

6. Az Bilinen Virüsler: Human Metapneumovirus, Human Parechovirus ve Human Bocavirus

Yrd. Doç. Dr. Esra ÖZKAYA, Prof. Dr. Kurtuluş BURUK

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon

ÖZET

Solunum yolları hastalıklarının etiyolojisinde rol oynayan birçok virüs bulunmaktadır. Bu virüslerin büyük bölümü çeşitli klinik durumlar ile ilişkilendirilmiş olup hastalığın mevsimi, lokalizasyonu veya belirtileri göz önünde bulundurularak ön tanısı konulabilmekte ve laboratuvar tanısı için standardize kılavuzlar izlenebilmektedir. Bununla birlikte, son dekatlarda keşfedilmiş olan Human Metapneumovirus ve Human Bocavirus veya bazı klinik durumlar için yeniden düşünölmeye başlanan Human Parechovirus gibi bazı virüslerin enfeksiyon sürecindeki davranışları henüz netleşmemiştir ve hatta hastalıklardaki rolleri göz ardı edilmektedir. Gelişen tanı yöntemleri ile bu virüslerin neden olduğu hastalıklar doğru ve erken teşhis edilirken gereksiz ilaç kullanımının önüne geçilebilmektedir. Bu bölümde, bu üç virüsün genel özellikleri, ilişkilendirildikleri hastalıklar, tanıları, enfeksiyonlarının tedavisi ve korunma yöntemleri kısaca gözden geçirilecektir.

HUMAN METAPNEUMOVIRUS

Giriş

Human Metapneumovirus (HMPV), Hollanda'da 2001 yılında van den Hoogen ve arkadaşları tarafından solunum yolu enfeksiyonu semptomları bulunan çocukların nazofarengeal sürüntü örneklerinde yaptıkları araştırmalar sırasında keşfedilmiştir (1).

HPMV; başlangıçta *Paramyxoviridae* ailesi içinde iken 2016 yılında yeniden sınıflandırılarak *Pneumoviridae* ailesinde yer alan Metapneumovirus cinsi içine yerleştirilmiştir. Filogenetik olarak günümüzde iki antijenik gruba (A ve B) ve beş subtipten (A1, A2a, A2b, B1 ve B2) ayrılmıştır (2-5).

Viroloji

HMPV; negatif polariteli, segmentsiz, tek sarmallı bir RNA virüsüdür (2). Yaklaşık 13 000 bazdan olu-

şan genomunda sekiz ORF (open reading frame) bulunmaktadır ve bu gen bölgelerinden dokuz farklı protein sentezlenmektedir; nükleoprotein (N), fosfoprotein (P), matriks proteini (M), füzyon proteini (F), matris-2 proteinleri (M2-1 ve M2-2), küçük hidrofobik (SH) protein, glikoprotein (G) ve büyük (L) polimeraz proteini (2).

Patogenez ve Konak Yanıtı

HMPV'nin primer hedefi solunum yolu epitel hücreleridir. G glikoproteinlerinin heparan sülfat veya diğer glikozaminoglikanlar ile etkileşimleri yoluyla hedef hücreye bağlanmaktadır. Füzyon proteini (F), hücre reseptörleri olarak RGD (Arg-Gly-Asp) bağlayıcı integrinleri birleştiren bir motif kodlar. Böylece viral zarf ile hücre membranının birleşimi gerçekleşir. Füzyon gerçekleştikten sonra nucleoprotein (N) konak hücrenin sitoplazmasına salınır

ve bütün negatif polariteli RNA virüslerinde olduğu gibi RNA polimeraz enzimi ile negatif polariteli RNA'dan pozitif polariteli mRNA'lar transkribe edilir (2,6). Tranlasyon işlemi gerçekleştikten sonra oluşan glikoproteinler, epitel hücrelerinin endoplazmik retikulumdan Golgi cisimciğine ve oradan da hücre membranına taşınırlar (2,7). Yeni sentezlenen virionlar, M proteini yardımıyla membrandan tomucuklanarak epitelden ayrılırlar (2). Virüsün hücreye tutunmasından sorumlu iki proteinden biri olan glikoprotein G, interferon üretim yolağını inhibe ederek virüsün konak immün sisteminden kaçmasını sağlar (3). HMPV enfeksiyonlarında tüm yaş gruplarında nötralizan antikorlar oluşmaktadır (8). Ancak enfeksiyonla mücadelede asıl rolü hücrel immünite üstlenmektedir (8).

