

HANTAVİRÜS ENFEKSİYONLARI

SELÇUK KAYA

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Giriş ve epidemiyolojik bilgiler

Hantavirüsler, Bunyavirüs ailesinin Hantavirüs genusunda yer alan üç segmentli, negatif polariteli zarflı RNA virüsleridir. Özellikle kemirgenler virüs için rezervuar rolü oynamakta olup insanlara bulaş bunlar aracılığıyla olmaktadır. Coğrafik koşullardaki değişikliklerle birlikte kemirici insidansındaki değişiklikler, insan olgularınının da sıklığını etkilemektedir. Yirminin üzerinde türün insanlarda patojen olduğu bilinmekte olup avcılar, kampçılar, askerler, orman işçileri gibi meslek grupları hastalık için riskli grubu oluşturmaktadır. Enfeksiyonun insandan insana bulaşmadığı düşünülse de geçişin gösterildiği olgular da bulunmaktadır.

Virüsün birçok farklı alt tipi bulunmakta olup bu tipler enfeksiyonun prognostik gidişyle de yakından ilgilidir. Asya'da Hantaan (HTNV) ve Seoul virus (SEOV), Avrupa'da ise Puumala (PUUV) ve Dobrava virus (DOBV) en yaygın olanlarıdır. Sin Nombre (SNV), Andes, Negra, Laguna, New York gibi alt tipleri ise çoğunlukla Amerika kökenli olgulardan izole edilmektedir.

Klinik olarak renal sendromla seyreden kanamalı ateş (RSKA) ve hantavirüs kardiyopulmoner sendrom (HKPS) olarak bilinen 2 farklı tablo görülmekte olup dünya genelinde ve ülkemizde en yaygın görülen tablo RSKA'dır. İnsan enfeksiyonlarının mortalitesinin özellikle HKPS'lu olgularda %50'lere ulaşabildiği bildirilmektedir. Ülkemizde klinik anlamda ilk hantavirüs olguları; 2009 yılında Zonguldak-Bartın yöresindeki salgında saptanmış olup, bu olgular RSKA şeklinde seyretmişlerdir. Sonraki yıllarda ise hantavirüs enfeksiyonlarıyla sıklıkla Giresun, Sivas, İstanbul ve diğer illerden yapılan olgu bildirimleri şeklinde karşılaşılmıştır. Ülkemizde hakim alt tipin DOBV olduğu görülmekte olup, PUUV da görülen diğer alt tiptir. Bildirilen HKPS vakası bulunmamaktadır.

Patogenez

Patogenezde tek bir mekanizmadan ziyade; virüse ait özellikler, immun özellikler ve konağın genetik yatkınlığının bir arada rol oynadığı düşünülmektedir.

Patogenezdeki temel mekanizma vaskülerin endotelial fonksiyonundaki bozukluk olup, buna bağlı olarak vasküler permeabilitede artış ve plazmanın hücre dışına çıkışı gerçekleşmekte, klinikte kanamayla birlikte hemokonsantrasyon, karın ağrısı ve şok gibi bulgular görülmektedir. Doğuştan immunitenin kendisinin antiviral özellikte olduğu bilinmekte olup aynı zamanda adaptif immunitenin de tetiklendiği belirtilmektedir. Patogenezde ayrıca Toll benzeri reseptör (TLR) aracılığıyla tetiklenen ve sitokin aracılıklı oluşan immun cevabın önemi üzerinde durulmaktadır. Bunun dışında kompleman sistemi ve Natural Killer (NK) hücrelerindeki aktivasyonun özellikle bazı alt tiplerle gelişen enfeksiyonlardaki katkısı gösterilmiştir.

Genetik faktörlerin de enfeksiyon için hazırlayıcı olduğu bilinmekte olup HLA-B*35'in özellikle mortaliteyle giden DOBV ve SNV enfeksiyonlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Klinik Bulgular

RSKA, 10 gün-6 haftalık inkübasyonun sonrasında myalji, baş-karın ağrısı, halsizlik gibi özgün olmayan semptomlarla seyreden febril fazla başlayıp sıklıkla trombositopeni, şokla ilişkili olarak vasküler kaçışın neden olduğu hipotansif fazla seyretmektedir. Bunu müteakiben ortaya çıkan oligürik fazda ise hipertansiyon, pulmoner ödem, renal yetmezlik gelişmekte ve hastalığın gidişi üzerinde oldukça belirleyici olmaktadır. Ölümlerin yarısı bu dönemde olmaktadır. Poliürik fazın ardından aylarca süren konvelesan faz görülmektedir.

HKPS'de de ilk olarak özgün olmayan grip benzeri semptomlarla karşımıza çıkan ve 5 güne kadar sürebilen bir febril faz görülmektedir. Hastalar öksürük, nefes darlığı, taşikardi ve hipotansiyon gibi özgün semptomlarla hastaneye müracaat etmekte olup, akciğer ödemi ve kardiyojenik şok tablosu sıkça görülen ölümlerin nedenidir.

