



KLİMİK TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Hantavirüs Enfeksiyonu Nasıl Tanırım ? Nasıl Tedavi Ederim ?

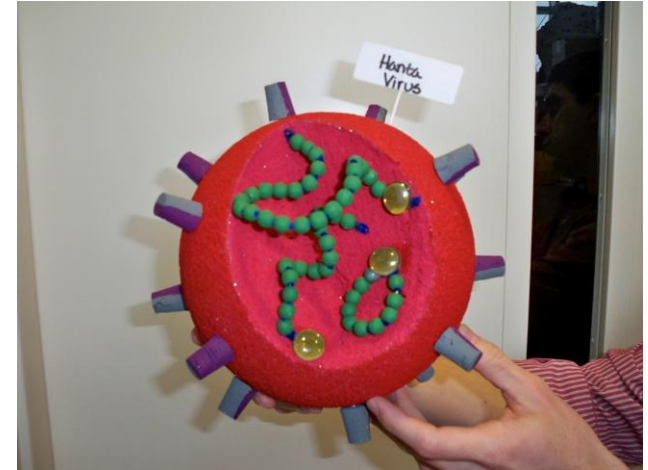
Dr. Güven ÇELEBİ

**Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD**

**27 Mart 2013
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi**

Hantavirüs - Viroloji

- RNA virüsü
 - **L (large) segment:**
 - RNA polimerazı kodlar
 - **M (middle) segment**
 - Envelop glikoprotein G_1 ve G_2 , yi kodlar
 - *(Hücre yüzeyindeki B3 integrinlere yapışmada görevli)*
 - **S (small) segment**
 - Nükleokapsid proteini N'i kodlar



Viroloji

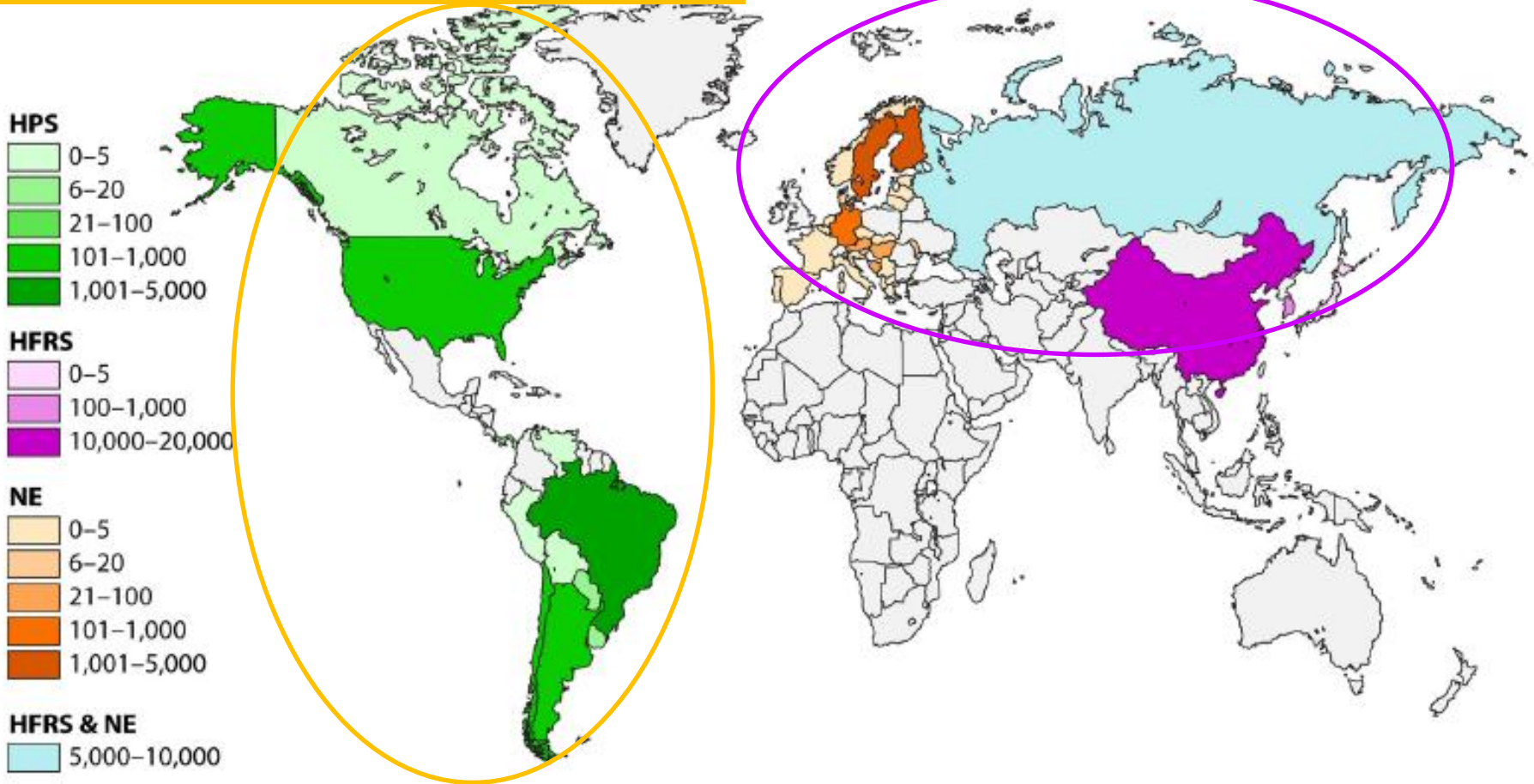
- Günümüze kadar 45 Hantavirüs tipi saptanmıştır.
- En az 20 tanesi insanlarda enfeksiyon etkeni olarak gösterilmiştir.

Heyman P. Expert Rev Anti Infect Ther. 2009 Mar;7(2):205-17.

Jonsson CB. Clin Microbiol Rev. 2010 Apr;23(2):412-41.

Renal sendrom ile seyreden kanamalı ateş (RSKA)
Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS)

Hantavirüs pulmoner sendrom (HPS)
Hantavirus pulmonary syndrome (HPS)





Apodemus agrarius



Apodemus flavicollis

www.naturfoto.cz

© Jiří Bohdal



*Rattus
norvegicus*

Viroloji – Rezervuar

- Her Hantavirüs türü o türe spesifik bir **kemirici** tarafından taşınır ???
- Kemirici türlerinin yeryüzündeki dağılımı ile, Hantavirüs türlerinin yeryüzündeki dağılımı genel olarak paralellik gösterir
- Bazı **böcekçil** (insectivore) türlerinin de Hantavirüs taşıdığı saptandı.
- Bazı **yarasaların** da Hantavirüs taşıdığı saptandı. (2012)



Virüs	Yaptığı hastalık	Taşıyıcı rodent	Virüsün saptandığı bölgeler
Hantaan	RSKA *	<i>Apodemus agrarius</i>	Çin, Kore, Rusya
Dobrova	RSKA	<i>Apodemus flavicollis</i>	Balkanlar
Saaremaa	RSKA	<i>Apodemus agrarius</i>	Avrupa
Seoul	RSKA	<i>Rattus norvegicus</i>	Tüm Dünya
Amur	RSKA	<i>Apodemus peninsulae</i>	Rusya
Puumala	RSKA	<i>Myodes glareolus</i>	Avrupa

*RSKA: Renal sendrom ile seyreden kanamalı ateş

Türkiye’de
66 kemirici
16 böcekçil
türü mevcut

RODENTS OF TÜRKİYE

“TÜRKİYE KEMİRİCİLERİ”



Editor: Ali DEMİR SOY

Authors:

