

Hantavirus İnfeksiyonları

Hantavirus Infections

Güven Çelebi

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye

Özet

Hantaviruslar, Bunyaviridae ailesinin Hantavirus cinsinde yer alan, kemirici (rodent) veya böcekçil (insektivör) kaynaklı, zarflı bir RNA virusu grubudur. Her hantavirus tipi o tipe özgü bir kemirici türü tarafından taşınır. Günümüze kadar 45 civarında hantavirus tipi saptanmış ve en az 20 tanesi insanlarda infeksiyon etkeni olarak gösterilmiştir. Hantaviruslar kemiricilerde çoğunlukla asemptomatik fakat kronik bir infeksiyona neden olur. Kemiriciler idrar ve dışkılarıyla aylarca çevreye virus saçarlar. Amerika kıtasında bulunan hantavirus tipleri (Sin Nombre virusu, Andes virusu, Laguna Negra virusu, New York virusu vb.) hantavirus pulmoner sendromuna (HPS) neden olur ve oluşan infeksiyonun fatalitesi oldukça yüksektir (%30 civarında). Avrupa ve Asya'da bulunan hantavirus tipleri (Hantaan virusu [HTNV], Seoul virusu [SEOV], Dobrova virusu [DOBV], Puumala virusu [PUUV] vb.) ise renal sendromla seyreden kanamalı ateşe (RSKA) yol açarlar. Asya'da HTNV ve SEOV, Avrupa'da ise PUUV ve DOBV başlıca RSKA etkenleridir. HTNV ve DOBV ile oluşan infeksiyon daha ağır seyirlidir ve fatalite hızı %5-10 arasındadır, PUUV ile oluşan infeksiyon ise daha hafif seyirlidir ve fatalite hızı %0.1 civarındadır. Ribavirin, Çin ve Kore'de yapılan birkaç çalışmada RSKA tedavisinde etkili bulunmuştur; ancak Amerika'da HPS tedavisinde etkisiz bulunmuştur. Korunmada en etkili yol aşılama olarak görünmektedir ve etkin ve güvenilir bir aşı için çalışmalar halen sürmektedir. Türkiye'de insanlarda klinik ve serolojik olarak doğrulanan ilk hantavirus salgını 2009 Şubat'ında Zonguldak-Bartın Bölgesinde saptanmıştır. Bölgedeki kemiricilerden alınan doku örneklerinden polimeraz zincir reaksiyonu ve hücre kültürüyle PUUV ve DOBV izole edilmiştir. Ülkemizde bulunan kemirici ve böcekçil türleri göz önüne alınarak; PUUV ve DOBV'ye ek olarak hantavirus tiplerinden Saaremaa virusu, SEOV, Tula virusu ve Seewis virusunun da Türkiye'de bulunabileceği öngörülebilir. *Klinik Dergisi 2011; 24(2): 139-49.*

Anahtar Sözcükler: Hantavirus, Puumala virusu, Dobrova virusu, renal sendromla seyreden kanamalı ateş, Türkiye.

Abstract

Hantaviruses belonging to the Bunyaviridae family, and the genus Hantavirus, are a group of rodent- or insectivore-borne RNA viruses. Each Hantavirus type is carried by a specific rodent host species. Up to now, approximately 45 hantavirus types have been isolated and at least 20 have been identified as infectious agents in humans. Hantaviruses mostly cause asymptomatic but chronic infections in rodents. Rodents spread the viruses on the surfaces in the environment with their urine and feces during several months. Hantavirus types which exist in the Americas (Sin Nombre virus, Andes virus, Laguna Negra virus, New York virus etc.) cause Hantavirus pulmonary syndrome (HPS) and the fatality rate of the disease is quite high (around 30%). Hantavirus types which exist in Europe and Asia (Hantaan virus [HTNV], Seoul virus [SEOV], Dobrova virus [DOBV], Puumala virus [PUUV]) cause hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS). HTNV and SEOV in Asia, and PUUV and DOBV in Europe are the major agents of HFRS. Infection caused by HTNV or DOBV is a more serious disease with a fatality rate around 5-10%, while infection caused by PUUV is a mild disease with a fatality rate around 0.1%. Ribavirin was found to be effective in the treatment of HFRS in a few studies conducted in China and Korea. However, it was found to be ineffective in the treatment of HPS in America. The most effective method for prevention seems to be vaccination and studies are still ongoing for a safe and effective vaccine. The first human hantavirus outbreak in Turkey confirmed clinically and serologically was detected in the Zonguldak-Bartın region in February 2009. PUUV and DOBV were isolated from tissue samples of rodents captured in the outbreak region by using polymerase chain reaction and viral cell culture. Considering the current rodent and insectivore species in the country, in addition to PUUV and DOBV, the presence of Saaremaa virus, SEOV, Tula virus and Seewis virus may be anticipated in Turkey. *Klinik Dergisi 2011; 24(3): 139-49.*

