

# Hantavirus İnfeksiyonları

**Başak Dokuzođuz**

ANKARA NUMUNE EĐ. VE ARAŐ. HASTANESİ

1.Enf. Hast. Ve Kl. Mikrobiyoloji Kliniđi

# Hemorajik Ateş Virüsleri

## → Filoviridae

- Marburg Hemorajik Ateşi
- Ebola Hemorajik Ateşi

## → Arenaviridae

- Lassa ateşi
- Arjantin Hemorajik Ateşi
- Bolivya Hemorajik Ateşi
- Venezuela Hemorajik Ateşi
- Brezilya Hemorajik Ateşi

## → Flaviviridae

- Sarı humma
- Dang Hemorajik Ateşi
- Kyasanur Ormanı hastalığı

## → Bunyaviridae

- Kırım kongo hemorajik ateşi
- Rift vadisi ateşi
- Hantavirus hemorajik ateşi

# Bunyaviridae

Cins	Üyeleri
Tospovirus	İnsanlarda patojen değil
Bunyavirus	Bunyamwero virus Kaliforniya ensefaliti virüsü La Crosse virusu
Phlebovirus	Rift Vadisi Ateşi virüsü
Nairovirus	Kırım-Kongo HA virüsü
Hantavirus	Hantaan, Pumala, Dobrava, Saaremaa,..... virusleri

200 bin kişi / Yıl

# Hantavirus

Kemiricilerde

Viremi → kronik infeksiyon → idrar  
salya

- İnsanlara aerosollerin solunmasıyla bulaşmaktadır
- Fakat kemiricilerin ısırmasıyla da bulaşması olasıdır
- HARS kırsal bölgelerde kentlere göre daha sık görülmektedir
- Asya için en sık görüldüğü mevsim ilkbahar ve yazdır.

# Hantavirus Kanamalı Ateşi

## Renal Sendrom

- Semptomları ilk olarak 1000 yıl kadar önce Çin'de tanımlanmıştır
- Rusya'da 1930'larda tanımlanmıştır
  - Doğu Rusya'da "hemorajik nefroso-nefrit"
  - Avrupa Rusya'sında "Tula ateşi"
- Kore savaşından sonra dünyaya yayılmıştır
  - "Kore kanamalı ateşi"
- Virüs izolasyonu: 1978
  - **Hantaanvirus** *Apodemus agrarius*

# Hantavirus

- Hantavirus Kanamalı Ateşi Renal Sendrom
- Hantavirus Kanamalı Ateşi Pulmoner Sendrom

# Hantavirus Kanamalı Ateşi Pulmoner Sendrom

- Sin Nombre virüs ABD, Kanada
- Monongahela
- New York
- Bayou

- Andes, Oran, Bermejo: Arjantin
- Juguitiba : Brezilya
- Choclo : Panama
- Bilinmeyen (2) : Afrika

# Hantavirus Kanamalı Ateşi Renal Sendrom-HARS

- **Hantaan virüs** : Kore, Çin ve Doğu Rusya
- **Dobrava virüs** : Balkanlarda ve eski Sovyetler
- **Puumala virüs** : İskandinavya ve Avrupa
- **Saaremaa virüs**: Estonya, kuzeydoğu Avrupa
- **Seul virüs** : Dünyanın bir çok bölgesinde



