



# HANTAVIRUS ENFEKSIYONLARI

**Dr. Aydın DEVECİ**

**Ondokuz Mayıs Üniversitesi**

**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.**

---

Viroloji | Epidemiyoloji | Patogenez | Klinik | Tani | Tedavi | Korunma

2026

# Sunum Planı

- 1  Giriş ve Tarihçe
- 2  Viroloji ve Taksonomi
- 3  Epidemiyoloji ve Coğrafi Dağılım
- 4  Rezervuar Konakçılar ve Bulaşma
- 5  Patogenez ve İmmünopatoloji
- 6  Klinik Tablolar: HFRS ve HKS
- 7  Tanı Yöntemleri
- 8  Tedavi ve Yönetim
- 9  Korunma ve Kontrol
- 10  Güncel Gelişmeler ve Sonuç

# Tarihsel Perspektif

1951-1953

## Kore Savaşı

ABD askerlerinde 3.000'den fazla hemorajik ateş vakası (Kore Hemorajik Ateşi)

1976

## Virüsün İzolasyonu

Ho Wang Lee, Hantaan nehri yakınındaki Apodemus agrarius'tan virüsü izole etti

1993

## Sin Nombre Virüsü

ABD'nin Güneybatı bölgesinde (Four Corners) ölümcül pulmoner sendrom salgını

2005-Gunumuz

## Taksonomi Güncelleme

Hantaviridae ailesi olarak yeniden sınıflandırıldı; 50'den fazla tür tanımlandı

# Virüs Yapısı ve Genom Organizasyonu



## Virusun Özellikleri

- Zarflı, sferik, 80-120 nm cap
- Negatif polariteli, tek iplikli RNA
- Üç segmentli genom: L, M, S
- Elliovirales takımına ait
- Hantaviridae ailesi
- Ortohantavirus cinsi



## Genom Segmentleri

Segment	Boyut	Protein
L (Large)	~6.5 kb	RdRp (RNA polimeraz)
M (Medium)	~3.6 kb	Gn ve Gc glikoproteinleri
S (Small)	~1.7 kb	Nukleokapsid (N)

# Başlıca Hantavirus Türleri

Virüs Türü	Coğrafi Bölge	Rezervuar	Hastalık	Mortalite
Hantaan	Asya (Çin, Kore)	Apodemus agrarius	HFRS (ağır)	%5-15
Seoul	Dünya geneli	Rattus norvegicus	HFRS (orta)	%1-2
Puumala	Avrupa	Myodes glareolus	NE (hafif)	<%0.5
Dobrava	Balkanlar, Avrupa	Apodemus flavicollis	HFRS (ağır)	%5-12
Sin Nombre	Kuzey Amerika	Peromyscus maniculatus	HKS	%35-40
Andes	Güney Amerika	Oligoryzomys longicaudatus	HKS	%25-40

HFRS: Böbrek Sendromlu Hemorrajik Ateş | NE: Nefropatia Epidemica | HKS: Hantavirus Kardiyopulmoner Sendromu

# Küresel Epidemiyoloji

**150.000+**

Yıllık HFRS vakası  
(dünya geneli)

**%70-90**

Çin kaynaklı  
HFRS vakaları

**300+**

Yıllık HKS vakası  
(Amerika kıtası)

## Bölgesel Dağılım

**Asya:** Çin, Kore, Rusya - Hantaan ve Seoul virüsleri baskın. Yılda ~100.000+ vaka (Çin)

**Avrupa:** Finlandiya, Almanya, Balkanlar - Puumala ve Dobrava virusleri. Yılda ~10.000 vaka

**Amerika:** ABD, Arjantin, Şili, Brezilya - Sin Nombre ve Andes virusleri. Yüksek mortalite

# Türkiye'de Epidemiyolojik Durum



- Batı Karadeniz bölgesi başta olmak üzere sporadik vakalar bildirilmektedir
- Puumala ve Dobrava-Belgrade virüsleri saptanmıştır
- Myodes glareolus ve Apodemus flavicollis ana rezervuarlardır
- Özellikle kırsal kesimde, odun depolama ve tarımsal faaliyetlerle ilişkili vakalar görülmektedir

