeksiyonların prevalansını araştırmak viral hastalıklardan korunmak için önemlidir. Bu nedenle farklı bölgelerde seroprevalans çalışması yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Parvovirus B19, seroprevalans, IgG, çocuk, kan donörü.

7. ABSTRACT

Objective: Human parvovirus B19 is a DNA virus that can cause a number of diseases, notably erythema infectiosum in children, and aplastic crisis in patients with chronic haemolytic disorders. Infection with parvovirus B19 during pregnancy is known to be associated with various fetal damage, such as aplastic anemia and hydrops fetalis. There have been any data on the epidemiological pattern of parvovirus B19 infection in Konya. The objective of this study was to investigate the seroprevalence of parvovirus B19 in children and blood donors in Konya.

Material and method: Parvovirus B19 IgG antibody was detected by EIA RIDASCREEN (R-Biopharm AG/GERMANY) according to the protocols of the manufacturer.

Results: Serum samples from 1173 individual were analyzed for the presense of IgG against parvovirus B19. The overall prevalence of IgG against parvovirus B19 was 28.9%. Parvovirus B19 IgG antibodies were investigated in 542 children and 112 of whom were positive. The overall prevalence was %20.7. 275 males ve 267 females were included in this study, seropositivity number and rate were found 53 (%19.3) and 59 (%22.1) respectively. No significant difference was found between males and females ($p>0.05$). Seroprevalance of parvovirus B19 IgG antibody in adults was determined 36.0%. The overall prevalence was 34.6% in men and 40.4% in women. No significant difference was found between men and women ($p>0.05$).

Conclusion: It is important to investigate prevalence of viral infections in every region to take measure and prevent viral diseases. So, seroprevalance screening studies must be done in different regions.

Key words: Parvovirus B19, seroprevalance, IgG, children, blood donor.

8. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tez çalışmamda ve her konuda yardımlarını esirgemeyen Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Bülent BAYSAL'a, değerli bilgilerinden faydalandığım hocalarım Sayın Prof. Dr. İnci Tuncer'e, Sayın Prof. Dr. Duygu FINDIK'a, Sayın Prof. Dr. Mahmut BAYKAN'a, tüm çalışmalarım da emeği geçen Sayın Yrd. Doç. Dr. Mehmet ÖZDEMİR'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Uğur ARSLAN'a, Nükleer Tıp rotasyonunu yaptığım hocalarım Sayın Doç. Dr. Oktay SARI ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Güngör TAŞTEKİN'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Gonca Kara Gedik'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. P. Pelin Özcan Kara'ya, her zaman hatırlayacağım asistan arkadaşlarıma ve tüm mikrobiyoloji laboratuvarı teknisyen ve personeline, hayatım boyunca hep yanımda olan anneme, babama ve kardeşlerime, en az onlar kadar sevdiğim babaanneme, her zaman yardımcı ve anlayışlı tutumundan, bana verdiği destekten dolayı sevgili eşime ve çocuklarıma teşekkür ederim.

9. KAYNAKLAR

1. Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet* 1975;1:72–3.
2. Pattison JR, Jones SE, Hodgson J, Davis LR, White JM, Stroud, CE et al. Parvovirus infections and hypoplastic crisis in sickle-cell anaemia. *Lancet* 1981;1:664-5.
3. Anderson MJ, Jones SE, Fisher-Hoch SP, Lewis E, Hall SM, Bartlet CLR, et al. Human parvovirus, the cause of erythema infectiosum (fifth disease)? *Lancet* 1983;1:1378.
4. Brown T, Anand A, Ritchie LD, Clewley JP, Reid TM. Intrauterine parvovirus infection associated with hydrops fetalis. *Lancet* 1984;2:1033-4.
5. White DG, Woolf AD, Mortimer PP, Cohen BJ, Blake DR, Bacon PA. Human parvovirus arthropathy. *Lancet* 1985;1:419-21.
6. Anderson LJ. Human Parvovirus B19. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, editörs. *Clinical Virology*. 2th ed. Washington: ASM Press 2002;28:597-607.
7. 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;102:12891–6.
8. Yaman G. Human Bocavirus. *Van Tıp Dergisi* 2006;13:109-12.
9. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Parvoviruses. *Medical Microbiology*. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby 2005;56:573-7.
10. Brown KE. Parvovirus B19. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editörs. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Elseiver Churchill Livingstone 2005:1891-8.
11. White DO, Fener FJ. Parvoviridae. *Medikal Viroloji*. (Çeviri: Doymaz MZ) İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2000;17:285-93.
12. Jones LP, Erdman DD, Anderson LJ. Prevalence of antibodies to human Parvovirus B19 nonstructural protein in persons with various clinical outcomes following B19 infection. *J Infect Dis* 1999;180:500-4.