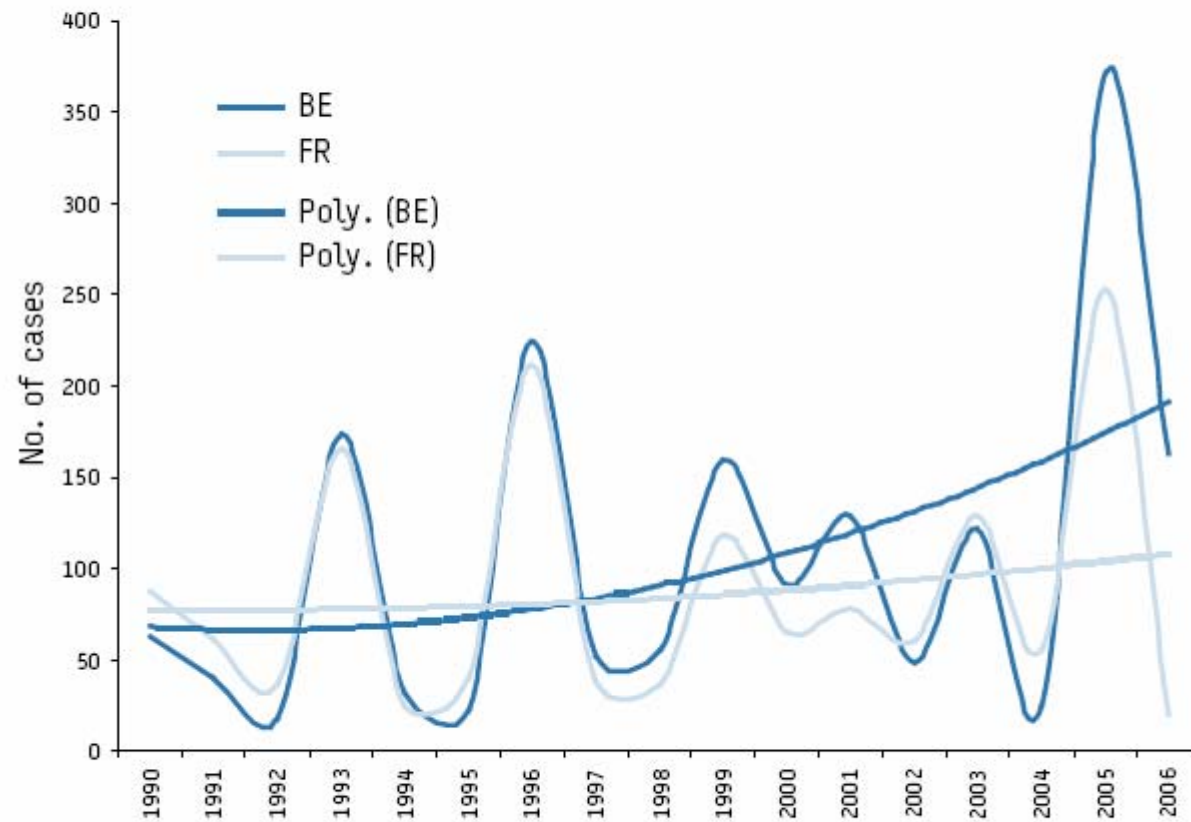


# Hantavirus Kanamalı Ateşi Renal Sendrom

- Hantavirus aktivitesinde artış yıllara göre değişmekte ama bir senkronizasyon göstermemektedir
- Kışın ılık geçtiği dönemlerde hastalık daha fazla görülmektedir

**FIGURE 1**

**Trends of hantavirus infections in Belgium and France, 1990-2006, ENIVD study 2007**



Dark blue: yearly number of cases in Belgium  
Light blue: yearly number of cases in France

TABLE 1

Hantavirus cases by country in the European Union, Bosnia-Herzegovina, Norway, Russia and Switzerland, ENIVD study 2007

Country*	Year when diagnostic was started	Number of cases reported per year by the reference laboratory	Percentage of total cases reported in the European Union	Notifiable disease**	Hantavirus Serotype
Austria	Not available	198	0.60	No	PUUV
Belgium	1981	1856	5.66	Yes	PUUV
Cyprus	2005	0	0.00	No	
Czech Republic	1998	23	0.07	Yes	PUUV
Denmark	1999	0	0.00	Yes	PUUV
Finland	1979	24,672	72.22	Yes	PUUV
France	1987	1,536	4.68	No	PUUV
* Germany	2001	1,320	4.03	Yes	PUUV/DOBV/SAAV
* Greece	1997	37	0.11	Yes	DOBV
* Hungary	1992	302	0.92	Yes	PUUV/DOBV/SAAV
Italy	1991	0	0.00	Yes	None
Lithuania	2000	9	0.03	Yes	PUUV/SAAV
Luxembourg	2000	16	0.05	Yes	PUUV
Netherlands	1994	43	0.13	Yes	PUUV
Portugal	1990	31	0.09	No	?
* Romania	2005	2	0.01	No	PUUV/DOBV
* Slovenia	1985	221	0.67	Yes	PUUV/DOBV
Spain	2001	0	0.00	No	None
Sweden	1994	3,516	10.73	Yes	PUUV
* Bosnia-Herzegovina	1990	555	***	Yes	PUUV/DOBV
Norway	1990	1,084	***	Yes	PUUV
* Russia	1980	89,162 (1996-2006)	***	Yes	PUUV/DOBV/TULV/ HTNV/AMRV/SAAV
Switzerland	2000	1	***	Yes	TULV

\* no information obtained for Bulgaria, Estonia, Ireland, Latvia, Malta, Poland, Slovakia, United Kingdom

\*\* hantavirus infection is a -by law- notifiable disease, within 48 hrs after confirmation in the laboratory

\*\*\* non-EU Member State.

