

Hanta Virus Enfeksiyonları ve Korunma

Doç.Dr.Gürdal YILMAZ

KTÜ Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik

Mikrobiyoloji AD

TRABZON

25.10.2014₁

Hemorajik Ateş Virusları

Hemorrhagic Fevers and Their Virus Families		
ARENAVIRUS		
Old World	Lassa Fever (Africa)	Lassa Virus
American		
	Argentine HF	Junin Virus
	Bolivian HF	Machupo Virus
	Venezuelan HF	Guanarito Virus
	Brazilian HF	Sabia Virus
BUNYAVIRIDAE		
	Rift Valley Fever	Phelobovirus
	Crimean Congo HF	Nairovirus
	HF with Renal Syndrome	Hantavirus
	Hantavirus Pulmonary Syndrome	
FILOVIRUS		
	Marburg HF	
	Ebola HF	
FLAVIVIRUS		
	Yellow Fever	
	Dengue HF	
	KFD and Omsk HF	

Hantavirüslerin Bulaşı

- Hastalıklı kemirgenlerin dışkısı, idrarı veya salyasıyla doğrudan temas yoluyla ya da hava yoluyla solunmasıyla meydana gelir
- Fareler bu virüsten etkilenmezler, sadece taşıyıcıdırlar
- 1 ay ile 12 ay boyunca bu virüsü dışkı veya idrar yolu ile etrafa yayarlar
- Kemirgenin insanı ısırmasıyla virus geçişi çok nadirdir



Hantavirüslerin Bulaşı

- Hantavirusun inek, tavuk gibi çiftlik hayvanları veya kedi, köpek gibi ev hayvanları tarafından taşınmazlar
- Ancak bu hayvanlar kemiricilerle temas halindeyseler onların çıkartılarını taşıyarak aracılık yapabilirler



Hantavirüslerin Bulaşı

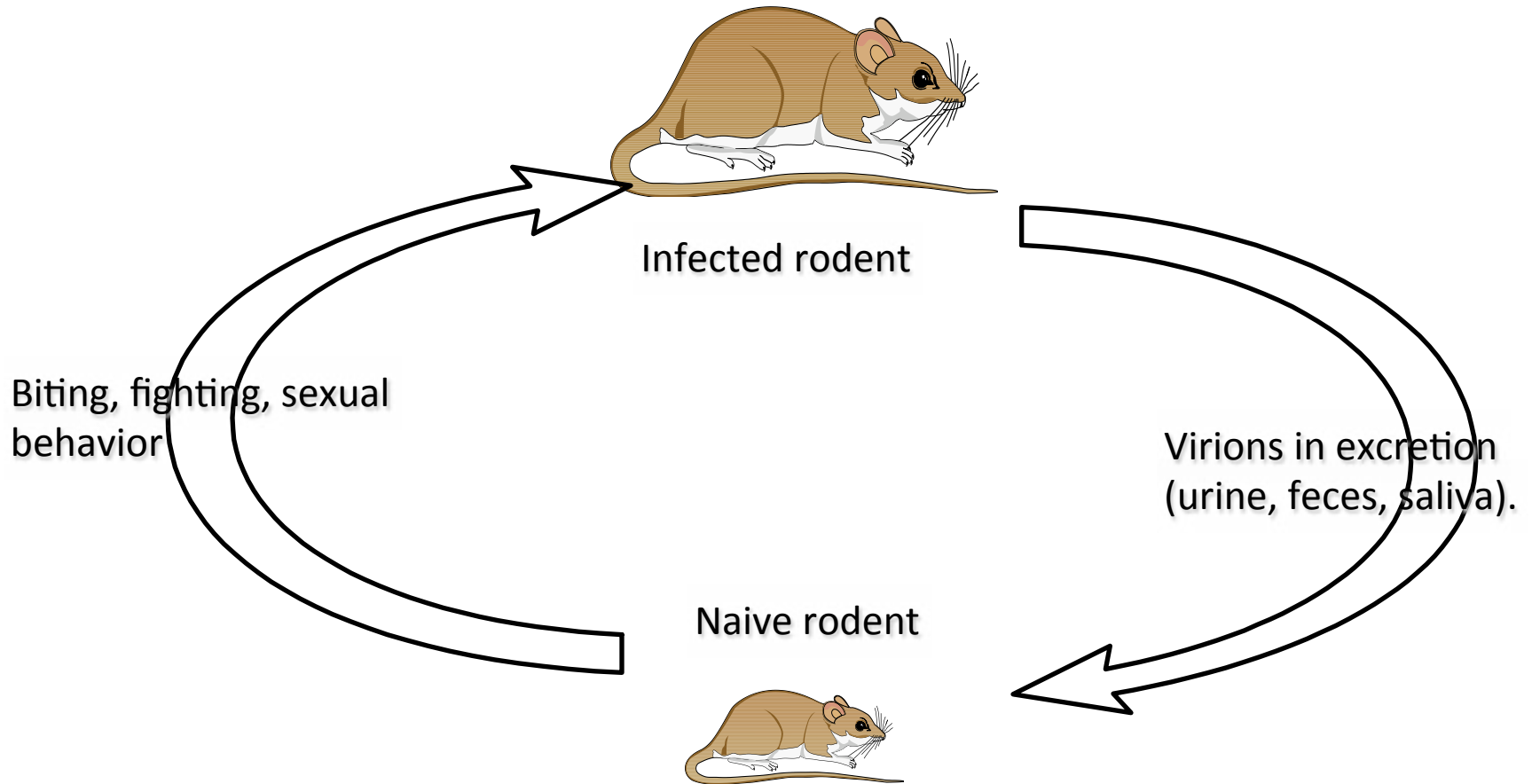
- Her *Hantavirus* tipi doğada kendine özgü farklı rodent veya böcek yiyicilerle taşınır
 - *Hantaan virus, Apodemus agrarius*
 - *Dobrava virus, Apodemus flavicollis* ve *Apodemus agrarius*
 - *Puumala virus Clethrionomys glareolus*
 - *Seoul virus Rattus norvegicus* ve *Rattus rattus*
 - *Tula virus Microtus arvalis* türü rodentlerle taşınmakta