13. Anderson MJ, Higgins PG, Davis LR, Willman JS, Jones SE, Kidd IM, et al. Experimental parvoviral infection in humans. *J Infect Dis* 1985;152:257-65.
14. Jordan JA. Human Parvoviruses. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA editörs. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. (Çeviri ed:Başustaoğlu A) Ankara: Atlas Kitapçılık 2009:1622-30.
15. Ergaz Z, Ornoy A. Parvovirus B19 in pregnancy. *Reproduc Toxicol* 2006;21:421-35.
16. Barlaw GD, McKendrick MW. Parvovirus B19 causing leucopenia and neutropenia in a healthy adult. *J Infect* 2000;40:192-5.
17. Sütçüoğlu S, Köse Ş, Çokçeken Okçu S, Avcı M. Parvovirus B19 İnfeksiyonu. *İnfeks Derg* 2001;15:391-6.
18. Kelly HA, Siebert D, Hammond R, Leydon J, Kiely P, Maskill W. The age-specific prevalence of human parvovirus immunity in Vietaria, Australia, compared with other parts of the world. *Epidemiol Infect* 2000;124:449-57.
19. Scroggie DA, Carpenter MT, Cooper RI, Higgs JB. Parvovirus athropathy outbreak in southwestern United states. *J Rheumatol* 2000;27:2444-8.
20. Gilbert NL, Gyorkos TW, Beliveau C, Rahme E, Muecke C, Soto JC. Seroprevalance of parvovirus B19 infection in daycare educators. *Epidemiol Infect* 2005;133:299-304.
21. Honda K, Ishiko O, Tsujimura A, Hino M, Hirai K, Itoh F et al. Neutropenia accompanying parvovirus B19 infection after gynecologie surgery. *Acta Haematol* 2000;103:186-90.
22. Munksgaard B. Human Parvovirus B19. *Am J Transplant* 2004;4:92-4.
23. Al-Khan A, Caligiuri A, Apuzzio J. Parvovirus B19 infection during pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003;11:175-9.
24. Yarkın F. İntrauterin Parvovirus B19 İnfeksiyonu. In: Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S, editörs. *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji*. Ankara:Güneş Kitabevi 2004:164-9.
25. Cherry JD. Parvoviridae. In: Feigin RD, Cherry JD, Demler GJ, Kaplan SL, editors. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company 2004;158:1796-1809.

26. Doğru Ü. Eritema İnfeksiyozum. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörs. İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 1996;85:734-7.
27. Aydınöz S, Karademir F, Süleymanoğlu S, Özkaya H, Göçmen İ. Parvovirus B19 associated papular-purpuric gloves-and-socks syndrome. Turk J Pediatr 2006;48:351-3.
28. Naides SJ. Parvoviruses. In: Cohen J, Powderly WG editörs. Infectious Diseases. 2nd ed. Toronto: Mosby 2004;127:2049-51.
29. Barash J, Dushnitzky D, Stoegeger D, Bardenstein R, Barak Y. Human Parvovirus B19 Infection in Children: Uncommon Clinical Presentations. IMAJ 2002;4:763-5.
30. Meyer O. Parvovirus B19 and autoimmune diseases. Joint Bone Spine 2003;70:6-11.
31. Wilding J, Michon P, Siba P, Mellombo M, Ura A, Mueller I et al. Parvovirus B19 Infection Contributes to Severe Anemia in Young Children in Papua New Guinea. J Infect Dis 2006;194:146-53.
32. Özsan Murat. Parvoviruslar In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, editörs. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2002;121:1217-24.
33. Kurtoğlu E, Tunç R. Allogeneik kök hücre nakli sonrası gelişen parvovirus B19' un neden olduğu geçici aplastik kriz olgusu. Genel Tıp Derg 2002;4:155-57.
34. Yetgin S, Cetin M, Yenicesu I, Ozaltin F, Uckan D. Acute parvovirus B19 infection mimicking juvenile myelomonocytic leukemia. Eur J Haematol 2000;65:276-8.
35. Levinson W. Parvoviruslar. Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmunoloji. 8nd ed. (Çeviri: Özgünen T) Ankara: Güneş Kitabevi 2006;293-4.
36. Koch WC. Parvovirus B19. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editörs. Nelson Textbook of Pediatrics. 16th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company 2000;244 :964-6.
37. Young NS, Brown KE. Mechanisms of Disease Parvovirus B19. N Engl J Med 2004;350:586-97.
38. Heegaard ED, Petersen BL. Parvovirus B19 transmitted by bone marrow. Br J Haematol 2000;111:659-61.