TABLE 2

Hantavirus cases in 19 EU Member States and Bosnia-Herzegovina, Norway, Russia and Switzerland, ENIVD study 2007

	AT	BE	CY	CZ	DK	FI	FR	DE	EL	HU	IT	LT	LU	NL	PT	RO	SI	ES	SE	BIH	NO	RU	SW	
1979		0				31																		
1980		0				9																		
1981		39				19																		
1982		4				64																		
1983		3				80																		
1984		3				108																		
1985		3				124											4							
1986		4				132											2							
1987		14				117	13										13							
1988		0				302	25										6							
1989		1				686	20										11							
1990		62				839	87								0		12			18	46			
1991		40				966	61								0		3					74		
1992		18				1,081	36			12					0		19					37		
1993	2	174				942	165			19					1		11					33		
1994	2	32				1,071	25			20				0	1		7		116			66		
1995	5	22				1,012	40			18				2	1		14		246	354		80		
1996	16	224				907	211			2				7	6		5		177			32		
1997	7	52				758	38		4	4				6	3		2		145			81		
1998	10	55		1		1,306	37		5	17				0	2		2		562			230		
1999	10	159		0		2,300	118		3	60				6	3		5		432			91	10,223	
2000	12	91		0		774	65		1	78			1	3	2		16		145			37	7,403	1
2001	13	129		0		1,057	78	185	3	19			2	5	2		6		360			61	8,356	0
2002	14	48		9		2,603	60	228	8	29			0	2	2		33		262	136		38	4,605	0
2003	7	122		4		1,566	129	144	2	11			1	3	2		6		179			39	6,161	0
2004	72	25		4		1,429	55	242	4	7		9	1	3	1		15		459			48	10,244	0
2005	16	372		3		2,526	253	448	5	6			8	3	1	1	24		330	21		65	7,348	0
2006	12	163		2		1,863	20	73	4				3	3	4	1	5		103	26		26	7,210	0
Total	198	1859	0	23	0	24,672	1,536	1,320	39	302	0	9	16	43	31	2	221	0	3,516	555	1,084	61,550	1	

AT: Austria, BE: Belgium, CY: Cyprus, CZ: Czech Republic, DK: Denmark, F: Finland, FR: France, DE: Germany, EL: Greece, HU: Hungary, IT: Italy, LT: Lithuania, LU: Luxembourg, NL: Netherlands, PT: Portugal, RO: Romania, SI: Slovenia, ES: Spain, SE: Sweden, BIH: Bosnia and Herzegovina, NO: Norway, RU: Russia, SW: Switzerland.



# EVALUATION OF ANTI-HANTAVIRUS ANTIBODIES IN PATIENTS WITH CRIMEAN CONGO HEMORRHAGIC FEVER

S.AKSARAY\*, O.ERGONUL\*\*, A.KOCABAS\*\*, I.BARAN\*, B.DOKUZOGUZ\*\*, E.GUVENER\*

Ankara Numune Training and Research Hospital

\* Dpt.of Microbiology and Clinical Microbiology

\*\* Dpt. of Infectious Diseases

Infection with hantaviruses, belonging to the family Bunyaviridae, may result in several illnesses with different clinical evolution and prognosis, from asymptomatic infection, through mild illness such as epidemic nephropathy, to life-threatening conditions such as hantavirus pulmonary syndrome. At least three of the different hantaviruses are associated with human disease: Hantaan, Seoul, and Puumala viruses. Their distribution is world-wide, with particular endemic areas being south-eastern Asia, northern and eastern parts of Europe and, more recently, south-western USA, through Sweden, Finland, the Soviet Union, China, Korea to Japan in the east. The severity of the disease depends on the particular virus serotype. A severe form with haemorrhagic manifestations and significant lethality (Korean haemorrhagic fever--caused by Hantaan and Seoul virus) occurs in Asia, while a milder form (nephropathia epidemica caused by Puumala virus) with less haemorrhagic manifestations and no or low lethality is found in Europe. All hantaviruses are spread by rodents where the major route of transmission to man is via aerosol from rodent urine, saliva and faeces. Although HFRS occurs with the same clinical picture in children as in adults both incidence rates and antibody prevalence rates are very low in children under 10 years.