Dışkıyı veya farenin virüsü bulaştırdığı parçaları karıştıran adam, hava yolu ile virüsten etkileniyor.

Fare beslenirken etrafa dışkı ve besin parçaları bırakıyor.



Rodent Transmission



KEMİRGENLERDEN İNSANLARA BULAŞ

- Kontamine havanın solunması-kontamine yüzeylerle temas-kemirgen ısırması



İNSAN-İNSAN BULAŞI

- Hantavirüslerde insandan-insana bulaş beklenmez
- Yapılan araştırmalar virüsün kan transfüzyonuyla da geçmediğini göstermiştir
- Andes suşunda 1995'te bu yolla şüpheli bir bulaş
- Laboratuvar bulaşı;
 - HARS salgını sırasında birkaç vaka

Hantavirüs Enfeksiyonunun Patogenezi

- Alındıktan sonra lokal LN'da ilk replikasyon,
- Viremi ile hedef organlara ulaşır,
- Ardından sekonder viremi gelişir

Hantavirüs Enfeksiyonunun Patogenezi

- Hedef hücreye bağlanmada $\beta 3$ integrin reseptörlerin önemli rolü bulunmakta
 - Endotel hücreleri
 - PLT
 - Makrofaj
hücre membranında bulunmakta

Hantavirüs Enfeksiyonunun Patogenezi

- Hantavirüs glikoproteinlerinin $\beta 3$ integrine bağlanması, vasküler bütünlüğün bozulmasına neden olur
- Kapillerler daha geçirgen hale gelir
- Arteriyol vazokonstriksiyonu ve vazodilatasyonu bozular
- Trombosit reseptörlerine bağlanma, pıhtılaşmayı ve trombosit fonksiyonlarını etkiler

Hantavirüs Enfeksiyonunun Patogenezi

Enfeksiyon



Makrofajlar ve CD8 T lenfositleri



**Tümör nekroz faktör- α (TNF- α),
İnterlökin-1 ve 6 (IL-1, IL-6)**

Hantavirüs Enfeksiyonunun Patogenezi

- Sitokinlerin de etkisi ile hipotansiyon, şok, gelişmekte

Hantavirüs Enfeksiyonunun Patogenezi

- CD4/CD8 oranı tersine dönmüştür
- CD8 hücreleri, enfekte hücrelerin yıkımında rol almaktadır
- Yüksek viremili hastalarda CD8 düzeyi daha yüksek olmakta ve buna bağlı olarakta doku yıkımı ve klinik daha şiddetli olmakta

Hantavirüs Enfeksiyonunun Patogenezi

- Hantavirüs epitoplarına karşı immün sistem aktive olur
- Virüsün direk sitopatik etkisinden ziyade, immün aracılı mekanizmalar rol alır
- Konak hücre yüzeylerinde ifade edilen virüs epizotları, konak hücrelerine sitotoksik T-hücre saldırılarını başlatır
- Semptomlar enflamatuvar cevapla uyumludur

