

ARENAVİRÜSLERE BAĞLI KANAMALI ATEŞLER

DİLEK YAĞCI ÇAĞLAYIK

T.C. Sağlık Bakanlığı Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

GİRİŞ

Junin, Machupo, Guanarito, Sabia ve Lassa virüsleri, *Arenaviridae* ailesi içinde kanamalı ateşe neden olan ve sırasıyla Arjantin hemorajik ateşi (AHA), Bolivya hemorajik ateşi (BHH), Venezuela hemorajik ateşi (VHA), Brezilya hemorajik ateşi (BHA), Lassa hemorajik ateşi (LHA) 'ne neden olan 5 virüsdür. Zarflı, tek iplikli, iki segmentli (L ve S) ortalama 120 nm çaplı virüslardır. Virüsün hücreden tomurcuklandığı sırada almış olduğu 20-25 nm büyüklüğündeki ribozomlar elektron mikroskopunda virüsün Latince'de "arena" anlamına gelen kumlu görünüme sahip olmasını sağlar (1,2).

Tacaribe serokompleksi Amerika'ya özgü olup Junin, Machupo, Guanarito, Sabia virüslerini (Yeni Dünya grubu) kapsar(2).

Arjantin'in Buenos Aires şehrinde 1950 yılında ortaya çıkan %20 ölüm oranına neden olan kanamalı ateş hastalığının etkeni olan Junin virüsü 1958'de saptanmıştır. Hastalık ekinlerin toplandığı dönem olan mart ile haziran ayları arasında görülmekte olup, ekin toplama araçlarına yakalanan kemiricilerin kan, idrar, tükürük gibi çıkartılarının inhalasyonu tarım işçilerinin hastalanmasına yol açmaktadır. Arjantin'in orta ve kuzey bölgesinde her yıl giderek artan şekilde görülmekte ve 5 milyonluk nüfusu risk altında bırakmaktadır. Rezervuar olan *Calomys musculinus* , *Calomys laucha* cinsi kemiricilerde Junin virüs persistan enfeksiyon yapmaktadır (3).

Lassa virüs ilk olarak Nijerya'nın Lassa şehrinde 1969'da salgın yapmıştır (1). Avrupa'da, ABD'de, Japonya'da ve Orta doğu'da çok sayıda importe vaka bildirilmiştir (4). *Mastomys natalensis* adlı sıçanlar Batı Afrika'da Lassa virüsün doğal rezervuarıdır (5).

Bolivya hemorajik ateşine 1959'da neden olan Machupo virüsü 1963'te izole edilmiştir. Etkin kemirici kontrolüne 1964'te başlanması sonrası 1976-1993 arası 20 yıl vaka görülmezken 90'lı yıllarda 19 vakalık salgın görülmüştür. 2007 yılından beri de salgınlar yaşanmıştır. Virüsün rezervuarı Bolivya, Brezilya, Paraguay ve Arjantin'de bulunan *Calomys collosus*'tur. Mortalite oranı %25'tir(6).

Venezuela hemorajik ateşi 1989'da Venezuela'da ilk görülen salgının etkeni Guanarito virüsüdür. 1992-2002 yılları arasında vaka görülmemiş 2002'den sonra yeni salgınlarla karşılaşmıştır. Sabia virüs 1994'te Brezilya hemorajik ateşine neden olmuş ve aynı yıl izole edilmiştir (2).

BULAŞ YOLU

Kemiriciler virüsün doğal rezervuarıdır. İnsanlar enfekte kemiricilerle direkt temas, ısırılma ya da çıkartılarının inhalasyonu yoluyla enfekte olur. Kontamine olan yiyeceklerin tüketimi de suçlanmaktadır. *Arenaviridae* ailesinin kronik viremiye neden olduğu konakçısı olan Muridae ailesi ile beraber evrildiği tahmin edilmektedir. Bu nedenle bir kanamalı ateş, virüsün tropizm gösterdiği belli kemiricinin yaşayabildiği coğrafik bölgede görülmektedir (2, 4).

Lassa virüs enfekte vücut salgıları yoluyla insandan insana direkt temasla da bulaşabilmektedir (5). Machupo virüsü aerosol yolla mortalite oranının yüksek olduğu nozokomiyal salgınlara neden olmuştur (6).

KLİNİK

İnkübasyon süresi 5-21 gün arasında değişebilmektedir. Sekonder enfeksiyonda inkübasyon süresi 2 gün kadar kısa olabilir. İlk belirti ateş ve halsizlik olmakta sonrasında kas-eklem ağrısı, bel ağrısı, baş ağrısı, eşlik etmektedir (prodrom dönemi 1-5 gün). Hastalığın 4. günü civarında peteşi ve kanama başlamaktadır. Trombositopeni görülebilmekte, Kanama zamanı ve protrombin zamanı uzayabilmektedir. Faktör 2 ve 7'de azalma görülmektedir. Renal fonksiyonlar şok dönemine kadar korunur fakat idrar proteini artabilmektedir (1,2).