## Risk Faktörleri

- Kırsal alanda yaşam
- Tarımsal faaliyetler
- Odun toplama/depolama
- Eski binaların temizliği
- Askeri tatbikatlar

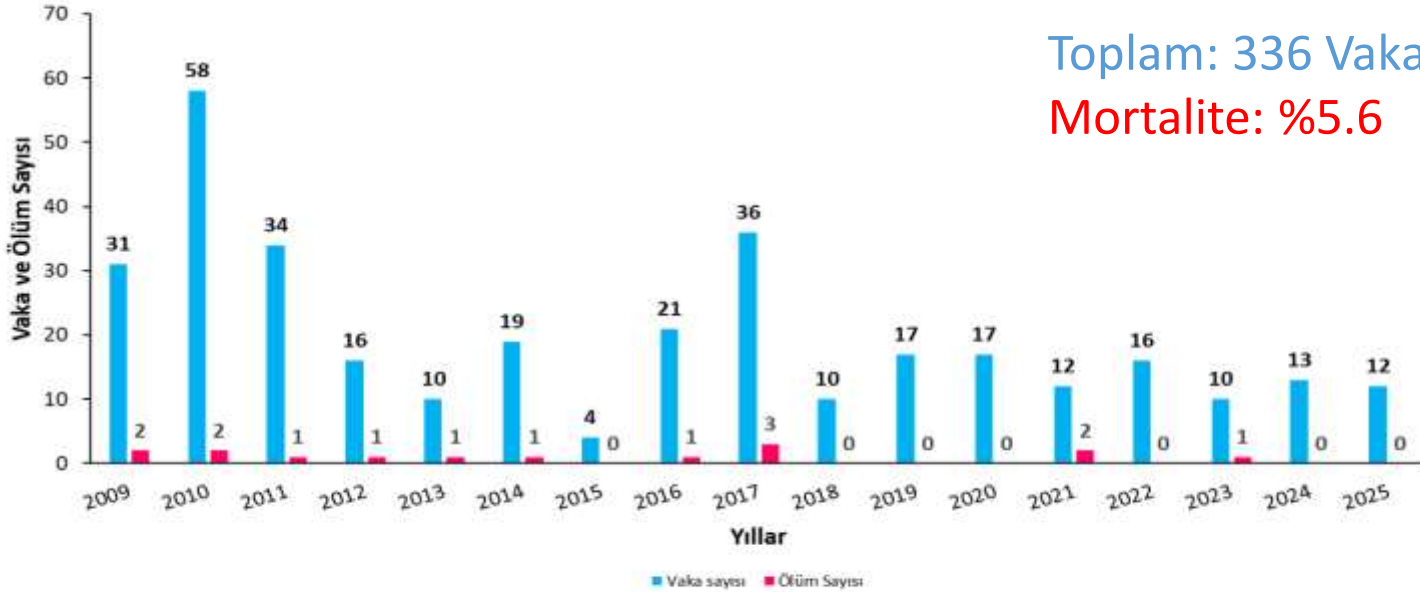
## Mevsimsel Özellikler

- Sonbahar-kış ayları pik dönem
- Kemirgen popülasyonundaki dalgalanmalar
- İklim değişikliği ile ilişkili artış trendi
- Kentleşme ile habitat değişimi