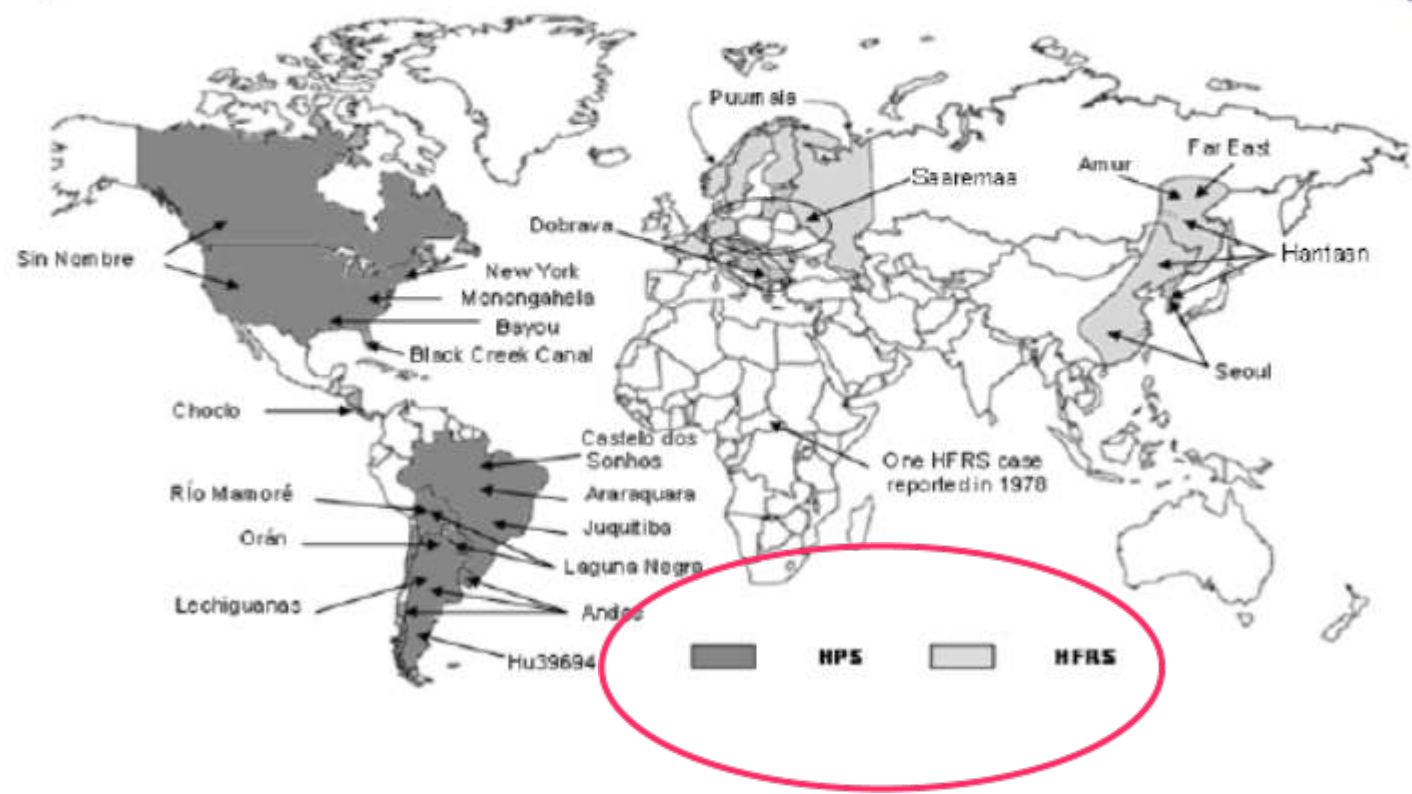
Hantavirüs Enfeksiyonları

- 2 farklı hastalık tablosu
- Hantavirüs renal sendrom (HARS)
 - Dobrava, Hantaan, Puumala, Seoul virüsleri
 - Avrupa-Asya
- Hantavirüs pulmoner sendromu
 - Sin Nombre Virüs(SNV)
 - Amerika

Patogenez

- HARS olgularının otopsi incelemelerinde;
 - Böbreklerde belirgin ödem ve ağırlık artışı
 - Perirenal alanda hemoraji, ödem
 - Tubullerde dejenerasyon ve iltihabi hücrelerin varlığı
- HPS olgularında;
 - Akciğerlerde yaygın ödem
 - Trakea ve plevral alanlarda mononükleer hücre infiltrasyonlarının eşlik ettiği yaygın alveolar hasar

Figure 1. Global geographic distribution of hantavirus pulmonary syndrome and hemorrhagic fever with renal syndrome.



Hantavirüs Enfeksiyonları

ESKİ DÜNYA VİRÜSLERİ;

- Sıklıkla Avrupa-Asya
- Kemirgenler ile taşınır
- HARS nedenidir
- Böbrekler
- Mortalite hızı;
- <%10-15
- Aşısı mevcut

YENİ DÜNYA VİRÜSLERİ;

- Amerika'da keşfedildi
- Kemirgenler ile taşınır
- HPS nedenidir
- Akciğerler
- Mortalite hızı;
- %50-60
- Aşısı yok