Nuri YİĞİT, Ercüment ÇOLAK, Mustafa SÖZEN, Ahmet KARATAŞ

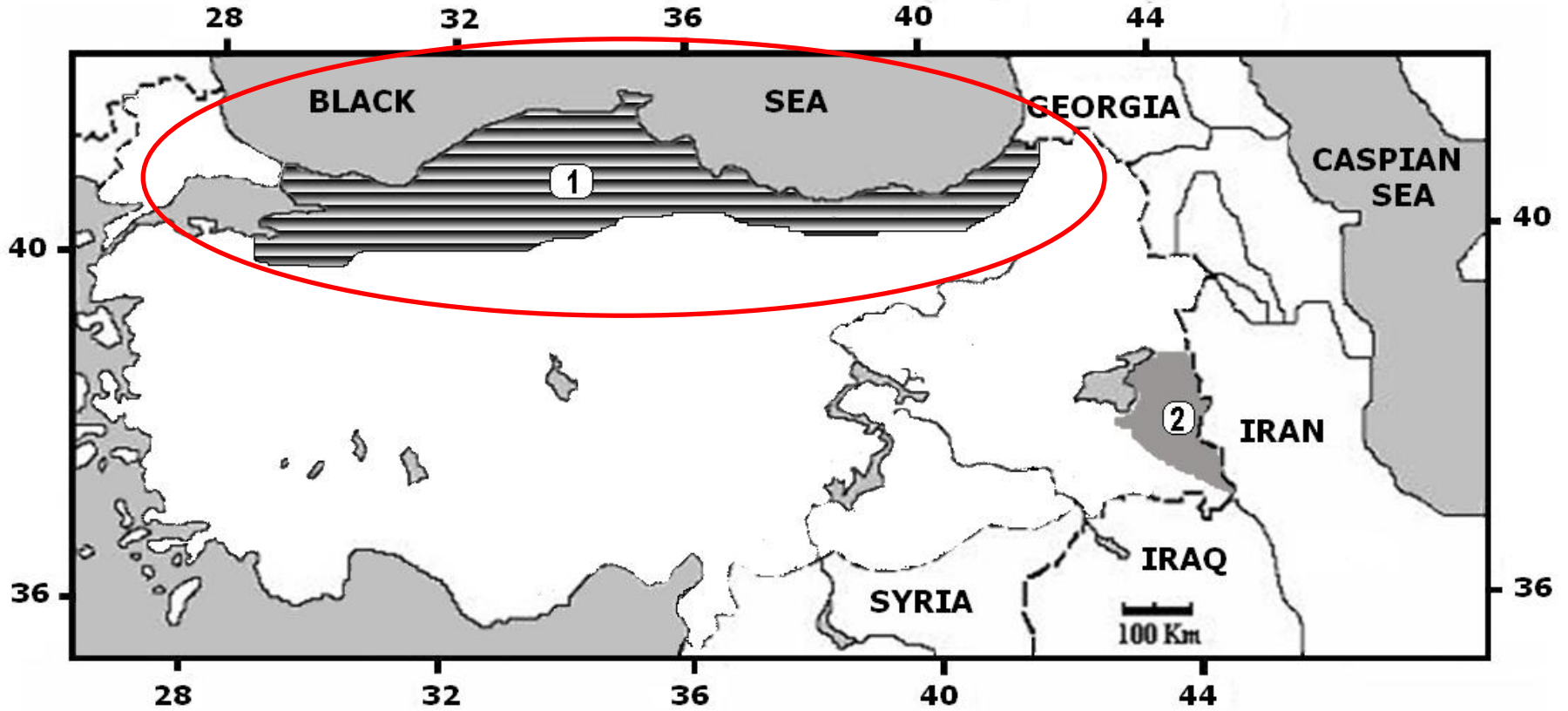
Türkiye’de saptanan kemirici/böcekçil türleri.

Türkiye’de karşılaşılabildiği “olası” Hantavirüs tipleri

Kemirici / Böcekçil türü		Taşıdığı Hantavirüs tipi
<i>Apodemus agrarius</i>		Saaremaa
<i>Apodemus flavicollis</i>		Dobrova +++++
<i>Myodes glareolus</i>		Puumala +++++
<i>Microtus arvalis</i>		Tula
<i>Rattus norvegicus</i>		Seoul
<i>Sorex araneus</i>		Seewis

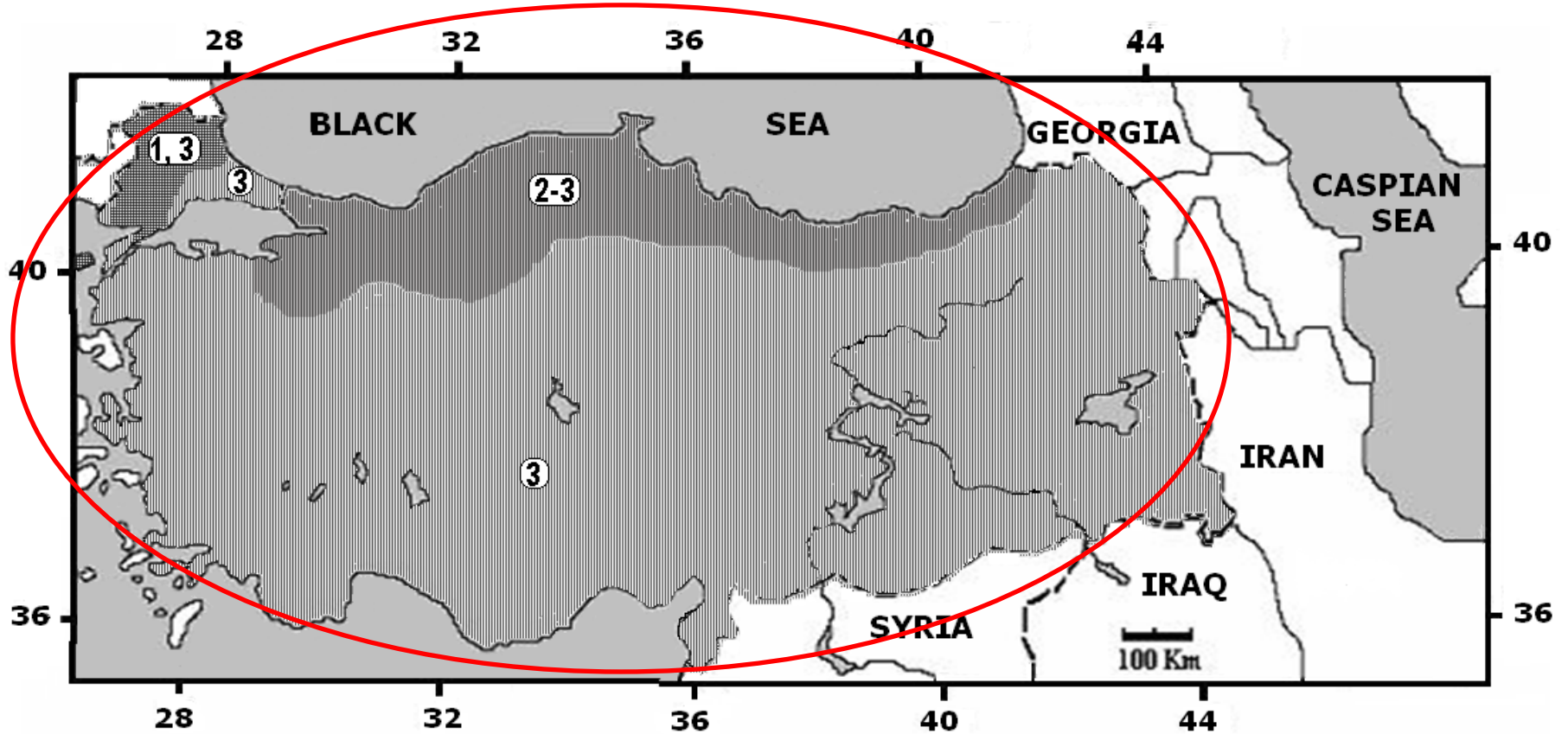
Myodes glareolus dağılım alanı

(Puumala virüs)



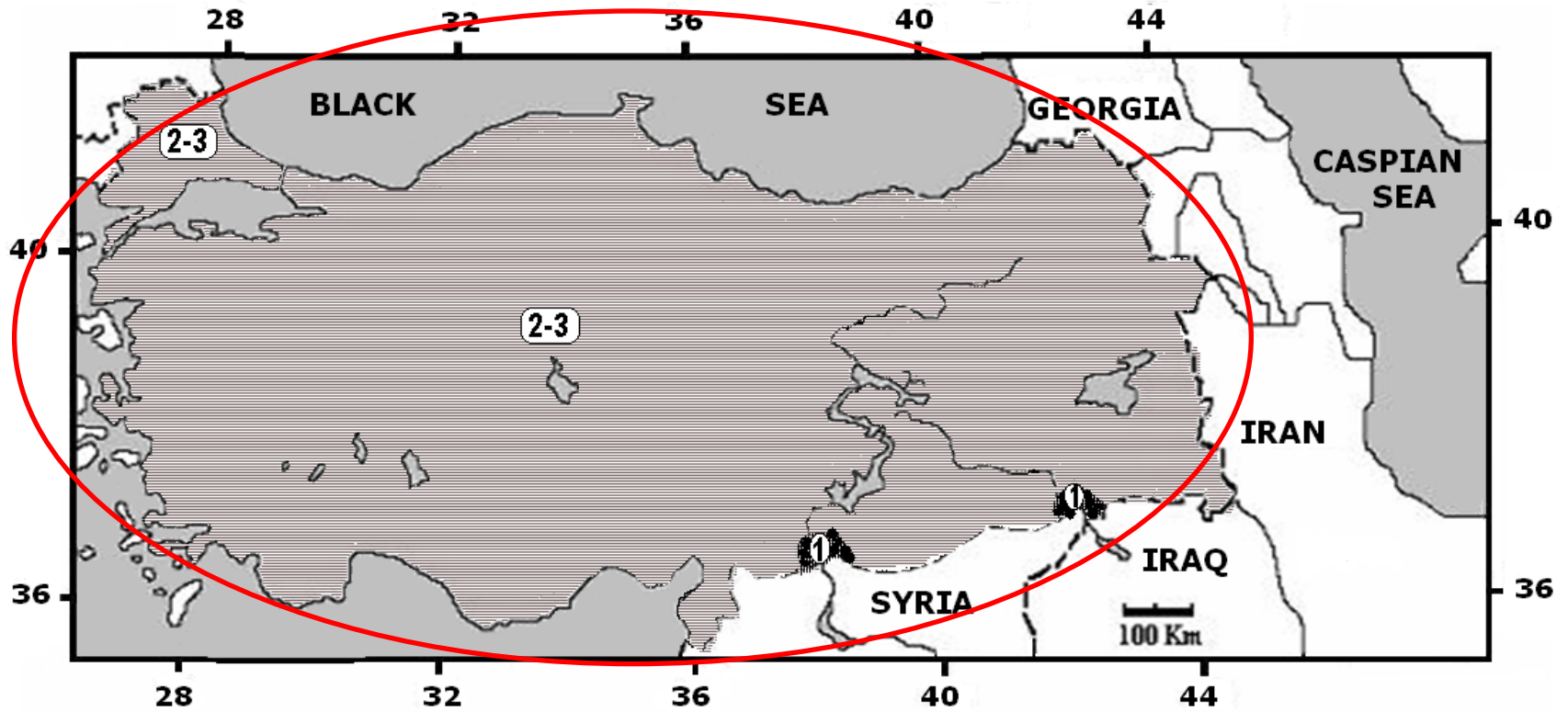
1 nolu alanlar

Apodemus flavicollis dağılım alanı (Dobrova virüs)