# Türkiye'de Hantavirus Epidemiyolojisi

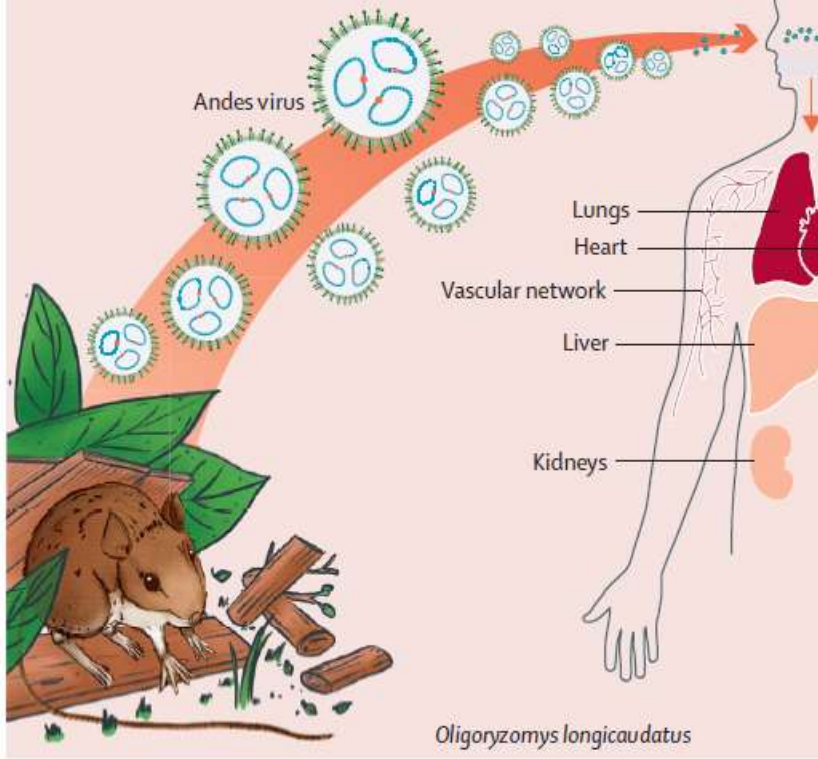
HANTAVİRÜS ENFEKSİYONU VAKA VE ÖLÜMLERİNİN YILLARA GÖRE DAĞILIMI (TÜRKİYE; 2009-2025)



The Americas

Hantavirus cardiopulmonary syndrome

Andes virus

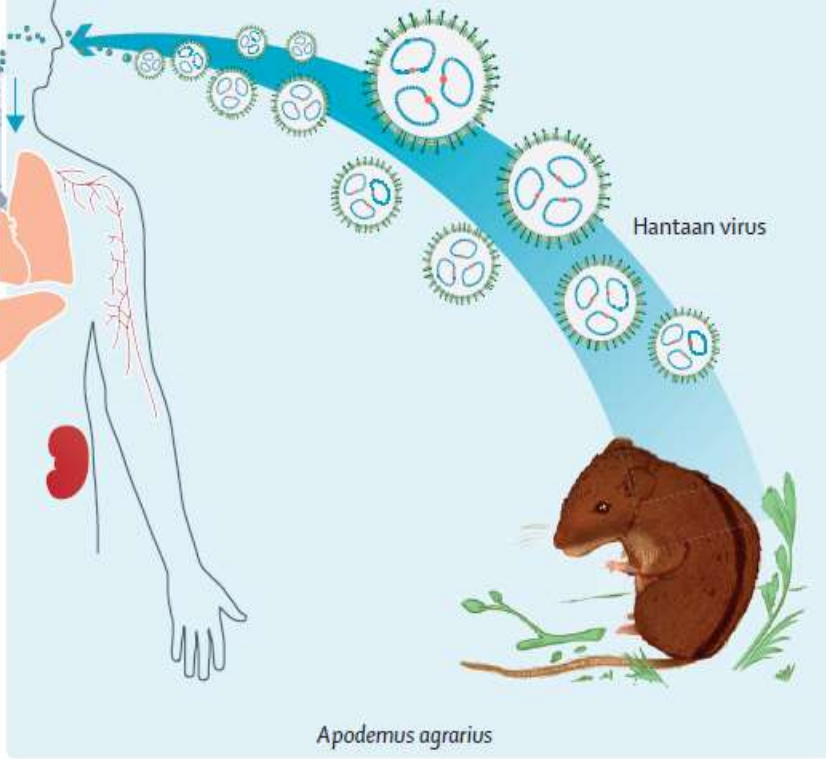


*Oligoryzomys longicaudatus*

Europe and Asia

Haemorrhagic fever with renal syndrome

Hantaan virus



*Apodemus agrarius*

# Bulaşma Mekanizmaları



## İnhalasyon (Primer Yol)

Enfekte kemirgen idrar, dışkı ve tükürüğünden kaynaklanan aerosollerin solunması ile bulaşma



## Direkt Temas

Enfekte kemirgen veya vücut sıvılarıyla mukoza veya açık yara yoluyla temas



## Kemirgen Isırığı

Nadir fakat bildirilmiş bulaşma yolu; özellikle laboratuvar ortamında



## İnsandan İnsana

Yalnızca Andes virusu için kanıtlanmıştır; diğer türler için gösterilememiştir.

