

## بررسی میزان کلنیزاسیون بوکاوایروس در کودکان مبتلا به آسم

مرتضی رضایی<sup>۱</sup> (M.D.)، مهسا خسروجردی<sup>۲</sup> (M.D.)، امیر عظیمیان<sup>۳</sup> (M.D.)، عباس زیاری<sup>۴</sup> (M.D.)، فاطمه مقدس<sup>۵</sup> (M.D.)

۱- گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۲- گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

۳- گروه پاتولوژی و علوم آزمایشگاهی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

۴- مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

۵- مرکز تحقیقات خونریزی‌های غیر طبیعی رحم، بیمارستان امیرالمومنین، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

تاریخ دریافت: تاریخ پذیرش:

تلفن: ۰۹۱۲۲۳۱۸۱۷۲ drmoghaddas@yahoo.com

### چکیده

هدف: در این مطالعه میزان کلونیزاسیون بوکاوایروس (ویروس تنفسی تازه شناخته شده) در کودکان مبتلا به آسم و غیر مبتلا به آسم به دلیل اهمیت بوکاوایروس در پیشگیری و تشدید آسم دوران کودکی بررسی شد. مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۱۴۲ نمونه سواب نازوفارنژیال از کودکان (۷۱ مورد مبتلا به آسم و ۷۱ مورد فاقد آسم) جمع‌آوری گردید. سپس اسید نوکلئیک ویروسی استخراج و فراوانی بوکاوایروس انسانی با استفاده از روش PCR بررسی شد. یافته‌ها: فراوانی بوکاوایروس در این مطالعه ۱۸/۳٪ (۲۶ نمونه مثبت) بود. از میان ۲۶ نمونه مثبت از نظر حضور ژنوم بوکاوایروس انسانی، ۸۰/۷۷٪ کودک مبتلا به آسم و ۱۹/۲۳٪ کودک غیر مبتلا به آسم بودند. ارتباط معنادار میان شدت آسم و کلنیزاسیون بوکاوایروس دیده شد. نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه مطرح‌کننده ارتباط قوی بوکاوایروس انسانی با آسم کودکی می‌باشد. اگرچه مطالعات اپیدمیولوژی تکمیلی از نظر بررسی هم‌زمان حضور سایر ویروس‌های تنفسی و نقش آن‌ها در آسم کودکی، مورد نیاز است.

واژه‌های کلیدی: شیوع، کلنیزاسیون، بوکاوایروس، آسم کودکی

### مقدمه

می‌تواند ریسک فاکتوری برای بروز آسم در سال‌های بعد باشد [۱].

پژوهش‌ها و مطالعات اپیدمیولوژیکی توانسته است اهمیت پاتوژن‌های ویروسی شامل: رینوویروس، آدنوویروس، ویروس‌های آنفلوانزا و پاراآنفلوانزا، ویروس سین سیشیال تنفسی و کوروناویروس را با آسم دوران کودکی مشخص نماید. در سال‌های اخیر شش ویروس جدید مرتبط با عفونت‌های تنفسی و احتمالاً آسم شناسایی شده‌اند که عبارتند از متاینوویروس انسانی، بوکاوایروس و چهار عضو جدید خانواده کورونا ویروس‌ها شامل SARS، کوروناویروس انسانی NL63، کوروناویروس انسانی HKU1 و کوروناویروس MERS [۲،۳].

بوکاوایروس انسانی (HBoV) یک پاروویروس نسبتاً جدید است که در سال ۲۰۰۵ توسط Allander کشف شد. ارتباط این ویروس با آسم، بیماری تنفسی فوقانی و تحتانی سیستم تنفسی و هم‌چنین بیماری گوارشی در برخی مطالعات

آسم کودکی شایع‌ترین بیماری مزمن دوران کودکی می‌باشد. با وجود مدیریت و درمان دارویی آسم، شیوع آسم کودکی در کل جهان در حال افزایش است. مطالعات زیادی در کشورهای مختلف یک افزایش در حدود ۵۰٪ در شیوع آسم را در دهه اخیر گزارش کرده‌اند، به طوری که هرچه کشورها به سمت صنعتی شدن پیش می‌روند، بر شیوع آسم در این کشورها افزوده می‌شود. اما علت آسم دوران کودکی مشخص نشده است. مطالعات انجام شده دلالت بر ترکیبی از تماس‌های محیطی و آسیب‌پذیری ناشی از عوامل بیولوژیک ارثی و ژنتیکی دارند. در یک میزبان مستعد، پاسخ‌های ایمنی به تماس‌های شایع راه هوایی مانند ویروس‌های تنفسی، آلرژن‌ها، دود سیگار و آلاینده‌ها می‌تواند تحریکی برای ایجاد التهاب پاتوژنیک و طول کشیده و بازسازی نابه‌جای بافت‌های آسیب‌دیده راه‌های هوایی باشد. عفونت‌های ویروسی راه‌های هوایی (پنومونی، برونشولیت) در سال‌های اول زندگی