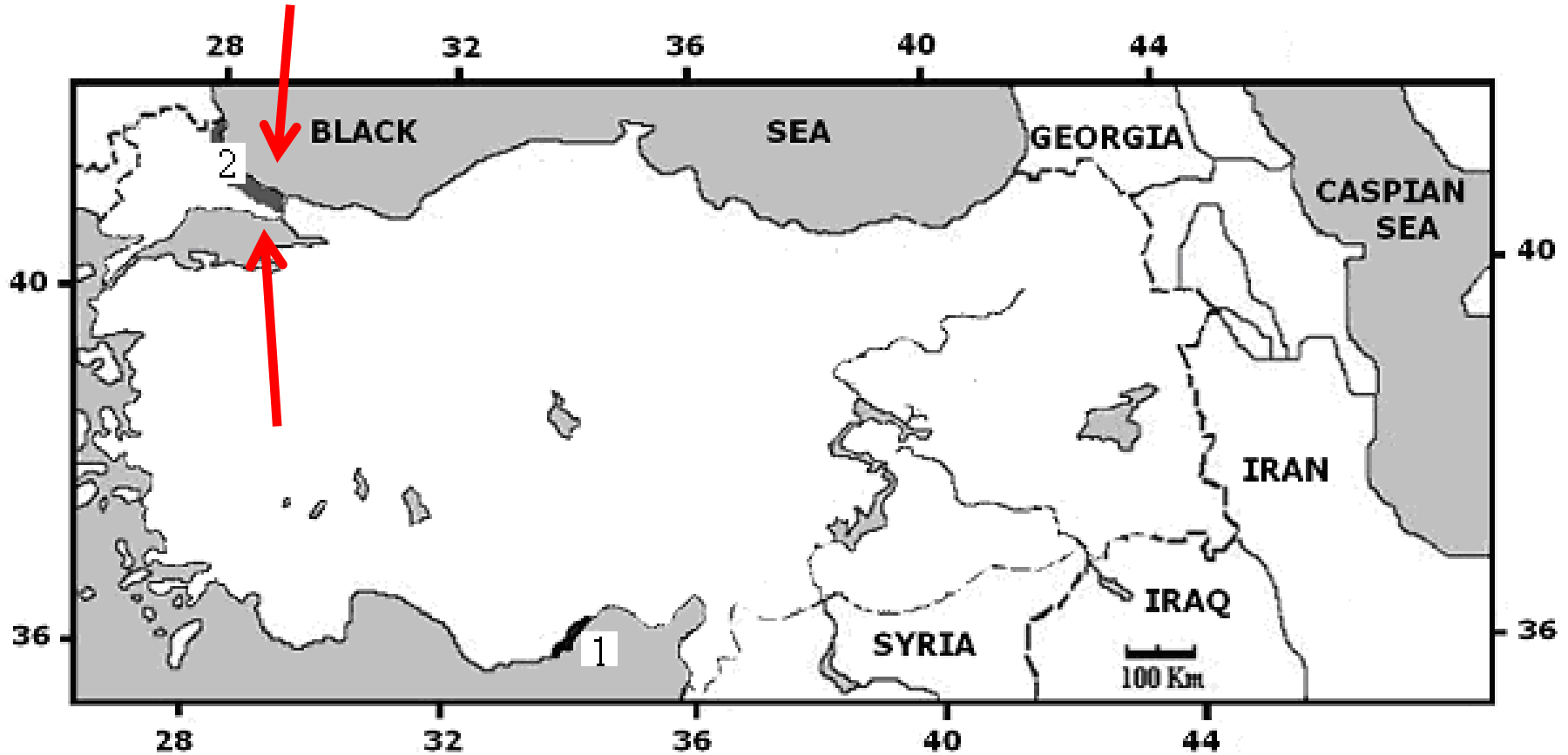
3 nolu alanlar

Rattus norvegicus dağılım alanları (Seoul virüs)



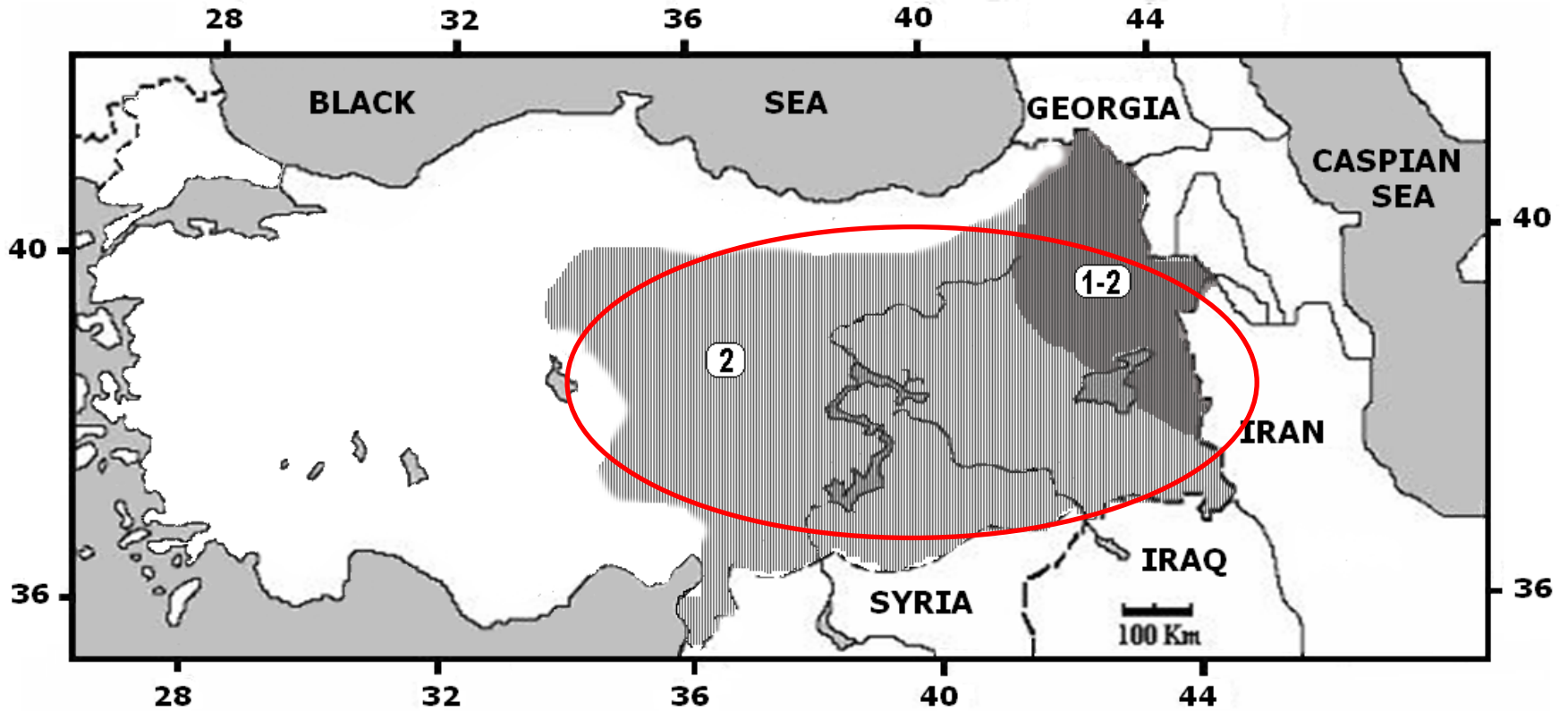
3 nolu alanlar

Apodemus agrarius (Avrupa tipi) dağılım alanları
(Saarema virüs)



2 nolu alanlar

Microtus arvalis dağılım alanları (Tula virüs)



2 nolu alanlar

Türkiye’de Hantavirüs



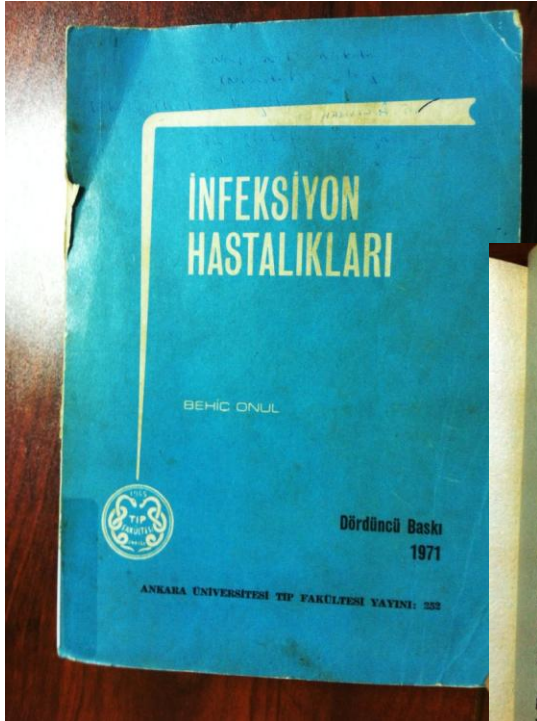
Çelebi G. Flora. 2009; 14(4): 145-52.