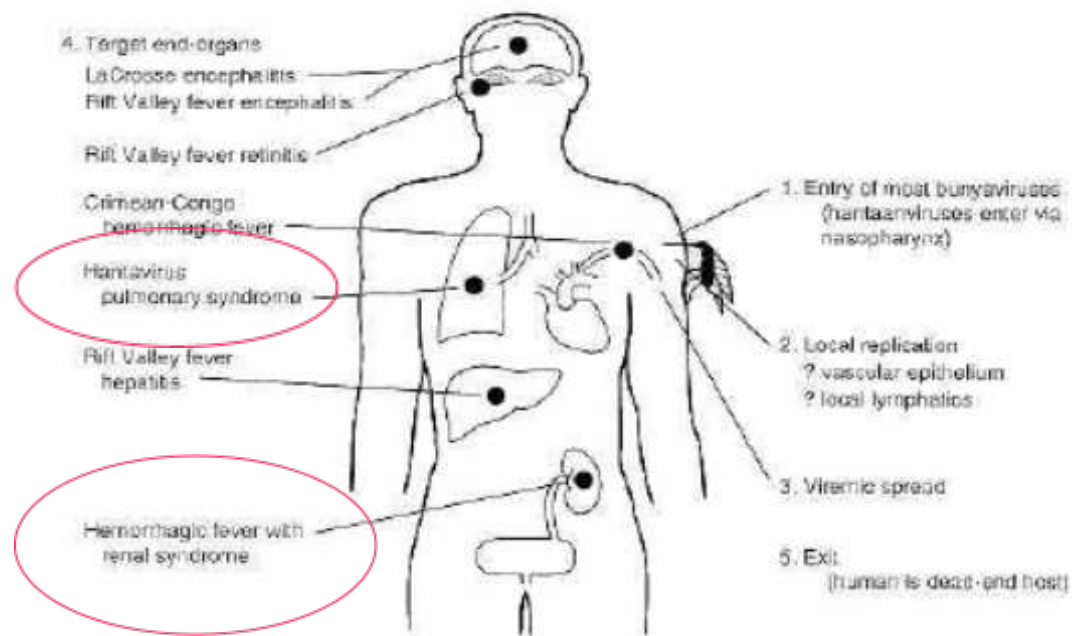
Table 1. Hantaviruses circulating in Europe

Virus	Carrier rodent	Disease
Puumala	<i>Clethrionomys glareolus</i> (bank vole)	HFRS (mild, NE)
Dobrava	<i>A flavicollis</i> (yellow-necked mouse)	HFRS (severe)
Saaremaa	<i>A agrarius</i> (striped field mouse)	HFRS (mild)
Tula	<i>Microtus arvalis</i> (European common vole)	not associated with disease
Seoul	<i>Rattus norvegicus</i> , <i>Rattus rattus</i> (rat)	HFRS (outbreaks confirmed only in laboratories in 1980s)

HFRS=haemorrhagic fever with renal syndrome. NE=nephropathia epidemica.