## Aim

Recently, Crimean Congo hemorrhagic fever which is caused by a member of Bunyaviridae family, become a major health problem in our country. The aim of this study was to evaluate antibodies against another member of Bunyaviridae, Hantavirus, in 58 patients who were suspected for Crimean Congo hemorrhagic fever and applied to our hospital between April-September 2006..

## Method

A total of 58 serum samples obtained from the patients who were suspected for Crimean Congo Hemorrhagic Fever during the period from April-September 2006. Thirty-three of 58 patients were detected positive for Crimean Congo Hemorrhagic Fever by both ELISA and PCR analysis. Sera were stored at -20°C until further analysis. Indirect immunofluorescence assay (IFA)

Sera were tested by IFA, as kit manufacturer (Euroimmun, Germany). Puumala (strain Hallnäs-B1), Hantaan (strain 76/118) and Seoul (strain 80/39) viruses were used. Virus infected cells covering the reaction areas of a Biochip slides are incubated with diluted patient samples. Sera showing a typical pattern of fluorescence at titres 1:100 were considered positive.

## Results

In three samples Hantavirus IgG and in three samples Hantavirus type IgM antibodies were detected at a titre of 1:100 which gave fluorescence in IFA assay (Table 1).

Table. Immunofluorescence antibody reactivity of with different hantaviruses

Sample no	Hantavirus Mosaic IgG (fluorescence)						note
	HTNV	PUUV	SEOV	SAAV	DOBV	SNV	
9	weak	-	-	-	-	-	HTNV weak positive
22	weak	-	-	-	-	-	HTNV weak positive
57	weak	-	-	-	-	-	HTNV weak positive

Sample no	Hantavirus Mosaic IgM (fluorescence)						note
	HTNV	PUUV	SEOV	SAAV	DOBV	SNV	
19	moderate	-	-	-	-	-	HTNV positive
29	weak	-	-	-	-	-	HTNV weak positive
33	-	-	-	-	weak	-	DOBV weak positive

Since all these antibodies were detected at a low titre and all gave a low level of fluorescence, we thought that these reactions were due to a cross reaction because of antigenic similarities of Bunyaviridae family. All patients who had antibodies against Hantavirus were serologically confirmed positive for Crimean Congo hemorrhagic fever virus.

**Conclusion:** We concluded that, in our geographic area Hantavirus should not be considered as a prior cause of hemorrhagic fever.



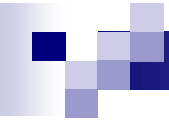
Meetings of the  
Three Divisions of the  
International Union of  
Microbiological Societies 2008



## **XIV. International Congress of Virology**

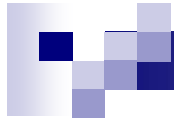
**10-15 August 2008, İstanbul**

- Nisan - Eylül 2006
- 58 olgu olası KKKA
  - 33 kesin KKKA
- Hantavirus IFA (Euroimmun, Germany)
- >1/100



## Hantavirus Mosaic IgG (flourescence)

Örnek no	HTNV	PUUV	SEOV	SAAV	DOBV	SNV	note
9	<b>zayıf</b>	-	-	-	-	-	<b>HTNV zayıf positif</b>
22	<b>zayıf</b>	-	-	-	-	-	<b>HTNV zayıf positif</b>
57	<b>zayıf</b>	-	-	-	-	-	<b>HTNV zayıf positif</b>




	<b>Hantavirus Mosaic IgM (flourescence)</b>						
<b>Örnek no</b>	<b>HTNV</b>	<b>PUUV</b>	<b>SEOV</b>	<b>SAAV</b>	<b>DOBV</b>	<b>SNV</b>	<b>note</b>
<b>19</b>	<b>orta</b>	-	-	-	-	-	<b>HTNV pozitif</b>
<b>29</b>	<b>zayıf</b>	-	-	-	-	-	<b>HTNV zayıf Pozitif</b>
<b>33</b>	-	-	-	-	<b>zayıf</b>	-	<b>DOBV zayıf Pozitif</b>



- 
- Dobrava Aa.,
    - *Apodemus agrarius*
  - Danimarka
  - Estonya
  - Güneydoğu Finlandiya
  - Almanya
  - Rusya
  - Slovakya
  - Slovenya

