



Hantavirüs Enfeksiyonları

Dr. Güven ÇELEBİ

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

01 Mart 2013

Antalya

Hantavirüs – Genel özellikler

- ▣ RNA virüsü

- ▣ **L (large) segment:**

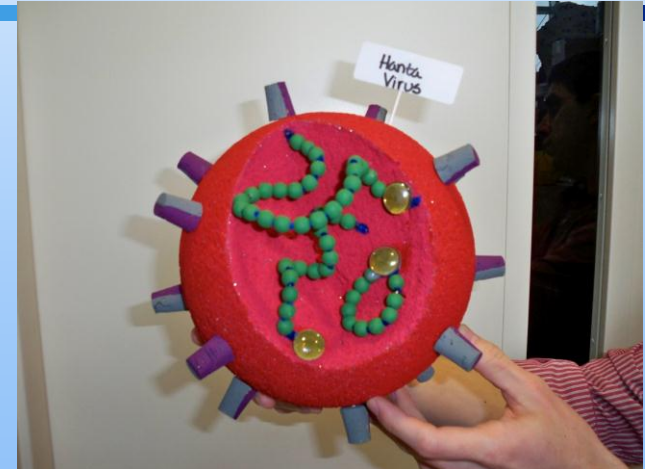
- ▣ RNA polimerazı kodlar

- ▣ **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



TARİHÇE

Tarihçe

■ Hantavirüs ilk tanımlanma

- Çin kayıtlarında MS 960 yıllarda ateş ve böbrek yetmezliği ile seyreden salgın hastalık tabloları tanımlanmış.
- Kore savaşında (1951-1953) 3000 askerde ateş ve böbrek yetmezliği ile seyreden bir salgın hastalık tanımlanmış.
 - **Kore Hemorajik Ateşi**
 - Kaynak kemiriciler mi ?

Tarihçe

- ▣ Japonya
 - ▣ Song-go ateşi (1942)
- ▣ Sovyetler Birliği
 - ▣ Hemorajik nefrozo-nefritis (1959)
- ▣ İskandinav ülkeleri
 - ▣ Nefropatia epidemica (1951)

Tarihçe

THE JOURNAL OF INFECTIOUS DISEASES • VOL. 137, NO. 3 • MARCH 1978
© 1978 by The University of Chicago. 0022-1899/78/3703-0010\$01.02

Isolation of the Etiologic Agent of Korean Hemorrhagic Fever

Ho Wang Lee, Pyund Woo Lee,
and Karl M. Johnson*

*From the Department of Microbiology, Korea University
College of Medicine, Seoul, Korea; and the Middle America
Research Unit, Balboa Heights, Canal Zone*

Lung tissues from 73 rodents (*Apodemus agrarius coreae*) gave specific immunofluorescent reactions when they reacted with sera from patients convalescing from Korean hemorrhagic fever. Similar staining was observed in the lungs of *A. agrarius* inoculated with acute-phase sera obtained from two patients with this disease. The unidentified agent was successfully propagated in adult *A. agrarius* through eight passages representing a cumulative dilution of $>10^{-17}$. Experimentally inoculated rodents developed specific fluorescent antigen in the lung, kidney, liver, parotid glands, and bladder. Organs, especially lungs, were positive beginning 10 days and continuing through 69 days after inoculation. The agent could not be cultivated in several types of cell cultures nor in laboratory animals. No fluorescence was observed when infected *A. agrarius* lung tissues were reacted with antisera to Marburg virus, Ebola virus, and several arenaviruses. Diagnostic increases in immunofluorescent antibodies occurred in 113 of 116 severe and 11 of 34 milder cases of clinically suspected Korean hemorrhagic fever. Antibodies were present during the first week of symptoms, reached a peak at the end of the second week, and persisted for up to 14 years. Convalescent-phase sera from four persons suffering a similar disease in the Soviet Union were also positive for antibodies.

Tarihçe

- | | | |
|--------|------------|----------------|
| ■ 1978 | Kore | Hantaan virüs |
| ■ 1980 | Finlandiya | Puumala |
| ■ 1992 | Slovenya | Dobrova virüs |
| ■ 1997 | Estonya | Saaremaa virus |



Tarihçe

- 1993 ABD, New Mexico–Arizona
 - Navajo yerlilerinde ARDS benzeri tablo
 - Mortalite % 60
 - Hastalardan elde edilen antikorlar Hantavirüs ile reaksiyon veriyor
- Yeni bir Hantavirüs tipi: **Sin Nombre**
- Yeni bir klinik sendrom:
 - **HPS (Hantavirüs pulmoner sendrom)**

Viroloji

- Günümüze kadar 45 Hantavirüs tipi saptanmıştır.
- 27 tanesi Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi tarafından sınıflandırılmıştır.
- 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.

Viroloji

- **Eski dünyadaki Hantavirüs türleri**
 - Renal sendrom ile seyreden kanamalı ateş (RSKA)
 - *Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS)*

- **Yeni dünyadaki Hantavirüs türleri**
 - Hantavirüs pulmoner sendrom (HPS)
 - *Hantavirus pulmonary syndrome (HPS)*
 - *“Hantavirus cardio-pulmonaray sendrom (HCPS)”*



Apodemus agrarius



Apodemus flavicollis

www.naturfoto.cz

© Jiří Bohdal



*Rattus
norvegicus*

Viroloji – Rezervuar

- **Rodent türleri ve Hantavirüs türleri**
 - Her Hantavirüs türü o türe spesifik bir kemirici tarafından taşınır ??? (klasik bilgi)
 - **Böcekçiller de taşır**
 - **Yarasa da taşır (2012)**
 - Kemirici türlerinin yeryüzündeki dağılımı, Hantavirüs türlerinin yeryüzündeki dağılımı ile genel olarak paralellik gösterir

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>Clethrionomys glareolus</i>	Avrupa

***RSKA: Renal sendrom ile seyreden kanamalı ateş**

Virüs	Yaptığı hastalık	Taşıyıcı rodent	Virüsün saptandığı bölgeler
Sin Nombre	HPS*	Peromyscus maniculatus	Kuzey Amerika
New York	HPS	Peromyscus leucopus	Kuzey Amerika
Monongahela	HPS	Peromyscus maniculatus	Kuzey Amerika
Bayou	HPS	Oryzomys palustris	Kuzey Amerika
Black Creek Canal	HPS	Sigmodon hispidus	Kuzey Amerika



Virüs	Yaptığı hastalık	Taşıyıcı rodent	Virüsün saptandığı bölgeler
Laguna Negra	HPS*	Calomys laucha	Güney Amerika
Andes	HPS	Oligoryzomys longicaudatus	Güney Amerika
Orán	HPS	Oligoryzomys longicaudatus	Güney Amerika
Choclo	HPS	Oligoryzomys fulvescens	Güney Amerika
Río Mamoré	HPS	Neacomys spinosus	Güney Amerika

*HPS : Hantavirus pulmoner sendrom

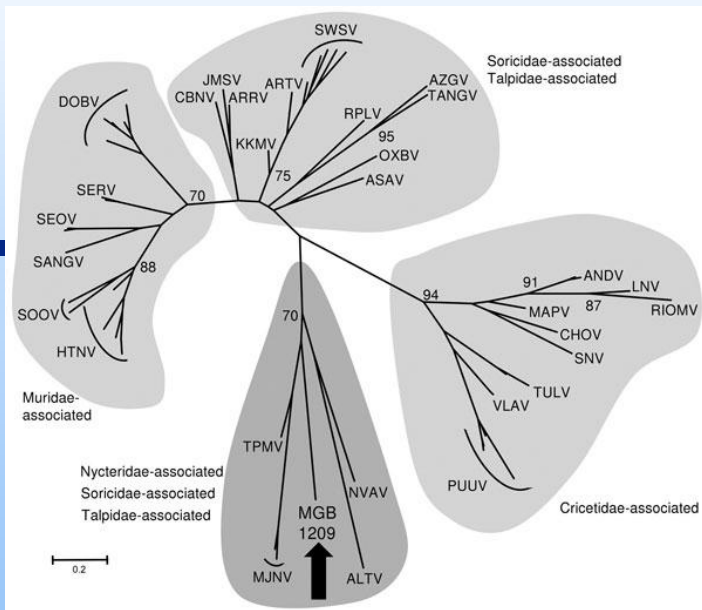


BÖCEKÇİL (insectivore)

Virüs	Yaptığı hastalık	Taşıyıcı böcekçil	Virüsün saptandığı bölgeler
Thottapalayam	?	Suncus murinus	Asya
Seewis	?	Sorex araneus	Avrupa
Tanganya	?	Crocidura theresae	Afrika



- Expert Rev. Anti Infect Ther.* 7(2).2009
- Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.* 30 (2007) 341–35



