

Çocuklarda bokavirus enfeksiyonları: Hacettepe Üniversitesi deneyimi

Yasemin Özsürekci^{1,*}, Kübra Aykaç¹, Sevgen Başaranoğlu¹, Eda Karadağ Öncel¹, Alparslan Alp², Ali Bülent Cengiz³, Ateş Kara³, Mehmet Ceyhan³

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Mikrobiyoloji Doçenti, ³Pediyatri Profesörü

*İletişim: yas.oguz99@yahoo.com

SUMMARY: Özsürekci Y, Aykaç K, Başaranoğlu S, Karadağ Öncel E, Alp A, Cengiz AB, Kara A, Ceyhan M. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Human bocavirus infection in children: the experience of Hacettepe University. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2016; 59: 120-125.

Human bocavirus (HBoV) is commonly detected in the respiratory tract in children, but it is a challenging issue whether HBoV cause respiratory tract disease (RTD) or not. We aimed to analyze the incidence and clinical features of HBoV infection. Between February 2008 and February 2016, hospitalized or outpatient pediatric cases (<18 years) whom had isolation of HBoV in respiratory tract in the Infectious Diseases Unit of Hacettepe University İhsan Doğramacı Children's Hospital were enrolled in the present study. Nasal swab samples were analyzed using real-time polymerase chain reaction (RT-PCR). Human bocavirus was detected in 31 (2.5%) of the 1227 children tested. The 31 patients (16 males, 15 females) were aged 19.52 ± 17.56 months (range, 2-69). About 61.3 % of these infections occurred between November and March. The 15 (48.4%) patients were hospitalized with a diagnosis of pneumonia/bronchopneumonia and the remaining 13 (41.9%) patients were still in inpatient ward and 3 (9.7%) patients were followed-up in outpatient clinic. Coinfection with another virus was observed in 12 (38.7%) of the HBoV-positive children. The most common presenting symptoms were cough and fever, 74.2% and 61.3%, respectively. While there were no underlying diseases in 35.5% of the patients, there was an underlying disease, particularly neuromuscular diseases with an incidence of 40%, in 64.5% of the patients. Almost all of the patients who had isolated HBoV were hospitalized or still in inpatient ward with a diagnosis of pneumonia/bronchopneumonia, providing support for a role of this virus in RTD. Seasonal distribution of the virus is common in under 2 years of age, similar to influenza virus.

Key words: respiratory tract disease, human bocavirus.

ÖZET: Bokavirus çocukların solunum yollarında sıklıkla tespit edilen bir virus olup, solunum yolu hastalığına neden olup olmadığı hâlâ bir tartışma konusudur. Bu çalışmada solunum yolu hastalığı nedeniyle solunum yolu viral paneli çalışılan hastalarda Bokavirus enfeksiyonlarının sıklığının ve klinik özelliklerinin incelenmesi amaçlandı. Bu retrospektif çalışmaya Şubat 2008 ve Şubat 2016 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi tarafından değerlendirilen, yatırılarak veya ayaktan izlenen ve solunum yolu örneklerinde Bokavirus tespit edilen çocuk hastalar (<18 yaş) dahil edilmiştir. Nazofaringeal sürüntü (swab) örnekleri "real-time" polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ile çalışıldı. Toplam 1227 örnekte solunum yolu viral paneli çalışıldı, bu örneklerin 31'inde (%2.5) Bokavirus tespit edildi. Hastaların ortalama yaşları 19.5 ± 17.6 ay (yaş dağılımı, 2-69 ay) idi ve 16'sı (%51.6) erkekti, %61.3'ü Kasım ve Mart ayları arasında başvurdu. Hastaların üçü (%9.7) sadece üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle ayaktan izlendi, 15 (%48.4) hasta pnömoni ve bronkopnömoni nedeniyle yatırılarak izlendi ve diğer 13 (%41.9) hasta zaten hastanede yatmaktaydı. Diğer bir virusle koenfeksiyon hastaların 12'sinde (%38.7) görüldü. Hastaların en sık başvuru şikayeti öksürük ve ateşi ve

sırasıyla %74.2 ve %61.3 sıklıkta görüldü. Hastaların %35.5'i daha önceden tamamen sağlıklı iken, %64.5'inin altta yatan bir hastalığı vardı, bunların %40'ı en sık nöromusküler hastalıklardı. Bokavirus tespit edilen ve yatırılarak izlenen hastaların hemen tamamında pnömoni ve bronkopnömoni varlığı, solunum yolu hastalıklarında bu virusun olası rolünü göstermektedir. Mevsimsel dağılımı influenzaya çok benzeyen bu virus özellikle iki yaş altı çocuklarda daha sık görülmektedir.