بررسی میزان کلینیزاسیون بوکاوایروس با استفاده از روش‌های مبتنی بر PCR در کودکان مبتلا به آسم و مقایسه آن با سایر کودکان غیر مبتلا به آسم پرداخته شد.

### مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی تحلیلی، دارای تأییدیه کمیته اخلاق به شماره IR.SEMUMS.REC.1395110، انتخاب دو گروه کیس و کنترل به روش نمونه‌گیری غیر تصادفی ساده انجام شد. داده‌های این پژوهش از طریق معاینه و مصاحبه با هم‌راهان بیماران و همچنین بررسی‌های آزمایشگاهی نمونه‌ها به دست آمد. تشخیص آسم توسط فوق تخصص آلرژی پس از ویزیت بیماران و پر کردن پرسش‌نامه، در درمانگاه آسم و آلرژی، تأیید گردید و اگر علائم روزانه کم‌تر از دو روز در هفته یا علائم شبانه کم‌تر از دو شب در ماه می‌بود در گروه mild asthma و در صورتی که علائم روزانه بیشتر از دو روز در هفته و علائم شبانه بیشتر از دو شب در ماه بود در گروه moderate-sever asthma تقسیم‌بندی می‌شدند. در صورتی که بیمار آسمی بیماری تبار جدی (دمای بیش از ۳۹ درجه) می‌داشت از مطالعه حذف گردید. هیچ‌کدام از بیماران مورد ارزیابی با حمله آسم به درمانگاه مراجعه نکرده بودند و علائم حیاتی پایدار داشتند. از ۷۱ کودک بدون آسم و بدون بیماری تبار جدی مراجع‌کننده به سایر درمانگاه‌ها نیز به عنوان گروه شاهد نمونه گرفته شد.

معیارهای ورود، در گروه تست: کودکان ۲ تا ۱۲ ساله با آسم تأییدشده توسط فوق تخصص آسم و آلرژی، که علائم حیاتی پایدار داشتند و بیماری تبار جدی (دمای بیش از ۳۹ درجه) نداشتند.

معیارهای ورود، در گروه کنترل: کودکان ۲ تا ۱۲ ساله فاقد آسم و فاقد بیماری تبار جدی تأیید شده توسط متخصص اطفال.

معیارهای خروج: کودکانی که والدین آن‌ها حاضر به همکاری نباشند. کودکان مبتلا به سوء تغذیه شدید یا بیماری تبار جدی یا نقص ایمنی شدید.

پس از تأیید بیماران و گروه کنترل، از بیماران نمونه سوآپ نازوفارنکس گرفته شد. با توجه به این که تست مولکولی PCR بر روی نمونه‌ها انجام می‌شد برای نمونه‌گیری از سوآپ داکرون استفاده گردید. پس از جمع‌آوری نمونه‌ها به وسیله سوآپ نازوفارنکس از کودکان مبتلا به آسم و گروه کنترل نمونه‌ها در شرایط استاندارد به آزمایشگاه ارسال و تا زمان انجام آزمایشات در فریزر نگهداری شدند. استخراج DNA با استفاده از کیت QIAGEN (QIAamp DNA

به اثبات رسیده است [۴]. چندین مطالعه ارتباط بین بوکاوایروس انسانی و آسم را نشان داده‌اند [۴،۵]. همچنین برخی مطالعات بالینی تشدید آسم در ۲۷٪ از بیماران HBoV مثبت را نشان داده‌اند [۶].

در بسیاری از مطالعات، شیوع غیرمعمول عفونت هم‌زمان گزارش شده که در آن‌ها HBoV به صورت هم‌زمان با سایر ویروس‌ها حضور دارد و سبب می‌شود که تفسیر ارتباط HBoV با بیماری بسیار پیچیده‌تر شود [۷]. در مطالعاتی که تا به امروز انجام شده است عفونت هم‌زمان (co-infection) بوکاوایروس انسانی با سایر ویروس‌های تنفسی از ۸/۳٪ تا ۱۰۰٪ گزارش شده است [۸]. بر اساس برخی گزارشات در مقایسه با مطالعاتی که بر روی سایر ویروس‌ها انجام گرفته بوکاوایروس به میزان بیشتری همراه با سایر پاتوژن‌های تنفسی حضور داشته که منجر به ایجاد این فرضیه شده که آیا بوکاوایروس یک پاتوژن واقعی است یا یک ویروس بی‌خطر. [۶،۹].