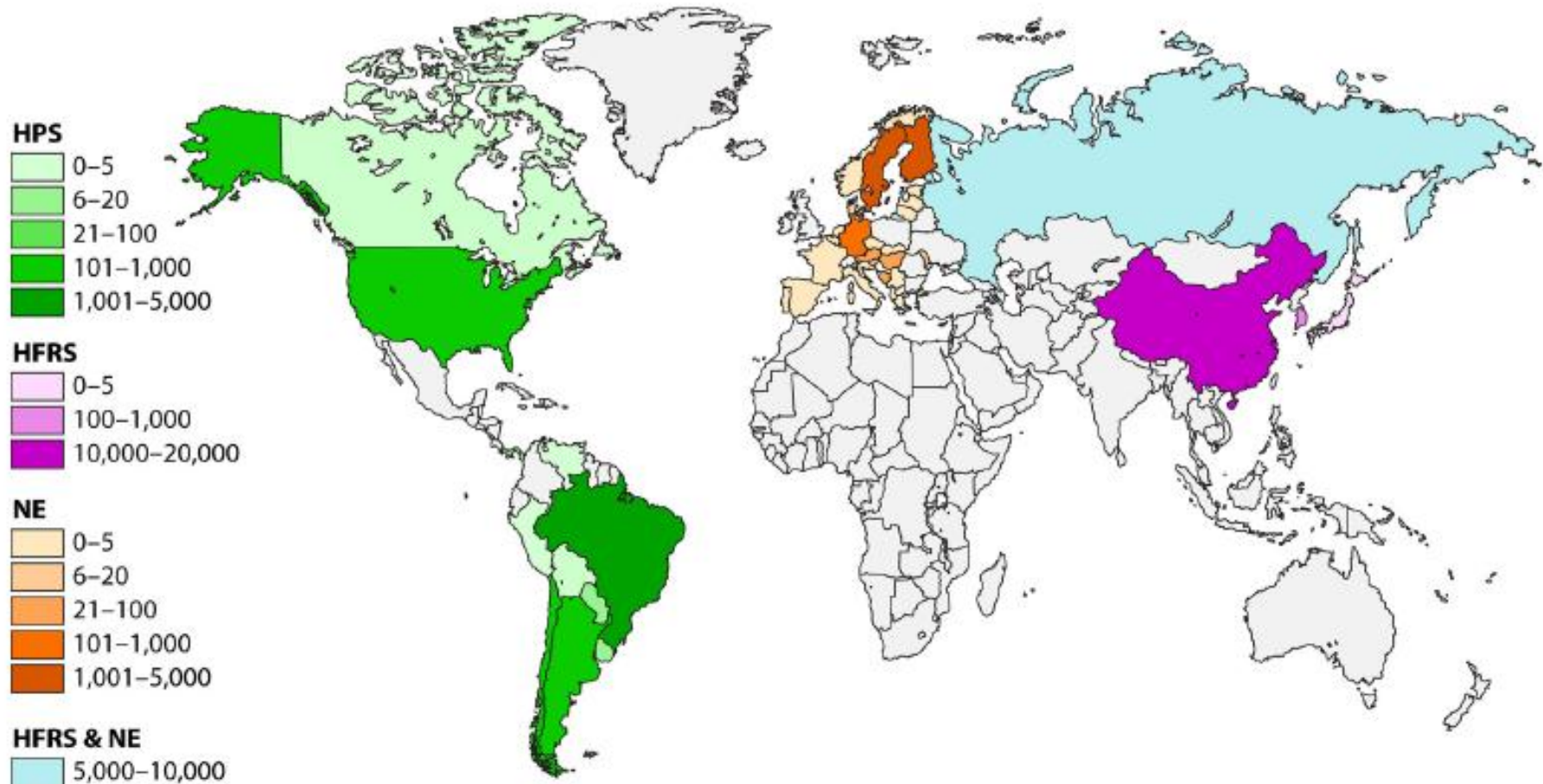
Sierra Leone



Rodentlerde enfeksiyon

- Doğal rezervuarlar enfekte olduktan sonra asemptomatik persistan enfeksiyon devam eder
 - CD8 T hücre yetmezliği ?
- Rezervuar rodentler virüsü saçmaya devam ederler
 - Ömür boyu?
 - Trans üterin geçiş ?

Epidemiyoloji



Epidemiyoloji

- Dünyadaki epidemiyolojisi
 - Dünyada HFRS yıllık insidansı 60 000 - 150 000
 - Bunların % 90'ı Asya (Çin, Rusya Kore)

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

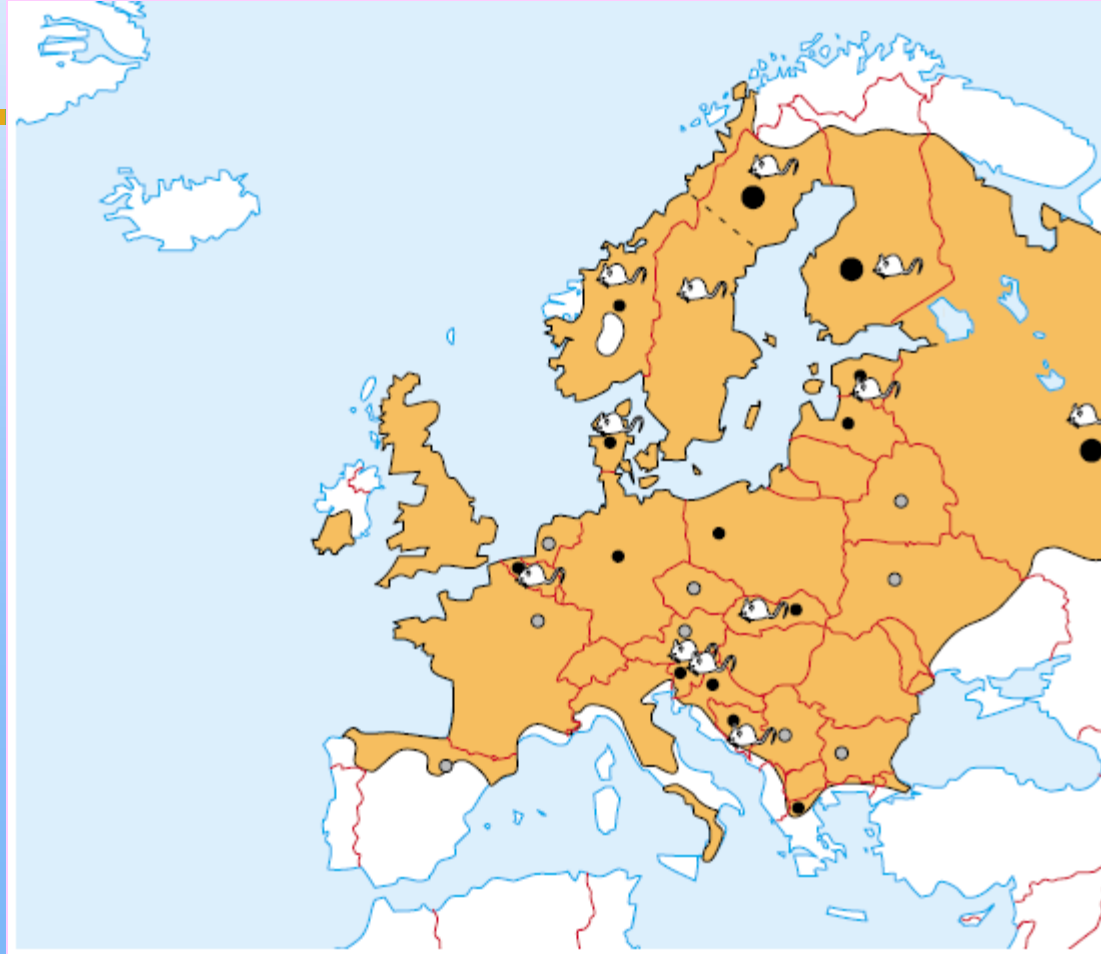
Table 1. Hantavirus infection (HFRS) in selected countries in Asia.

Countries/districts	Reported Cases	Seroprevalence
China	40000-60000/year	1%-12%
Hong Kong SAR	1 in 1987	4%
Province of Taiwan	14 as of 2005	6.2% (2.5%-1.6%)
Republic of Korea	300-400/year	2.7%-12.5%**
Far East Russia Federation	100-300/year	
Japan	None since 1985	0.48%
India	2 fatal in 2000	5.50%
Indonesia	11 cases in 2002	
Malaysia	3 as of 2001	2.52%
Singapore	3 as of 1996	2%-8%
Thailand	1 in 2005	5.3%-33.3%
Sri Lanka	14 in 1988	5.60%
Cambodia		8.20%#
Israel		2%-12.3%*
Kuwait		7% (6%-11%)
Laos		10%
Philippines		6.1%(5.1%-7.6)
Viet Nam		5.40%

*The seroprevalence among hemodialysis patients, mild to moderate renal failure patients, and health population were 12.3%, 9% and 2%, respectively

**Seroprevalence among civilians in endemic areas. The seroprevalence rate in Korea military personnel is 2.1 to 16.4

seroprevalence in rodents.