Çelebi G. Klinik Gelişim Dergisi 2010; 23(3): 40-4.

Çelebi G. Klimik Dergisi 2011; 24(3): 139-49

Türkiye’de Hantavirüs – 2009 ÖNCESİ

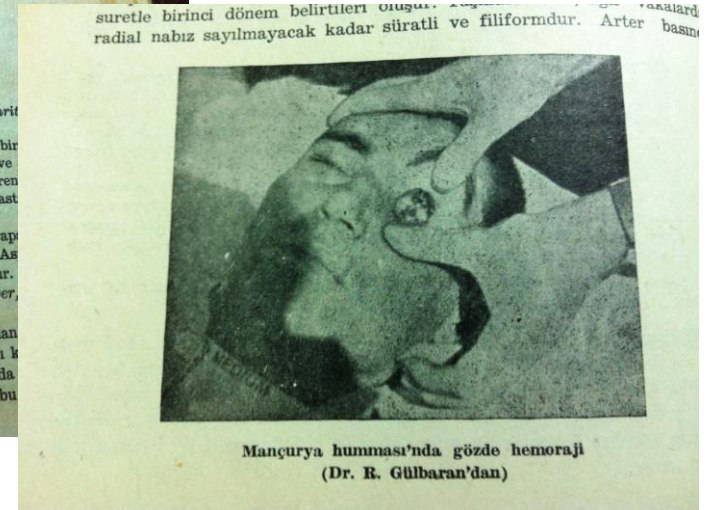
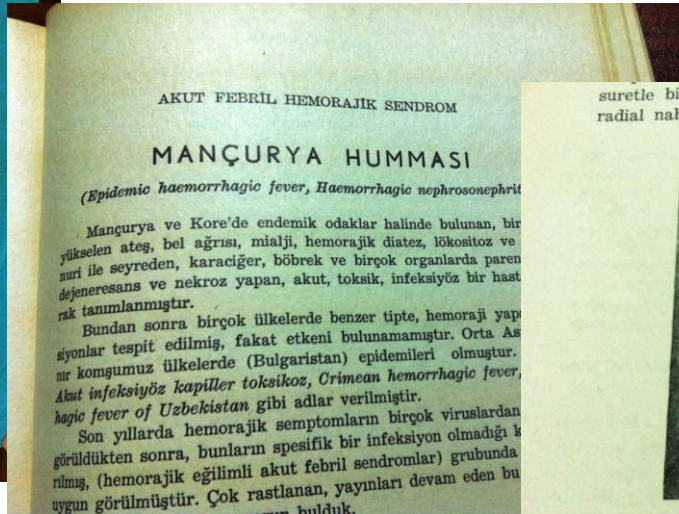
- **1971** Behiç Onul - *Kore Savaşına katılan Türk Tugayı’nda Mançurya Humması rastlanıldı ve ve kayıplar verildi. Henüz serolojik tanı yok*
- **1993** **GATA** - Askerlerde (106) serolojik tarama negatif



• **1993** **GATA** - Askerlerde (106) serolojik tarama negatif

• **1993** **GATA** - Askerlerde (106) serolojik tarama negatif

• **1993** **GATA** - Askerlerde (106) serolojik tarama negatif



Türkiye'de Hantavirüs - 2009

- **Salgının hemen ardından;**
 - Salgın bölgesindeki riskli popülasyonda Hantavirüs seroprevelans araştırması (%5,2 IgG pozitifliği)
 - Salgın bölgesinde **kemiricilerde** Hantavirüs taraması (IgG pozitifliği)
 - Apodemus türlerinde % 5,8
 - Myodes türlerinde % 56,6
 - Kemirici örneklerinden **hücre kültürü** ve Hantavirüs izolasyonu
 - Puumala virüs (5 örnekte)
 - Dobrova virüs (2 örnekte)

Türkiye’de Hantavirüs – 2009 SONRASI

- **2009** Giresun’dan 2 olgu bildirimi (**DOBV**). *(Kaya ve ark)*
- **2009** Giresun’da tarama (626 kişi) % 3,2 IgG pozitif. *(Kalaycı ve ark)*
- **2011** İstanbul’dan olgu bildirimi (**DOBV**). *(Öncül ve ark)*
- **2011** Ankara’dan olgu bildirimi. *(Öngürü ve ark)*
- **2011** Ankara’dan olgu bildirimi. *(Sarı ve ark)*
- **2011** Bursa’dan olgu bildirimi. *(Kebapçı ve ark)*
- **2011** Sivas’tan 3 olgu bildirimi (**Birisi DOBV**). *(Gözel ve ark)*
- **2012** İstanbul’dan olgu bildirimi (**DOBV**). *(Sarıgözel ve ark)*
- **2012** Ankara’dan olgu bildirimi. *(Fidan ve ark)*
- **2012** İstanbul’dan 2 olgu bildirimi (**PUUV, DOBV**). *(Özkan ve ark)*
- **2012** İstanbul GATA’dan olgu bildirimi (**DOBV**). *(Atalay ve ark)*
- **2012** Samsun’dan 2 olgu bildirimi (**DOBV**). *(Sünbül ve ark)*
- **2012** Bursa’dan çocuk olgu bildirimi (**DOBV**). *(Çakır ve ark)*
- **2013** Ankara’dan olgu bildirimi (**DOBV**). *(Azap ve ark KLİMİK 2013)*

2009 - 2010



Çelebi G. Klimik Dergisi 2011; 24(3): 139-49

Patogeneze

- **Vücuda giriş yolu:**
 - Virüs kemiricilerin idrar ve dışkısıyla çevreye saçılır
 - Virüs ile kontamine partiküllerin
 - **Solunum yoluyla alınması**
 - Oral yoldan alınması
 - Mukoza veya ciltteki kesilerden vücuda giriş

Patogeneze

- **Adezinler**

- B3 integrin (*endotel hücreleri, platelet ve makrofajlarda*).
- Endotel hücresi içinde üreme
- Direkt sitopatik etki ön planda değil
 - Sitotoksik T hücre yanıtı hasardan sorumlu
 - CD8+T lenfositlerde artma
 - Sitokinler (**TNF-alfa, IL-6, IL-10**) patogeneze rol alıyor.

▪ www.uptodate.com

▪ *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.* 30 (2007) 341–356

▪ *J Infect Developing Countries* 2008; 2(1): 3-23.

Patogeneze

- **Doku tropizmi:**
 - Akciğer
 - Kalp
 - Böbrek
 - Lenfoid organlardaki vasküler endotel temel hedef

Patogeneze

- Vasküler endotel hasarı ve ve sitokinlerin etkisi sonucu;
 - Vasküler permeabilitede artış
 - Damar dışına sıvı kaçıışı
 - Hipovolemi
 - Hipotansiyon
 - Organ hasarı
 -