39. Murer L, Zacchello G, Bianchi D, Dall'amico R, Montini G, Andreetta B et al. Thrombotic microangiopathy associated with parvovirus B 19 infection alter renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1132-7.
40. Zolnourian ZR, Curran MD, Rima BK, Coyle PV, O'Neill HJ, Middleton D. Parvovirus B19 in kidney transplant patients. *Transplantation* 2000;69:2198-202.
41. Becker MR, Schneider B, Reber U, Pöge U, Klein B, Klehr HU et al. Renal Anemia Aggravated by long-Term Parvovirus B19 and Cytomegalovirus Infection in a Renal Transplant Patient: Case Report and Evaluation of B19 Seroprevalance in Dialysis Patients. *Transplant Proc* 2005;37:4306-8.
42. Goff M. Parvovirus B19 in Pregnancy. *J Midwifery Womens Health* 2005; 50:536-8.
43. Enders M, Weidner A, Zoelner I, Searle K, Enders G. Fetal morbidity and mortality after acute parvovirus B19 in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases. *Prenat Diagn* 2004;24:513-8.
44. Crane J, Armson A, Ronde S, Farine D, Keenan-Lindsay L, Leduc L et al. Parvovirus B19 Infection In Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24:727-34.
45. Dembinski J, Eis-Hübinger AM, Maar J, Schild R, Bartmann P. Long term follow up of serostatus after maternofetal parvovirus B19 infection. *Arch Dis Child* 2003;88:219-21.
46. Miyagawa S, Takahashi V, Nagai A, Yamamoto Y, Nakagawa A, Hori K et al. Angio-oedema in a neonate with IgG antibodies to parvovirus B19 following intrauterin parvovirus 819 infection. *Br J Dermatol* 2000;143:428-30.
47. Plaehouras N, Slelanidis K, Andronikou S, Lolis D. Severe nonimmune hydrops fetalis and congenital corneal opacification secondary to human parvovirus B 19 infection. A case report. *J Reprod Med* 1999;44:377-80.
48. Külçü NU, Say A, Güven F, Değirmenci S, Sarı E. Olgu Sunumu: Parvovirus B19 Enfeksiyonuna Bağlı Gelişen Hepatit, Ensefalit ve Akut Böbrek Yetmezliği. *Çocuk Enf Derg* 2007;1: 0-2.
49. Maas JJ, Beersma MF, Haan J, Jonkers GJ, Kroes AC. Bilateral brachial plexus neuritis following parvovirus B19 and cytomegalovirus infection. *Ann Neurol*1996;40:928-32.