Epidemioloji ve Klinik Belirtiler

HMPV, her ne kadar tüm yıl boyunca tespit edilebilse de diğer solunum yolu virüslerine benzer şekilde mevsimsel bir dağılım göstermektedir ve çoğunlukla kış ve ilkbahar aylarında görülmektedir (2,7,9). Tüm dünyada yaygın olarak görülmekle beraber yapılan çalışmalar kuzey yarım kürede güney yarım küreye göre daha yaygın olduğunu göstermektedir. Hastalık şiddeti ile subtipler arasındaki ilişki yeterince açıklanamamıştır (9). İnfantlarda ve beş yaş altı küçük çocuklarda yetişkinlere göre daha sık görülmektedir (7). Seroepidemiolojik çalışmalar, dünya çapındaki çoğu çocuğun beş yaşına kadar HMPV ile enfekte olduğunu, yetişkinlerin de HMPV tiplerinden en az biriyle mutlaka karşılaşmış olduğunu göstermiştir (2,7,9).

HMPV, damlacık yolu veya enfekte bireylerin sekresyonları ile temas sonucu insandan insana bulaşmaktadır. İnkübasyon süresi bireyler arasında değişiklik gösterse de üç-altı gün sürmektedir (7). HMPV ile enfekte hastalarda diğer solunum yolu virüslerinkine benzer semptomlar görülmektedir. Bununla birlikte özellikle küçük çocuklar ve ileri yaşlı bireyler arasında bronşiyolit ve pnömoni gibi ciddi alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabilmektedir (2,10).

Tipik HMPV enfeksiyonlarında sıklıkla ateş ve akut vizing görülmekte iken ilerleyen vakalarda bronşiyolit ve pnömoni bulguları ağırlık kazanmaktadır. Ayrıca, pürülan öksürük, boğaz ağrısı, orta kulak iltihabı, bronşit ve astım alevlenmesi gibi durumlar da bildirilmektedir (7). Astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, amfizem veya bağışıklık sistemi bozukluğu gibi altta yatan kronik rahatsızlıkları olanlarda ağır klinik tablolar daha sık görülmektedir (2,7).

Laboratuvar Tanısı

HMPV teşhisi için standart yöntem, Reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) gibi nükleik asit amplifikasyon testleridir (2). HMPV'yi içeren çeşitli multipleks moleküler testler ticari olarak mevcuttur (2). HMPV maymun böbrek hücreleri gibi hücre kültür ortamlarında üretilebilir (2). Ancak hücre kültürü HMPV enfeksiyonlarının rutin tanısında kullanışlı değildir. Ayrıca, direkt immünofluorescence (DAF) ve enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemleri de tanıda kullanılmaktadır (2,11).

Tedavi ve Korunma

HMPV enfeksiyonundan korunma ve tedavisine yönelik aşı ve spesifik bir ilaç henüz bulunmamaktadır. Ancak tedavide ribavirin ve immüno globulinler uygulanmaktadır. Füzyon inhibitörlerinin tedavide kullanımına yönelik çalışmalar sürmektedir (7).