# Virüs Hücre Giriş Mekanizması

1

## Reseptör Tanıma

Virüs yüzey glikoproteinleri Gn/Gc, konak hücre yüzeyindeki beta-3 integrinlere (alphaV-beta3 ve alphaIIb-beta3) bağlanır. Patojenik hantavirusler bu integrinleri tercih ederken, non-patojenik türler beta-1 integrin kullanır.

2

## Endositoz

Virus-reseptör kompleksi clathrin aracılı endositoz ile hücre içine alınır. Bazı türler (Andes, Hantaan) ek olarak kolesterol ve lipidlere bağlanır. Endozom pH'inin düşmesi, membran füzyonunu tetikler.

3

## Membran Füzyonu

Gc glikoproteini, düşük pH ortamında konformasyonel değişikliğe uğrayarak viral zarf ile endozom membranını birleştiren füzyon peptidini açığa çıkarır. Ribonukleoprotein kompleksleri sitoplazmaya serbest bırakılır.

4

## Replikasyon

Viral RdRp sitoplazmada negatif-polariteli RNA'dan mRNA ve antigenomik RNA sentezler. Yeni viryonlar Golgi aracılığıyla toplanır ve hücre yüzeyinden tomurcuklanarak serbest kalır.

# Organ Spesifik Patogenez

## Böbrek (HFRS)

- Tubulointerstisyel nefrit (belirgin)
- Medula'da hemoraji ve ödem
- Glomerüler mezenkimal hücrelerinde virüs replikasyonu
- Proteinuri (bazen nefrotik düzeyde)
- Akut tübüler nekroz
- Kronik böbrek hasarı riski (%15-20 olguda)

## Akciğer (HKS)

- Alveolar kapiller endotelde yoğun virüs
- Non-kardiyojenik pulmoner ödem
- Alveolar boşlukta protein içeren transuda
- Interstisyel lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu
- Hiyalin membran oluşumu (DAD benzeri)
- Tip II pneumosit hasarı

## Kardiyovasküler

- Miyokard depresyonu (HKS'de)
- Kardiyak output azalması
- Sistemik vasküler direnç artışı
- Trombositopeni ve koagulopati
- Hemokonsantrasyon
- Şok tablosu (kardiyojenik)

# İmmün Yanıt ve Sitokin Kaskadı



## Sitokin Profili ve Klinik Korelasyon

Sitokin/Medyatör	Kaynak	Etki	Klinik Korelasyon
<b>TNF-alpha</b>	Makrofaj, T hücre	Endotel aktivasyonu, geçirgenlik artışı	Ağır ile korelasyon
<b>IL-6</b>	Monosit, endotel	Akut faz yanıtı, ateş, inflamasyon	CRP yüksekliği ile paralel
<b>IFN-gamma</b>	NK, CD8+ T hücre	Antiviral etki + immün hasar	Çift yönlü: koruyucu ve hasar
<b>VEGF</b>	Endotel, trombosit	Vasküler geçirgenlik artışı	Pulmoner ödem şiddeti
<b>IL-10</b>	Treg, makrofaj	Antiinflamatuvar, immün regülasyon	Düşüklüğü ağır seyirle ilişkili

# T Hücre Yanıtı ve İmmünopatoloji

## CD8+ Sitotoksik T Hücreleri

### Patojenik Rol:

Enfekte endotel hücrelerini tanımak ve öldürme yoluyla vasküler bütünlüğü bozar. Ağır vakalarda aşırı CD8+ T hücre yanıtı hastalığı kötüleştiren primer faktör olabilir.

- Akciğer biyopsilerinde yoğun CD8+ T hücre infiltrasyonu
- Ağır HKS olgularında yüksek CD8/CD4 oranı
- HLA-B35 taşıyıcılarda daha ağır seyir (immunogenetik yetkinlik)
- Granzim B ve perforin aracılı endotel hücre ölümü

## Koruyucu İmmün Yanıt

### Nötralizen Antikorlar:

IgM erken dönemde, IgG geç dönemde ortaya çıkar. Anti-Gn ve anti-Gc antikorları virüs nötralizasyonu sağlar.