50. Wardeh A, Marik P. Acute lung injury due to parvovirus pneumonia. *J Intern Med* 1998;244:257-60.
51. Papadogiannakis N, Tolfvenstam T, Fishler B, Norbeck O, Broliden K. Active, Fulminant, Lethal Myocarditis Associated with Parvovirus B19 Infection in an Infant. *Clin Infect Dis* 2002;35:1027-31.
52. Scharre JE, Veith J. Conjunctivitis associated with fifth disease in a child: a case report. *J Am Ophthalmol Assoc* 1996;67:763-6.
53. Tung J, Hadzic N, Layton M, Baker AJ, Dhawan A, Rela M et al. Bone marrow failure in children with acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:557-61.
54. Özçay F, Bıkmaz YE, Canan O, Özbek N. Hepatitis A and parvovirus B19 infections an infant with fulminant hepatic failure. *Turk J Gastroenterol* 2006;17:148-150.
55. Tanawattanaeharoen S, Falk RJ, Jennette JC, Kopp JB. Parvovirus B19 DNA in kidney tissue of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1166-74.
56. Moudgil A, Nast CC, Bagga A, Wel L, Nurmamet A, Cohen AH et al. Association of parvovirus B 19 infection with idiopathic collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 2001;59:2126-33.
57. Gabriel SE, Espy M, Erdman DD, Bjornsson J, Smith TF, Hunder GG. The role of parvovirus 819 in the pathogenesis of giant cell arteritis: a preliminary evaluation. *Arthritis Rheum* 1999;42:1255-8.
58. Minohara V, Koitabashi V, Kato T, Nakajima N, Murakami H et al. A case of Guillain-Barre syndrome associated with human parvovirus B 19 infection. *J Infect* 1998;36:327-8.
59. Jacobson SK, Daly JS, Thorne GM, McIntosh K. Chronic parvovirus B19 infection resulting in chronic fatigue syndrome: case history and review. *Clin Infect Dis* 1997;24:1048-51.
60. Kirchner JT. Erythema infectiosum and other parvovirus B 19 infections. *Am Fam Physician* 1994;50:335-41.
61. Işık N, Ağaçfidan A. İnsan Parvovirus B19 İnfeksiyonlarının Tanısında Kullanılan Moleküler Biyoloji Yöntemleri. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2003;33:377-80

62. Arıbaş ET, Altındış M. Parvovirus B19 İnfeksiyonları. S.Ü. Tıp Fak Derg 1996;2:256-61.
63. Koenigbauer F, Eastlund T, John W. Clinical illness due to Parvovirus B19 infection after injection of solvent/ detergent treated pooled plasma. Transfusion 2000;40:1203-6.
64. Jiang W, Baker HJ, Swango LJ, Schorr J, Self MJ, Smith BF. Nucleic acid immunization protects dogs against challenge with virulent canine parvovirus. Vaccine 1998;16:601-7.
65. Cohen BJ, Buckley MM. The prevalence of antibody to human parvovirus B19 in England and Wales. J Med Microbiol 1988;25:151-3.
66. de Freitas RB, Wong D, Boswell F, de Miranda MF, Linhares AC, Shirley J, Desselberger U. Prevalence of human parvovirus (B19) and rubella virus infections in urban and remote rural areas in northern Brazil. J Med Virol. 1990;32:203-8.
67. Yamashita K, Matsunaga Y, Taylor Y et al. A significant age shift of the human parvovirus B19 antibody prevalence among young adults in Japan observed in a decade. Jpn J Med Sci Biol 1992;45:49-58.
68. Matsunaga Y, Goh KT, Utogawa E, Muroi N. Low prevalence of antibody to human parvovirus B19 in Singapore. Epidemiol Infect 1994;113:537-40
69. Nascimento JP, Buckley MM, Brown KE, Cohen BJ. The prevalence of antibody to human parvovirus B19 in Rio de Janeiro, Brazil. Rev Inst Med Trop 1990;32:41-5.
70. Matsunaga Y, Takeda N, Yamazaki S, Kamata K, Kurosawa D. Seroepidemiology of human parvovirus B19 using recombinant VP1 + VP2 particle antigen. Kansenshogaku Zasshi 1995;69:1371-5.
71. Sodja I, Mrazova M, Smelhausova M, et al. Seroprevalence of IgG antibodies against parvovirus B19 in the population of the Czech Republic. Epidemiol Microbiol Immunol 1995;44:171-4.
72. Eis-Hubinger AM, Oldenburg J, Brackmann HH, Matz B, Schneeweis KE. The prevalence of antibody to parvovirus B19 in hemophiliacs and in the general population. Zentralbl Bakteriol 1996;284:232-40.