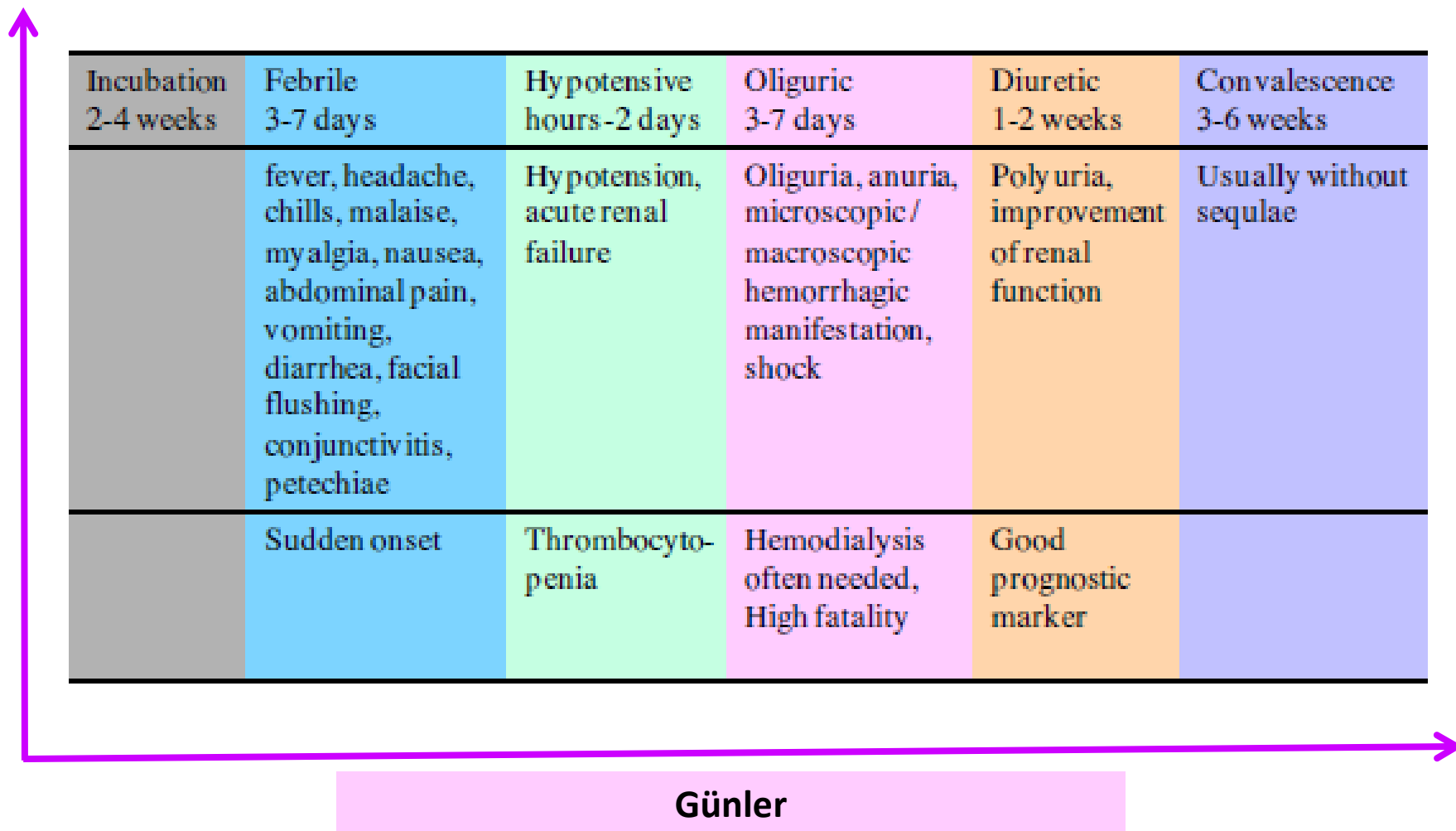
Patogeneze - Virulans

- Renal sendrom ile seyreden kanamalı ateş (RSKA)
 - **Hantaan virüs** *mortalite % 5-10*
 - *Dobrova virüs*
 - *Seoul virüs*
 - **Puumanla virüs** *mortalite % 0.1*

Klinik

- İnkübasyon dönemi 2-4 hafta
- Prodrom dönemi
 - Grip benzeri semptomlar
 - Yüksek ateş
 - Miyalji
 - Baş ağrısı

- Febrile dönem
- Hipotansif dönem
- Oligürik dönem
- Diüretik dönem
- Konvelesan dönem



Hasta hangi semptomlar ile başvurur?

- **2009 Zonguldak Bartın Salgını – İNDEKS OLGU**

- 45 yaşında erkek, emekli madenci, hayvancılık yapıyor.
- **Şikâyet:** Üşüme titreme ateş, ishal, karın ağrısı.
- Şikayetlerin 5. gününde hastanemize başvurdu.
 - Genel durum orta, batında yayın ağrı ve defans mevcut.
- **Ön tanı:** akut batın, akut böbrek yetmezliği.

İndeks olgu

- | | | | |
|--------|------------------------------|------------|------------------|
| – BK: | 6 000 /mm ³ | – ALT: | 33 IU/L, |
| – Hgb: | 20 mg/dl, | – AST: | 62 IU/L, |
| – PLT: | 8 000 /mm³ | – CK: | 825 IU/L, |
| | | – LDH: | 1015 IU/L |
| | | – Üre: | 61 mg/dl |
| | | – Kreatin: | 2 mg/dl |

Hantavirüs IgM ve IG pozitif

CASE REPORT

Two cases of Hantavirus infection in Crimean-Congo Haemorrhagic Fever endemic region

Mustafa Sünbül¹, Hava Yılmaz¹, Hasan Çetinkaya¹, Yavuz Uyar², Dilek Çağlayık², Fatih Bostancı³,
Hakan Leblebicioğlu¹

¹ *Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Medical School, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey*

² *Refik Saydam Hygiene Center Presidency, Epidemic Diseases, Virology Reference and Research Laboratory, Ankara, Turkey*

³ *Ministry of Health, Ordu, Turkey*

- 57 yaşında erkek, Ordu çiftçi.
 - 5 gündük, ateş, halsizlik, üşüme, öksürük, bulantı kusma şikayetleriyle başvurdu
 - Son 18 gün içinde fındık bahçesinde çalışmış
 - Evinin çevresinde fareler görmüş.
 - **Ön tanı: Leptospiroz, pnömoni, RSKA**
 - **DOBV IgG titresinde artış saptandı**
-
- 70 yaşında kadın, Ünye'de köyde yaşıyor.
 - 10 gün önce fareyle teması olmuş ve vücudundan kene çıkartılmış.
 - 7 gün önce başlayan, ateş, halsizlik, üşüme, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal şikayetleri başlamış.
 - 2 gündür solunum sıkıntısı ve burun kanaması mevcut
 - Yaygın alveolar hemoraji ve akciğer ödemi saptandı
-
- **Ön tanı: KKKA, leptospiroz, pnömoni, RSKA**
 - **Hantavirüs IgM ve IgG pozitif, KKKA PCR ve serolojisi negatif**



Resim 1. Purpura fulminans.

Yunus Oktay ATALAY¹, Kamer DERE¹, Hüseyin ŞEN¹, Zafer KÜÇÜKODACI²,
Yalçın ÖNEM³, Sezai ÖZKAN¹, Güner DAĞLI¹

Hantavirüs Renal Sendromlu Hemorajik Ateş: Olgu Sunumu ve Derleme

- 67 yaşında erkek, İstanbul'un 67 km batısında ormanlık alanda bekçi.
- 7 gündür halsizlik, kusma, baş ağrısı ve yaygın kas ağrıları mevcut.
- Acilde IM diflofenak sodyum enjeksiyonundan iki saat sonra yaygın peteşiyel döküntüler geliyor.
- **Ön tanı:** Meningokoksemi, Steven's Johnson Sendromu, Trombositopenik purpura, Leptospiroz ve KKKA ..
- **İdrarda DOBV PCR pozitif**

HANTAVİRÜSE BAĞLI RENAL SENDROM İLE SEYREDEN KANAMALI ATEŞ

Deniz ÇAKIR¹, Solmaz ÇELEBİ², Gülay KORUKLUOĞLU¹, Şefika Elmas BOZDEMİR¹,
Benhur Şirvan ÇETİN¹, Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU¹

¹Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, BURSA

²Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Viroloji Laboratuvarı, ANKARA

- 11 yaşında erkek, **Bursa** merkezde bahçeli müstakil evde yaşıyor.
- Ateş, baş ağrısı, kusma
- Pnömoni ön tanısı ile Seftriakson. Klinik düzelme...
- Yatışının 6. gününde ani başlayan kusma , yan ağrısı, bilinç değişikliği, hematüri ve hipotansiyon
- **Ön tanı:** Hemolitik üremik sendrom, akut böbrek yetmezliği, kollojen doku hastalığı, leptospiroz
- **DOBV Ig G ve IgM pozitif.**

Türkiye'nin Orta Anadolu Bölgesi'nden Renal Sendromlu İlk Kanamalı Ateş Olguları ve Hanta Virüs ile Kırım Kongo Kanamalı Ateş Virüsü Koenfeksiyonu Olan İlk Olgu

Mustafa Gökhan GÖZEL,^a
Aynur ENGİN,^a
Nazif ELALDI,^a
Mehmet BAKIR,^a
İlyas DÖKMETAŞ,^a
Yavuz UYAR^b

ABSTRACT The first laboratory confirmed cases of hemorrhagic fever with renal syndrome caused by hantavirus infection in Turkey were published in 2009. We reported the first cases of hantavirus infection from the Middle Anatolia Region of Turkey as well as the first case of co-infection caused by hantavirus and Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus in a patient. The co-infected patient was tested for hantavirus infection because the duration of the illness lasted longer than expected for CCHF and renal function was impaired. Diagnosis of CCHF was confirmed with serological and molecular methods; in addition, IgM and IgG antibodies for hantavirus were positive. All three patients were discharged after they received supportive therapy.