Anahtar kelimeler: viral solunum yolu hastalığı, bokavirus.

Küçük çocuklarda solunum yolu hastalıkları önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olup respiratuar sinsityal virus (RSV), insan metapnömovirus (HMPV), influenza virusları, parainfluenza virusları, pikornaviruslar (rinovirus veya enteroviruslar), adenoviruslar ve koronoviruslar gibi büyük bir virus grubu bu yaş grubundaki solunum yolu hastalıklarının büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır.¹ Son yıllarda İsveç'te yapılan bir çalışmada viral etiyojiden şüphelenilen solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklardan alınan nazofaringeal aspirat materyallerinde insan bokavirusu adı verilen Parvoviridae ailesinde sınıflanan bir virus tanımlanmıştır.² Bokavirus özellikle 5 yaş altı çocuklarda ve tüm dünyada görülmekte olup çocuklardaki sıklığı %2-18 arasında değişmektedir.^{1,3-7} Virusun en önemli özelliklerinden biri diğer viral ajanlarla birlikteliğinin sık olmasıdır. İnfluenza, parainfluenza, RSV ve metapnömovirus gibi ajanlarla birlikteliği %20-90 oranında bildirilmiştir. Ayrıca diğer Parvoviridae üyeleri gibi uzun süre konakta kalmakta ve asemptomatik hastalar arasında geçişler olabilmektedir. Bu nedenle birçok çalışmada virusun gerçek bir patojen mi yoksa bir yolcu ajan mı olduğu sorgulanmıştır.⁸⁻¹⁰ Ancak diğer bir yandan dünyanın bir çok yerinde tespit edilmesi ve klinik-epidemiolojik ilişkilerin incelenmesi sonucu elde edilen veriler virusun patojenik doğasını desteklemektedir.¹¹⁻¹⁴ Biz bu çalışmayla solunum yolu hastalığı nedeniyle solunum yolu sürüntü örneklerinden solunum yolu viral paneli çalışılan hastalarda Bokavirus enfeksiyonlarının sıklığını ve klinik özelliklerini incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot

Bu çalışmada Şubat 2008-Şubat 2016 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

kayıtlarında bokavirus üremesi tespit edilen 18 yaş ve altındaki çocuk hastaların dosya ve diğer hastane kayıtları retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda "real-time" polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) ile bokavirus tespit edilen hastalar dahil edildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, geldikleri şehir, başvurdıkları ay ve mevsim, hastaneye yatırılıp yatırılmadıkları, yatış tanıları, yatış süresi ve eşlik eden viral enfeksiyonlarının olup olmadığı kaydedildi. Geliş yakınmaları, fizik muayene bulguları ve laboratuvar incelemeleri [tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR)] değerlendirildi. Hastalara uygulanan tedavi rejimleri ve tedavi sonuçları değerlendirildi.

Tüm hastalardan alınan nazofaringeal sürüntü örnekleri aynı gün içinde Hacettepe Üniversitesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderildi. Örneklerden nükleik asit ekstraksiyonu ticari kite uygun yöntemler uygulandı (GeneAII Ribospin vRDII Kit, Seoul, Korea). Örneklerde bokavirus tespiti RT-PZR ile ticari primer, prob ve enzim miksi kullanılarak yapıldı (Seegene RV16 Detection Kit, Seoul, Korea).

Veriler SPSS version 19.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak değerlendirildi. Hastaların temel karakteristiklerini özetlemek için kullanılacak tanımlayıcı istatistikler devamlı değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca ve çeyrekler arası aralıktan oluşurken kategorik değişkenler için ise sıklık dağılımından oluşmaktaydı. Bokavirus tekli ve çoklu üremesi olan hasta verilerinin karşılaştırılmasında veriler çoğunlukla kategorik değişkenler olduğu için ki-kare testi uygulandı. Karşılaştırmamız gereken devamlı değişkenler için ise vaka sayısının çok az olduğu ve normal dağılıma uymadığı durumlarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri <0.05 olarak kabul edildi.



Şekil 1. Döküntüsü tespit edilen hastanın gövde ön yüzünde birleşme eğilimi gösteren lezyonları (A), daha yakından dantela görünümündeki lezyonlar (B).