- Dobrava Af.,
  - *Apodemus flavicollis*
- Arnavutluk
- Bosna-Hersek
- Çek Cumhuriyeti
- Hırvatistan
- Yunanistan
- Macaristan
- Rusya
- Sırbistan
- Slovenya

- 
- HARS insanlarda üç klinik formda oluşturmaktadır:
    - ağır - orta - hafif
  - Ağır klinik forma Asya ve Doğu Avrupa'da görülen Hantaanvirus ve Dobrova-Belgrad virüs neden olmaktadır. Mortalite %5-15 kadardır.
  - Seul virüs sadece Asya'da görülmekte ve orta şiddette hastalık tablosu oluşturmaktadır.
  - Hantavirus infeksiyonun en hafif formu Avrupa'da görülen Puumala virüs ile oluşmakta ve %1-2 mortalite görülmektedir.

# HARS - Patogenez

- Hantavirus vasküler endotelde replike olur
- Doğrudan sitopatik etki gösterilmemiştir
- Esas patojenik etki infeksiyona bağlı kapiler permeabilitenin artışıdır

**İnkübasyon süresi 2 hafta (5-42 gün)**



# Hantavirus Kanamalı Ateşi Renal Sendrom

- İnkübasyon süresi 2 hafta (5-42 gün)
- Trombositopeni ve akut renal yetmezlik

# Hantavirus Kanamalı Ateşi

## Renal Sendrom -Klinik

- Ateş - Toksik dönem ..... 3-7 gün
- Hipotansiyon - Şok dönemi.....saatler - günler
- Oligüri..... 3 -7 gün
- Poliüri - diürez ..... haftalar
- Konvelesan ..... aylar

# Hanta virüs - HFRS

**Ateş:** 3-7gün

Baş ağrısı

Sırt ve karın ağrısı

Bulantı, kusma

Yüzde kızarıklık

Peteşi

Konjunktival kanama

**Hipotansiyon:** Saatler- 3 gün

Bulantı

Kusma

Taşikardi

Hipotansiyon

Görme bulanıklığı

Hemorajik bulg.

Pulmoner ödem

DIC -şok

**Ölüm ( 1/3 olgu)**

## Hanta virüs - HFRS

**Oligüri:** 3-7 gün

Bulantı

Kusma

Hipertansiyon

Anüri

Kanamalar

Ölüm ( $\frac{1}{2}$  olgu)

**Diürez:** 2 gün-haftalar

**Konvelesans:** aylar



## HARS - Laboratuvar

- Lökositoz
- Trombositopeni
- Hemokonsantrasyon
- Üre yüksekliği
- Kreatinin yüksekliği
- LDH yüksekliği
- Proteinüri



# HARS - Tanı

## ■ Serolojik testler

□ RT-PCR - ilk 4 gün

□ ELİSA

□ IFA

- IgM antikorlar hastalığın ilk birkaç günü içinde yükselir
- IgM pozitifliği tanı koydurucudur
- IgG antikorlar dekatlar boyunca saptanabilir
- Hastalık ömürboyu bağışıklık bırakır



# HARS - Tedavi

- Ribavirin tedavisi
- Destek tedavi

# HARS - Tedavi

- Prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü
- 242 doğrulanmış olgu
- 33mg/kg yükleme - 4x16 mg/kg 4 gün - 3x8mg/kg 3gün IV ribavirin
- Ribavirin tedavisi alanlarda mortalite anlamlı olarak düşük bulunmuştur (7 kat az)
- Ribavirin tedavisi
  - oligüri fazına girme riskini
  - ciddi kanamayı azalttığı gösterilmiştir
- Ribavirin ile ilişkili yan etki
  - tedavi bitiminden sonra ortaya çıkan ve tamamen geri dönüşlü olan anemi

# HARS - Tedavi

- Çift kör, randomize kontrollü çalışma 287 hastada ribavirin
- Ribavirin verilen grupta
  - Vireminin kesildiği
  - Viremi süresinin kısaldığı
  - Viral antijen ürünleri ve virüs titresinin düştüğü gösterilmiştir
- Ribavirin febril dönemde daha etkili olacağı gösterilmiştir



# HARS - Tedavi

## ■ Destek tedavi

- Yeterli intravasküler volüm sağlanması
- Kardiyak output'un yeterli düzeyde tutulması
- Sıvı-elektrolit dengesinin korunması
- Ağır olgularda periton diyalizi veya hemodiyaliz