KLINIK

Target End-Organs of Bunyavirus



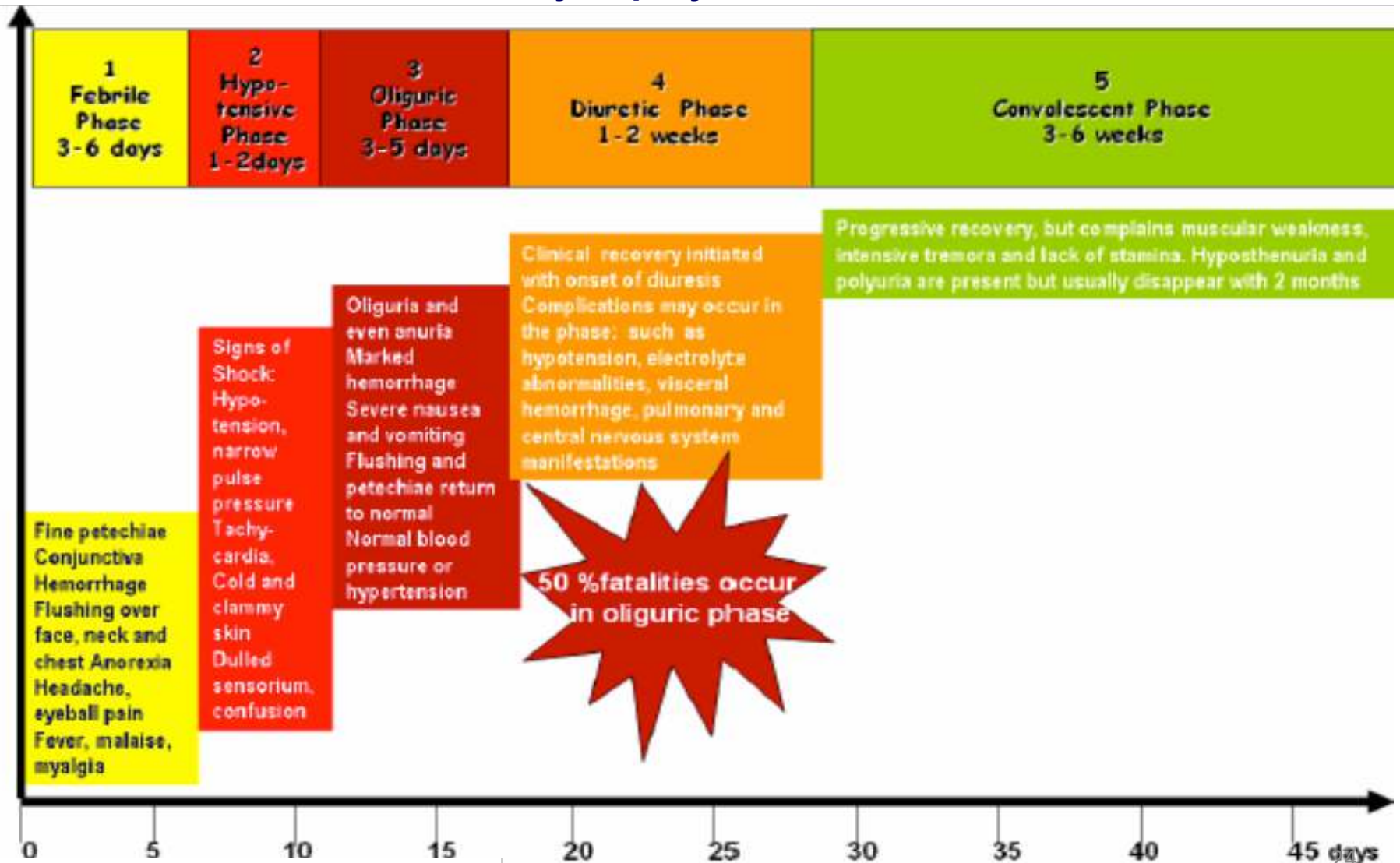
Hantavirüs Enfeksiyonları

3 klinik form;

- Ağır klinik form
 - Asya ve Doğu Avrupa'da görülen Dobrova-Belgrad virüsleri
 - Mortalite %5-15
- Orta şiddette klinik
 - Asya, Seoul virüsü
- Hafif klinik form
 - Avrupa, Puumala virüs
 - Mortalite %1-2

Figure 2. Clinical course and symptoms of hemorrhagic fever with renal syndrome.

~1-2 haftalık inkübasyon periyodundan sonra



HARS: Febril Faz

- 3-6 gün
- Ani başlayan ateş-titreme
- Baş ağrısı, miyalji, bulantı
- Bulanık görme, fotofobi, göz hareketleri ile ağrı
- Yüz-boyun-ensede kızarıklık, peteşi
- Batın ve sırt ağrısı
- Susuzluk hissi, ödem, hemokonsantrasyon, postural hipotansiyon
 - Vasküler kaçak sendromu

HARS: Hipotansif faz

- Saatler-günler
- TA↓, hipovolemi, şok
- Kanama
- Peteşi, epistaksis, GIS, intrakranial
- BFT'de bozulma, proteinüri
- BK↑, PLT↓
 - HARS'a bağlı ölümlerin 1/3'ü bu evrede MODS'a bağlı olarak

HARS: Oligurik faz

- 3-7 gün
 - TA↑ , hipervolemiye bağlı
 - Renal disfonksiyon → idrar çıkımı ↓
 - Elektrolit imbalansı
 - Hemorajik semptomlar devam etmekte
 - Komplikasyonlar;
 - Kardiyak yetmezlik, pulmoner ödem, serebral kanama
- HARS'a bağlı ölümlerin ~yarısı bu evrede

HARS: İyileşme evresi (Diüretik faz)

- Birkaç gün-hafta
- İdrar çıkışı: 3-6 litre
- Anoreksi, halsizlik (dehidratasyona bağlı)

HARS: Konvelasan faz;

- 2-3 ay

Epidemik Nefropati (NE)

- Puumala virüs
- Avrupa'da en sık HARS şekli
- Klinik seyir hafif
- Geçici PLT ↓
- %6'sı hospitalizasyona gerek duyar

Schematic representation of typical clinical course of nephropathia epidemica.