Laboratuvar bulguları

Hantavirus enfeksiyonlarının en önemli laboratuvar bulgularından biri trombositopeni olup şiddeti ve hastadaki transfüzyon ihtiyacının mortaliteyle ilişkisi gösterilmiştir. Serum albumin düzeylerinde azalma, hematokritte artış dolaşım sistemindeki kaçışı göstermektedir. Lökositoz, sola kayma da görülebilen laboratuvar bulgularındandır. Yaygın damar içi

pıhtılaşması (DIC) ciddi vakalarda görülebilmektedir. Protrinüri, orta dercede serum transaminaz artışı, kreatin fosfokinaz, amilaz ve kreatin artışı gibi bulgular da bildirilmiştir.

Tanı

Tanıda epidemiyoloji, klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte değerlendirilmesi büyük önem arz etmektedir. Ateş, baş ağrısı, sırt ve karın ağrısı, lökositoz, trombositopeni, serum kreatinin artışı, proteinüri, hematüri gibi bulgular hekimleri hastalıktan şüphelendirmelidir. Ancak hastalığın kesin tanısında serolojik ve moleküler yöntemlerden yararlanılmalıdır.

Tanıda sıklıkla kullanılan test indirekt IgM ve IgG ELISA olmakla birlikte IgM capture (yakalamalı) ELISA daha da yüksek spesifiteye sahiptir. İndirekt immunofloresan testi de tanıda kullanılmakla birlikte daha düşük spesifiteye sahiptir. Hızlı sonuç veren immunokromatografik IgM antikör testleri de kullanılabilir.

Serum ve kanda RT-PZR (Revers-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu) ile genomun gösterilmesi ile erken tanı mümkündür. Ülkemizde hantavirüs tanısı için hastalardan alınan serum örnekleri uygun koşullarda Ankara'da bulunan Ulusal Halk Sağlığı Viroloji Laboratuvarı'na gönderilmekte olup burada yapılan ELISA ve Immunblot testleri sonucunda hantavirüs enfeksiyonlarının kesin tanısı konulmakta ve alt tip tayini yapılmaktadır.

Tedavi

Sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması tedavinin temel kuralı olup böbrek fonksiyonlarının düzeltilmesi, yeterli oksijenizasyonun sağlanması ve kan basıncının regülasyonu da diğer önemli yaklaşımları oluşturmaktadır. Kan ürünlerinden özellikle trombosit süspansiyonlarının belirgin kanama durumunda veya trombositopeninin eşlik ettiği ciddi seyirli olgularda kullanımı gereklidir. Kontinü renal replasman tedavisi ve aralıklı hemodiyaliz uygulamaları ciddi seyirli olgularda hayat kurtarıcı olabilmektedir. Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu (EKMO) ciddi HKPS olgularında ölüm riskini azaltabilmekle birlikte morbidite riski ve hastaların ulaşılabilirliğindeki güçlük gibi durumlar bu tedavinin olumsuz yönlerini oluşturmaktadır.

Üzerinde çalışılan çeşitli antiviral ilaçlar olup bunlar içinde en fazla ribavirin üzerinde durulmaktadır. Özellikle RSKA'lı olgularda erken dönemde kullanıldığında etkin olabildiği gösterilmiş olmakla birlikte HKPS'lu olgularda aynı olumlu etki gösterilememiştir. Icatibant,

favipiravir, monoklonal antikorlar ve $\alpha\beta 3$ integrinleri inhibe eden ilaçların tedavide kullanımıyla ilgili yapılan ön çalışma sonuçları olumlu olup ümit vaat etmektedir.

Korunma

Korunmada özellikle hastalığın rodentlerdeki kontrolü önemli olup insanların kontamine alanlardan uzak durması sağlanmalıdır. Bunun dışında özellikle RSKA olguları için daha etkin olduğu bilinen DNA aşıları mevcut olup, gelecekteyse virüsün tüm alt tiplerine karşı etkin olabilecek aşılardan geliştirilmesi beklenmektedir.

Kaynaklar

1. Kaya S. Hantavirus Infections in the Light of Current Knowledges. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob* 2017;6:16. <http://dx.doi.org/10.4274/mjima.2017.16>
2. Papa A, Vaheri A, LeDuc JW, Krüger DH, Avšič-Županc T, Arikawa J, Song JW, Markotić A, Clement J, Liang M, Li D, Yashina LN, Jonsson CB, Schmaljohn CS. Meeting report: Tenth International Conference on Hantaviruses. *Antiviral Res* 2016;133:234-241.
3. Avšič-Županc T, Saksida A, Korva M. Hantavirus infections. *Clin Microbiol Infect* 2015;22:1198-743X(15)00536-4.
4. Kruger DH, Figueiredo LT, Song JW, Klempa B. Hantaviruses—Globally emerging pathogens. *J Clin Virol*. 2015;64:128-36.
5. Grvrilovskaya, IN, Gorbunova, EE, Mackow, NA, and Mackow, ER. Hantaviruses direct endothelial cell permeability by sensitizing cells to the vascular permeability factor VEGF, while angiopoietin 1 and sphingosine 1-phosphate inhibit Hantavirus-directed permeability. *J Virol* 2008;82:5797–5806.
6. Jiang H, Du H, Wang LM, Wang PZ, Bai XF. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: Pathogenesis and Clinical Picture. *Front Cell Infect Microbiol* 2016;3;6:1.
7. Gorbunova, EE, Gavriloyskaya IN, Pepini, T, Mackow ER. VEGFR2 and Src kinase inhibitors suppress Andes Virus-induced endothelial cell permeability. *J Virol* 2011;85, 2296–2303.
8. Jiang H, Zheng X, Wang L, Du H, Wang P, Bai X. Hantavirus infection: a global zoonotic challenge. *Virol Sin* 2017;32(1):32-43.