### Düzenleyici Mekanizmalar:

- Treg hücreler (FoxP3+) sitokin fırtınasını sınırlar
- IL-10 üretimi immün hasarı azaltır
- Erken IFN-alpha yanıtı virüs klirensi için kritik

### İmmunogenetik Faktörler:

HLA-B8 koruyucu etki gösterirken, HLA-B35 ağır seyirle ilişkilidir. TNF-alpha gen polimorfizmleri hastalık şiddetini etkiler.

# Böbrek Sendromlu Hemorajik Ateş (HFRS)

## Ateş Dönemi (2-8 gün)

Ani başlangıçlı yüksek ateş, bas ağrısı, miyalji, bulantı, bulanık görme, peteşi, konjonktival kızarıklık

## Hipotansif Dönem (saat-2 gün)

Tansiyon düşüşü, sok belirtileri, trombositopeni, proteinuri, hemokonsantrasyon

## Oligurik Dönem (3-7 gün)

Akut böbrek yetmezliği, oliguri/anuri, hipervolemi, elektrolit dengesizliği, hemoraji

## Diuretik Dönem (günler-haftalar)

Poliuri (3-6 L/gün), dehidratasyon riski, elektrolit kaybına dikkat

## Konvelesan Dönem (haftalar-aylar)

Yavaş iyileşme, kronik böbrek hasarı olabilir, uzun süreli halsizlik

# Hantavirus Kardiyopulmoner Sendromu (HKS)

## Prodromal Donem (3-6 Gun)

- Ateş, miyalji, halsizlik
- Bas ağrısı, bas dönmesi
- Gastrointestinal semptomlar (bulantı, kusma, ishal)
- Öksürük ve dispne başlangıcı
- Trombositopeni ve lökositoz

## Kardiyopulmoner Donem

- Hızlı ilerleyen non-kardiyojenik pulmoner ödem
- Ağır hipoksi ve solunum yetmezliği
- Kardiyojenik şok (miyokard depresyonu)
- Hemokonsantrasyon, laktik asidoz
- ARDS tablosu; mekanik ventilasyon gereksinimi
- Mortalite: %35-40 (Sin Nombre ile)

# HFRS ve HKS Karşılaştırması

Özellik	HFRS	HKS/HKPS
Coğrafi dağılım	Asya, Avrupa	Amerika kıtası
Primer hedef organ	Böbrekler	Akciğer ve kalp
İnkübasyon süresi	2-4 hafta	1-5 hafta
Hemoraji	Sık	Nadir
Böbrek tutulumu	Belirgin	Hafif-orta
Pulmoner ödem	Nadir	Karakteristik
Mortalite	%1-15 (türe göre)	<b>%25-40</b>
İnsandan insana	Yok	Yalnızca Andes virusu

# Laboratuvar Tanı Yöntemleri



## Serolojik Testler (Altın Standart)

- IgM ELISA - Akut enfeksiyon tanısı
- IgG ELISA - Geçmiş enfeksiyon/seroprevalans
- Immunofloresan antikor testi (IFA)
- Notralizen antikor testleri