Key Words: Hantavirus, Puumala virus, Dobrova virus, hemorrhagic fever with renal syndrome, Turkey.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Güven Çelebi, Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Zonguldak, Türkiye
Tel./Phone: +90 372 261 20 25 Faks/Fax: +90 372 261 02 64 E-posta/E-mail: guvencelebi@yahoo.com
(Geliş / Received: 5 Mayıs / May 2011; Kabul / Accepted: 7 Aralık / December 2011)

doi:10.5152/kd.2011.36

Giriş

Hantaviruslar, Bunyaviridae ailesinin Hantavirus cinsinde yer alan, kemirici (rodent) veya böcekçil (insektivör) kaynaklı, zarflı bir RNA virusu grubudur. İlk defa Lee tarafından 1978 yılında Kore’de Hantaan nehri civarında bir kemiriciden izole edilmiştir. Hantavirus ismi bu nehrin isminden köken almaktadır. Sonraki yıllarda birçok ülkede çok sayıda kemirici türünden farklı hantavirus tipleri izole edilmiştir. Her hantavirus tipi o tipe özgü bir kemirici türü tarafından taşınır. Bu nedenle yeryüzünde kemirici türlerinin dağılımıyla hantavirus tiplerinin dağılımı paralellik gösterir. Günümüze kadar 45 civarında hantavirus tipi saptanmış ve bunlardan 27 tanesi Uluslararası Virus Taksonomi Komitesi tarafından sınıflandırılmıştır (1). Hantavirus tiplerinden en az 20 tanesi insanlarda infeksiyon etkeni olarak gösterilmiştir (1,2). İnsanlarda hastalık etkeni olarak saptanan hantavirus tipleri, taşıyıcı kemiriciler ve buldukları bölgeler Tablo 1’de sunulmuştur.

Virolojik Özellikler

Hantavirus 90-160 nm büyüklüğündedir ve negatif polariteli, tek sarmallı RNA genomu içerir. Hantavirus RNA’sı L (geniş), M (orta) ve S (küçük) olmak üzere üç segmentten oluşmaktadır. L segmenti replikasyonda görevli RNA’ya ba-

ğımlı RNA polimeraz enzimini kodlamaktadır. M segmenti zarf glikoproteinlerini (G_N ve G_C), S segmenti ise nükleokapsid proteinini (N) kodlar (2). Hantaviruslar zarf glikoproteinleriyle konak (insan) hücre yüzeyindeki $\beta 3$ -integrin reseptörlerine yapışarak endotel hücreleri, epitel hücreleri, foliküler dentritik hücreler, makrofajlar ve lenfositleri infekte etmektedir (2).

Tarihçe

Hantavirus ilk defa 1978 yılında izole edilmekle birlikte ateş ve böbrek yetmezliğiyle seyreden hastalık tablosu yaklaşık bin yıl önceki Çin metinlerinde tanımlanmaktadır (3). 1900-1950 yılları arasında Çin, Kore, Rusya ve İskandinav ülkelerinde siper nefriti, hemorajik nefrozonefrit ve nephropathia epidemica gibi isimlerle adlandırılan salgın hastalık tabloları tanımlanmıştır. Kore Savaşı (1950-1953) sırasında 3000’den fazla Amerikalı ve Koreli askerin etkilendiği “ateş, şok ve böbrek yetmezliği” ile seyreden bir salgın hastalık ortaya çıkmış ve bu tablo “Kore Kanamalı Ateşi” olarak adlandırılmıştır. O yıllarda olası etkenin kemirici kaynaklı olabileceği öngörülmüş ancak metodolojik olarak gösterilememiştir. Kore’de Lee 1976-1978 yılları arasında yaptığı çalışmalarda, hastalığın endemik olduğu bölgelerde yakalanan kemiricilerin akciğer dokusuyla hasta serumları ara-