مطالعات اندکی مطرح کرده‌اند که جداسازی بوکاوایروس انسانی از کودکان دارای علائم آسم شایع‌تر از کودکان بدون علامت (کودکان سالم) می‌باشد و بار ویروس در کودکان مبتلا به آسم نسبت به کودکان سالم بیشتر است [۱۰]. شواهدی نیز مبنی بر ایجاد بیماری تهدیدکننده حیات توسط بوکاوایروس انسانی وجود دارد [۱۱].

اما در بعضی مطالعات نیز هیچ ارتباطی بین HBoV و آسم گزارش نشده است. به عنوان مثال Maggi و همکاران نمونه‌های تنفسی بررسی شده از ۲۲ بیمار بزرگسال مبتلا به حملات آسمی را بررسی کردند و هیچ رابطه‌ای میان HBoV و آسم نیافتند [۱۲].

با این حال بیش‌تر مطالعاتی که تاکنون منتشر شده، شیوع بوکاوایروس انسانی (HBoV) را توصیف کرده و برای بررسی ارتباط ویروس با بیماری طراحی نشده بودند. از این رو تا به امروز شواهد مربوط به ارتباط بین HBoV و بیماری مجاری تنفسی هنوز ناقص است [۷-۱۲]. برای سال‌ها، تشخیص HBoV بیش‌تر بر روی آسپیره و سوآپ‌های نازوفارنکس صورت می‌گرفته و تنها با استفاده از روش‌های مبتنی بر PCR امکان‌پذیر بوده است، زیرا هیچ روش کشت ویروس یا مدل حیوانی در اختیار نبوده است [۴]. در سال‌های اخیر روش‌های سرولوژیکی برای تشخیص آنتی‌بادی اختصاصی در سرم و هم‌چنین روش کشت در حال گسترش می‌باشند [۸].

با توجه به اهمیت شناخت ویروس‌های دخیل در بروز آسم کودکی، در پیشگیری و درمان آسم در این مطالعه به

فراوانی بوکاوایروس انسانی: از میان ۱۴۲ نمونه تهیه شده از بیماران شرکت‌کننده در این مطالعه، تعداد ۲۶ نمونه (۱۸٪/۳) از نظر حضور ژنوم بوکاوایروس انسانی مثبت بودند. شیوع این ویروس در کودکان سالم و مبتلا به آسم به ترتیب (۲۳٪/۱۹) و (۷۷٪/۸۰) بود. این تفاوت از لحاظ آماری معنادار بود ( $P\text{-value} < 0.001$ ). بررسی ارتباط بین جنسیت و hBoV نشان می‌دهد ارتباط معناداری بین این دو کمیت وجود ندارد ( $P\text{-value} = 0.900$ ).

علائم بالینی: در مطالعه حاضر ۹۲٪/۳ از بیماران مثبت از نظر بوکاوایروس انسانی دارای علائم آسم بودند. درصد فراوانی هر یک از علائم بالینی در کودکانی که از نظر بوکاوایروس انسانی مثبت بودند در جدول ۱ خلاصه شده است.

در جدول ۲ نتیجه بررسی ارتباط بین سابقه علائم مختلف و میزان شیوع بوکاوایروس انسانی ارائه شده است که نتیجه تست نشان می‌دهد بین اکثر علائم و حضور بوکاوایروس انسانی ارتباط معنادار وجود دارد.

Blood Mini Kit) برای اطمینان از صحت استخراج ماده ژنومیک و همچنین صحت شرایط انجام واکنش PCR تست بر روی کنترل داخلی نیز برای تمامی نمونه‌ها انجام گردید. بدین منظور از ژن  $\beta 2M$  انسانی استفاده گردید. برای سنتز cDNA از کیت کیازن Sensicript Reverse Transcription استفاده گردید. بررسی آماری یافته‌های پژوهش به وسیله نرم‌افزار Prism 7.1 Graph Pad و با آزمون‌های تعیین همبستگی انجام گردید.