- 50 yaşında erkek, **Sivas**, çiftçi
- 5 gündür ateş, üşüme, halizislik, miyalji, baş ağrısı, bulantı kusma
- Kene tutması yok ancak hayvanlarında kene ayıklamış.
- **Ön tanı:** KKKA PCR ve IgM ve IgG pozitif
- İzleminde gros hematüri, pansitopeni, ciddi hepatit (ALT: 1852, AST:8961) ve hepatik koma gelişiyor.
- Ayırıcı tanı testlerinde **DOBV IgM ve IgG pozitif.**

Dobrava Hantavirus Infection Complicated by Panhypopituitarism, Istanbul, Turkey, 2010

Nevin Sarıgüzel,¹ Jörg Hofmann,¹
Alper Tunga Canpolat, Ali Türk, Jakob Ettinger,
Deniz Atmaca, Işın Akyar, Serap Yücel,
Ender Arıkan, Yavuz Uyar, Dilek Y. Çağlayık,
Ayşe Sesin Kocagöz, Ayşin Kaya,
and Detlev H. Kruger

- 34 yaşında erkek, İstanbul
- Ateş, faranjit bulguları ve servikal lenf bezlerinde hassasiyet nedeniyle yatış. Trombositopeni ve hafif ALT yüksekliği
- 1 gün sonra ishal başlıyor. **Ön tanı:** Salmonelloz, Siprofloksasin başlanıyor
- İkinci gün ABY, hematüri, proteinüri
- Üçüncü gün ekstremitelerde peteşiler ve ve septik şok.
- **Toraks ve abdomen BT:** Plevral effüzyon ve asit.
- **Ön tanı:** RSKA, Ribavirin başlanıyor
- **Kanda DOBV RNA pozitif (Almanya)**
- **DOBV IgM ve IgG pozitif (Almanya)**
- **Nötralizasyon testi (FRNT) pozitif (Almanya)**

Hantavirus Infection in Istanbul, Turkey

Oral Oncul, Yunus Atalay,
Yalcin Onem, Vedat Turhan, Ali
Acar, Yavuz Uyar,
Dilek Y. Caglayik, Sezai Ozkan,
and Levent Gorenek

- 22 yaşında erkek, Silivri/İstanbul
- **Şikayet:** Halsizlik, miyalji, kusma
- Yatıştan 2 saat sonra ekimotik döküntüler ve 15 saat sonra YBÜ
- YBÜ'de ABY, bilinç kaybı solunum yetmezliği geliyor ve mekanik ventilasyon
- **Ön tanı:** Meningokoksemi, KKKA ve hemorajik ateş. Seftriakson başlanıyor
- **İdrarda DOBV RNA pozitif**
- **Kanda DOBV IgG ve IgM pozitif**

Hantavirüs İnfeksiyonları ve Böbrek Tutulumu: Olgu Sunumu ve Güncelleme

Hantavirus Infections and Renal Manifestations: Case Report and Update

Oktay ÖZKAN¹
Tufan TÜKEK²
Esra YILDIZ²
Ebru AYÖZTÜRK VELİOĞLU²
Meltem GÜRSU¹
Savaş ÖZTÜRK¹

CLINICAL QUIZ

An adolescent boy with acute kidney injury and fever: Answers

Kibriya Fidan • Meltem Polat • Emel Isiyel •
Gökhan Kalkan • Hasan Tezer • Oguz Söylemezoğlu

Olgu Sunumu/Case Report

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi

Renal sendrom ile seyreden kanamalı ateş: İki olgu sunumu

Hemorrhagic fever with renal syndrome: Two case reports

Pınar ÖNGÜRÜ¹, Sevim YILMAZ¹, Esragül AKINCI¹, Burcu ÖZDEMİR¹, Ayşe BUT¹, Arzu YETKİN¹, Hürrem BODUR¹

	Hantaan virüs	Puumala virüs
	RSKA	RSKA
Ateş	100	100
Baş ağrısı	86-87	85-100
Karın ağrısı	85-92	64-67
Sırt ağrısı	91-95	82
Bulantı	82-91	78-83
Baş dönmesi	50	12-25
Peteşi	32-94	12
Öksürük	31	60
Hipotansiyon	80	1-2
Miyopi	57	12-31
Oligüri	60-67	54-70
Poliüri	92-95	97-100
Lökositoz	91	23-57
Trombositopeni	78	52-75
Proteinüri	100	94-100
Hematüri	85	58-85
Hemodiyaliz	30-40	5-7
Mortalite	5-10	0

2009 Zonguldak – Bartın PUUV

Semptom	%
Ateş	83
Üşüme titreme	91
Halsizlik	96
İştahsızlık	65
Kilo kaybı	13
Adale ağrısı	52
Eklem ağrısı	23
Baş ağrısı	74
Gözde kızarma yanma	13
Görme bulanıklığı	26

2009 Zonguldak – Bartın PUUV

Semptom	%
Öksürük	48
Nefes darlığı	8
Balgam	48
Karın ağrısı	44
Bulantı	74
Kusma	57
İshal	39
Dizüri	17
Böğür ağrısı	35
İdrar yap. güçlük	17
İdrarda kan	17

%10'dan daha az sıklıkta görülen semptomlar tabloya alınmadı

Can Hantavirus Infections Be Predicted on Admission to Hospital?

Selçuk Kaya,^{1*} Dilek Yağcı Çağlayık,²
Gürdal Yılmaz,¹ and İftihar Köksal¹

Hantavirus subtype

DOBV

17 (85%)

Undistinguished

2 (10%)

PUUV

1 (5%)

Symptoms and findings

Fever

19 (95%)

Hematuria

18 (90%)

Proteinuria

17 (85%)

Lethargy-weakness

16 (80%)

Nausea-vomiting

16 (80%)

Muscle pain

13 (65%)

Diarrhea, abdominal pain

9 (45%)

Oliguria/anuria

9 (45%)

Hypotension

5 (25%)

Sweating

5 (25%)

Shock

5 (25%)

Hemorrhage

4 (20%)

Blurred consciousness

3 (15%)

Burning/itching in the eyes

3 (15%)

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of clinical and laboratory predictors of fatality in patients with Hantavirus infection

Uğur Kostakoğlu¹, Gürdal Yılmaz², Serkan Volkan³, Sevinç Kant Sökel⁴, Selçuk Kaya², İftihar Köksal²

¹ Kanuni Education and Research Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Trabzon, Turkey

² Faculty of Medicine, Karadeniz Technical Univ. Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Trabzon, Turkey

³ Aydın State Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Aydın, Turkey

⁴ Burdur Health Directorate, Director of Communicable Diseases Unit, Burdur, Turkey

Table 1. Demographic, clinical and laboratory characteristics of patients with Hantavirus infection

Characteristics	Fatal cases n=5	Non-fatal cases n=17	P value
Age (years)	60.4±9.9	45.3±17.0	0.055
Sex (male/female)	3/2	10/7	0.684
Duration of complaints until hospitalization, (days)	3.8±2.9	5.2±3.3	0.543
Fever	4 (80%)	13 (76.5%)	0.687
Myalgia	5 (100%)	12 (70.6%)	0.235
Headache	4 (80%)	11 (64.7%)	0.477
Exhaustion	5 (100%)	13 (76.5%)	0.325
Nausea	2 (40%)	12 (70.6%)	0.232
Vomiting	2 (40%)	10 (58.8%)	0.406
Hemorrhage	5 (100%)	2 (11.8%)	<0.001

Hangi Fizik inceleme bulguları vardır ?

Zonguldak, 23 olgu, PUUV

Bulgular	%
Konjonktivit	0
Oral mukozada kanama	9
LAP	9
Peteşi	4
Takipne	4
Ral-ronküs	13
Bradikardi	4
Taşikardi	4

Bulgular	%
Batında defans	4
Batında distansiyon	4
Batında hassasiyet	44
Splenomegali	4
Hepatomegali	9
KVAH	22

Hangi laboratuvar bulguları vardır?

Laboratuvar Bulguları

- Üre / Kreatin yüksekliği
- Proteinüri
- Trombositopeni
- Lökositoz / lökopeni
- CRP / prokalsitonin seviyesinde yükselme
- ALT – AST – LDH hafif yükselme
- EKG değişiklikleri
- Akciğer grafisinde infiltratif görünüm

Zonguldak verileri

- Kan lökosit düzeyi
 - Lökopeni % 39
 - Normopeni % 39
 - Lokositoz % 21
- Trombositopeni % 82
- Kreatin yüksekliği % 35
- Üre yüksekliği % 65
- Proteinüri % 100

Can Hantavirus Infections Be Predicted on Admission to Hospital?

Selçuk Kaya,^{1*} Dilek Yağcı Çağlayık,² Yavuz Uyar,² Hava Yılmaz,³ Aynur Engin,⁴ Pınar Öngürü,⁵ Gurdal Yılmaz,¹ and İftihar Köksal¹

	Hantavirus confirmed cases (Group 1) (n = 20)
Sex	
Male	16 (80%)
Female	4 (20%)
Age	
Mean (min–max)	48 ± 13 (28–70)
Time between initial symptoms and hospitalization (days)	
Mean (min–max)	5.5 ± 2.7 (2–14)
Length of hospitalization (days)	
Mean (min–max)	21 ± 24 (1–110)
Chronic underlying diseases	4 (20%)

Hantavirus subtype

DOBV

17 (85%)

Undistinguished

2 (10%)

PUUV

1 (5%)

Hantavirus confirmed cases
(Group 1) (n = 20)

h

Urea (4.7–23 mg/dl)	
Mean (min–max)	60 ± 25 (12–105)
Creatinine (0.6–1.2 mg/dl)	
Mean (min–max)	4 ± 2 (1.2–6.5)
Uric acid (0–8.4 mg/dl)	
Mean (min–max)	6 ± 2 (3–10.9)
CPK (20–200 U/L)	
Mean (min–max)	962 ± 1,809 (33–7,898)
Myoglobin (0–6.73 ng/ml)	
Mean (min–max)	664 ± 941 (36.3–3,500)
LDH (240–480 U/L)	
Mean (min–max)	1,062 ± 693 (215–2,953)
AST (10–38 U/L)	
Mean (min–max)	140 ± 162 (21–546)
ALT (10–41 U/L)	
Mean (min–max)	55 ± 45 (17–194)
Bilirubin (0–1.2 mg/dl)	
Mean (min–max)	1 ± 1 (0.1–5)
ALP (35–130 U/L)	
Mean (min–max)	117 ± 139 (33–680)
GGT (5–61 U/L)	
Mean (min–max)	76 ± 73 (16–271)
White blood cell (4.8–10.8 × 10 ³ µl)	
Mean (min–max)	11,315 ± 5,956 (2,300–24,600)
Thrombocyte count (130–400 × 10³/ul)	
Mean (min–max)	54,500 ± 43,651 (6–146 × 10 ³)
PT (11–14 sec)	
Mean (min–max)	14 ± 2 (11.3–21)
PTT (22–40 sec)	
Mean (min–max)	40 ± 14 (28–65.6)
INR (0–1.5)	
Mean (min–max)	1 (0.9–1.9)
CRP (0–0.5 mg/dl)	
Mean (min–max)	21 ± 23 (2.7–47.5)
PCT (<0.5 ng/ml)	
Mean (min–max)	10 ± 28 (0–120)

Journal of Medical Virology 84:1790–1796 (2012)

Can Hantavirus Infections Be Predicted on Admission to Hospital?