Tablo 1. İnsanlarda Hastalık Etkeni Olarak Saptanan Hantavirus Tipleri, Bu Virusları Taşıyan Kemiriciler ve Kemiricilerin Dünyadaki Dağılım Alanları (1,2)

Virusun Adı	Kısaltma	Taşıyıcı Kemirici	Bulunduğu Bölge	Yaptığı Hastalık
Puumala	PUUV	<i>Myodes glareolus</i>	Avrupa	RSKA
Dobrava	DOBV	<i>Apodemus flavicollis</i>	Avrupa	RSKA
Saaremaa	SAAV	<i>Apodemus agrarius</i> (Avrupa tipi)	Avrupa	RSKA
Tula*	TULV	<i>Microtus arvalis</i>	Avrupa	RSKA
Seoul	SEOV	<i>Rattus norvegicus</i>	Dünyada yaygın	RSKA
Hantaan	HTNV	<i>Apodemus agrarius</i> (Asya tipi)	Asya	RSKA
Amur	AMRV	<i>Apodemus peninsulae</i>	Asya	RSKA
Sin Nombre	SNV	<i>Peromyscus maniculatus</i>	Kuzey Amerika	HPS
New York	NYV	<i>Peromyscus leucops</i>	Kuzey Amerika	HPS
Black Creek Canal	BCCV	<i>Sigmodon hispidus</i>	Kuzey Amerika	HPS
Monongahela	MGLV	<i>P. maniculatus</i>	Kuzey Amerika	HPS
Bayou	BAYV	<i>Orizomys palustris</i>	Kuzey Amerika	HPS
Cochlo		<i>Oligoryzomys fulvescens</i>	Panama	HPS
Andes	ANDV	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	Güney Amerika	HPS
Laguna Negra	LANV	<i>Calomys laucha</i>	Güney Amerika	HPS
Bermejo	BMJV	<i>Oligoryzomys chacoensis</i>	Güney Amerika	HPS
Lechiguanas	LECV	<i>Oligoryzomys flavescens</i>	Güney Amerika	HPS
Oran	ORNV	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	Güney Amerika	HPS
Calabazo*		<i>Zygodontomys brevicauda</i>	Güney Amerika	HPS
Araraquara		<i>Bolomys lasiurus</i>	Güney Amerika	HPS
Juquitiba†		<i>Oligoryzomys nigripes</i>	Güney Amerika	HPS
Maciel†	MCLV	<i>Bolomys obscurus</i>	Güney Amerika	HPS

RSKA: Renal sendromla seyreden kanamalı ateş, HPS: Hantavirus pulmoner sendromu. *Kaynak 2’de insanlarda hastalık etkeni olarak belirtilmemiştir. †Kaynak 1’de insanlarda hastalık etkeni olarak belirtilmemiştir.

sında spesifik reaksiyon geliştiğini göstermiş, sonrasında ise kemiricilerden hantavirusu izole etmeyi başarmıştır (4). İzleyen yıllarda Asya ve Avrupa'da birçok ülkede farklı hantavirus tipleri izole edilmiş ve hastalık 1983 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "renal sendromla seyreden kanamalı ateş" (RSKA) olarak adlandırılmıştır (5).

1993 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde Navajo yerlilerinde akut solunum yetmezliği ve yüksek fatalite hızı (%60) ile karakterize bir salgın hastalık ortaya çıkmış ve bu hastalardan alınan serumların hantavirusla reaksiyon vermesi sonucu etkenin bir hantavirus olabileceği düşünülmüştür. Bir süre sonra çevredeki kemiricilerden bu hastalığın etkeni olan yeni bir hantavirus tipi (Sin Nombre virusu) izole edilmiştir. Amerika kıtasında görülen bu tablo ise "hantavirus kardiyopulmoner sendromu" veya "hantavirus pulmoner sendromu" (HPS) olarak isimlendirilmiştir. Daha sonra hem Kuzey hem de Güney Amerika'da çok sayıda kemirici türünden yeni hantavirus tipleri izole edilmiştir (6,7).