## نتایج

این مطالعه در مجموع بر روی ۱۴۲ کودک که در درمانگاه بیمارستان توسط فوق تخصص آسم و آلرژی اطفال در پاییز و زمستان ۹۵ ویزیت شده‌اند انجام گردیده است. از ۷۱ کودک که آسم تأیید شده داشتند و همچنین از ۷۱ کودک مراجعه‌کننده بدون آسم و بیماری تب‌دار جدی نیز به عنوان گروه شاهد با اجازه والدین نمونه سوپ نازوفارنکس گرفته شد. سن کودکان مورد مطالعه ۲ سال تا ۱۲ سال بود. از میان شرکت‌کنندگان در مطالعه ۴۷ کودک دختر (۳۳٪) و ۹۵ کودک پسر (۶۶٪) بودند.

جدول ۱. درصد فراوانی شکایات و علائم بالینی مد نظر در کودکان مثبت از نظر بوکاوایروس انسانی

شکایات و علائم بالینی	حساسیت به آلرژن های غذایی	ویز بدون سرماخوردگی	علائم آسم	حساسیت به آلرژنهای تنفسی	آسم والدین	آزمای اتوپیک	رینیت آلریک	ویز
درصد وجود علائم	۳۰/۷۷	۷۳/۰۷	۹۲/۳	۵۳/۸۴	۴۲/۳	۲۳/۰۸	۶۱/۵	۶۱/۵

جدول ۲. ارتباط بین علائم و شکایات بالینی و شیوع بوکا ویروس

علامت یا شکایت بالینی	Pearson r	فاصله اطمینان	R squared	P value
ویز	۰/۲۱۵۴	۰/۰۴۶۲۴ تا ۰/۰۳۷۲۶	۰/۰۴۶۴	۰/۰۱۳۱
رینیت آلریک	۰/۲۱۶۱	۰/۰۴۶۹۴ تا ۰/۳۷۳۲	۰/۰۴۶۶۹	۰/۰۱۲۸
آزمای اتوپیک	۰/۰۶۲۸۶	۰/۱۰۹۲ تا ۰/۲۳۱۲	۰/۰۰۳۹۵۱	۰/۴۷۴۰
آسم والدین	۰/۱۸۷۴	۰/۰۱۷۱۱ تا ۰/۳۴۷۲	۰/۰۳۵۱۳	۰/۰۳۱۴
حساسیت به آلرژن های تنفسی	۰/۱۴۶۵	۰/۰۲۵۰۱ تا ۰/۳۰۹۶	۰/۰۲۱۴۶	۰/۰۹۳۷
ویز بدون سرماخوردگی	۰/۲۷۲۸	۰/۱۱۷۵ تا ۰/۴۳۲۷	۰/۰۷۹۹۲	۰/۰۰۱۰
حساسیت به آلرژنهای غذایی	۰/۲۶۴۵	۰/۰۹۸۰۸ تا ۰/۴۱۶۶	۰/۰۶۹۹۷	۰/۰۰۲۶

توزیع سنی: نمونه‌های مثبت از نظر بوکاوایروس انسانی مربوط به سن ۱ تا ۱۲ سال بودند. بیش‌ترین تعداد مثبت در سن ۸ سالگی بود. توزیع سنی نمونه‌های مثبت از نظر بوکاوایروس انسانی در شکل ۳ خلاصه شده است.

شدت آسم: شدت آسم در کودکان مثبت از نظر حضور بوکاوایروس انسانی مبتلا به آسم در شکل ۱ نمایش داده شده است. همچنین در این مطالعه ارتباط معناداری بین شدت آسم و میزان بوکاوایروس انسانی دیده شد ( $P\text{-value} < 0.001$ ). توزیع فصلی: بر اساس مطالعه ما، بیش‌ترین شیوع بوکاوایروس انسانی در ماه آذر بود. توزیع فصلی نمونه‌های مثبت از نظر بوکاوایروس انسانی در شکل ۲ خلاصه شده است.

و همکاران انجام گرفته است که شیوع ویروس را ۸٪ گزارش نموده است [۱۴]. بنابراین شیوع بوکاو ویروس انسانی در این مطالعه نسبت به دو مطالعه قبلی انجام شده در ایران بیش تر است. این مطالعه اولین گزارش از بررسی فراوانی بوکاو ویروس انسانی در کودکان مبتلا و غیر مبتلا به آسم در سمنان می باشد و می تواند بر اهمیت کلینیکی این ویروس در این منطقه جغرافیایی دلالت داشته باشد.