Tablo I. Bokavirus tespit edilen tekli ve çoklu üremesi olan hastaların demografik özellikleri.

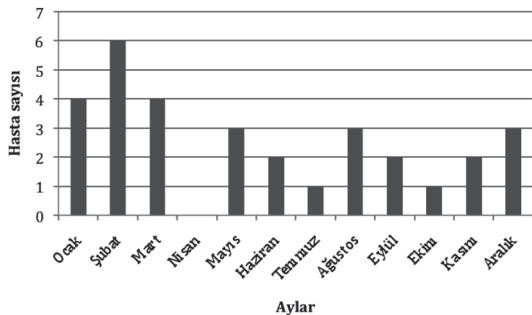
	Tüm hastalar (n= 31)	Bokavirus Tekli üreme (n= 19)	Bokavirus Çoklu Üreme (n= 12)	p
Yaş (ay) [ortanca (ÇADA)]	12 (7-29)	11 (8-20)	18 (5-43)	0.88
Cinsiyet (kız) (n, %)	15 (48.4)	10 (66.7)	5 (33.3)	0.55
Klinik bulgular				
Ateş (n, %)	19 (59.4)	11 (57.9)	8 (42.1)	0.62
Öksürük (n, %)	23 (74.2)	14 (60.9)	9 (39.1)	0.91
Döküntü (n, %)	1 (3.2)	1 (3.2)	0	----
Tanı				
Pnömoni (n, %)	13 (42)	9 (69.2)	4 (30.8)	
Bronkopnömoni (n, %)	9 (29)	5 (55.5)	4 (45.5)	
ÜSYE(n, %)	9 (29)	6 (66.6)	3 (33.4)	
Hastaneye yatış				
yok (n, %)	3 (9.7)	2 (66.6)	1 (33.4)	0.67
var (n, %)	15 (48.4)	8 (53.3)	7 (46.7)	
zaten yatmakta (n, %)	13 (41.9)	9 (69.2)	4 (30.8)	
Hastanede yatış süresi (gün) [ortanca (ÇADA)]	22 (8-46)	27 (9-43)	8 (6-65)	0.38
Laboratuvar bulguları [ortanca (ÇADA)]				
Beyaz küre (x 10 ³ /ml)	10800 (6975-14175)	11100 (7100-14100)	10500 (5100-15000)	0.96
CRP (mg/dL)	1.4 (0.9-5.3)	1.2 (0.4-1.4)	4.4 (1.75-11.25)	0.01
Sedimentasyon (mm/saat)	11 (5-21)	13 (5-24)	9 (5-15)	0.66

ÜSYE, üst solunum yolu enfeksiyonu; CRP, C-reaktif protein; ÇADA, çeyrekler arası dağılım aralığı

Bulgular

Çalışmaya solunum yolu viral sürüntüleri test edilen 1227 hastadan bokavirus tespit edilen 31 vaka alındı. Hastaların 15'i (%48.4) kız, 16'sı (%51.6) erkek ve ortanca yaşları 12 ay [çeyrekler arası dağılım aralığı (ÇADA), 7-29] idi. Tanı anında hastaların 19'unda (%59.4) ateş ve 23'ünde (%74.2) öksürük ve sadece 1 hastada (%3.2) ateşle birlikte döküntü şikayeti vardı (Şekil 1). Bokavirus tespit edilen hastaların 13'ü (%41.9) zaten başka nedenlerle hastanede yatmakta olan hastalar olup, 15 hasta (%48.4) pnömoni ve bronkopnömoni tanısıyla hastaneye yatırıldı. Hastaların 11'inin (%35.4) altta yatan herhangi bir hastalığı yokken sekizinin (%25.8) nöromusküler hastalığı, dördünün (%13) kronik akciğer hastalığı olup geriye kalan sekiz hastanın (%25.8) immün yetmezlik, malignite ve gastrointestinal hastalık gibi altta yatan hastalıkları vardı. Hastaların ortanca hastanede yatış süresi 22 gün (ÇADA, 8-46) idi (Tablo I).