Selçuk Kaya,^{1*} Dilek Yağcı Çağlayık,² Yavuz Uyar,² Hava Yılmaz,³ Aynur Engin,⁴ Pınar Öngürü,⁵ Gurdal Yılmaz,¹ and İftihar Köksal¹

¹Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, School of Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey

²Refik Saydam National Public Health Agency (RSNPHA), Ankara, Turkey

³Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, School of Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey

⁴Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, School of Medicine, Cumhuriyet University, Sivas, Turkey

⁵Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Numune Education and Research Hospital, Ankara, Turkey

ORIGINAL ARTICLE

Evaluation of clinical and laboratory predictors of fatality in patients with Hantavirus infection

Uğur Kostakoğlu¹, Gürdal Yılmaz², Serkan Volkan³, Sevinç Kant Sökel⁴, Selçuk Kaya², İftihar Köksal²

¹ *Kanuni Education and Research Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Trabzon, Turkey*

² *Faculty of Medicine, Karadeniz Technical Univ. Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Trabzon, Turkey*

³ *Aydın State Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Aydın, Turkey*

⁴ *Burdur Health Directorate, Director of Communicable Diseases Unit, Burdur, Turkey*

Table 1. Demographic, clinical and laboratory characteristics of patients with Hantavirus infection

Characteristics	Fatal cases n=5	Non-fatal cases n=17	P value
WBC (μL^{-1})	22600 $\pm$ 4833	10200 $\pm$ 3716	0.002
Hb (g/dL)	11.9 $\pm$ 2.7	13.6 $\pm$ 2.2	0.256
PLT (μL^{-1})	47600 $\pm$ 37031	87882 $\pm$ 34106	0.038
PT (s)	21.3 $\pm$ 5.7	14.5 $\pm$ 2.4	0.023
aPTT (s)	57.7 $\pm$ 13.3	36.7 $\pm$ 3.0	0.001
INR	1.48 $\pm$ 0.39	1.05 $\pm$ 0.09	0.021
D-Dimer ($\mu\text{g/mL}$)	28.8 $\pm$ 8.6	4.4 $\pm$ 4.2	0.001
AST (U/L)	156 $\pm$ 172	176 $\pm$ 365	0.183
ALT (U/L)	67 $\pm$ 58	178 $\pm$ 391	0.583
LDH (U/L)	872 $\pm$ 625	494 $\pm$ 403	0.108
CPK (U/L)	2827 $\pm$ 4672	378 $\pm$ 846	0.011
BUN (mg/dL)	72.6 $\pm$ 27.4	31.4 $\pm$ 23.7	0.014
Cr (mg/dL)	4.0 $\pm$ 2.6	2.5 $\pm$ 2.4	0.136
CRP (mg/dL)	28.2 $\pm$ 9.2	11.4 $\pm$ 7.6	0.005

**Ayırıcı tanıda hangi hastalıkları
düşünürüm?**

Ayırıcı Tanı

- **Ateş ve böbrek işlev bozukluğu yapan nedenler**
 - Leptospiroz
 - Sepsis
 - Hemolitik üremik sendrom
 -
- **Ateş ve trombositopeni yapan nedenler**
 - KKKA
 - Diğer viral kanamalı ateşler
 - Salmonelloz
 - Meningokoksemi
 -

Spesifik tanıyı nasıl koyarım?

Tanı

- **Serolojik testler**
 - IgG ve IgM'in gösterilmesi
 - ELISA
 - IFA
 - İmmünoblot
 - Dokuda Hantavirüs antijenin gösterilmesi
- **PCR**
 - Viral RNA'nın gösterilmesi
 - İdrar
 - Doku (böbrek, akciğer)
 - Buffy Coat
 - Serum
- **Virüsün hücre kültüründe üretilmesi**

Tanı

- **Klinik uygulama pratiğinde tanı:**
 - Hantavirüs enfeksiyonu ile uyumlu klinik bulguları olan hastada
 - Serumda Hantavirüs IgM pozitifliği
 - İlk 5 gün negatif olabilir
 - İki ayrı serum örneğinde IgG titesinde artış
 - PCR pozitifliği

Lancet Infect Dis 2003; 3: 653–61

Tanı

- **Hantavirüs alt tipinin belirlenmesi**
 - Nötralizasyon testi
 - PCR – sekans analizi

Zonguldak salgınında tanı

– Tanı için kullanılan yöntemler

- ELISA, IFA ve Western Blot
- PCR (hiç pozitiflik saptanmadı !!!)
- Nötralizasyon testleri
 - Puumala (2 olgu)

Nasıl Tedavi Ederim ?

Tedavi

- **Destek tedavisi**
 - Sıvı replasmanı
 - Kan ürünleri replasmanı
 - Hemodiyaliz
- **Antiviral tedavi**
 - Ribavirin ???

Tedavi – Ribavirin ???

- **Çin**
 - 1985-1987 yıllarında 242 RSKA olgusuna
 - Randomize çift kör **plasebo X iv ribavirin**
 - İlk 7 gün içinde ribavirin tedavisi alanlarda mortalite 7 kat daha az.
- **Kore**
 - 1985-2005
 - 33 RSKA olgusu tarihsel kohort ile kıyaslanıyor
 - Oligüri gelişimi ve diyaliz gereksinimi iv ribavirin alanlarda daha az.

Tedavi – Ribavirin ???

- **Avrupa** ülkelerinde RSKA olgularında ribavirin kullanımı konusunda yayın yok.
 - Asya'da etkenler HNTV ve SEOV
 - Avrupa'da etkenler PUVV ve DOBV

Tedavi – Ribavirin ???

- ABD
 - 1999-2001
 - HPS şüpheli olgulara
 - Randomize çift kör **plasebo X iv ribavirin**
 - 24. olguda çalışma sonlandırılıyor
 - Ribavirin etkili değil !!

In Vitro and *In Vivo* Activity of Ribavirin against Andes Virus Infection

David Safronetz¹, Elaine Haddock¹, Friederike Feldmann², Hideki Ebihara¹, Heinz Feldmann^{1,3*}

¹ Laboratory of Virology, Division of Intramural Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Hamilton, Montana, United States of America, ² Office of Operations and Management, Division of Intramural Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Hamilton, Montana, United States of America, ³ Department of Medical Microbiology, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

- **In vitro model**
 - ANDV ile enfekte edilen Vero 6 hücre kültürlerine Ribavirin uygulanıyor
 - Amaç üremenin inhibisyonunun değerlendirilmek

In Vitro and *In Vivo* Activity of Ribavirin against Andes Virus Infection

David Safronet¹, Elaine Haddock¹, Friederike Feldmann², Hideki Ebihara¹, Heinz Feldmann^{1,3*}

¹ Laboratory of Virology, Division of Intramural Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Hamilton, Montana, United States of America, ² Office of Operations and Management, Division of Intramural Research, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Hamilton, Montana, United States of America, ³ Department of Medical Microbiology, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