HUMAN PARECHOVIRUS (HPeV)

Giriş

İnsan parekovirüsleri [Human parechovirus (HPeV)], ilk olarak 1956 yılında diyare salgınından izole edilmiş ve enterovirüslerin altında ekovirüsler içinde konumlandırılmışlardır (12). Daha sonra 1997 yılında *Picornaviridae* familyasının Parechovirus (PeV) genusu içinde yeniden sınıflandırılmış ve insanlarda hastalık etkeni olan birçok tipi tanımlanmıştır (13). Keşifleri eski olmasına rağmen hastalık etkeni olarak tanımlanmaları son yıllarda artış göstermiştir. HPeV, genel olarak çocukluk çağı hastalık etkenleri arasında olmasına karşın erişkinlerde de patojen olarak karşımıza çıkabilmektedir (14,15).

Viroloji

HPeV, *Picornaviridae* familyasının Parechovirus genusu içinde 28 nm çapında zarfsız, pozitif polariteli, yaklaşık 7300 nükleotid içeren tek zincirli RNA virüsüdür (16). PeV'in Parechovirus A ve B olarak adlandırılan iki tipi bulunmaktadır. Parechovirus A'nın en az 19 subtipi bulunurken, İsveç'te kemirgenlerde keşfedilen ve zoonoz olan Parechovirus B'nin (eski adı Ljungan virus) 4 subtipi bulunmaktadır (17).

VP1 proteini ile konak hücre yüzeyindeki integrinlere bağlanarak hücre içine alınır. Pozitif polariteli olduğu için genomu doğrudan ribozomlara bağlanarak başlangıç proteinlerini oluşturur ve altı-sekiz saat içinde replikasyonunu tamamlar (18,19).

Patogenez ve Konak Yanıtı

HPeV daha çok iki yaşın altındaki çocuklarda yaygın enfeksiyon etkenidir. Bulaş, en sık semptomatik veya asemptomatik enfekte iki yaş altı çocuklardan fekal-oral yolla olmaktadır. Virüsün yaklaşık iki ay boyunca dışkı ile atıldığı bildirilmiştir. Nadiren solunum partikülleri ile bulaş gerçekleştiği gösterilmiştir (20).

HPeV temelde solunum ve gastrointestinal sistemlerini etkilemektedir. Bulaştan sonra ilk bağlandığı bu sistem hücrelerinde çoğalır ve primer belirtiler oluşur. Daha sonra viremi yaparak ulaştığı beyin, karaciğer ve kalp gibi ikincil bölgelerde çoğalarak daha yaygın ve ciddi hastalık tablosu oluşturabilir (21).

Enfekte bireylerde Toll-like reseptör-7 (TLR-7) ve TLR-8 bağıntılı veya TLR bağıntısız yollarla doğal immün yanıt görülürken, konak hücreye bağlanmadan sorumlu viral protein olan VP1'e karşı gelişen B hücre yanıtının nötralizan karakterli kazanılmış immün yanıtı neden olduğu gösterilmiştir (22,23).

Epidemiyoloji ve Klinik Belirtiler

HPeV enfeksiyonları tüm dünyada görülebilmektedir. Parechovirus A'nın subtiplerinden HPeV-1 en yaygın olanıdır. HPeV-1 daha çok yaz ve sonbahar aylarında görülmesine karşın enfeksiyonlarına her mevsim rastlanıldığı veya iki yılda bir saptandıklarına ilişkin de raporlar bulunmaktadır (24-27). HPeV hem nozokomiyal hem de toplum kaynaklı salgınlar yapabilmektedir. HPeV-1 seroprevalansının erişkinlerde %99, iki yaşındaki çocuklarda %70'in üstünde olduğu gösterilmiştir. Diğer subtiplere özgü antikor varlığı coğrafik farklılıklar göstermektedir (24). HPeV-1 dışında HPeV-3 ve HPeV-6 sıklıkla karşılaşılan diğer subtiplerdir (27,28).