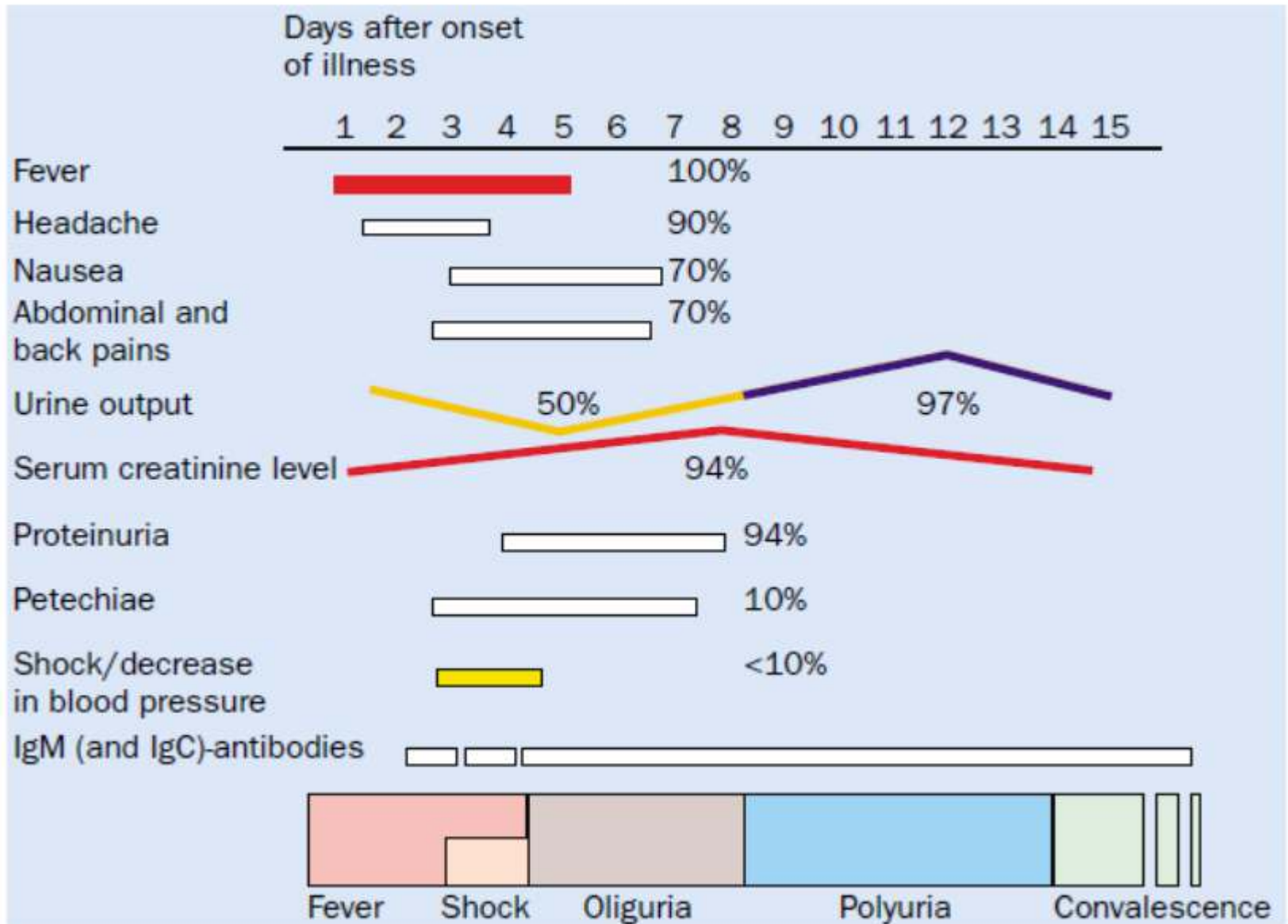


Table 3. Occurrence (%) of different clinical and laboratory findings of HFRS caused by Puumala and Dobrava viruses

Finding	Puumala	Dobrava
Fever	97–100*	84–100
Headache	62–90	62–75
Abdominal pains	64–75	74–85
Backache	63–82	59–84
Nausea/vomiting	33–83	50–85
Dizziness	12–25	30
Petechiae	12	59
Conjunctival infection	14	50–63
Internal haemorrhages/ haemorrhage complications	2	9–26
Hypotension (<90/60 mmHg)	1–2	44–49
Myopia/blurred vision	10–36	42–62
Oliguria <0.5L/d	54–70	47–78
Polyuria >2L/d	97–100	75
Leucocytosis >10x10 ⁹ /L	23–57	44–53
Thrombocytopenia 52–75	56–68	78
Proteinuria	84–100	94–100
Haematuria	58–85	100
Serum creatinine >150 µmol/L	90	94–100
Raised transaminases	41–60	28–68
On dialysis treatment	5–7	30–47
Mortality	0†	9–12

*Percentages of symptoms and findings in HFRS patients as reported for Puumala cases in Finland (n=126),⁹ France (n=320),⁴³ Croatia (n=21),³⁸ and Sweden (n=74).⁶⁷ For Dobrava cases in Slovenia (n=19),⁵² Croatia (n=8),³⁸ and (probable Dobrava cases) in Greece (n=138).^{48,49} †In other studies^{71,72} fatal cases of Puumala infection have been reported.

HPS: Evreleri

- En sık Sin Nombre virüs(SNV)
- İnkübasyon peryodu; 4-30 gün
 - Febril faz
 - Kardiyopulmoner faz
 - Diüretik faz
 - Konvalesan faz

HPS: Febril Faz

- 3-5 gün (1-12 gün)
- Ateş, miyalji, halsizlik
- Baş ağrısı, kulak çınlaması, iştahsızlık, bulantı-kusma, diyare
- Semptomların non-spesifik olması nedeni ile sıklıkla atlanır
- Bu dönemde hedef organ akciğerlerdir!

HPS: Kardiyopulmoner Faz

- Non-prodükatif öksürük
- Takipne
- Saatler içinde klinik kötüleşme, şok, akciğer ödemi
- Hipovolemi
- Hipotansiyon, oliguri
- Ölüm
 - Mortalite hızı ~%50 (24-48 saat içinde)

HPS: iyileşme

- Diüretik faz;
 - Pulmoner ödemde çözülme
 - Ateş-şokun rezolüsyonu
 - Spontan diürez (erken belirtisi)
- Konvalesan faz;
 - >2 ay
 - Pulmoner disfonksiyon kademeli olarak düzelir
 - Küçük hava yolları akımı ve difüzyon kapasitesinde azalmaya bağlı olarak