Hastaların 19'unda (%61.3) virus Kasım-Mart aylarında tespit edildi (Şekil 2). Değerlendirilen 31 sürüntü örneğinin 12'sinde (%38.7) birden fazla virus ile koenfeksiyon tespit edildi; altısında (%19.4) rinovirus, ikisinde (%6.5) respiratuar sinsityal virus (RSV) ve ikisinde (%6.5) influenza A ve birer hastada koronavirus (%3.2) ve metapnömovirus (%3.2) saptandı (Şekil 3). Bokavirus tekli ve çoklu üremesi olan hastalar demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri, tespit anındaki tanıları ve hastaneye yatış tanılarına göre karşılaştırıldığında; CRP'nin çoklu üreme olan grupta istatistiksel olarak daha yüksek olduğu (1.2 ile 4.4, $p=0.01$) bulundu, ancak diğer özellikler açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Bokavirus tekli izole edilen hastalarla



Şekil 2. Aylara göre bokavirus tespit edilen hastaların dağılımı.

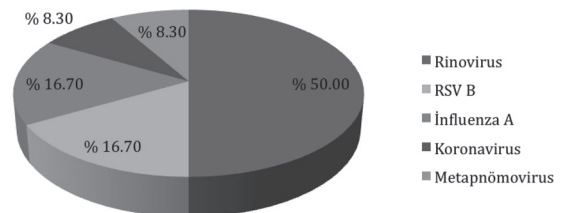
çoklu izole edilen hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olmasa da tekli üreme olan hastaların %69.2'sinde pnömoni ve %55.5'inde bronkopnömoni mevcut olup relatif olarak çoklu üreme olan gruptan fazlaydı (Tablo I).

Tartışma

Çalışmamızda bokavirus solunum yolu hastalığı olan çocuk hastaların %1.5'inde saptanmıştı. Literatürde solunum yolu viral hastalığı nedeniyle hastaneye yatırılan çocukların viral solunum yolu izolatlarında virus %1.5 ile %19 oranında tespit edilmiştir.¹⁵ Nedeni çok açık olmamakla beraber bizim serimizde oran literatüre göre düşüktür. Enfeksiyon büyük çocuklarda az görülmekte, ancak iki yaşından küçük çocuklarda sıklık artmaktadır.^{5,16-18} Literatürle uyumlu olarak bizim hastalarımızın da ortanca yaşı 12 ay olarak bulundu.

Bokavirus enfeksiyonları yıl boyunca görülmekle beraber¹⁹⁻²¹ rapor edilen çalışmalardan birinde enfeksiyonun ilkbaharda zirve yaptığı belirtilmiştir.⁴ Bizim çalışmamızda da Brieu ve arkadaşları¹ rapor ettiği gibi hastaların çoğu Kasım-Mart aylarında görülmüştür. Birçok çalışmada solunum yolu hastalığının erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir.^{4,6,16,20} Kore'de yapılan bir diğer çalışmada ise sekiz farklı solunum yolu viral enfeksiyonu çalışılmış ve bokavirus dışındaki diğer tüm virusların erkeklerde sık görüldüğü bildirilmiştir.²² Bizim çalışmamızda da erkek ve kız sayıları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Bokavirusun etken olduğu solunum yolu enfeksiyonlarının en önemli özelliklerinden biri diğer solunum yolu virusleriyle yüksek sıklıkta birlikte enfeksiyon yapmasıdır.^{10,15} Ayrıca birçok araştırıcı hastalık şiddeti ile viral yük arasında ilişki olduğunu ve yüksek viral yük varlığının solunum yolu hastalığında



Şekil 3. Hastalardan bokavirus ile birlikte izole edilen viral ajanlar.

bokavirusun nedensel rolü için belirleyici olabileceğini bildirmiştir.^{10,15,19} Virus en çok influenza, rinovirus, parainfluenza, RSV ve metapnömovirus gibi solunum yolu patojenleriyle birlikte koenfeksiyonlara neden olmakta ve bu oran %90 gibi yüksek değerleri bulabilmektedir.^{8,9} Bizim hastalarımızda koenfeksiyon oranı %38.7 olup çalışmamızda viral yük bakılamamıştır. Eşlik eden viral ajanlarda literatürle uyumlu olarak en sık rinovirus, RSV ve influenzadır.