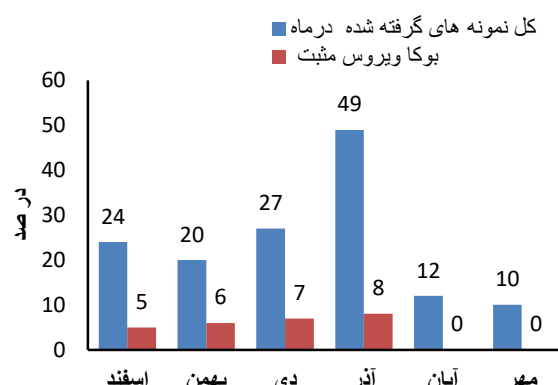
در مطالعه ما شایع ترین علائم در کودکانی که از نظر وجود HBoV مثبت بودند شامل سابقه رینیت آلرژیک (۶۱٪/۵)، ویزینگ (۷۳٪/۰۷) و علائم آسم (۹۲٪) بود. در بسیاری از مطالعات، برونشبولیت، پنومونی، برونشیت و آسم جزو علائم مرتبط با عفونت بوکاو ویروس انسانی دانسته شده است [۵]. Dina [۱۵] در مطالعه خود علائم را در کودکان مثبت از نظر بوکاو ویروس انسانی به این ترتیب گزارش کرده است: رینیت آلرژیک (۵۰٪)، سرفه (۴۵٪)، تنگی نفس (۲۸٪)، ویزینگ ۲۸٪، تب (۲۳٪) و اسهال (۲۲٪). Jartti و همکاران در مطالعه ای در سال ۲۰۱۲ علائم مرتبط با HBoV را به صورت سرفه، ویزینگ، پنومونی، التهاب حاد گوش میانی، فارتزیت و تب گزارش کرده اند [۱۷].

اگرچه عفونت بوکاو ویروس در تمام ماه های سال اتفاق می افتد [۱۹] شیوع فصلی در مورد عفونت بوکاو ویروس انسانی در کشورها و مناطق مختلف با توجه به شرایط آب و هوایی و سایر فاکتورها متفاوت است، اما بیش ترین شیوع ویروس در زمستان دیده شده است [۱۴]. بر اساس مطالعه حاضر، بیش ترین شیوع بوکاو ویروس انسانی در ماه آذر می باشد. Kesebir در مطالعه ای در ۲۰۰۶ [۱۸] و Kumar در ۲۰۱۱ [۱۹]، ماه های زمستان و بهار را دارای بیش ترین فراوانی برای ویروس بیان کرده اند. مطالعات دیگری نیز نتایج مشابه را گزارش نموده اند [۹].

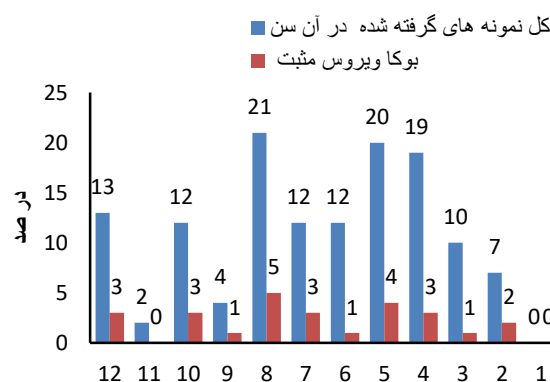
اگرچه عفونت با بوکاو ویروس در تمام سنین اتفاق می افتد، آنتی بادی های مادری تا حدی مانع ایجاد بیماری در سنین قبل از ۶ ماه می گردند. آزمایشات سرم شناسی نشان داده اند که رسیدن میزان آنتی بادی به حد بالغین در کودکان بزرگ تر مانع از ایجاد عفونت در آنها می گردد [۹]. در مطالعه حاضر بیش ترین شیوع بوکاو ویروس در سن ۸ سالگی مشاهده گردید. افراد سالم دارای تعداد بسیار کمی کپی HBoV DNA در نمونه های تنفسی خود هستند، در حالی که بار DNA زیاد در بین افراد مبتلا به پنومونی مشاهده شده، که پیشنهاد می کند بخش عمده ای از موارد تشخیص HBoV توسط PCR ممکن است تنها نشان دهنده دفع ویروس باشد که اهمیت بالینی آن هنوز مشخص نیست. از این رو، آزمون های تشخیصی



شکل ۱. شدت آسم در کودکان مثبت از نظر حضور بوکاو ویروس انسانی



شکل ۲. توزیع فصلی فراوانی ساده نمونه های مثبت از نظر بوکاو ویروس انسانی در پاییز و زمستان ۹۵