Gastroenterit, HPeV'in neden olduğu en yaygın klinik manifestasyondur ve tüm subtipleri tarafından oluşturulabilir. Solunum sistemi tutulumları sıklıkla çocuklarda görülür. Nezle, öksürük, solunum güçlüğü ve otitis media gibi non-spesifik klinik tablolar gözlenir. Nonspesifik solunum yolu hastalığı belirtisi gösteren bireylerde (sıklıkla çocuklar) HPeV saptanabilmektedir. Çalışmalar, solunum yolu enfeksiyonlarında HPeV saptanması ve klinik hastalık tablosu arasındaki ilişkinin doğru orantılı olmadığını göstermektedir. Bunun nedenlerinden biri de HPeV'in diğer solunum yolu virüslerine eşlik etme sıklığının yüksek olmasıdır. Koenfeksiyonlarına kıyasla, izole HPeV enfeksiyonlarına daha az rastlanmaktadır (15,29).

Hafif enfeksiyonlarının aksine ciddi HPeV enfeksiyonları daha eşleştirilebilir klinik belirtiler gösterir.

Genellikle HPeV-3, üç ay altı çocuklarda "sıcak, kırmızı, kızgın bebekler" olarak tanımlanan sepsis benzeri hastalığa neden olmaktadır ve bu tablo özellikle HPeV salgınları sırasında mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (30). HPeV-3 merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarından en sık izole edilen HPeV subtipidir. HPeV, enteroviruslardan sonra en sık ikinci ensefalit etkenidir. Nöbet geçirme ve döküntü, HPeV ensefalitinin en yaygın belirtisidir (31). HPeV'in flask paralizine neden olabilmesinin yanında, akut karaciğer yetmezliği, hepatit, hemolitik üremik sendrom, miyokardit, herpanjina, el-ayak-ağız hastalığı, ani bebek ölümü sendromu ve Reye sendromu gibi hastalıklarda da rol oynadığı gösterilmiştir (15-29). Erişkinlerdeki HPeV enfeksiyonlarında en sık karşılaşılan belirti miyaljidir ve çocukların aksine ciddi hastalık oranı oldukça düşüktür (15).

Laboratuvar Tanısı

Solunum örnekleri, kan ve beyin omurilik sıvısı gibi örneklerin mikrobiyolojik incelemelerinde virüs varlığının gösterilmesi kesin tanı koydurucudur. Günümüzde HPeV tanısında RT-PCR, her zaman erişilebilir olmamakla birlikte en yaygın kullanılan, hızlı, hassas laboratuvar tanı yöntemidir. Ayrıca, bazı HPeV subtipleri hücre kültüründe üretilebilir (32).

Tedavi ve Korunma

Kanıtlanmış özgül bir tedavisi ve aşısı bulunmamaktadır. 2'-C-methylcytidine'in viral polimerazı inhibe ettiği gösterilmiştir. İtrakonazol ve Pleconarilin bazı pikornavirüslerde etkili olduğu gösterilmiştir ancak HPeV replikasyonunu durdurmamaktadır. Semptomlara yönelik müdahaleler yapılır. Tipe özgü IVIG tedavisi yararlı sonuçlar verebilmektedir.

HUMAN BOCAVIRUS (HBoV)

Giriş

İnsan bokavirüsü (Human Bocavirus, HBoV) ilk olarak İsveç'te 2005 yılında akut alt solunum yolu hastalığı olan çocukların nazofarengeal sürüntü örneklerinde moleküler yöntemler kullanılarak yeni bir Parvovirus olarak belirlenmiştir (33). Daha sonra Bocaparvovirus generi içinde konumlandırılmıştır (34). Bocavirus adı, genetik ilişkisi olan bovine parvovirus (BPV) ve canine minute virus (CMV) terimleri kombine edilerek oluşturulmuştur (35). Özellikle beş yaşın altındaki çocuklarda orta şiddetten hayatı tehdit eden ciddiyete kadar değişen alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmaktadır. Bazı genotiplerinin çocuklarda gastroenterit etkeni olduğu rapor edilmiştir (34).