Virusun bu şekilde yüksek oranda koenfeksiyonlara neden olması birçok çalışmada vürüsün nedensel rolünün sorgulanmasına neden olmuştur. Ancak virusun dünya genelinde tespitinin artması, klinik ve epidemiyolojik özelliklerinin virusun patojenik doğasını desteklemesi ve bazı çalışmalarda tekli bokavirus enfeksiyonu ile solunum yolu hastalıkları arasında kurulan ilişki virusun gerçek bir viral solunum yolu patojeni olduğunu destekler niteliktedir.^{1,2,11-13} Bir çalışmada koenfeksiyon olmaksızın bokavirus enfeksiyonu olan hastaların %86'sında üst solunum yolu enfeksiyonu olduğu tespit edilmiştir.²³ Arnold ve arkadaşları²⁴ tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise başlangıç bulgularının sıklıkla ateş, rinore ve öksürük olduğu ve öksürüğün daha çok paroksizmal özellikte olduğu bildirilmiştir. Longtin ve arkadaşları²⁵ bokavirus enfeksiyonu olan çocuk hastaların %42'sinde pnömoni ve %42'sinde ise bronşiolit görüldüğünü belirlemişlerdir. Kaliforniya'dan yapılan ve geniş bir çocuk grubunu içeren bir diğer çalışmada ise bokavirus enfeksiyonu olan çocuk hastaların %69'unda hastaneye yatırma ihtiyacı olduğu ve % 61'inde ise alt solunum yolu hastalığı olduğu bildirilmiştir. Bizim hastalarımızın da tanı anındaki en sık yakınmaları ateş ve öksürüktü. Çalışmamızda da bokavirus tespit edilip yatırılan ve başka nedenlerle hastanede yatarken bokavirus tespit edilen hastaların tamamına yakınında alt solunum yolu enfeksiyonu varlığı ve bu hastaların yarıdan fazlasında tekli bokavirus enfeksiyonu olması literatür bilgileriyle de birleştirildiğinde bu virusun patojenik doğasını destekler nitelikte görünmektedir.

ABD'de yapılan bir çalışmada bokavirus enfeksiyonu olan hastaların beyaz küre sayılarının 3000 ile 31000 x 10³/ml (ortanca 13300 x 10³/ml) arasında değiştiği bildirilmiştir.⁴

Almanya'dan yapılan bir çalışmada ise beyaz küre sayısının 6700 ile 16700 x 10³/ml (ortanca 11300 x 10³/ml) arasında değiştiği bildirilmiştir.²⁶ Bu verilere benzer olarak bizim çalışmamızda da ortanca beyaz küre sayısı 10800 x 10³/ml olup çeyrekler arası dağılımının 6975 ile 14175 x10³/ml arasında değiştiği görülmüştür. CRP değerinin 0.3 ile 114 mg/L arasında değiştiği ve ortanca düzeyin 12.5 mg/L olduğu bir çalışmada bildirilmiştir.²⁶ Ancak bizim çalışmamızda ortanca değer 1.4 mg/L olup daha düşük bulunmuştur. Çoklu ve tekli enfeksiyonlar karşılaştırıldığında ise CRP değerinin bokavirusla başka enfeksiyonların birlikte tespit edildiği durumlarda istatistiksel anlamlı daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu fark belki diğer viral enfeksiyonların bazı özellikleriyle açıklanabilir ancak bizim çalışmamızda bu grupta yorum yapmaya yetecek kadar çok hasta sayısı yoktu.

Çocuklarda yapılan çalışmalarda hastalarda %5 ile %9 oranında döküntü görüldüğü bildirilmiştir.^{4,27,28} Makülopapüler vasıfta ve daha çok göğüs ve gövde yerleşimli döküntülerin bazı yazılarda tıpkı bizim hastamızda olduğu gibi roseola infantuma benzediği bildirilmiştir.²⁸

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. İlk olarak örnek popülasyon oldukça küçük ve altta yatan hastalıklar açısından heterojendir. İkinci olarak ise çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için değerlendirmek istediğimiz tüm verilere ulaşamadık. Böylece çalışma verilerimizin tüm çocuklara genellenmesi zor olabilir. Bu nedenle biz sonuçlarımızın daha geniş ve homojen hasta sayısının olduğu prospektif çalışmalarla konfirme edilmesi gerekliliğine inanıyoruz. Ancak yine de bokavirus enfeksiyonu olan çocuk hastalarla ilgili özellikle de ülkemizden yapılan çalışmaların azlığı göz önünde bulundurulduğunda çalışma sonuçlarımızın çok önemli olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak, çalışmamız her ne kadar tüm popülasyonu yansıtmasa da üçüncü basamak bir referans merkezi olan hastanemizin verileri bokavirus enfeksiyonlarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleriyle ilgili fikir vericidir. Bokavirus enfeksiyonlarının iki yaş altında sık görüldüğü tespit edilmiştir. Bokavirusun bu yaş grubunda sık görülen RSV ve influenza enfeksiyonlarıyla koenfeksiyonlar yapması bir diğer çarpıcı konu olup moleküler analizlerle patogenetik doğalarının incelenmesi

önemli bir hedef olabilir. Ayrıca bokavirus enfeksiyonlarının hastaların yarısından fazlasında hastaneye yatış gerektirmesinin ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olmasının akılda bulundurulması, gereksiz antibiyotik kullanımlarının önüne geçmede yardımcı olabilir.