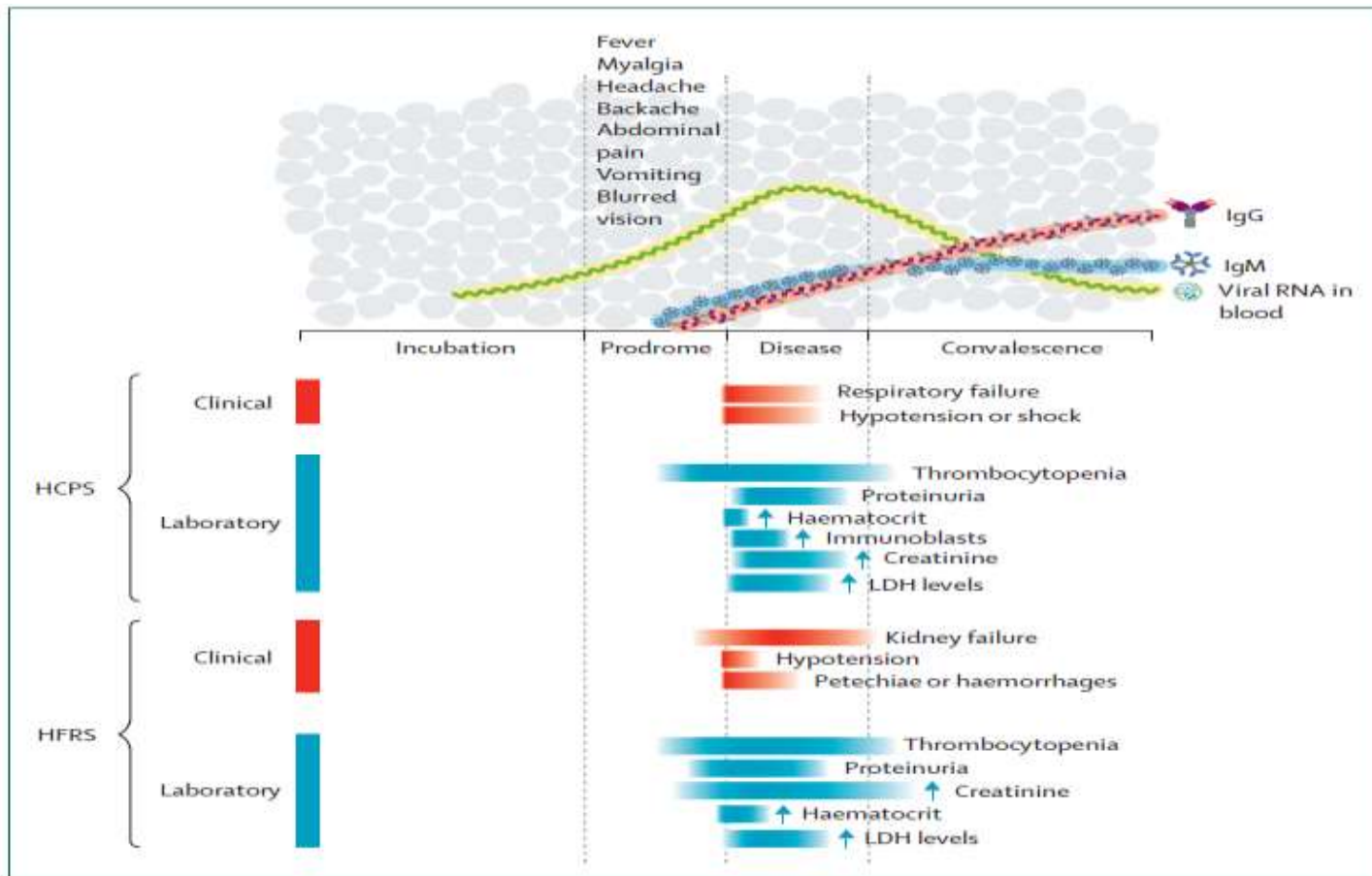
## Moleküler Yöntemler

- RT-PCR - Erken dönemde yüksek duyarlılık
- Real-time RT-qPCR - Kantitatif değerlendirme
- Sekanslama - Genotiplime ve filogenetik analiz



## Laboratuvar Bulguları

- Trombositopeni
- Lökositoz / lenfopeni
- Atipik lenfositler
- Hemokonsantrasyon (HKS)
- Yükselmiş kreatinin (HFRS)
- Proteinuri, hematüri
- LDH artış
- Yüksek AST/ALT



# Destek Tedavisi: Temel İlkeler

## Sıvı ve Hemodinamik Yönetim

### HFRS'de Sıvı Yönetimi:

- Hipotansif dönemde dikkatli kristaloide infüzyonu
- Oligurik dönemde sıvı kısıtlaması (hipervolemi riski!)
- Diüretik dönemde agresif rehidrasyon (3-6 L/gün kayıp)

### HKS'de Sıvı Yönetimi:

- **SIVI KISITLAMASI kritik önem taşır**
- Aşırı sıvı yüklemesi pulmoner ödemini kötüleştirir
- Vazopresor (norepinefrin) erken başlanmalı
- İnotropik destek (dobutamin) kardiyak depresyonda