Epidemiyoloji

Dünya'da RSKA'nın yıllık insidansı 60-150 bin arasındadır ve bunların %90'ı Çin, Kore ve Rusya'dan bildirilmektedir (8). Avrupa Birliği ülkelerinde retrospektif yapılan bir süveyansta 1990-2006 yılları arasında toplam 33 587 hantavirus enfeksiyonu olgusu saptanmıştır. Avrupa'daki olguların %90'a yakını İskandinav ülkelerinden bildirilmektedir (Finlandiya, n=24 672; İsveç, n=3516; Norveç, n=1084). Olgu sayısı 1000'in üzerinde olan diğer ülkeler Fransa (n=1536), Belçika (n=1859) ve Almanya (n=1320)'dir. Ülkemize coğrafi olarak yakın olan Balkan ülkelerinin çoğunda hantavirus enfeksiyonu olguları rapor edilmiştir (Yunanistan, n=210; Bulgaristan, n=399; Bosna-Hersek, n=555, Hırvatistan, n=552). Bunun yanında Avrupa'da Danimarka, İspanya, İtalya ve Kıbrıs'tan hiç olgu bildirilmemiştir (1). Rusya Federasyonu'nda hantavirus enfeksiyonu olgularının %95'i ülkenin Avrupa bölümünden bildirilmektedir. 1996-2006 yılları arasında Rusya'da 89 162 olgu bildirilmiştir ve bunların büyük çoğunluğu PUUV enfeksiyonudur (1). Güney sınırlarımıza yakın olan İsrail ve Kuveyt'te klinik olarak tanımlanmış hantavirus olgusu yayımlanmamıştır; ancak seroprevalans çalışmalarında sırasıyla %2 ve %7 oranında seropozitiflikler saptanmıştır (9).

Asya kıtasında RSKA etkenleri çoğunlukla HTNV, SEOV ve AMRV'dir ve salgınlar çoğunlukla Kasım-Aralık aylarında ortaya çıkmaktadır (1,2). Batı Avrupa ve İskandinav ülkelerinde büyük çoğunlukla PUUV enfeksiyonu görülmektedir. Orta ve Doğu Avrupa'da PUUV ve SAAV, Balkanlar'da ise PUUV ve DOBV enfeksiyonu daha sık bildirilmektedir. Kuzey Avrupa'da RSKA olgu sayısı tipik olarak Kasım-Aralık ve yaz döneminde olmak üzere iki defa pik yapar. Kasım-Aralık aylarındaki pik, kemirici sayısındaki artış, yaz ayındaki pik ise insanların doğadaki aktivitelelerinde artışla açıklanmaktadır (2).

Amerika kıtasında Avrasya'ya göre hantavirus enfeksiyonu insidansı daha düşüktür. 1993-2004 yılları arasında Kuzey ve Güney Amerika'da toplam 1910 HPS olgusu saptanmıştır. Kuzey Amerika'da başlıca HPS etkeni SNV, Güney Amerika'da ise ANDV'dir (10).

Hastalığın insanlarda yıllık görülme insidansını belirleyen en önemli iki faktörden birincisi bir bölgedeki kemirici sayısındaki artış sonucu hantavirusla çevresel kontaminasyonun artmasıyla ve ikincisi ise insanların hantavirusla kontamine olan

çevresel alanlardaki aktivitesinin artmasıyla ilişkili görünmektedir. Örneğin Çin'de hastalık ilkbaharda (ekim zamanı) ve sonbaharda (hasat toplama zamanı) olmak üzere iki defa pik yapmaktadır (3). Batı Avrupa ülkelerinde (özellikle Belçika'da) hastalığın döngüsel seyri daha belirgindir ve birkaç yılda bir salgınlar görülmektedir. Bu ülkelerde ılıman ve bol yağışlı yıllarda yayvan yapraklı ağaçların (palamut, kayın gibi) tohumlarında artış ortaya çıkması, kemirici popülasyonunda artışa neden olmaktadır. Kemirici sayısındaki artışa paralel olarak insanlarda hantavirus enfeksiyonunda artış görülmektedir (11).