LAB bulguları

- Trombositopeni
- Beyaz küre normal veya artmış
- Sola kayma, immünblast formasyonu
- Hemokonsantrasyon
- HTC'de artış
- Hipoalbüminemi
- CPK artışı
- CRP artışı
- Koagülasyon parametrelerinde artış
- BUN-Cr'de artış

Tanı

- Seroloji;
 - ELISA (CDC önerisi)
 - Akut dönemde IgM
 - Konvalesan dönemde IgG'de 4 katlık artış
- IFA, HAI
- İmmünohistokimya
 - Formalin ile fikse edilmiş doku örneği
 - Retrospektif çalışmalarda
- Virüs izolasyonu
 - Erken dönemde idrarda
 - HPS'li hastalardan SNV izole edilememiş
- RT-PCR
- RIBA

Tanı

- Semptomlar başladıktan 24 saat-1 hafta içinde immün cevap gelişmekte
- IgM; enfeksiyondan 3-6 ay sonrasına kadar pozitif
- IgG; ömür boyu

Tedavi

- Esas amaç;
- Organ ve dokularda yeterli perfüzyonun devam ettirilmesi
 - Gerekli sıvı resusitasyonunun sağlanması
 - Oligurik-anurik hastaların hemodializ açısından değerlendirilmesi
 - Kanama takibi, gerektiğinde transfüzyon
 - Elektrolit takibi

Tedavi

- Ribavirin etkinliđi ile ilgili çeliřkili raporlar bulunmakta;
- Bazı çalışmalarda mortalitede 7 katlık bir azalma ve oliguri ve HD gereksiniminde belirgin azalma yaptığı ifade edilmiş

Tedavi

- Andees virüsü ile ilgili yapılan çalışmalarda ribavirinin sitokin fırtınasını azalttığı fakat yeterli süpresyon yapamaması nedeni ile terapötik etkinliğinin kısıtlı olduğu ifade edilmekle birlikte, profilaktik olarak erken dönemde kullanılması ile etkili olduğu ifade edilmekte

Tedavi

- HPS olgularında ribavirinin etkili olmadığını gösteren bir çok çalışma bulunmakta

Clin Microbiol Rev 2010; 23(2): 412-41.
Clin Infect Dis 2004;39(9):1307-1313

Tedavi

- Şiddetli hastalığı olanlarda, hafif seyirli olanlara göre serumda daha az oranda antikor bulunmakta
- Randomize kontrollü çalışma olmamakla birlikte erken dönemde insan nötralizan antikorların tedavi ve/veya profilakside etkisi olabileceği ifade edilmekte

AŞI

- İnaktive virüs aşıları
- >100 000 aşılandığı bir çalışmada
 - 4.yılda >%90 koruyuculuk devam etmekte
- HARS için rodent beyninden derive edilmiş formalinle inaktive aşı
 - Güney kore’de ticari olarak mevcut
 - Yan etki az
 - Güvenilir

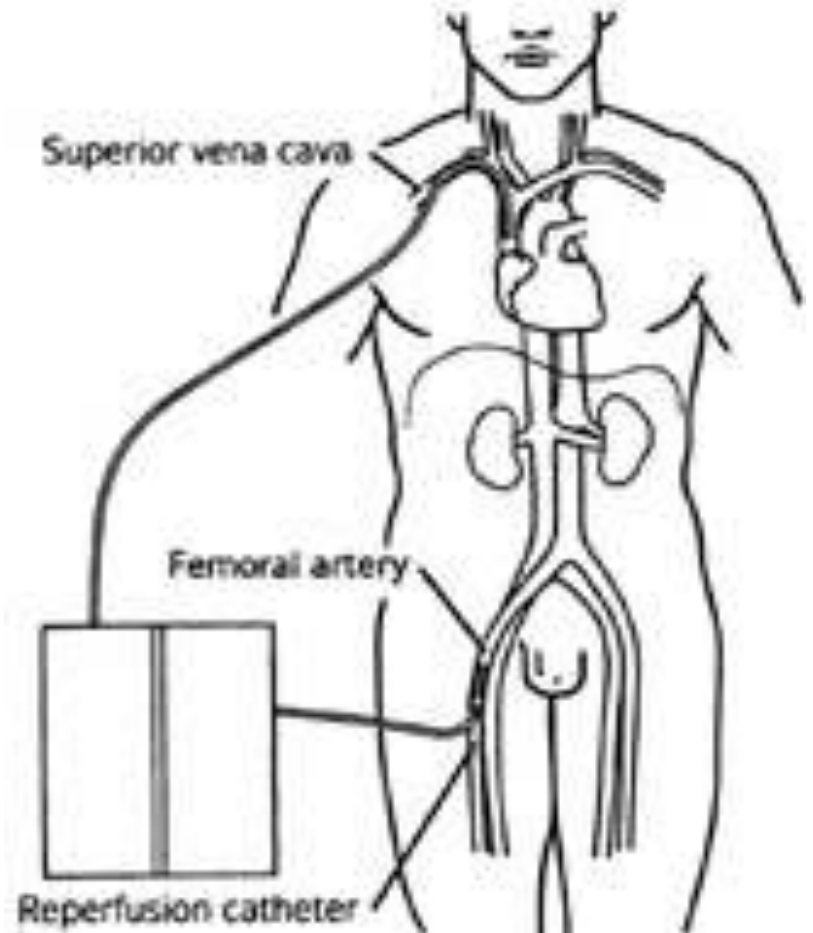
Aşı

- Aşı aynı alt tiple yeniden enfeksiyonları önleyebilmekte

J Infect Dis 2000; 182(1):43-48.
J Virol 2009 Jul;83(14):7285-95.
Vaccine 2009; 27(Suppl. 4):D61-64