Viroloji

HBoV, Parvoviridae familyasının Bocaparvovirus genusu içinde sınıflandırılan 18-26 nm çapında zarfsız, yaklaşık 5400 nükleotid içeren tek zincirli DNA virüsüdür (36). HBoV'un 4 subtipi (HBoV1-4) belirlenmiştir. İkozahedral kapsidi bulunan HBoV viral kapsid proteinleri ile solunum yolu epitel hücrelerinin yüzeyindeki rezidülere (proteoglikan, glikolipid, glikoprotein veya protein) bağlanarak hücre içine alınır. Genomunun "Rolling hairpin" hareketi, yapısal ve yapısal olmayan proteinlerinin transkriptlerini oluşturur. Hücrenin apoptozis sonucu bütünlüğünün bozulması ile virüs hücreyi terk eder (37).

Patogenez ve Konak Yanıtı

HBoV daha çok iki yaşın altındaki çocuklarda hastane yatışı gerektiren enfeksiyon etkeni olarak belirtilmesine karşın her yaşta bireyde semptomatik hastalık etkenidir. Solunum sekresyonları genel bulaş yolu olarak belirtilmesinin yanı sıra dışkıda ve idrarda virüsün sıklıkla saptanması bunların da bulaşta rol oynayabileceğini düşündürmektedir (38-41). Virüsün solunum salgıları veya dışkı ile aylarca atıldığı bildirilmiştir (42,43). HBoV çoğunlukla diğer solunum yolu virüsleri ile koenfeksiyonlar oluşturmaktadır (43). Virüsün daha çok RSV ile koenfeksiyon yaptığı bildirilmiştir (44). Koenfeksiyonlarda, solunum örneklerinde yüksek viral titrede saptanması ağır klinik seyrile ilişkendirilmektedir (45,46). HBoV; soğuk algınlığı, rinit, akut otitis media, pnömoni, bronşiyolit, astım alevlenmeleri ve gastroenterit ile ilişkilendirilmektedir (39,40,43).

Enfeksiyon geçirenlerde majör kapsid proteinine karşı gelişen olan saptanabilir ve izlenebilir düzeyde IgG ve IgM tipi antikor oluşmaktadır (47).

Epidemiyoloji ve Klinik Belirtiler

HBoV-1 enfeksiyonları tüm dünyada yaygın olarak görülebilmektedir. Bununla birlikte, enfeksiyonları daha çok kış ve ilkbahar aylarında ortaya çıkmaktadır (40,48). Üç ay altı bebeklerin %90'ında HBoV'a karşı maternal immünglobulinlerin varlığı gösterilmiştir. Üst veya alt solunum yolları enfeksiyonu geçiren çocuklarda moleküler tanı yöntemleri ile sıklıkla HBoV DNA'sına rastlanmıştır (43). Erişkinlerdeki solunum yolu enfeksiyonlarda saptanma sıklığı %10'un altındadır. Erişkinlerdeki HBoV enfeksiyonları daha çok yaşlılar ve immünbaskılanmış bireylerde görülmektedir (48,49). Yapılan çalışmalarda HBoV seroprevalansının çocuklarda %70'in, erişkinlerden %90'ın üzerinde olduğu gösterilmiştir (50,51).

HBoV-1 subtipi, soğuk algınlığı, rinit, akut otitis media, pnömoni, bronşiyolit ve astım alevlenmeleri gibi solunum yolları hastalıkları ile ilişkilendirilmektedir. Hastalarda görülen en yaygın belirtiler diğer viral solunum yolu enfeksiyonlarındakine benzer şekilde burun akıntısı, öksürük, ateş, üşüme, titreme, solunum güçlüğü, ishal ve kusmadır (39,40,43). Özellikle iki yaş altındaki çocuklarda oluşturduğu alt solunum yolu hastalıkları ciddi seyirli hatta fetal olabilmektedir (52,53).