Lancet Infect Dis 2003; 3: 653–61

Epidemiyoloji

- ▣ Avrupa
 - ▣ 1990-2006 arasında 33 587 olgu bildirildi
 - ▣ Bunların % 70'i Finlandiya'dan

Expert Rev. Anti Infect Ther. 7(2).2009

Ülke	Olgu sayısı
Finlandiya	24 672
İsveç	3 516
Norveç	1 084
Danimarka	0
Belçika	1 859
Fransa	1 536
Hollanda	43
Lüksemburg	16
Portekiz	31
İspanya	0
İtalya	0
Kıbrıs	0

Ülke	Olgu sayısı
Almanya	1 320
Avusturya	198
Slovenya	221
Çek Cumhuriyeti	23
Hırvatistan	552
Bosna Hersek	555
Yunanistan	210
Bulgaristan	399
Romanya	2
Macaristan	302

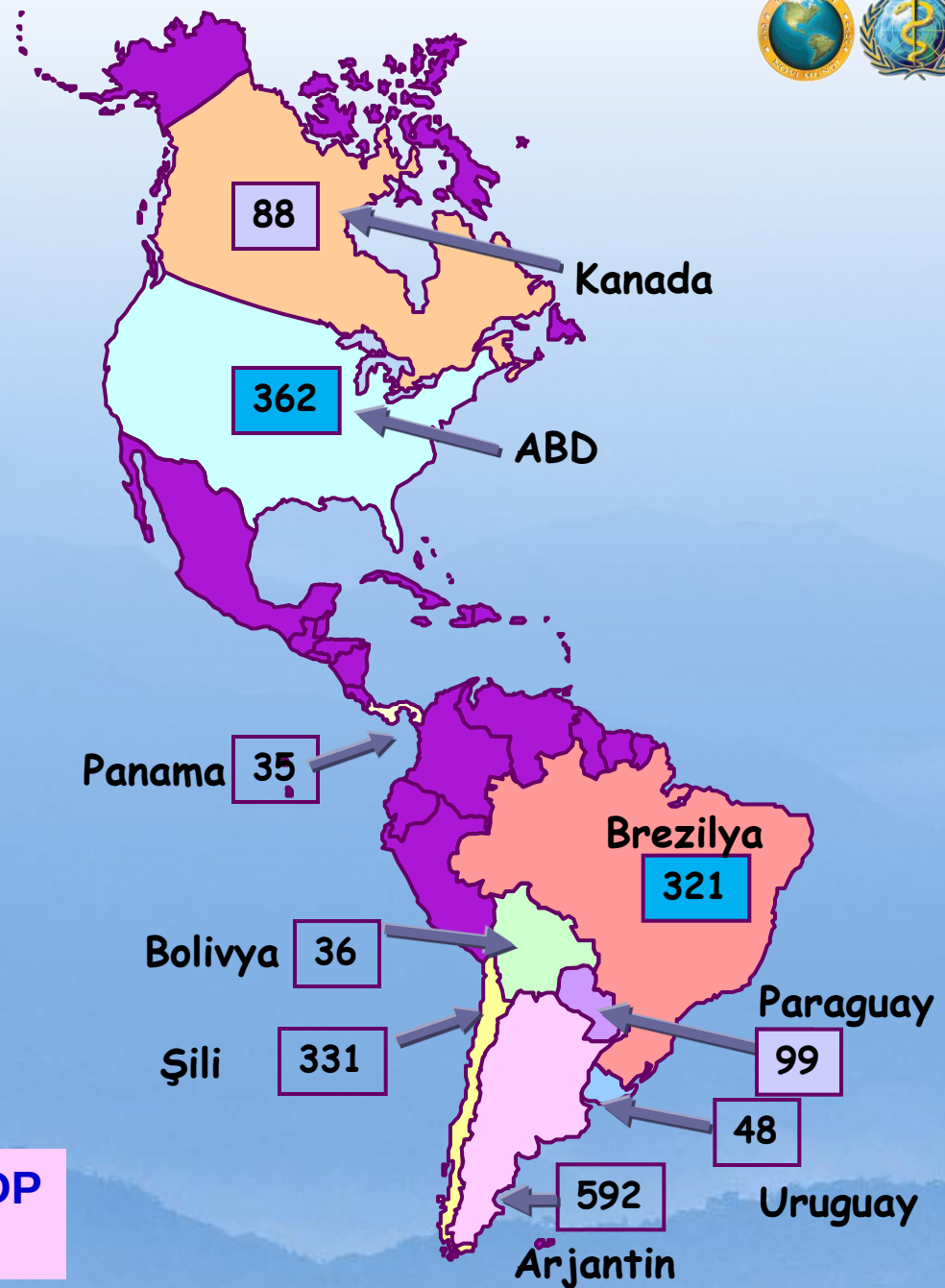
Hantavirus Pulmoner Sendrom (HPS)

1993-2004

□ = olgu sayısı

Toplam olgu sayısı = 1910

<http://www.paho.org/English/AD/DP/C/CD/hantavirus.htm>



Epidemiyoloji

- HPS il defa 1993 yılında ABD de tanımlandı
 - 1993-2010 arası ABD toplam 560 olgu

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2012) 31:1–5

- Güney Amerika 1993-2004 arası
 - 1685 olgu (331 ölüm)

Epidemiyoloji

- Toplumda seropozitiflik oranı ile semptomatik enfeksiyon oranı her zaman korelasyon göstermiyor
 - Hantaan virüs için
 - Semptomatik / asemptomatik oranı 1/ 5
 - Paraguayan Chaco için
 - Toplumda serpozitiflik % 40
 - Semptomatik enfeksiyon nadir

Epidemiyoloji

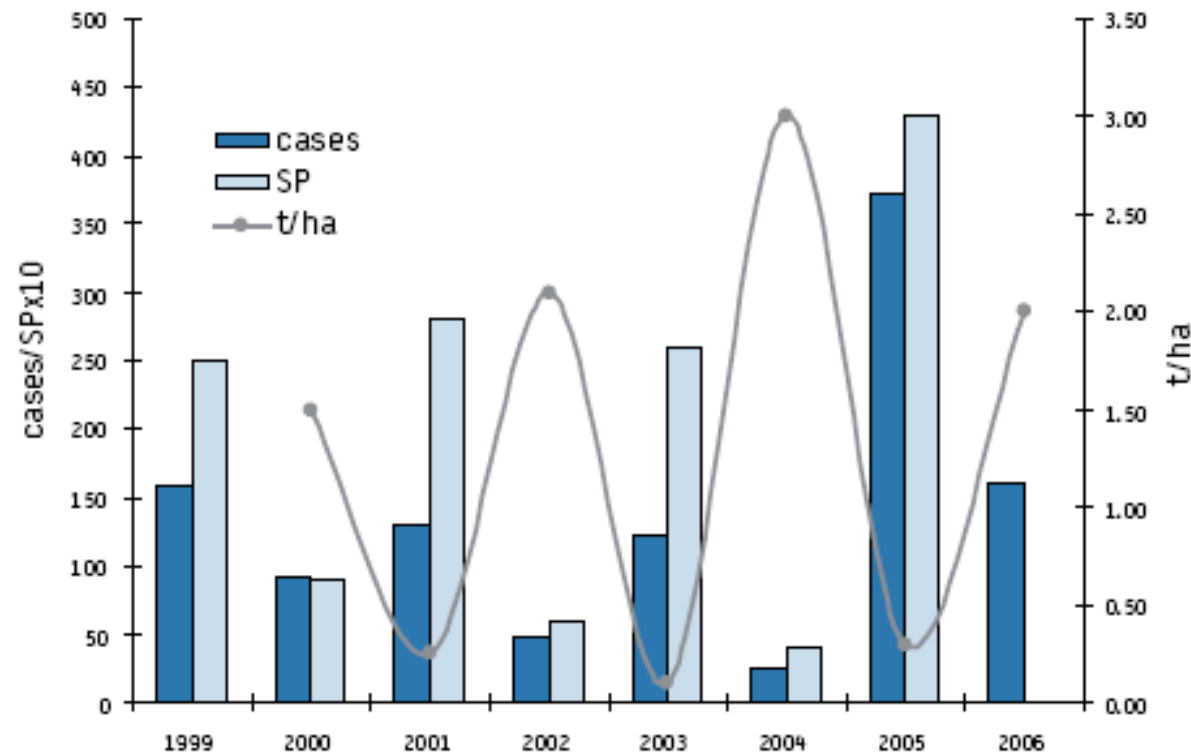
- Mevsimsel seyir
 - Çin
 - İlkbahar ve sonbahar
- Skandinav ülkelerinde siklik seyir
 - Her 3-5 yılda bir salgın atakları

Epidemiyoloji

- İklim değişikliği
 - Ilıman ve yağışlı mevsim
 - Yayvan yapraklı ağaçlarda bol ürün (*palamut, kestane...*)
 - Kemiriciler için bol besin kaynağı
 - Kemiricilerde nüfus patlaması

FIGURE 4

Relation between human cases, oak mast and Puumala virus seroprevalence in rodents



Cases: yearly numbers of cases 1999-2006 (dark blue bars)
SP: mean PUUV seroprevalence in rodents on ten sites in Belgium (light blue bars)
t/ha: tons of acorns per hectare (grey line).

Epidemiyoloji

- Kemiricilerde nüfus patlaması
- Enfekte kemirici sayısında artış
- Çevrenin Hantavirüs ile daha fazla kontaminasyonu
- İnsanların kontamine alanlardaki artmış aktivitesi
- Etken ile temas ve enfeksiyon gelişimi

Epidemiyoloji

- Hastalık için risk grupları
 - Kontamine çevre ile temas olasılığı yüksek olanlar
 - Orman işçileri
 - Çiftçiler
 - Avcılar
 - Askerler
 - Doğa sporları yapanlar
 -

Türkiye’de
66 kemirici
16 böcekçil
türü mevcut

RODENTS OF TÜRKİYE

“TÜRKİYE KEMİRİCİLERİ”



Editor: Ali DEMİR SOY

Authors:

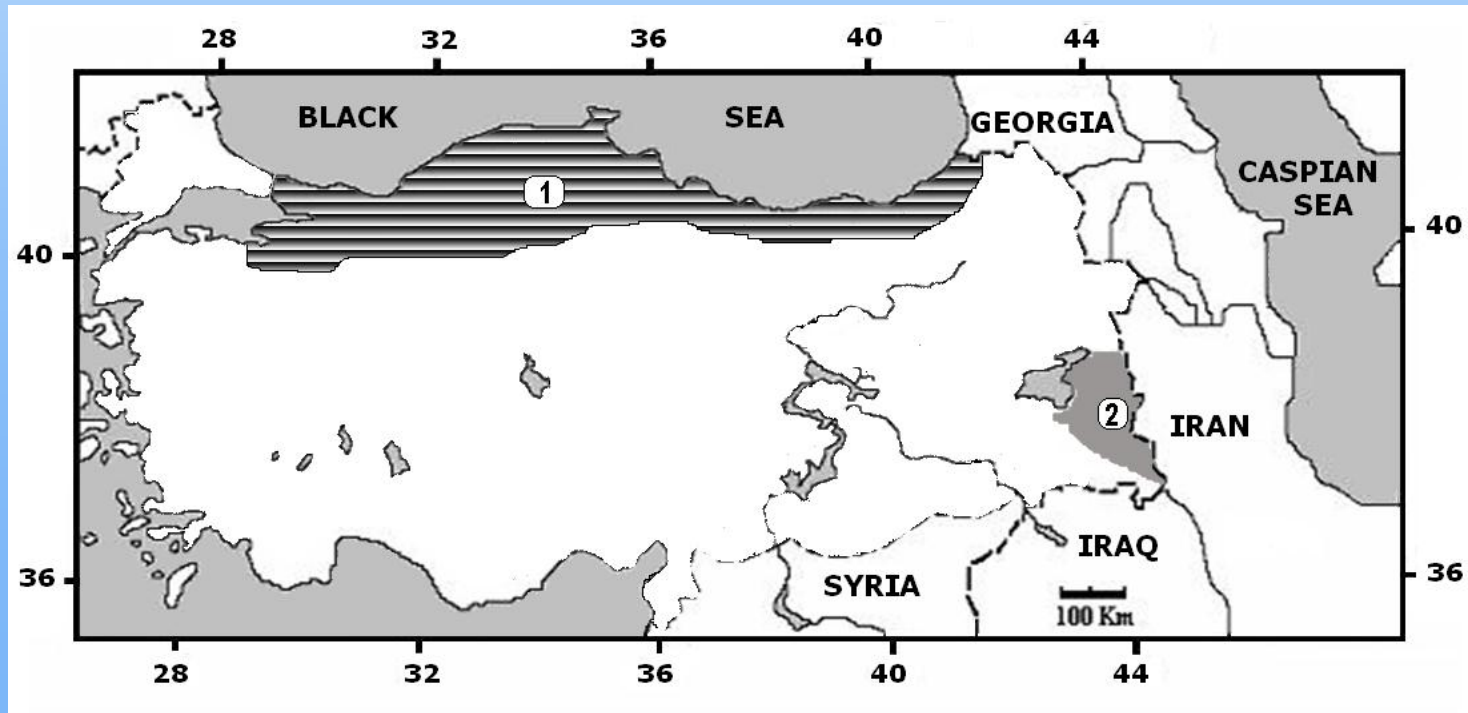
Nuri YİĞİT, Ercüment ÇOLAK, Mustafa SÖZEN, Ahmet KARATAŞ

Türkiyede saptanan kemirici/böcekçil türleri. Türkiye’de karşılaşılmaması “olası” Hantavirüs tipleri

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

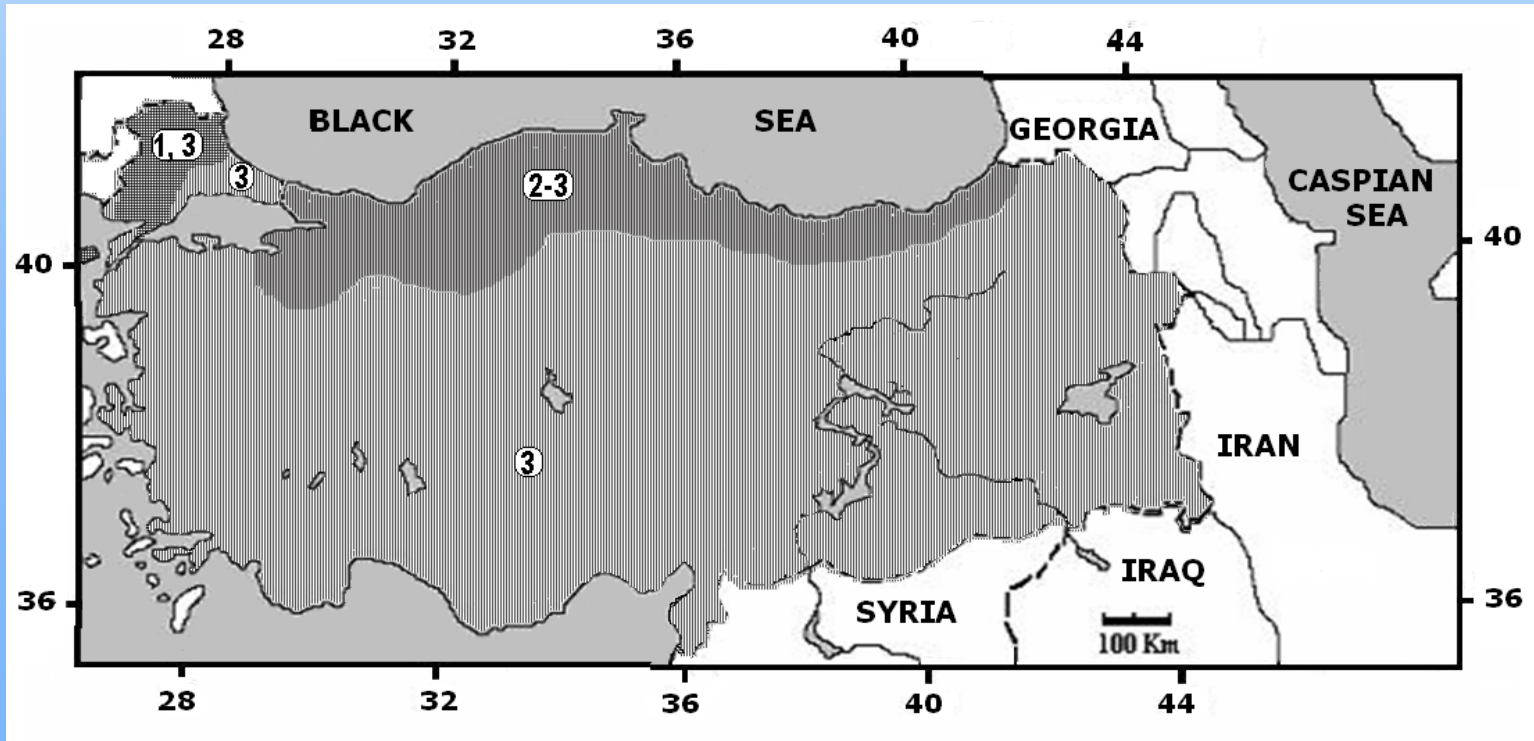


■ *Clethrionomys glareolus* dağılım alanı (Puumala virüs)



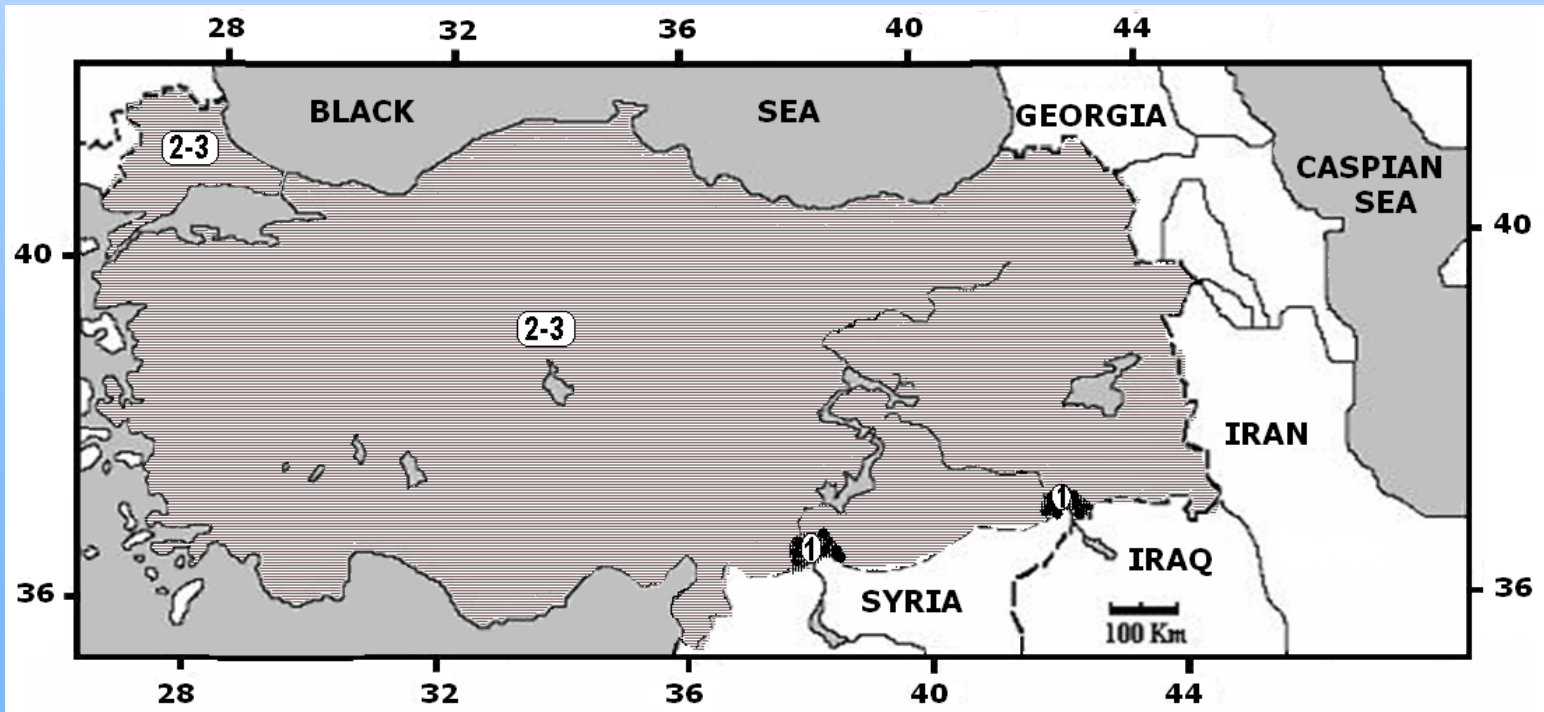
1 nolu alanlar

■ *Apodemus flavicollis* dağılım alanı (Dobrova virüs)