REFERENCES

- Brieu N, Gael G, Rodiere M, Segondy M, Foulongne V. Human bocavirus infection in children with respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 969-973.
- 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 USA* 2005; 102: 12891-12896.
- Endo R, Ishiguro N, Kikuta H, et al. Seroepidemiology of human bocavirus in Hokkaido prefecture, Japan. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 3218-3223.
- Arnold JC, Singh KK, Spector SA, Sawyer MH. Human bocavirus: prevalence and clinical spectrum at a children hospital. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 283-288.
- Foulongne V, Olejnik Y, Elaert S, Perez V, Rodiere M, Segondy M. Human bocavirus in French children. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1251-1253.
- Kaplan NM, Dove W, Abu-Zeid AF, Shamooh HE, Abd-Eldayem SA, Hart CA. Human bocavirus among children, Jordan. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1418-1420.
- Smuts H, Hardie D. Human bocavirus in hospitalized children, South Africa. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1457-1458.
- 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.
- Moreno B, Abrego L, Carrera JP, et al. Detection of human bocavirus type 1 infection in Panamanian children with respiratory illness. *J Med Virol* 2016; 88: 389-394.
- Schildgen O, Muller A, Allander T, et al. Human bocavirus: passenger or pathogen in acute respiratory tract infections? *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 291-304.
- Bonzel L, Tenenbaum T, Schrotten H, et al. Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 589-594.
- Arthur JL, Higgins GD, Davidson GP, Givney RC, Ratcliff RM. A novel bocavirus associated with acute gastroenteritis in Australian children. *PLoS Pathog* 2009; 5: e1000391.
- Proença-Modena JL, Gagliardi TB, de Paula FE, et al. Detection of human bocavirus mRNA in respiratory secretions correlates with high viral load and concurrent diarrhea. *PLoS One* 2011; 6: e21083.
- Kantola K, Hedman L, Allander T, et al. Serodiagnosis of human bocavirus infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 540-546.
- Allander T. Human bocavirus. *J Clin Virol* 2008; 41: 29-33.
- Ma X, Endo R, Ishiguro N, et al. Detection of human bocavirus in Japanese children with lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 1132-1134.
- Sloots TP, McErlean P, Speicher DJ, Arden K, Nissen MD, Mackay IM. Evidence of human coronavirus HKU1 and human bocavirus in Australian children. *J Clin Virol* 2005; 35: 99-102.
- Weissbrich B, Neske FF, Schubert J, Blath K, Blessing K, Kreth HW. Frequent detection of bocavirus DNA in German children with respiratory tract infections. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 109-115.
- Allander T, Jartti T, Gupta S, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 904-910.
- Bastien N, Chui N, Robinson JL, et al. Detection of human bocavirus in Canadian children in a 1-year study. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 610-613.
- Maggi F, Andreoli E, Pifferi M, et al. Human bocavirus in Italian patients with respiratory diseases. *J Clin Virol* 2007; 38: 321-325.
- Mackay IM. Human bocavirus: multisystem detection raises questions about infection. *J Infect Dis* 2007; 196: 968-970.
- Esposito S, Bosis S, Niesters HG, et al. Impact of human bocavirus on children and their families. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 1337-1342.
- Arnold JC, Singh KK, Spector SA, et al. Undiagnosed respiratory viruses in children. *Pediatrics* 2008; 121: 631-637.
- Longtin J, Bastien M, Gilca R, et al. Human bocavirus infections in hospitalized children and adults. *Emerg Infect Dis* 2008; 14: 217-221.
- Volz S, Schildgen O, Klinkenberg D, et al. Prospective study of human bocavirus (HBoV) infection in a pediatric university hospital in Germany 2005/2006. *J Clin Virol* 2007; 40: 229-235.
- Chung JY, Han TH, Kim CK, et al. Bocavirus infection in hospitalized children, South Korea. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1254-1256.
- Lau SK, Yip CC, Que TL, et al. Clinical and molecular epidemiology of human bocavirus in respiratory and fecal samples from children in Hong Kong. *J Infect Dis* 2007; 196: 986-993.