Ellerde tremor, yutma güçlüğü, konuşmada zorluk grand mal konvulziyona ilerleyebilmekte, koma ve ölüm kapiller kaçış ya da kanama bulguları ortaya çıkmaksızın görülebilmektedir (Hemorajik/Nörolojik dönem 2-10 gün) (1,2,6). Ölüm 7-12. günde görülmektedir. Hayatta kalanlarda hiçbir sekel kalmamaktadır. Fakat skalpte geçici saç kaybı, parmak tırnaklarında "Beau çizgileri" görülebilmektedir (2,6).

Guanarito virüse bağlı gelişen VHA'da diğerlerinden farklı olarak farenjit, kusma ve ishal daha sık izlenmekteyken, Junin ve Machupo virüse bağlı gelişen AHA ve BHA'da peteşi, eritem, fasiyal ödem, ciltte hiperestezi ve şok daha sık gözlenmektedir, fetal mortalite de bu iki hastalıkta yüksektir (2).

Lökopeni, trombositopeni ve proteinürinin birlikteliği ilgili epidemiyolojik bölgelerde AHA tanısını akla getirmede önemlidir(2).

TANI

Hastalığın başlamasından sonraki 3-10 gün içinde alınan serum ve boğaz çalkantı suyu örneklerinin Vero hücre kültürüne ekimi ile biyogüvenlik düzeyi 4 olan laboratuvarlarda virüs izolasyonu sağlanabilir. Virüs ile enfekte hücreler direkt immunfloresan test ile saptanabilmektedir. Nükleoprotein ve zarf glikoproteinine karşı oluşan antikorlardan IgM tipi antikorlar erken dönemde, IgG ise 7-10. günlerde ortaya çıkmaktadır. Serolojik olarak kompleman birleşmesi, nötralizasyon yöntemleri ile serokonversiyonun gösterilmesi, ELISA ve immünflörensans (IF) ile özgül IgM gösterilerek tanı konulabilir. İki ardışık serum örneğinde spesifik antikor titresinde 4 kat artış serolojik tanıyı doğrular.

Virüsün korunmuş gen bölgelerine karşı geliştirilen primerler ile uygulanan PCR ve akabinde spesifik bölgelere yönelik primerlerle yapılan PCR ile kesin tanı konulmaktadır (1,2). Serum, plazma, idrar, boğaz çalkantı suyu ve çeşitli doku örneklerinden RT-PCR ile viral RNA varlığı tespit edilebilmektedir. ELISA antijen testi de diğer bir direkt yöntemdir (2).

AYIRICI TANI

Ebola kanamalı ateşi, Sarı humma, Dang ateşi, viral hepatitler, leptospiroz, Hanatavirüs renal sendrom, Riketsiyal hastalıklar, Tifo, DIC ile giden sepsis ve viral ensefalit ayırıcı tanıda yer alan hastalıklardır(2).

TEDAVİ

Lassa ateşinin erken döneminde uygulandığı takdirde etkin olduğu kanıtlanan ribavirin dışında virüsa özgül tedavi bulunmamaktadır (4).

Konvelesan dönemdeki hastalardan hazırlanan immun plazma kullanılarak AHA 'de mortalite oranları %30'dan %1'e düşürülmüştür, ribavirin eklenmesi ile bu oran daha da düşürülebilmektedir (3,4). Fakat immun plazma alanların %10'unda semptomsuz bir süre sonunda ateş, serebellar bulgular ve kranial sinir palsileriyle giden geç başlangıçlı nörolojik sendrom bildirilmekte olup, bu sendrom tedavisiz iyileşenlerde izlenmemektedir (3).

KONTROL VE KORUNMA

Kemirici kontrolü ile Bolivya'da Machupo virüsünün neden olduğu yeni vaka sayısı azalmıştır(2) .

Kemiricilerden alınan serumlarda virüse karşı antikor tespit edilmesi, virüsün o bölgede dolaşımında olduğuna işaret etmekte ve veriler kontrol programlarında kullanılmaktadır.

Canlı attenue Junin virüs aşısı (Candid 1) üretilmiş olup etkinliği Arjantin'de çift-kör yapılan bir çalışma ile 15bin tarım işçisinde kanıtlanmıştır. Akabinde yapılan prospektif bir çalışmada etkinlik %84'ten fazla bulunmuştur (4).

KAYNAKLAR

1-Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji. Viral Zoonozlar. Editörler: Us AD, Ergünay K. Bilimsel Tıp Yayınevi. Ankara 2012

2-Charrel RN, Lamballerie X. Arenaviruses other than Lassa virus. Antiviral Research 2003; 57, 89-100

3-Gomez RM, Giusti CJ, Vallduvi MMS, Frik J, Ferrer MF, Schattner M. 2011, Junin virus. Microbes and Infection 2011;13: 303-311

4- Charrel RN, Lamballerie X. Zoonotic aspects of arenavirus infections. Veterinary Microbiology 2010; 140, 213-220

5- RaabeV, KoehlerJ.. Laboratory diagnosis of Lassa fever. J Clin Microbiol 2017: 55:1629–1637. <https://doi.org/10.1128/JCM.00170-17>.

6- Patterson M, Grant A, Paessler S. Epidemiology and pathogenesis of Bolivian hemorrhagic fever. Current Opinion in Virology 2014: 5:82-90