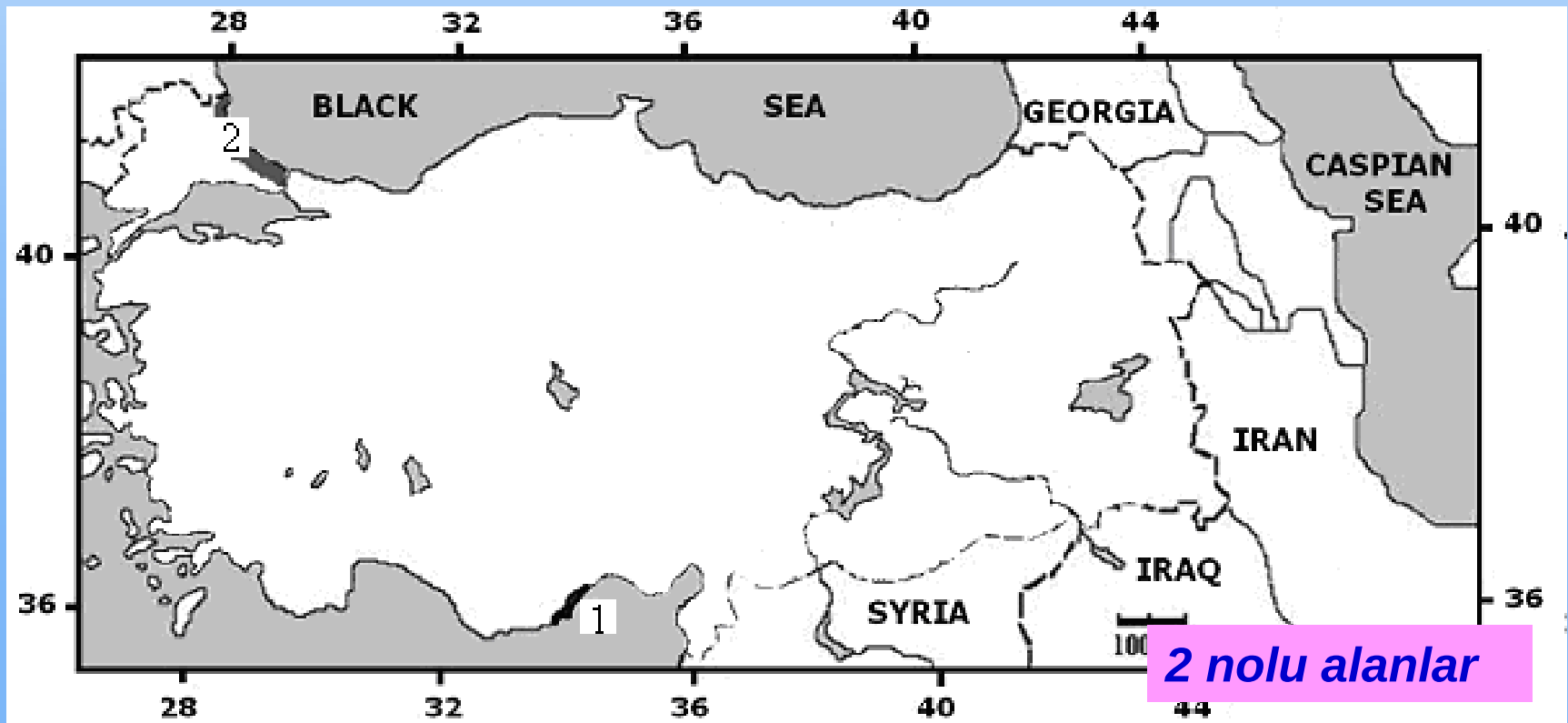
3 nolu alanlar

■ *Rattus norvegicus* dağılım alanları (Seoul virüs)

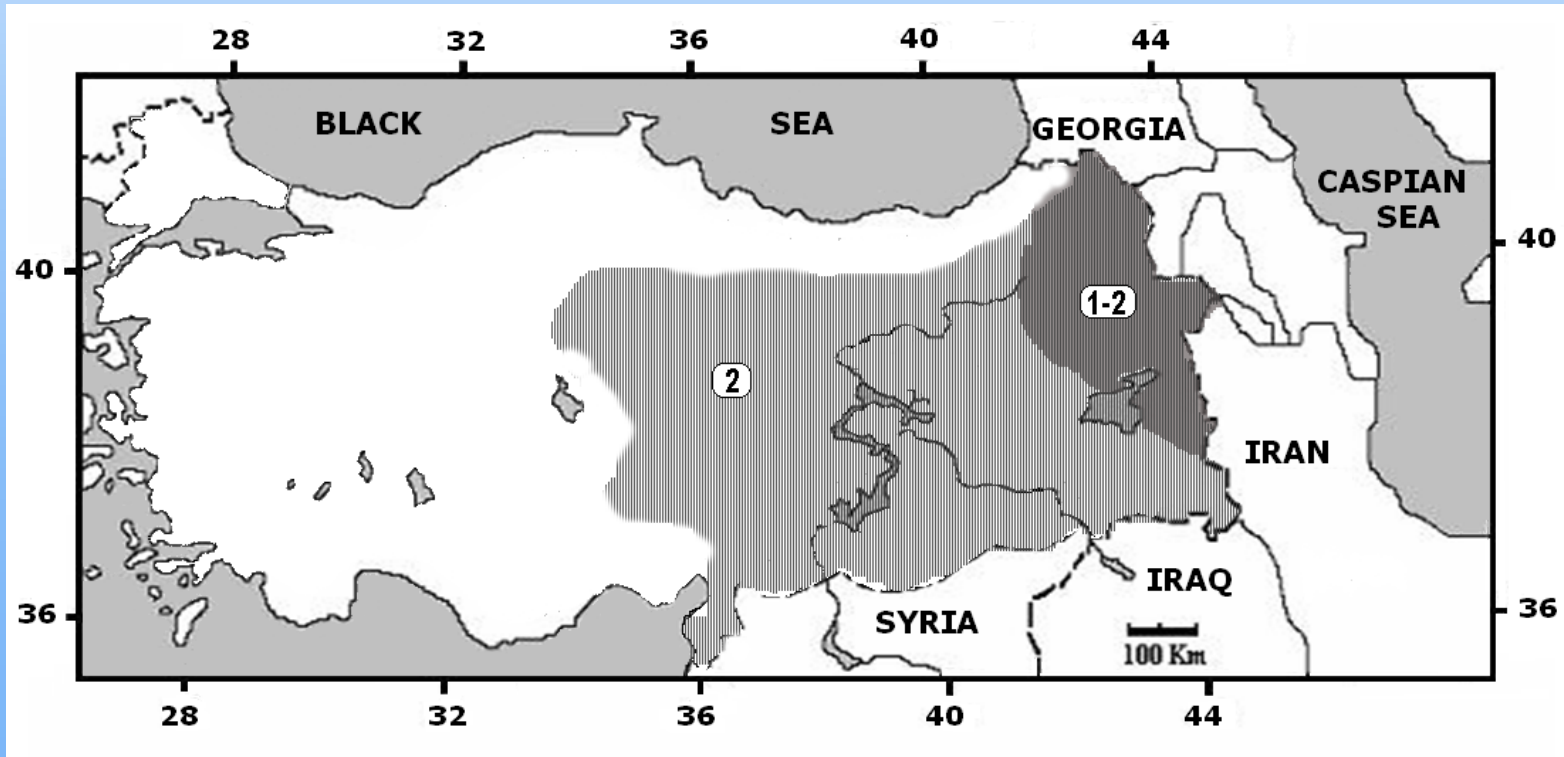


3 nolu alanlar

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



■ *Microtus arvalis* dağılım alanları (*Tula virüs*)



2 nolu alanlar

Türkiye’de Hantavirüs Enfeksiyonları



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 öncesi

- ▣ Belli risk gruplarında tarama sonucu “seropozitiflik” saptandı.
- ▣ Klinik olarak tanımlanmış ve serolojik olarak doğrulanmış olgu yok.