Erişkinlerdeki HBoV ilişkili solunum yolu hastalıkları enfeksiyonları genellikle etiyolojik ajan açısından gözden kaçırılmaktadır. Bununla birlikte, ileri yaş grubundakiler ve immün baskılanmış bireylerde mortal alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden oldukları bildirilmiştir (48).

Gastroenteritli bireylerin dışkı örneklerinde HBoV DNA'sı saptanabilmektedir. Bununla birlikte, akut gastroenterit ve sağlıklı bireylerin dışkı örneklerinde HBoV DNA'sı varlığını araştıran yayınların değerlendirildiği bir meta-analizde sadece HBoV-2'nin akut gastroenterit ile ilişkili olabileceği ortaya konmaktadır (54). Ayrıca, ensefalit, hepatit ve miyokardit geçiren bireylerde HBoV-1-3 DNA'sı saptanmış olmasına karşın hastalık ile virüsün doğrudan ilişkisi aydınlatılmamıştır (43).

Laboratuvar Tanısı

Yaygın kullanılan hücre kültürlerinde üretilmemesi nedeniyle hücre kültürünün HBoV tanısında değeri yoktur. Rutin tanısı nazofarengeal örneklerde virüsün DNA'sının veya mRNA'sının araştırıldığı real-time PCR uygulamaları veya IgM ve IgG tipi antikor varlığını araştıran enzim immunoassay testlerine dayalıdır. PCR pozitifliği durumlarında uzamış HBoV atılımı dikkate alınmalıdır. Antijen testleri kolay uygulanabilir olmalarına karşın düşük sensitivitelere sahiptirler (54-56).

Tedavi ve Korunma

Kanıtlanmış özgül bir antiviral tedavisi ve aşısı yoktur. Destekleyici tedavide steroid yetersiz bulunmuştur. Damlacık yolu ile bulaşı engellemek için alınan önlemler korunmada etkili olabilir.

KAYNAKLAR

1. van den Hoogen BG, de Jong JC, Groen J, et al. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7(6): 719-24.
2. Shafagati N, Williams J. Human metapneumovirus - what we know now. *F1000Res* 2018; 7: 135.