## Organ Destek Tedavisi

### Bobrek Desteği:

- Hemodiyaliz: Ağır HFRS'de akut böbrek yetmezliğinde endike
- CRRT: Hemodinamik instabil hastalarda tercih edilir
- Periton diyalizi: Alternatif olarak kullanılabilir

### Solunum Desteği:

- Erken entübasyon ve mekanik ventilasyon (HKS'de)
- Akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi (6 mL/kg)
- PEEP titrasyonu ile oksijenasyon optimizasyonu
- Prone pozisyon: Refrakter hipoksehide

# ECMO ve İleri Yoğun Bakım Yönetimi

## Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu (ECMO)

### Endikasyonlar:

- Refrakter kardiyojenik sok (kardiyak indeks  $<2.0$ )
- Mekanik ventilasyona rağmen ağır hipoksemi ( $PaO_2/FiO_2 <60$ )
- Laktik asidoz (laktat  $>4$  mmol/L, yükseliyor)

### Klinik Sonuçlar:

- ECMO ile mortalite %35-40'tan %20-25'e düşebilir
- VA-ECMO (Veno-Arteriyel) kardiyojenik şokta tercih
- Erken başlangıç (ilk 24-48 saat) sonuçları iyileştirir



## Yoğun Bakım İzleme Parametreleri

**Hemodinamik:** İnvaziv arteriyel basınç, CVP, pulmoner arter kateteri (ağır olgularda), kardiyak output

**Solunumsal:** Pulse oksimetri, arter kan gazı, akciğer grafisi (6-12 saatte bir), BT (gerekirse)

**Renal:** Saatlik idrar takibi, serum kreatinin, elektrolit paneli (4-6 saatte bir), sıvı dengesi

**Hematolojik:** Tam kan sayımı (6-12 saatte bir), koagülasyon paneli, D-dimer, fibrinojen

# Antiviral ve Spesifik Tedaviler



## Ribavirin

**HFRS'de:** Erken dönemde (ilk 5 gün içinde) IV ribavirin mortaliteyi anlamlı ölçüde azaltabilir. Çin ve Kore'de standart tedavide kullanılmaktadır.

**HKS'de:** Randomize kontrolleri çalışmalarda etkinlik gösterilemedi. Rutin kullanımı önerilmemektedir.

**Doz:** 33 mg/kg yükleme, ardından 16 mg/kg/6 saat (4 gün), sonra 8 mg/kg/8 saat (3 gün)



## Yeni Antiviral Ajanlar

### Favipiravir:

RdRp inhibitörü. In vitro etkinlik gösterildi. HFRS'de Faz II/III çalışmaları devam ediyor.

### Baloxavir Marboxil:

Cap-bağımlili endonukleaz inhibitörü. Hayvan modellerinde umut verici sonuçlar.

### ETAR (N-protein inhibitörü):

Preklinik aşamada, virüs replikasyonunu hedefler.

## İmmünoterapi Yaklaşımları

**Monoklonal Antikorlar:** Anti-Gn/Gc monoklonal antikorlar hayvan modellerinde yüksek koruyuculuk gösterdi. İnsanda klinik çalışmalar planlanmaktadır.

**Konvalesan Plazma:** Andes virusu enfeksiyonunda mortaliteyi %32'den %14'e düşürdüğü raporlanmıştır. Yeterli titre önemli.

**İmmunoplazma Konsantresi:** Standardize ürün geliştirme aşamasında; doz ve zamanlama optimizasyonu devam ediyor.

# Tedavi Karar Algoritması

## Hantavirus Enfeksiyonu Tanısı Konuldu

Klinik Sendrom Deęerlendirmesi: HFRS mi? HKS mi?