▣ 2009

- ▣ Zonguldak-Bartın salgını 23 olgu
- ▣ *Klinik olarak tanımlandı ve serolojik olarak doğrulandı.*

Çelebi G. KLİMİK Kongresi 25-29 Mart 2009 Antalya
Çelebi G. Flora 2009; 14 (4):145-152

İNFEKSİYON HASTALIKLARI

BEHİC ONUL



Dördüncü Baskı
1971

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ YAYINI: 252

AKUT FEBRİL HEMORAJİK SENDROM

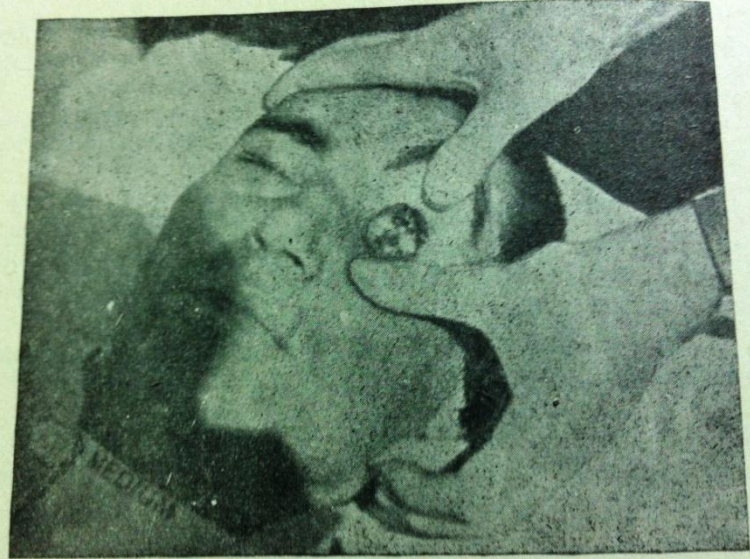
MANÇURYA HUMMASI

(*Epidemic haemorrhagic fever, Haemorrhagic nephrosonephritis*)

Mançurya ve Kore'de endemik odaklar halinde bulunan, birdenbire yükselen ateş, bel ağrısı, mialji, hemorajik diatez, lökositöz ve albuminuri ile seyreden, karaciğer, böbrek ve birçok organlarda parenkimatöz dejeneresans ve nekroz yapan, akut, toksik, infeksiyöz bir hastalık olarak tanımlanmıştır.

Bundan sonra birçok ülkelerde benzer tipte, hemoraji yapan infeksiyonlar tespit edilmiş, fakat etkeni bulunamamıştır. Orta Asya'da, sınır komşumuz ülkelerde (Bulgaristan) epidemileri olmuştur. Bunlara Akut infeksiyöz kapiller toksikoz, Crimean hemorrhagic fever, Hemorrhagic fever of Uzbekistan gibi adlar verilmiştir.

Son yıllarda hemorajik semptomların birçok virustan oluştuğu suretle birinci dönem belirtileri oluşur. Akut infeksiyöz bir infeksiyon olmadığı kanısına varılır. radial nabız sayılmayacak kadar süratli ve filiformdur. Arter basıncı



Mançurya humması'nda gözde hemoraji

Türkiye'de Hantavirüs - 2009 öncesi

- **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
- **1997** **Ege Bölgesinde** KBY olgularında seroprevlans % 2,3 (10/231) olguda IgG pozitif
- **2004** **Ege Bölgesinde** popülasyonda % 3,5 (7/200) seropozitiflik
- **2004** Doğu Karadeniz ve Ege Bölgesinde **kemiricilerde** %1,2 seropozitif (PCR negatif)
- **2006** **Ankara Numune Hastanesi'nde** kanamalı ateş ön tanılı hastalarda (56) IgG taraması negatif

Türkiye’de Hantavirüs ???

■ 2009

- Bartın bölgesinde kemiricilerde Hantavirüs araştırması
- Hantavirüs seropozitifliği (IgG)
 - Apodemus türlerinde % 5,8
 - Myodes türlerinde % 56,6
- Hücre kültüründe Hantavirüs izolasyonu
 - Puumala virüs (5 örnekte)
 - Dobrova virüs (2 örnekte)

Türkiye’de Hantavirüs - 2009 ve sonrası

- **2009** Giresun’dan olgu bildirimi (*Kaya ve ark*)
- **2009** Giresun’da tarama (626 kişi) % 3,2 IgG
pozitif. (*Kalaycı ve ark*)
- **2010** İstanbul’dan olgu bildirimi (*Sarıgüzel ve ark*)
- **2011** İstanbul’dan olgu bildirimi (*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*)
- **2012** İstanbul GATA’dan olgu bildirimi (*Atalay ve ark*)
- **2012** Samsun’dan olgu bildirimi (*Sünbül ve ark*)
- **2012** Bursa’dan olgu bildirimi (*Çakır ve ark*)

Türkiye - 2009 - 2010 Hantavirüs olguları



PATOGENEZ

Patogenez

■ 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

Patogenez

- ▣ **Laboratuvar kaynaklı bulaş**
 - ▣ Rusya
 - ▣ Hayvan laboratuvarında çalışan 113 kişi etkilendi
 - ▣ Sebep yetersiz havalandırma sistemleri
- ▣ **İnsandan insana bulaş** (*günlük rutin aktiviteler*)
 - ▣ **Andes virüs** dışında tanımlanmadı

Patogenez

▣ 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**) patogenezde 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 kaçışı
 - Hipovolemi
 - Hipotansiyon
 - Organ hasarı
 -

Patogenez - Virulans

- Hantavirus Pulmoner Sendrom (HPS)
 - Sin Nombre Virüs
 - Andes Virüs

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

Klinik

▣ Klinik Formları

- ▣ Renal sendrom ile seyreden kanamalı ateş (RSKA)
 - ▣ *Hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS)*
- ▣ Hantavirüs pulmoner sendrom (HPS)
 - ▣ *Hantavirus pulmonary syndrome (HPS)*
 - Hantavirüs cardio-pulmonaray sendrom (HCPS)*

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2011) 30:685–690
DOI 10.1007/s10096-010-1141-6

ARTICLE

Time to revise the paradigm of hantavirus syndromes? Hantavirus pulmonary syndrome caused by European hantavirus

**J. Rasmuson • C. Andersson • E. Norrman • M. Haney •
M. Evander • C. Ahlm**

Klinik

- ▣ İnkübasyon dönemi 2-4 hafta
- ▣ Prodrom dönemi
 - ▣ Grip benzeri semptomlar
 - ▣ Yüksek ateş
 - ▣ Miyalji
 - ▣ Baş ağrısı
- ▣ Prodrom dönemi her iki klinik formda aynı

Klinik

▣ Renal sendrom ile seyreden kanamalı ateş

- ▣ Prodrom dönem
- ▣ Febrile dönem
- ▣ Hipotansif dönem
- ▣ Oligürik dönem
- ▣ Diüretik dönem
- ▣ Konvelesan dönem

▣ Hatavirüs pulmoner sendrom

- ▣ Febril dönem
- ▣ Pulmoner ödem dönemi
- ▣ Diüretik dönem
- ▣ Konvelesan dönem

	Hantaan virüs	Puumala virüs	Sin Nobmre
	RSKA	RSKA	HPS
Ateş	100	100	100
Baş ağrısı	86-87	85-100	71
Karın ağrısı	85-92	64-67	24
Sırt ağrısı	91-95	82	29
Bulantı	82-91	78-83	71
Baş dönmesi	50	12-25	41
Peteşi	32-94	12	0
Öksürük	31	60	71
Hipotansiyon	80	1-2	50
Miyopi	57	12-31	*
Oligüri	60-67	54-70	*
Poliüri	92-95	97-100	40
Lökositoz	91	23-57	95-100
Trombositopeni	78	52-75	100
Proteinüri	100	94-100	40
Hematüri	85	58-85	57
Hemodiyaliz	30-40	5-7	*
Mortalite	5-10	0	40

Laboratuvar Bulguları

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

Patolojik inceleme - RSKA -

- **RSKA'da en büyük hasar böbreklerde oluşur.**
 - Renal kan akımında azalma ve sitotoksik T hücre yanıtına bağlı endotelde oluşan hasar sonucu
 - Tubülointersitisiyel nefrit gelişir
 - Böbrekler ödemli,büyük (1-2 kat)
 - Retroperitoneal bölgede sebest sıvı
 - Perirenal kanama
 - Böbrek tübüllerinde dejenerasyon
 - Mononükleer hücre infiltrasyonu

Patolojik inceleme - HPS -

■ Hantavirüs pulmoner sendrom

- Akciğerler ileri derecede ödemli
- Yoğun plevral effüzyon
- Trakeada yoğun sıvı birikimi
- İntersitisiyel alanlarda yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu
- Bazen yaygın alveoler hasar