9. Kaya S. Prognostic factors in hantavirus infections. *Mikrobiyol Bul* 2014;48(1):179-187.
10. Ertek M, Buzgan T. An outbreak caused by hantavirus in the Black Sea region of Turkey, January-May 2009. *Euro Surveill* 2009;14(20).pii: 19214.
11. Kaya S, Yılmaz G, Erensoy S, Yağcı Çağlayık D, Uyar Y, Köksal I. Hantavirus infection: two case reports from a province in the Eastern Black Sea Region, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2010;44(3):479-87.
12. Öngürü P, Yılmaz S, Akıncı E, Yılmaz S, Yıldız S, Ozdemir B, et al. Renal sendrom ile seyreden kanamalı ateş: İki olgu sunumu. *Turk Hij Den Biyol Derg* 2011;68(1):35-9.
13. Gozalan A, Kalaycıoğlu H, Uyar Y, Sevindi DF, Turkyılmaz B, Çakir V, et al. Human pu-umala and dobrava hantavirus infections in the Black Sea region of Turkey: a cross-sectional study. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2013;13(2):111-8.
14. Gorbunova EE, Simons MJ, Gavrillovskaya IN, Mackow ER. The Andes Virus Nucleocapsid Protein Directs Basal Endothelial Cell Permeability by Activating RhoA. *MBio*. 2016;25;7(5). e01747-16.
15. Kaya S, Çağlayık DY, Uyar Y, Yılmaz H, Engin A, Öngürü P, Yılmaz G, Köksal I. Can hantavirus infections be predicted on admission to hospital? *J Med Virol*. 2012;84(11):1790-6.
16. Rusnak, JM, Byrne WR, Chung K N, Gibbs PH, Kim TT, Boudreau EF, Cosgriff T, Pittman P, Kim KY, Erlichman MS, Rezvani DF, Huggins JW. Experience with intravenous ribavirin in the treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. *Antiviral Res* 2009;81: 68–76.
17. Vial PA, Valdivieso F, Calvo M, Rioseco ML, Riquelme R, Araneda A, Tomicic V, Graf J, Paredes L, Florenzano M, Bidart T, Cuiza A, Marco C, Hjelle B, Ye C, Hanfelt-Goade D, Vial C, Rivera JC, Delgado I, Mertz GJ; Hantavirus Study Group in Chile. A non-randomized multicentre trial of human immune plasma for treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome caused by Andes virus. *Antivir Ther* 2015;20(4):377-86.
18. Mertz GJ, Miedzinski L, Goade D, Pavia AT, Hjelle B, Hansbarger CO, Levy H, Koster FT, Baum K, Lindemulder A, Wang W, Riser L, Fernandez H, Whitley RJ; Collaborative Antiviral Study Group. Placebo-controlled, double-blind trial of

- intravenous ribavirin for the treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome in North America. *Clin Infect Dis* 2004;1;39(9):1307-13.
19. Safronetz D, Falzarano D, Scott DP, Furuta Y, Feldmann H, Gowen BB. Antiviral efficacy of Favipiravir against two prominent etiological agents of Hantaviruses pulmonary syndrome. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57, 4673–4680.
 20. Xu R, Yang XY, Yang DF, Zou CY, Gong PL, Zeng FD. Phase I Evaluation of the safety and pharmacokinetics of a single-dose intravenous injection of a murine monoclonal antibody against Hantaan Virus in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53: 5055–5059.
 21. Hall PR, Leitão A, Ye C, Kilpatrick K, Hjelle B, Oprea TI, Larson RS. Small molecule inhibitors of hantavirus infection. *Bioorg. Med. Chem. Lett* 2010;20,7085–7091.
 22. Kostakoglu U, Yilmaz G, Volkan S, Sokel SK, Kaya S, Koksal I. Evaluation of clinical and laboratory predictors of fatality in patients with Hantavirus infection. *J Microbiol Infect Dis* 2012;2(4): 155-159.
 23. Hooper JW, Moon JE, Paolino KM, Newcomer R, McLain DE, Joselyn M, Hannaman D, Schmaljohn C. Phase 1 clinical trial of Hantaan virüs and Puumala virus M-segment DNA vaccines for haemorrhagic fever with renal syndrome delivered by intramuscular electroporation. *Clin Microbiol. Infect* 2014;20 (Suppl. 5):110e117.
 24. Kaya S. *Türkiye Klinikleri J Inf Dis-Special Topics* 2015;8(3):65-9.

İletişim bilgileri:

Dr.Selçuk KAYA

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı/**TRABZON**, e-mail:eselkaya@gmail.com