شکل ۳. توزیع فراوانی ساده سنی نمونه های مثبت از نظر حضور بوکاو ویروس انسانی

## بحث و نتیجه گیری

شیوع ویروس در سراسر دنیا ویروس از ۰/۵٪ تا ۶۶٪ گزارش شده است [۱۵]. تفاوت در مقادیر گزارش شده می تواند به علت تفاوت در تکنیک های نمونه گیری، جمعیت مورد مطالعه و حساسیت تست ها باشد. در مطالعه حاضر، شیوع بوکاو ویروس انسانی ۱۸/۸٪ بود. طبسی و همکاران در سال ۲۰۱۲ شیوع ویروس را در کودکان زیر ۲ سال ۱۰/۷٪ گزارش کرده اند [۱۳]. مطالعه دیگری در ۲۰۰۷ توسط نقی پور

بررسی همزمان حضور سایر ویروس‌های تنفسی و نقش آن‌ها در آسم کودکی، مورد نیاز است.

### تشکر و قدردانی

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سمنان به خاطر حمایت مادی و معنوی در اجرای این مطالعه تشکر می‌شود. این مقاله از پایان‌نامه خانم دکتر مهسا خسروجردی تهیه شده است.

### مشارکت و نقش نویسندگان

مرتضی رضایی و مهسا خسروجردی: ایده و طراحی مطالعه، مهسا خسروجردی و امیر عظیمیان: جمع‌آوری داده‌ها، امیر عظیمیان: تعیین متد مطالعه و حجم نمونه، عباس زیاری: تفسیر داده‌ها و نگارش نسخه اول و نهایی مقاله، همه نویسندگان نتایج را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تایید نمودند.

### منابع

- [1] Oshnoyi S, Khalkhali H, Salarilak S, RahimiRad MH, Karmiyar M. The association between fruit, vegetable consumptions and childhood asthma at 2-8 years: a case-control study. *Koomesh* 2014; 15. (Persian).
- [2] Esposito S, Daleno C, Prunotto G, Scala A, Tagliabue C, Borzani I, et al. Impact of viral infections in children with community-acquired pneumonia: Results of a study of 17 respiratory viruses. *Influenza Respir Viruses* 2013; 7: 18-26. <https://doi.org/10.1111/j.1750-2659.2012.00340.x> PMID:22329841 PMCID:PMC5780730
- [3] Hoogen BGVd, Jong JCD, Groen J, Kuiken T, Groot Rd, Fouchier RA, Osterhaus AD. A newly discovered human pneumovirus isolated from young children with respiratory tract disease. *Nat Med* 2001; 7: 719-724. <https://doi.org/10.1038/89098> PMID:11385510 PMCID:PMC7095854
- [4] Allander TM, Tammi M, 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. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504666102> PMID:16118271 PMCID:PMC1200281
- [5] Allander T, Jartti T, Gupta S, Niesters HG, Lehtinen P, Osterback R, et al. Human bocavirus and acute wheezing in children. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 904-910. <https://doi.org/10.1086/512196> PMID:17342639 PMCID:PMC7107819
- [6] Schildgen O, Müller A, Allander T, Mackay IM, Vořiz S, Kupfer B, Simon A. Human bocavirus: passenger or pathogen in acute respiratory tract infections? *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 291-304. <https://doi.org/10.1128/CMR.00030-07> PMID:18400798 PMCID:PMC2292574
- [7] Weinstein M. Atypical presentation of parvovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 2. <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000154592.43324.81> PMID:15750474
- [8] Guido M, Rosaria M, Verri T, Romano A, Serio F, Giorgi M. Human bocavirus: Current knowledge and future challenges. *World J Gastroenterology* 2016; 39. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i39.8684> PMID:27818586 PMCID:PMC5075545
- [9] Berry M, Gamielidien J, Fielding B. Identification of new respiratory viruses in the new millennium. *Viruses* 2015; 7: 996-1019.

استانداردی که بتوانند به شکلی دقیق‌تر عفونت‌های اولیه را شناسایی نمایند، که احتمالاً نشانه‌های حقیقی‌تر ابتلا می‌باشند، یکی از اولویت‌های اصلی برای پژوهش‌های پیش‌تر بر روی HBoV می‌باشد. نتایج اولیه مطالعات سرولوژیک اخیراً منتشر شده‌اند و انتظار می‌رود که این روش یک روش تشخیصی مفید برای عفونت HBoV باشد [۲۰، ۲۱].