6. Az Bilinen Virüsler: Human Metapneumovirus, Human Parechovirus ve Human Bocavirus

3. Soto JA, Gálvez NMS, Benavente FM, et al. Human Metapneumovirus: Mechanisms and Molecular Targets Used by the Virus to Avoid the Immune System. *Front Immunol* 2018; 24; 9: 2466.
4. Lim YK, Kweon OJ, Kim HR, et al. Clinical Features, Epidemiology, and Climatic Impact of Genotype-specific Human Metapneumovirus Infections: Long-term Surveillance of Hospitalized Patients in South Korea. *Clin Infect Dis* 2020; 70: 2683-94.
5. Rima B, Collins P, Easton A, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Pneumoviridae. *J Gen Virol* 2017; 98(12): 2912-2913.
6. Pan J, Qian X, Lattmann S, et al. Structure of the human metapneumovirus polymerase phosphoprotein complex. *Nature* 2020; 577(7789): 275-279.
7. Uche IK, Guerrero-Plata A. Interferon-Mediated Response to Human Metapneumovirus Infection. *Viruses* 2018; 10: 505.
8. Haas LE, Thijsen SF, van Elden L, Heemstra KA. Human metapneumovirus in adults. *Viruses* 2013; 5(1): 87-110.
9. Kumar P, Srivastava M. Prophylactic and therapeutic approaches for human metapneumovirus. *Virusdisease* 2018; 29(4): 434-444.
10. CDC. Notes from the Field: Severe Human Metapneumovirus Infections-North Dakota, 2016. *MMWR* 2017; 66: 486-8.
11. Gregianini TS, Seadi CF, Menegolla I, et al. Human metapneumovirus in Southern Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2018; 51(1): 30-38.
12. Wigand R, Sabin AB. Properties of ECHO types 22, 23 and 24 viruses. *Arch Gesamte Virusforsch* 1961; 11: 224-247.
13. International Committee on Taxonomy of Viruses. Virus taxonomy: release history. <http://ictvonline.org/taxonomyReleases.asp> (Erişim 13 Ara 2020), 1997.
14. Khatami A, McMullan BJ, Webber M, et al. Sepsis-like disease in infants due to human parechovirus type 3 during an outbreak in Australia. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 228-236.
15. Kabuga AI, Nejati A, Soheili P, Shahmahmoodi S. Human parechovirus are emerging pathogens with broad spectrum of clinical syndromes in adults. *J Med Virol* 2020; 92: 2911-16.
16. Tapparel C, Siegrist F, Petty TJ, Kaiser L. Picornavirus and enterovirus diversity with associated human diseases. *Infect Genet Evol* 2013; 14:282-293.
17. Niklasson, B.; Hörnfeldt, Birger; Hörling, Jan; et al. "A new picornavirus isolated from bank voles (*Clethrionomys glareolus*)". *Virology* 1999; 255 (1): 86-93.
18. Joki-Korpela P, Marjomaki V, Krogerus C, et al. Entry of human parechovirus 1. *J Virol* 2001; 75: 1958-1967.
19. Krogerus C, Egger D, Samuilova O, et al. Replication complex of human parechovirus 1. *J Virol* 2003; 77: 8512- 8523.
20. Kolehmainen P, Oikarinen S, Koskiniemi M, et al. Human parechoviruses are frequently detected in stool of healthy Finnish children. *J Clin Virol* 2012; 54: 156-161.
21. Harvala H, Wolthers KC, Simmonds P. Parechoviruses in children: understanding a new infection. *Curr Opin Infect Dis* 2010; 23: 224-230.
22. Triantafilou K, Vakakis E, Orthopoulos G, et al. TLR8 and TLR7 are involved in the host's immune response to human parechovirus 1. *Eur J Immunol* 2005; 35: 2416-2423.
23. Shakeel S, Westerhuis BM, Ora A, et al. Structural basis of human parechovirus neutralization by human monoclonal antibodies. *J Virol* 2015; 89: 9571-9580.
24. Westerhuis B, Kolehmainen P, Benschop K, et al. Human parechovirus seroprevalence in Finland and the Netherlands. *J Clin Virol* 2013; 58(1): 211-5.
25. Sharp J, Bell J, Harrison CJ, et al. Human parechovirus in respiratory specimens from children in Kansas City, Missouri. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 4111- 4113.
26. Piralla A, Furione M, Rovida F et al. Human parechovirus infections in patients admitted to hospital in Northern Italy, 2008-2010. *J Med Virol* 2012; 84(4): 686-90.
27. van der Sanden SM, Koopmans MP, van der Avoort HG. Detection of human enteroviruses and parechoviruses as part of the national enterovirus surveillance in The Netherlands, 1996-2011. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 32: 1525-1531.
28. Piralla A, Furione M, Rovida F, et al. Human parechovirus infections in patients admitted to hospital in Northern Italy, 2008-2010. *J Med Virol* 2012;84:686-690.
29. Olijve L, Jennings L, Walls T. Human Parechovirus: an Increasingly Recognized Cause of Sepsis-Like Illness in Young Infants. *Clin Microbiol Rev* 2017; 31(1): e00047-17.
30. Selvarangan R, Nzabi M, Selvaraju SB, et al. Human parechovirus 3 causing sepsis-like illness in children from midwestern United States. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 238-242.
31. Karsch K, Obermeier P, Seeber L, et al. Human parechovirus infections associated with seizures and rash in infants and toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 1049-1055.
32. de Crom SC, Obihara CC, de Moor RA, et al. Prospective comparison of the detection rates of human enterovirus and parechovirus RT-qPCR and viral culture in different pediatric specimens. *J Clin Virol* 2013; 58: 449-454.
33. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, et al. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Nat Acad Sci USA* 2005; 102: 12891-12896.
34. ICTV Reports. Genus: Bocaparvovirus (https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/ssdna-viruses/w/parvoviridae/1041/genus-bocaparvovirus, erişim 08.04.2021).
35. Guido M, Tumolo MR, Verri T, et al. Human bocavirus: Current knowledge and future challenges. *World J Gastroenterol* 2016; 22(39): 8684-8697.
36. Allander T, Jartti T, Gupta S, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 904-910.
37. Qiu J, Söderlund-Venermo M, Young NS. Human Parvoviruses. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30(1):43-113.
38. Kantola K, Hedman L, Arthur J, et al. Seroepidemiology of human bocaviruses 1-4. *J Infect Dis* 2011; 204(9): 1403-12.
39. Campe H, Hartberger C, Sing, A. Role of Human Bocavirus infections in outbreaks of gastroenteritis. *J Clin Virol* 2008; 43(3): 340-342.
40. Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children's hospital. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 283-288.