Hastalık şiddeti

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

Hastalık şiddeti

▣ 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

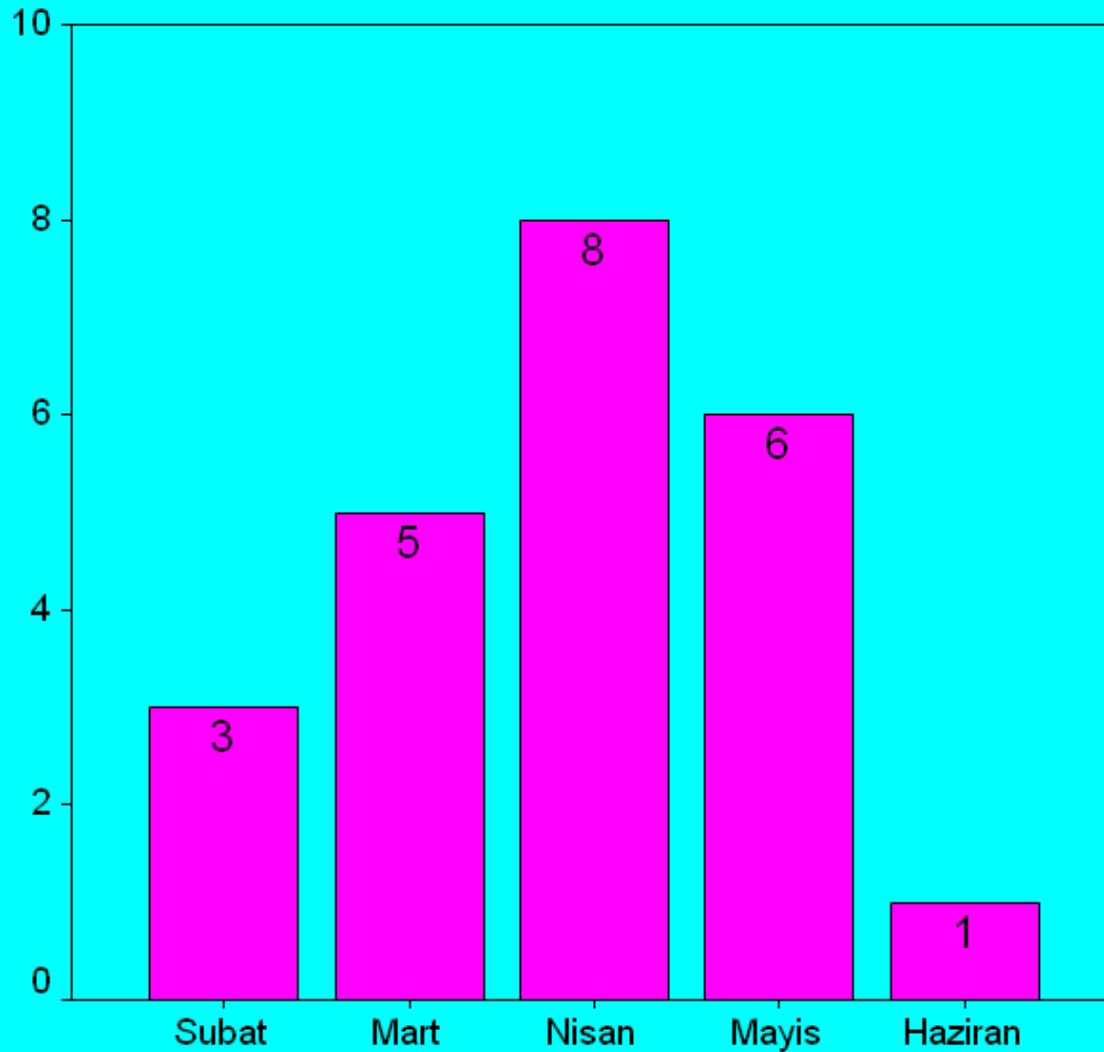
- İyileşen olgularda renal hasar genellikle kalıcı değil
 - PUUV enfeksiyonu **X** Sağlıklı popülasyon
 - 5 yıl sonra proteinüri ve sistolik kan basıncı daha yüksek
 - 10 yıl sonra fark yok
 - DOBV enfeksiyonu
 - ???



Zonguldak verileri

- Şüpheli olgu sayısı 50
- Konfirme olgu sayısı 23
 - Erkek 20 (% 87)
 - Kadın 3 (% 13)
- Ortalama yaş 42 (22-83)

Olgularin aylara gore dagilimi



Zonguldak verileri

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

Zonguldak verileri

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

Zonguldak verileri

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

Zonguldak verileri

- Kan lökosit düzeyi
 - Lökopeni % 39
 - Normopeni % 39
 - Lokositoz % 21

- Trombositopeni % 82
- Kreatin yüksekliği % 35
- Üre yüksekliği % 65
- Proteinüri % 100

Zonguldak verileri

Prognoz	
Diyaliz uygulanan olgu sayısı	3 (%13)
Yoğun Bakım Ünitesine yatış	1 (% 4)
Ortalama hastanede yatış günü	9 (2-22)
Ölüm	1 (% 4)

Tanı

▣ Serolojik testler

▣ IgG ve IgM'in gösterilmesi

- ▣ ELISA
- ▣ IFA
- ▣ İmmüno blot

▣ 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 titresinde artış
 - ▣ PCR pozitifliği

Lancet Infect Dis 2003; 3: 653–61

Tanı

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

Zonguldak verileri

■ Tanı için kullanılan yöntemler

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

Ayırıcı Tanı

- Ateş ve böbrek işlev bozukluğu yapan nedenler
 - Leptospiroz
 - Sepsis
 -
- Ateş ve trombositopeni yapan nedenler
 - Viral kanamalı ateşler
 -

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 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

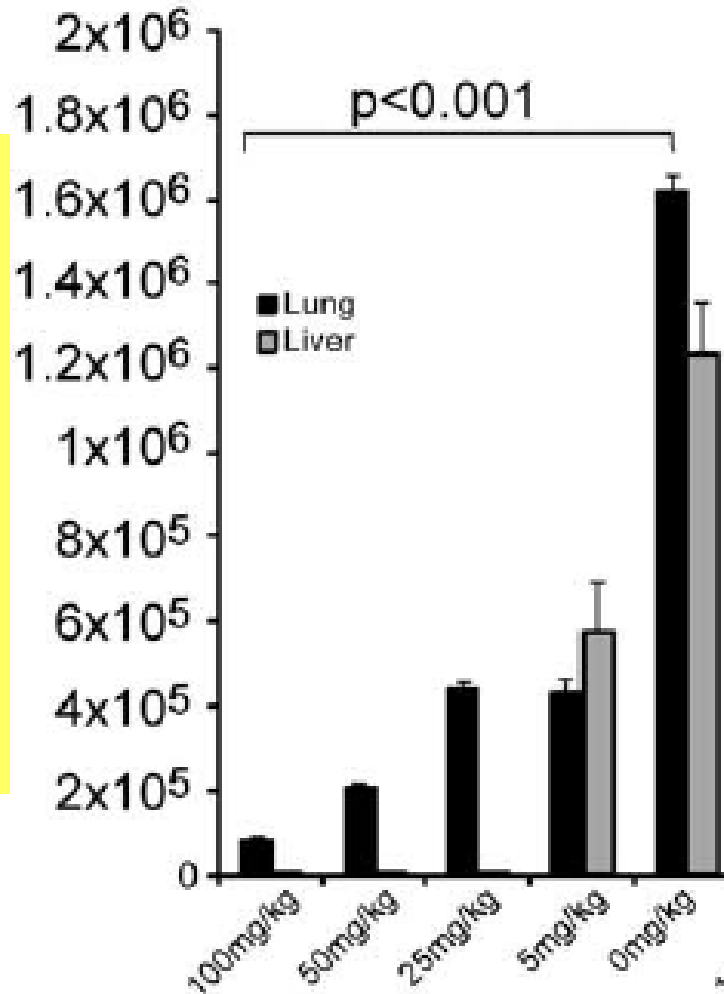
■ **İnvivo (Hamster) modeli**

- 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

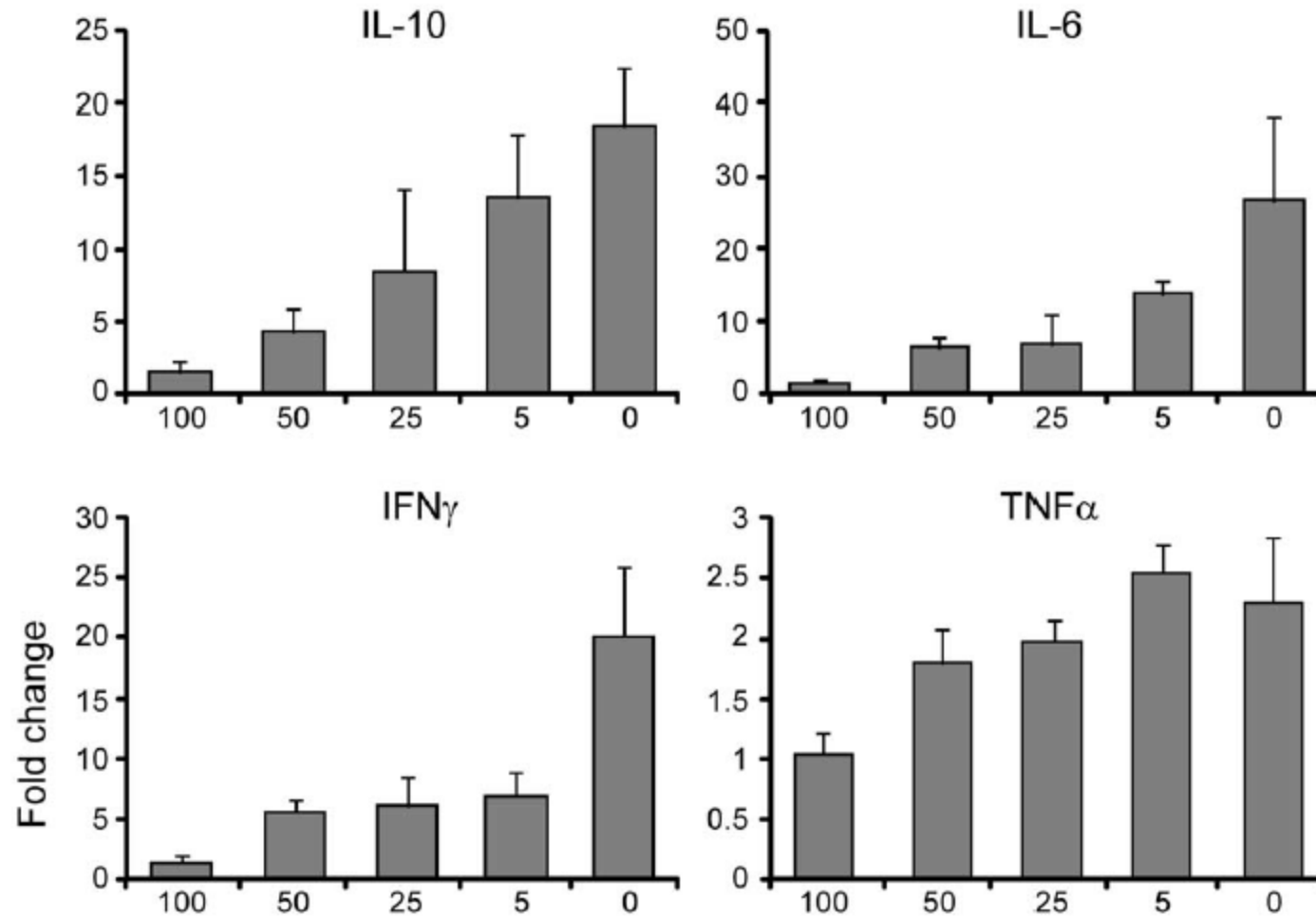
Viral
Yük



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 ???