اگرچه تا به امروز هیچ مطالعه‌ای بر روی رویکردهای درمانی مختلف برای افراد آلوده به HBoV انجام نشده و هیچ پیشنهادی برای مواد دارویی جدید در اختیار نیست در نظر گرفتن این ویروس به عنوان عامل دخیل در ایجاد یا تشدید آسم نقش به‌سزایی در تشخیص سریع و توسعه روش‌های پیشگیری و درمانی عفونت‌های تنفسی خواهد داشت. یک روش تشخیصی سریع برای HBoV می‌تواند کاربرد نامناسب و بی‌اثر آنتی‌بیوتیک برای این بیماران را کاهش دهد. اگر مشخص شود که HBoV نقشی قابل توجه در بیماری کودکان دارد، همان‌گونه که برای RSV، HMPV و ویروس‌های پارائفلوآنزا شاهد بوده‌ایم احتمالاً مطالعاتی برای یافتن واکسن آن صورت خواهد گرفت. به نظر می‌رسد رویکرد توجه به نقش آگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC) که miRNAهایی را ترشح می‌کنند که به عنوان یک کمپلکس خاموش‌کننده عمل می‌کند و بیان گیرنده‌های سلولی را از طریق تغییرات اپی‌ژنتیکی تغییر می‌دهد، قابل توجه باشد. این امر می‌تواند به مسدود کردن ورود بسیاری از ویروس‌های RNAدار مانند: کروناویروس به سلول‌های ریه و در نتیجه جلوگیری از واکنش التهابی و آسیب راه‌های هوایی و پیشگیری از بروز یا تشدید علائم آسم کمک کند [۲۲]. مسلماناً اقدامات موثر برای درمان و پیشگیری از هر ویروس جدید، نیازمند شناخت صحیح الگوی اپیدمیولوژی و ارزیابی انتشار آن در جامعه و در نتیجه مطالعات تکمیلی اپیدمیولوژی می‌باشد [۲۳].

در مطالعه ما شیوع بوکاوایروس انسانی در کودکان فاقد آسم و مبتلا به آسم به ترتیب (۱۹/۲۳٪) و (۸۰/۷۷٪) بود. با توجه به این تفاوت آماری معنی‌دار و نیز ارتباط آماری قوی میان شیوع بوکاوایروس و شدت آسم کودکی می‌توان ارتباطی قوی بین حضور این ویروس و آسم کودکی در نظر گرفت. اگرچه در این مطالعه، ما حضور سایر ویروس‌های تنفسی را در نمونه‌های بیماران رد نکرده‌ایم و نمی‌توانیم این ویروس را تنها عامل مرتبط با آسم در بیماران بدانیم. بنابراین، اگرچه نتایج این مطالعه مطرح‌کننده ارتباط قوی بوکاوایروس انسانی با آسم کودکی می‌باشد. مطالعات اپیدمیولوژی تکمیلی از نظر

expiratory wheezing in children. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1095-1101.

<https://doi.org/10.3201/eid1006.030629>

PMid:15207063 PMCID:PMC3323183

[18] Kesebir D, Vazquez M, Weibel C, Shapiro E, Ferguson D, Landry M. Human bocavirus infection in young children in the United States: molecular epidemiological profile and clinical characteristics of a newly emerging respiratory virus. *J Infect Dis* 2006; 194: 1276-1282.

<https://doi.org/10.1086/508213>

PMid:17041854 PMCID:PMC7204143

[19] Kumar A, Filippone C, Lahtinen A, Hedman L, Söderlund-Venermo M, Hedman K. Comparison of Thcell immunity against human bocavirus and parvovirus B19: proliferation and cytokine responses are similar in magnitude but more closely interrelated with human bocavirus. *Scand J Immunol* 2011; 73: 135-140.

<https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2010.02483.x>

PMid:21198754

[20] Kantola K, Hedman L, Allander T, Jartti T, Lehtinen P, Ruuskanen O, et al. Serodiagnosis of human bocavirus infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 540-546.

<https://doi.org/10.1086/526532>

PMid:18199037 PMCID:PMC7107971

[21] Endo R, Ishiguro N, Kikuta H, Teramoto S, Shirkoohi R, Ma X, et al. Seroepidemiology of human bocavirus in Hokkaido prefecture, Japan. *J Clin Microbiol* 2007; 45: 3218-3223.

<https://doi.org/10.1128/JCM.02140-06>

PMid:17699639 PMCID:PMC2045318

[22] Basiri P, Soheilifar MH, Nobari S, Nikfarjam AH, Keshmiri Neghab H, Afshar S, et al. Significance of exosomes in COVID-19 pathogenesis and therapy. *Koomesh* 2021; 23: 673-682.