41. Bastien N, Brandt K, Dust K, Ward D, Li Y. Human Bocavirus infection, Canada. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:848-850.
42. Martin ET, Fairchok MP, Kuypers J, et al. Frequent and prolonged shedding of bocavirus in young children attending daycare. *J Infect Dis* 2010; 201: 1625-1632.
43. Christensen A, Kesti O, Elenius V, et al. Human bocaviruses and paediatric infections. *Lancet* 201; 93: 418-426.
44. Jiang W, Yin F, Zhou W, et al. Clinical significance of different virus load of human bocavirus in patients with lower respiratory tract infection. *Sci Rep* 2016; 6: 20246.
45. Arnott A, Vong S, Rith S, et al. Human bocavirus amongst an all-ages population hospitalised with acute lower respiratory infections in Cambodia. *Influenza Other Respir Viruses* 2013; 7: 201-210.
46. Deng Y, Gu X, Zhao X, et al. High viral load of human bocavirus correlates with duration of wheezing in children with severe lower respiratory tract infection. *PLoS One* 2012; 7: e34353.
47. Lindner J, Karalar L, Zehentmeier S, et al. Humoral immune response against human bocavirus VP2 virus-like particles. *Viral Immunol* 2008; 21(4): 443-9.
48. Lee HN, Koo HJ, Kim SH, et al. Human Bocavirus Infection in Adults: Clinical Features and Radiological Findings. *Korean J Radiol.* 2019; 20(7): 1226-1235.
49. Garbino J, Socal PM, Aubert JD, et al. Respiratory viruses in bronchoalveolar lavage: A hospital-based cohort study in adults. *Thorax.* 2009; 64: 399-404.
50. Kantola K, Hedman L, Arthur J, et al. Seroepidemiology of human bocaviruses 1-4. *J Infect Dis* 2011; 204: 1403-1412.
51. Hustedt JW, Christie C, Hustedt MM, et al. Seroepidemiology of human bocavirus infection in Jamaica. *PLoS One* 2012; 7: e38206.
52. Ziemele I, Xu M, Vilmane A, et al. Acute human bocavirus 1 infection in child with life-threatening bilateral bronchiolitis and right-sided pneumonia: a case report. *J Med Case Rep* 2019; 13(1): 290.
53. Ursic T, Krivec U, Kalan G, Petrovec M. Fatal human bocavirus infection in an 18-month-old child with chronic lung disease of prematurity. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 111-12.
54. De R, Liu L, Qian Y, et al. Risk of acute gastroenteritis associated with human bocavirus infection in children: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12(9): e0184833.
55. Zhao B, Yu X, Wang C, et al. High human bocavirus viral load is associated with disease severity in children under five years of age. *PLoS One* 2013; 8: e62318
56. Söderlund-Venermo M, Lahtinen A, Jartti T, et al. Clinical assessment and improved diagnosis of bocavirus-induced wheezing in children, Finland. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1423-30.