Ekstra Korporal Membran Oksijenizasyonu (ECMO)

- Vücuttan kanı alarak, yapay olarak CO₂'yi uzaklaştırıp O₂ ekler
- Pahalı
- Zor



İleriye dönük tedaviler

- Hantavirus/ β -3 integrinlere yönelik tedaviler
- İmmunolojik yaklaşım
- Konak inflamatuvar cevabı
- TNF-alfa inhibitörleri

Prognoz

- Prognoza etki eden faktörler;
 - Konak immünitesi
 - CD8 düzeyi
 - PLT düşüklüğünün derinliği
 - BK yüksekliği
 - CPK yüksekliği
 - Viremi düzeyi
 - CRP yüksekliği
 - Koagülasyon parametrelerinin yüksekliği
 - BUN yüksekliği

Prognoz

Konak immünitesi;

- Aynı alt tiple enfekte olan olgularda klinik seyir farklı olabilmekte
- HLA B8, DR3, DQ2 aleline sahip olgularda HD ihtiyacı daha fazla, prognoz daha kötü
- HLA B27 alelinde, klinik daha hafif

Prognoz

Trombositopenin derecesi;

- PLT derinliği ve transfüzyon ihtiyacı olanlarda
 - Mortalite daha fazla
 - Prognoz daha kötü

Prognoz

Beyaz küre seviyeleri;

- BK yüksekliği ile prognoz ve mortalite korele seyretmekte
 - Özellikle >16 000

Prognoz

CPK yüksekliği;

- Enflamasyon
- Rabdomiyolize bağlı
- Sınır değeri olarak 600 U/L alınır
 - Mortaliteyi predikte etmede
 - Duyarlılık %60
 - Özgüllük %88,2

Prognoz

Viremi düzeyi;

- Enfeksiyonun başlangıcında yüksek viremi düzeyleri mortalite ve kötü prognoz ile korele
- Mortalitenin daha fazla olduğu SNV, DOBV, HTNV'de viremi daha fazla olmakta

Prognoz

CRP düzeyi;

- Enflamasyona bağlı olarak artmakta
- Viral bir enfeksiyon olmasına rağmen önemli derecede CRP artışı olmakta
- Sınır değer 0,5 g/dL olarak alındığında mortaliteyi predikte etmede;
 - Duyarlılık %100
 - Özgüllük %87,5

Prognoz

- Hastanın ilk müracaatında:
 - BK
 - BUN
 - CPK
 - PT
 - aPTT
 - D-dimer,
 - International normalized ratio (INR)'sunun yüksek olması

**prognostik açıdan önemli faktörler olup,
mortalite riskini artırmaktadırlar**

*J Microbiol Infect Dis 2012;2(4):155-159.
Mikrobiyol Bul 2010;44(3):479-487.*

Prognoz

- Lab.parametrelerin ölüm riski açısından tanısal kesme noktaları;
 - Wbc=16000 μL^{-1} ,
 - Trombosit=30000 μL^{-1} ,
 - PT=19.7 s,
 - aPTT=36 s,
 - INR=1.2,
 - D-dimer=9.3 $\mu\text{g/mL}$,
 - CPK=600 U/L,
 - BUN=47 mg/dL ve
 - CRP:13,4 mg/dL bulunmuştur

Prognoz

- Hemodiyaliz desteğinin erken dönemde sağlanması hastaların sağkalımı ve prognoz açısından önemli

Korunma

- Kemirici kontrolü** :hanta virüs enfeksiyonlarının önlenmesinde önemli bir noktadır
- İnsan yaşam alanlarında kemirici kontrolü
 - Uygun yapılandırılmış bina
 - Ortamda yiyecek bırakmama (Evlere farelerin ulaşması engellenmelidir)
 - Doğada kemirici kontrolü
 - Olanaklı değil ???
 - Ekolojik sistem açısından doğru değil ???



Korunma

Korunmada En Önemli Yöntem

Kemiricilerin
Kontrolü Ve
Kemiricilerin Vücut
Sıvıları İle
İnsan Temasının
Önlenmesidir.



Korunma

Çöplük çalılık ve atıklar gibi farelerin yaşayabileceği ortamlar temiz tutulmalıdır.

Çöp kutularının etrafı temiz ve ağzı kapalı tutulmalıdır.



Korunma

Yiyecek ve içeceklerin saklanması hijyenik koşullarda olmalı ve bu yiyeceklerin açık ortamlarda bulundurulması engellenmelidir.



Korunma

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

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**





TEŞEKKÜRLER...