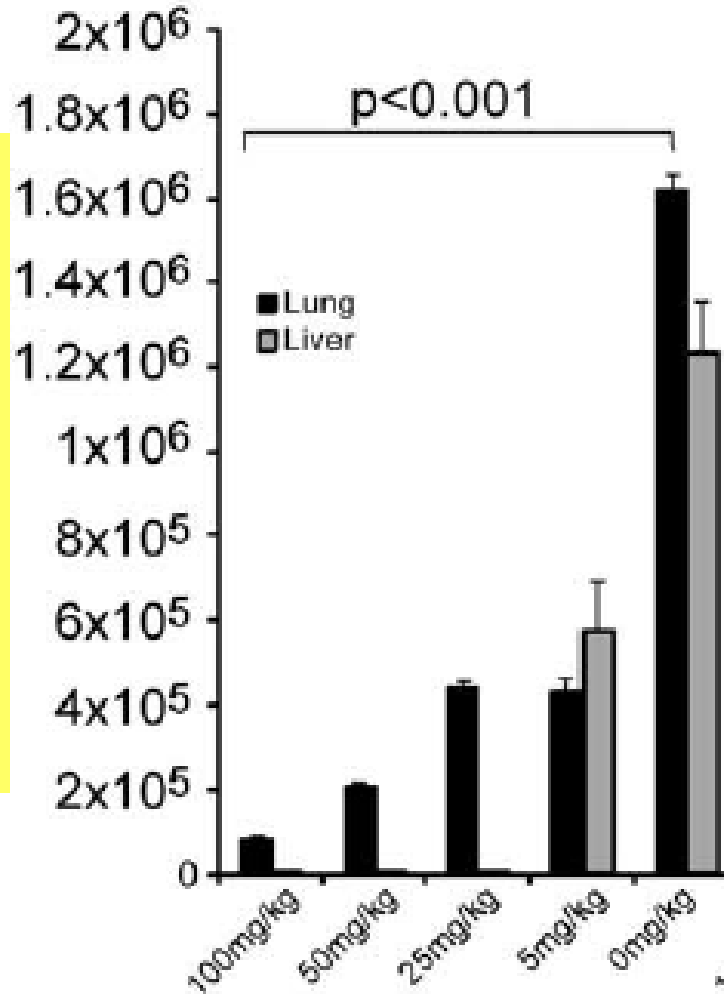
- **İnvivo (Hamster) modeli**

- ANDV ile enfekte edilen kobaylara Ribavirin profilaksisi (oral veya intarperitoneal) uygulanıyor

Temas sonrası durum	Sağ kalım oranı
Ribavirin ilk gün başlandı 10 gün verildi (oral veya intraperitoneal)	% 100 sağ kalım, semptom yok
Ribavirin 3. gün başlandı	% 100 sağ kalım
Ribavirin 5. gün başlandı	% 17 Sağ kalım
Ribavirin 7. gün başlandı	% 0 Sağ kalım

B

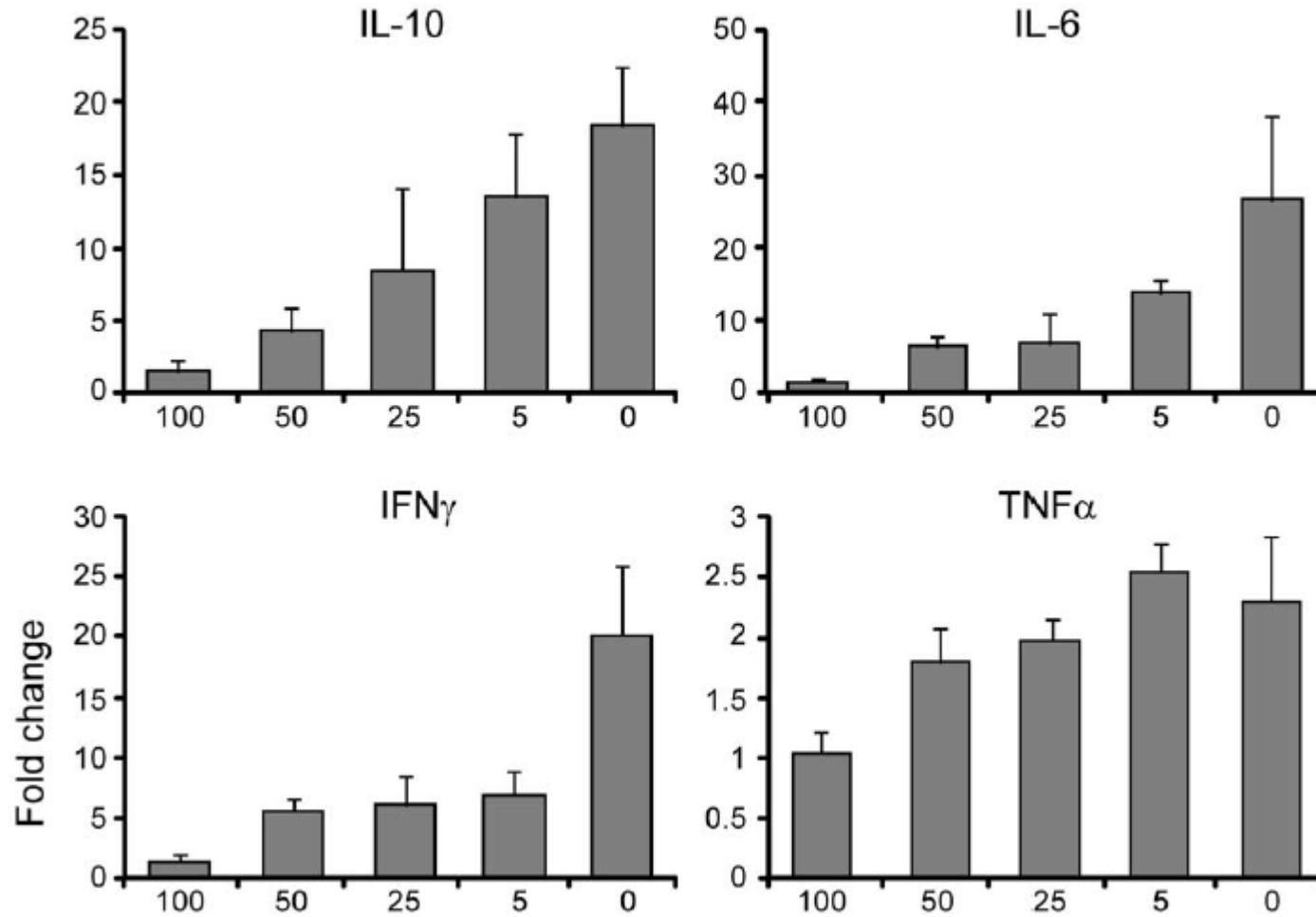
Viral
Yük



Ribavirin Dozu

Ribavirin etkinliği
doz bağımlı

**Sitokin düzeyleri
temas sonrası 8.gün**



Ribavirin Dozu

Ribavirin dozu	Sağ kalım ve Semptom
5 mg/kg	Fatalite yok Hafif enfeksiyon bulguları var
25 mg/kg 50 mg/kg 100 mg/kg	Semptom yok

Tedavi – Ribavirin ???

- **Zonguldak olguları**
 - Ribavirin tedavisi verilmedi

Prognoz

- Bireysel immünite
- Hantavirüs tipi
 - HTNV > DOBV > PUUV
- Serum viral RNA düzeyi

Prognoz

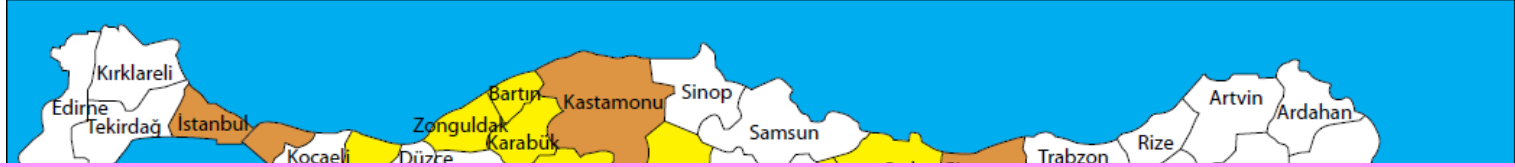
- **Yaş**
 - RSKA çocuklarda nadiren bildirilmektedir.
 - Çocuklarda semptom ve bulgular erişkinlerdeki ile benzer ancak daha hafif seyirli
- **Genetik farklılıklar**
 - Daha şiddetli renal hasar (*Çocuklarda geçerli değil !!!*)
 - HLA B8
 - HLA DR3
 - Daha hafif hastalık,
 - HLA B27



Prognoz

	Zonguldak PUUV n:23	
Diyaliz uygulanan olgu	3 (%13)	
Ortalama hastanede yatış günü	9 (2-22)	
Ölüm	1 (% 4)	

Sonuç



Hantavirüs türleri
ülkemiz coğrafyasında yaygın olarak bulunmaktadır
ve
insanlarda RSKA tablosuna yol açmaktadır.

1-3 Olgu

4-10 Olgu

>10 Olgu

Sonuç

- Ülkemizde;
 - Puumala virüs (PUUV)
 - Dobrova virüs (DOBV) saptanmıştır.
- Ülkemizde ayrıca;
 - Saarema virüs (SAAV)
 - Seoul virüs (SEOV)
 - Tula virüs (TULV) görülebilir!

Sonuç

- **Ateş ve böbrek fonksiyon bozukluğu**
 - **Ateş ve trombositopeni**

gibi tablolar görüldüğünde
ayrıcı tanıda **Hantavirüs** de düşünülmelidir!

Sonuç

- **PUUV enfeksiyonu için Ribavirin tedavisi gerekli görünmemektedir.**
- **DOBV enfeksiyonları % 5-10 mortalite ile seyretmektedir. Mortaliteyi azaltacak spesifik bir tedavi gereklidir.**
 - **Ribavirinin DOBV enfeksiyonunda etkinliği konusunda yeterli veri yoktur.**

An aerial photograph of a coastal town. A rocky peninsula on the left is covered in greenery and has a few small buildings. The town itself is built on a hillside, with many houses having red-tiled roofs. A road winds through the trees. In the foreground, there is a sandy beach with some small structures and a pier. The sea is a deep blue, and the sky is clear.

Teşekkürler...