[23] Mirmohammadkhani M, Paknazar F, Rashidy-Pour A. Evaluation of the epidemiological pattern of COVID-19 applying basic reproduction number: an educational review article. *Koomesh* 2020; 22. (Persian).

<https://doi.org/10.29252/koomesh.22.3.373>

<https://doi.org/10.3390/v7030996>

PMid:25757061 PMCID:PMC4379558

[10] Pavia A. Viral infections of the lower respiratory tract: old viruses, new viruses, and the role of diagnosis. *Clin Infect Dis* 2011; 52: S284-S289.

<https://doi.org/10.1093/cid/cir043>

PMid:21460286 PMCID:PMC3106235

[11] Maggi F, Andreoli E, Pifferi M, Meschi S, Rocchi J, Bendinelli M. Human bocavirus in Italian patients with respiratory diseases. *J Clin Virol* 2007; 38: 321-325.

<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2007.01.008>

PMid:17336143

[12] Fattet S, Cassinotti P, Popovic MB. Persistent human parvovirus B19 infection in children under maintenance chemotherapy for acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 497-503.

<https://doi.org/10.1097/01.mph.0000134463.09543.99>

PMid:15284587

[13] Tabasi M, Mokhtari-Azad T, Eshraghian M, Shadab A, Shatizadeh S, Shafiei-Jandaghi N. Human bocavirus infections among children less than two years old in Iran during fall and winter 2012-2013. *Iran J Microbiol* 2016; 8: 80-84. (Persian).

[14] Naghipour M, Cuevas L, Bakhshinejad T, Dove W, Hart C. Human bocavirus in Iranian children with acute respiratory infections. *J Med Virol* 2007; 79: 539-543.

<https://doi.org/10.1002/jmv.20815>

PMid:17385723 PMCID:PMC7166854

[15] Manning A, Willey SJ, Bell JE, Simmonds P. Comparison of tissue distribution, persistence, and molecular epidemiology of parvovirus B19 and novel human parvoviruses PARV4 and human bocavirus. *J Infect Dis* 2007; 195: 1345-1352.

<https://doi.org/10.1086/513280>

PMid:17397006 PMCID:PMC7109978

[16] Dina J, Vabret A, Gouarin S, Petitjean J, Lecoq J, Brouard J. Detection of human bocavirus in hospitalised children. *J Clin Virol* 2007; 43: 117-123.

[17] Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Osterback R, Hoogen Bvd, Osterhaus A. Respiratory picornaviruses and respiratory syncytial virus as causative agents of acute

## Evaluation of bocavirus colonization in children with asthma

Morteza Rezaei (M.D)<sup>1</sup>, Mahsa Khosrojerdi (M.D)<sup>2</sup>, Amir Azimian (M.D)<sup>3</sup>, Abbas Ziari (M.D)<sup>4</sup>, Fatemeh Moqaddas (M.D)<sup>\*5</sup>

1- Dept. of Pediatrics, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2 – Dept. of Pediatrics, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnourd, Iran

3- Dept. of Pathology and Laboratory Sciences, School of Medicine, North Khorasan University of Medical Sciences, Bojnourd, Iran

4- Social Determinants of Health Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

5- Abnormal Uterine Bleeding Research Center, Amir Al-Momenin Hospital, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

\* Corresponding author. +98 9122318173 drmoghaddas@yahoo.com

Received: ; Accepted:

**Introduction:** the rate of colonization of bocavirus (a newly recognized respiratory virus) was assessed in children with asthma and non-asthmatic condition due to the importance of bocavirus in preventing and exacerbating of childhood asthma.

**Materials and Methods:** In this study, 142 samples of nasopharyngeal swabs were assessed (71 with asthma and 71 without asthma). Viral nucleic acid was extracted and the quantity of human bocavirus was evaluated by the PCR method.

**Results:** The prevalence of bocavirus was 18.3% (26 positive samples) and 80.77% of positive samples in which the bocavirus genome was found, belonged to the asthmatic group and 19.23% belonged to the non-asthmatic group. there was a significant association between the severity of asthma and bocavirus colonization.

**Conclusion:** The results of this study showed that there is an important association between the human buccal virus and childhood asthma. However, more epidemiological studies are needed to simultaneously assess the presence of other respiratory viruses and their role in childhood asthma.

**Keywords:** Prevalence, Colonization, Bocavirus, Childhood asthma