73. Al Saeid K, Al Saeid M, Essa S, Dimitrov D, Pacsa A. Seroprevalence of human parvovirus B19 in children of a desert region. *Ann Trop Paediatr* 1996;16:255-7.
74. Lim WL, Wong KF, Lau CS. Parvovirus B19 Infection in Hong Kong. *J Infect* 1997;35:247-9.
75. Abarca K, Cohen BJ, Vial PA. Seroprevalence of parvovirus B19 in urban Chilean children and young adults, 1990 and 1996. *Epidemiol Infect* 2002;128:59-62
76. Letaief M, Vanham G, Boukef K, Yacoub S, Muylle L, Mertens G. Higher Prevalence of Parvovirus B 19 in Belgian as Compared to Tunisian Blood Donors: Differential Implications for Prevention of Transfusional Transmission. *Trans Sci* 1997;18:523-530.
77. Munoz S, Alonso MA, Fernandez MJ, Munoz JL, Garcia-Rodriguez JA. Seroprevalence versus Parvovirus B19 in blood donors. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998;16:161-2.
78. Lin HS, You LS, Chen CJ, Wang CF, Yang CS, Yamazaki S. Seroepidemiology of Parvovirus B19 in Taiwan. *J Med Virol* 1999;57:169-73.
79. Heegaard ED, Petersen BL, Heilmann CJ, Hornsleth A: Prevalence of parvovirus B19 and parvovirus V9 DNA and antibodies in paired bone marrow and serum samples from healthy individuals. *J Clin Microbiol* 2002;40:933.
80. Abraham M, Rudraraju R, Kannagai R, George K, Cherian T, Daniel D et al. A pilot study on the seroprevalence of parvovirus B19 infection. *Indian J Med* 2002;115:139-43
81. Ooi SL, Hooi PS, Chua BH, Lam SK, Chua KB. Seroprevalence of human parvovirus B19 infection in an urban population in Malaysia. *Med J Malaysia* 2002;57:97-103.
82. Bhattarakosol P, Pancharoen C, Kowitdamrong E, Thammaborvorn R, Mungmee V. Prevalence of parvovirus B19 infection in Thai young adults. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34:585-8.
83. Manaresi E, Gallinella G, Morselli Labate AM, Zuchelli P, Zaccarelli D, Ambretti S et al. Seroprevalence of IgG against conformational and linear capsid antigens of parvovirus B19 in Italian donors. *Epidemiol Infect* 2004;132:857-62.

84. Zaaier HL, Koppelman HGM, Farrington CP. Parvovirus B19 viraemia in Dutch blood donors. *Epidemiol Infect* 2004;132:1161-6.
85. Noyola DE, Padilla-Ruiz ML, Obregon-Ramos MG, Zayas P, Perez-Romano B. Parvovirus B19 Infection in medical students during a hospital outbreak. *J Med Microbiol* 2004;53:141-6.
86. Ziyaeyan M, Rasouli M, Alborzi A. The Seroprevalance of Parvovirus B19 Infection among To-Be-Married Girls, Peggant Women and Their Neonates in Shiraz, Iran. *Jpn J Infect Dis* 2005;58:95-7.
87. Siennicka J, Stefanoff P, Trzcinska A, Rosinska M, Litwinska B. Seroprevalence study of parvovirus B19 in Poland. *Przegl Epidemiol* 2006;60:571-80.
88. Wei Q, Li Y, Wang JW, Wang H, Qu JG, Hung T. Prevalence of anti-human parvovirus B19 IgG antibody among blood donors in Jilin province. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi* 2006;20:60-2.
89. Yenen OŞ, Keskin K, Çavuşlu S, Göçmen Ü, Mete Z. 5-14 yaş grubu çocuklarda ve yetişkinlerde parvovirus B19 antikorlarının araştırılması. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1991;21:314-8.
90. Çolak D, Öğünç D, Aktekin M, Başustaoğlu AC, Gültekin M. Antalya'nın Ahatlı Bölgesinde 4-6 Yaş Grubu Çocuklarda Parvovirus B19 Antikor Seroprevalansı. *Klimik Derg* 1998;2:61-2.
91. Demircan N. 1998. Değişik hasta gruplarında ve sağlıklı kan donörü parvovirus B19 seroprevalansı. Uzmanlık tezi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa.
92. Işık N, Sabahoğlu E, Işık DM, Anak S, Ağaçfidan A, Bozkaya E. Klinik Olarak Parvovirus B19 İnfeksiyonu Ön Tanılı Olguların Virolojik Takibi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2004;34:62-66.