▣ Ribavirinin etki mekanizması ??

- ▣ İnozin monofosfat dehidrogenaz (IMPDH) enzim inhibisyonu.
- ▣ Viral RNA polimeraz inhibisyonu
- ▣ Ölümcül RNA mutasyonuna yol açmak

Tedavi – Ribavirin ???

- **Zonguldak olguları**
 - Ribavirin tedavisi verilmedi

Korunma ve Kontrol

Hanta virüsüne karşı kedi timi



Hanta virüsünden korkan Füsün Ünal, 25 kedi ile evinin çevresinde fare avına çıktı. Ünal, hanta virüsü korkusu yüzünden evinde 25 tane kedi beslemeye başladı.

Eklenme Tarihi : 30 Nisan 2009 16 : 18



 Arkadaşına Gönder

Yazı boyutunu büyötmek için



Ünal, virüsten korunmak için kendi tabiri ile 'kedi timi' kurdu. Evin içinde 25 kediye bakan Ünal, hayvanları çok sevdiğini ifade etti. Televizyon kanallarında virüs yüzünden bir kişinin öldüğünü duyduğunu söyleyen Ünal, kediler sayesinde virüsten hiç korkmadığını ve kediler sayesinde çok rahat yaşadığını dile getirdi.

Yavru kedileri besleyen Ünal, şöyle konuştu: "Kedilerimi canımdan çok seviyorum. Hanta virüsünü televizyondan takip ettim. İnsanları kedi beslemeye yönlendirmeliyiz. Herkesin çevresinde kedi olursa bu virüsün kısa zamanda kaybolacağına inanıyorum. Hanta virüsünden artık korkmuyorum. Kedilerim beni bu virüse karşı korur buna inanıyorum. Evimde 25 kediye bakıyorum."

Kedilerin fare yemediğini, sadece boğup bıraktıklarını anlatan Ünal, sözlerine şöyle devam etti: "Televizyonda hanta virüsünden ölenleri duyunca böyle tedbir aldım. Bende kendime kedi timi yani ordumu kurdum.

Hanta virüsüne tutkallı çözüm



Zonguldakta, hanta virüsü enfeksiyonu taşıyan hasta sayısının artması ve tedavi görenlerden Şahin Sasa'nın ölmesi nedeniyle bazı vatandaşlar panik yaşadı.

Eklenme Tarihi : 22 Nisan 2009 10 : 08



 **Arkadaşına Gönder**

Yazı boyutunu büyötmek için



Kilimli Beldesi'nde Hatice İslamoğlu isimli bir kadın karton üzerine fare tutkalı yapıştırarak çevredeki farelerden kurtulmaya çalıştı. Son iki günde iki fare öldürdüğünü belirten İslamoğlu, "Son günlerde sıkça duyduğumuz hanta virüsü nedeniyle korkudan gece uyuyamıyoruz. Kendimize ve çocuklarımıza zarar gelmemesi için en ucuz yöntemle de olsa farelerden kurtulmaya çalışıyoruz. Fare tutkalı döktüğümüz kartonların üzerine yiyecekleri koyarak fareleri etkisiz hale getiriyoruz. Son iki günde iki fare kartona yapıştı ve çöpe attım" dedi.

Korunma - Kontrol

▣ Kemirici kontrolü

▣ İnsan yaşam alanlarında kemirici kontrolü

- ▣ Uygun yapılandırılmış bina
- ▣ Ortamda yiyecek bırakmama

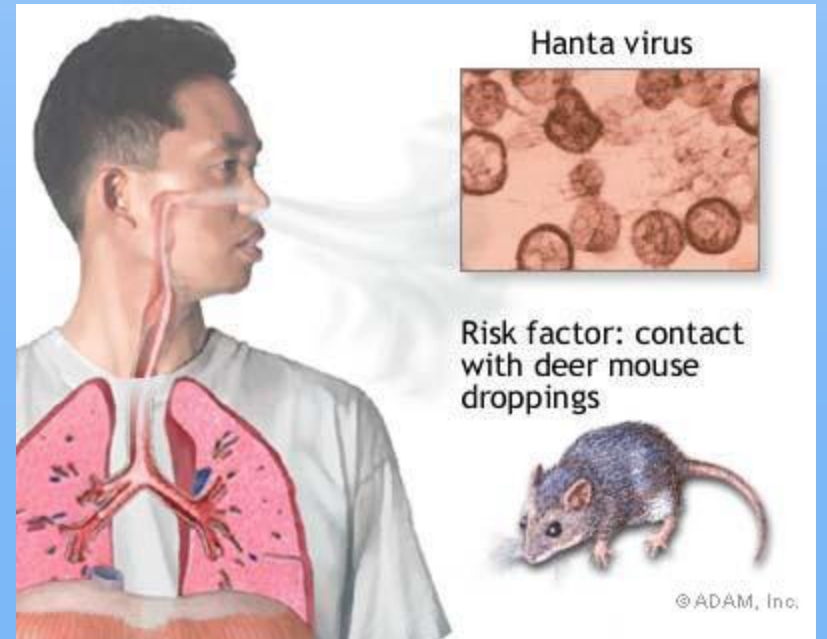
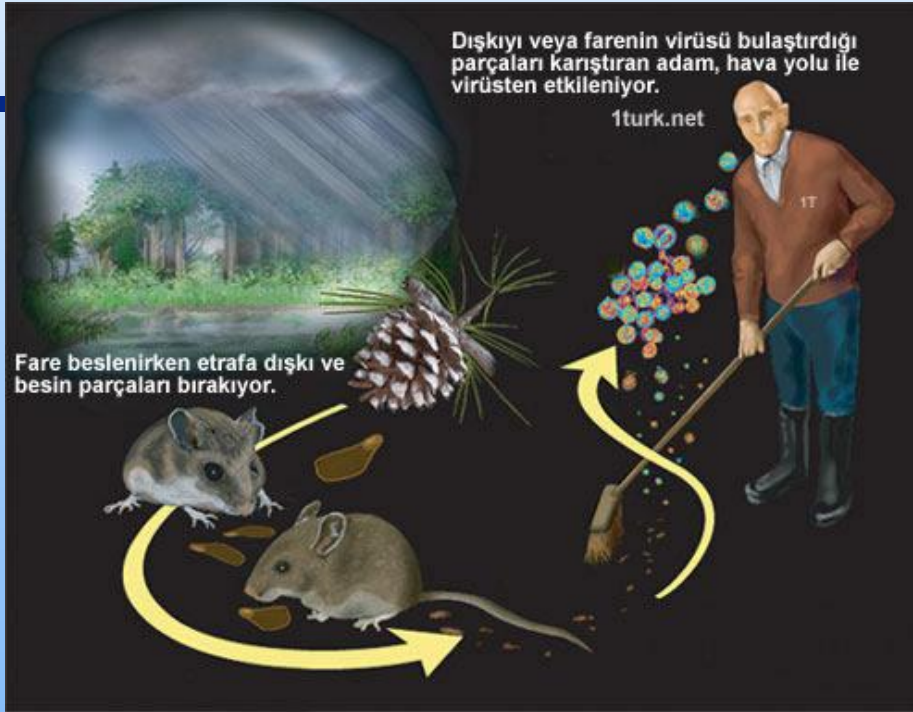
▣ Doğada kemirici kontrolü

- ▣ Olanaklı değil ???
- ▣ Ekolojik sistem açısından doğru değil ???

Korunma - Kontrol

- Hantavirüsler çevresel ortamda 2-4 hafta canlılığını sürdürebilir.
- Ancak dezenfeksiyon yöntemlerine çok duyarlı
 - Isı
 - Deterjan
 - UV
 - Organik solvent
 - Hipoklorit

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



Korunma

▣ Bireysel önlemler:

- ▣ Toz kaldıran temizleme yöntemlerinden kaçınılması
- ▣ Süpürme yerine yıkama/silme
- ▣ 10 kat sulandırılmış çamaşır suyu ile ortam dekontaminasyonu
- ▣ Riskli alanlarda maske kullanımı
- ▣ **El hijyeni**









Aşı

- **Kore aşısı (*Hantavax*)**
 - Fare beyninden üretim
 - Yetersiz antikor yanıtı
- **Çin aşısı**
 - Hamster böbrek kültüründe üretim
 - % 80-90 antikor yanıtı
- **Kore /ABD aşısı**
 - Moleküler aşı
 - Hayvan çalışmalarında başarılı

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's a beach with some small structures and a pier. The sea is a deep blue, and the sky is clear.

Teşekkürler...