### KKHS Tedavi Protokolü

- IV Ribavirin basla (ilk 5 gün içinde)
- Sıvı yönetimi (fazlara göre ayarla)
- Elektrolit izleme ve düzeltme
- Hemodiyaliz (GFR <15 veya ağır üremi)
- Trombosit replasmanını değerlendir
- Kan basıncı izleme, vazopresor gerekirse
- Konvelesan dönemde poliuri yönetimi

### HKS Tedavi Protokolü

- SIVI KISITLAMASI (ödem ağırlaştırma!)
- Erken entübasyon ve MV (ARDS protokolü)
- Vazopresor + inotropik destek
- ECMO deęerlendirmesi (CI <2.0 ise)
- Konvelesan plazma deęerlendir (Andes virusu)
- Hematokrit ve laktat izle
- İyileşme genellikle 48-72 saatte baslar

# Korunma Stratejileri



## Bireysel Önlemler

- Kemirgen teması ve habitatından kaçınma
- Kapalı alanlarda havalandırma (temizlik öncesi)
- Kontamine yüzeyler için %10 çamaşır suyu
- Eldiven ve maske kullanımı (riskli faaliyetler)
- Gıda maddelerini koruma



## Çevre Kontrolü

- Kemirgen geçirmeyen yapı tasarımı
- Kemirgen popülasyon kontrolü (tuzak, rodentisid)
- Atık yönetimi ve çevre düzeni
- Gıda depolarının güvenli tasarımı
- Orman/tarla islerinde koruyucu ekipman



## Aşı Geliştirme

- Hantavax (inaktive): G. Kore ve Çin'de lisanslı
- DNA aşıları: Klinik çalışmalar devam ediyor
- Rekombinant protein aşıları
- mRNA aşı platformları (araştırma aşamasında)
- Evrensel hantavirus aşısı hedefi

# Sağlık Kuruluşları İçin Enfeksiyon Kontrolu



## Hastane Ortamında nlemler

- Standart izolasyon önlemleri yeterlidir (ođu hantavirus icin insandan insana bulaşma yok)
- Laboratuvar personeli icin BSL-3 düzeyi (virüs kültürleri icin)
- Andes virusu şphelilerinde damlacık ve temas izolasyonu uygulanmalı
- Riskli bölgelerden dönen hastalarda ateş + böbrek/akciğer bulgusu varsa hantavirus dřnlmeli

## Bildirim ve Srveyans

- Hantavirus enfeksiyonları bildirimini zorunlu hastalıklar listesindedir
- řüphelilerin erken bildirim ve iletiřim izolasyonu
- Seroprevalans alışmaları ile bölgesel risk değerlendirmesi
- Kemirgen srveyans programları ile erken uyarı sistemleri
- Uluslararası ađlar (WHO, ECDC) ile iřbirliđi



# Güncel Gelişmeler

Araştırma yönelimleri ve gelecek perspektifi

---

# Güncel Araştırma Alanları



## Yeni Nesil Aşılar

mRNA platformları, çok valanlı aşılar, DNA aşı klinik denemeleri



## Antiviral Gelişim

Favipiravir, baloxavir marboxil, monoklonal antikor tedavileri



## Tanı Teknolojileri

Hızlı antijen testleri, multipleks PCR panelleri, biyosensör teknolojileri



## Ekolojik Modelleme

İklim değişikliği-kemirgen dinamikleri, risk haritalama, erken uyarı sistemleri



## Genomik Çalışmalar

Konak duyarlılığı, virüs evrimsel dinamikleri, filogeografi analizleri



## Tek Sağlık Yaklaşımı

İnsan-hayvan-çevre sağlığının entegre izlenmesi ve yönetimi

# Klinik Anahtar Mesajlar



Erken tanı yaşam kurtarır: Ateş + trombositopeni + böbrek/akciğer bulguları olan her hastada hantavirus düşünölmeli



HFRS ve HKS farklı klinik tablolar ama aynı patogenez: endotel disfonksiyonu ve vasköler kaçak



Destek tedavisi temeldir: Özellikle sıvı yönetimi dikkatli yapılmalı (aşırı sıvı yüklemesinden kaçınılmalı)



HKS'de ECMO hayat kurtarıcı olabilir: Refrakter kardiyojenik şokta erken başvuru önemli



Korunma en etkili strateji: Kemirgen kontrolü ve kişisel koruyucu önlemler mortaliteyi azaltır



# Sonuç

Hantavirus enfeksiyonları, küresel bir halk sağlığı tehdidi olmaya devam etmektedir.

Erken tanı, etkin destek tedavisi ve koruyucu önlemlerle mortalite önemli ölçüde azaltılabilir.

Yeni aşı ve antiviral stratejiler umut vadetmektedir.

---

Teşekkürler