İsveç'in kuzey bölgelerinde 3-4 yılda bir kemirici sayısında ve RSKA olgularında artış olmaktadır (12). Ancak bu bölgede kemirici sayısındaki artış sadece bol yağış ve ürün bolluğuyla açıklamak olanaklı değildir. Çünkü bu bölgedeki orman dokusu iğne yapraklı ağaçlardan oluşmaktadır ve kemirici sayısındaki dalgalanmaların doğal yaşamın besin döngüsü içindeki "av-avcı" dinamikleriyle ilişkili olabileceği belirtilmektedir (1). İsveç'in kuzeyinde 2007 Ocak-Mart aylarında 1446 kişiyi etkileyen PUUV salgını ortaya çıkmıştır (13). Bu salgını değerlendiren yazarlar, salgının hemen öncesinde (Aralık 2006) hava sıcaklığının normalin 6-8°C üstünde seyrettiğini, kemiriciler için koruyucu (soğuktan, av olmaktan vb.) olan kar örtüsünün ortadan kalktığını, kemiricilerin insanların yaşadıkları alanlara ve bina içlerine daha fazla girdiğini ve çevreyi kontamine etmek suretiyle salgına yol açtığını öne sürmüşlerdir (13-15). Ancak yalnızca kar örtüsüyle bu durumu açıklayabilmek olanaklı değildir; çünkü aynı bölgede 2001-2002 ve 2004-2005 yıllarında ortaya çıkan PUUV epidemisinde zeminde kar örtüsü mevcuttu. Diğer taraftan İskandinav ülkelerinde kış aylarında ılıman iklim ve bol yağışın kar örtüsünü ortadan kaldırıp daha sık donma ve buzlanmaya yol açarak kemiricilerin kış koşullarında hayatta kalma olasılığını azaltacağı ve uzun vadede kemirici sayısındaki azalmaya bağlı olarak insanlarda PUUV enfeksiyonu insidansının azalacağı öne sürülmektedir (16).

Çin'de RSKA olguları çoğunlukla 500 m rakımın altındaki ve toprağın nemli olduğu alanlardan bildirilmektedir. Çok kuru veya çok sulu bölgelerde RSKA olguları nadiren görülmektedir. Çin'de 1994-1998 yılları arasında insanlarda RSKA görülme sıklığıyla aynı dönemde ekolojik sistemdeki bazı değişkenler arasında bir ilişki varlığı araştırılmıştır. Bu çalışmada çok değişkenli lojistik regresyon analizleri sonucunda RSKA insidansı yağış miktarının artması, yıllık kümülatif hava sıcaklığının yükselmesi, toprak yapısının semihidromorfik olması, kerestelik orman varlığı ve meyve bahçelerinin varlığı arasında belirgin bir ilişkinin bulunduğu saptanmıştır (17).

ABD'de 1993 yılında ortaya çıkan SNV hastalığı salgını da ekolojik değişikliklerle ilişkili bulunmuştur. Salgından önce görülen El Niño (1992-1993) etkisi nedeniyle bölgede dramatik bir yağış gerçekleşmiştir. Bu durum besin bolluğuna ve sonuç olarak kemirici popülasyonunda 20 kat artışa yol açmıştır. İnsanların yaşadığı binalara kemirici invazyonunda artış ve çevresel kontaminasyon, salgını tetiklemiştir (16).

Sonuç olarak iklimsel değişiklikler ve ekolojik sistemdeki birçok değişikliğe bağlı olarak, kemirici popülasyonunda sayısal artış, hantavirusla infekte kemirici sayısında artış, çevrenin hantavirusla daha fazla kontaminasyonu, insanların kontamine alanlarda artmış aktivitesi sonucu hantavirus enfeksiyonu salgınlarının ortaya çıktığı söylenebilir.

Bulaşma: Hantaviruslar kemiricilerde genellikle asemptomatik fakat kronik bir infeksiyona yol açarlar. Hantavirusla infekte olan kemiriciler idrar ve dışkılarıyla çevresel ortama aylarca virus saçmaya devam eder. Virus çevresel ortamda haftalarca canlılığını sürdürebilir; ancak ultraviyole, sıcaklık, deterjan ve hipoklorit gibi dezenfektanlara son derece duyarlıdır (9). İnsanlara bulaşma çevresel ortama saçılan bu virusların genellikle inhalasyonla veya mukozal (orofarinks, konjunktiva) yolla alınmasıyla gerçekleşir. Kemiricilerin doğal yaşam alanlarında aktivitede bulunanlar (askerler, ormancılar, çiftçiler, avcılar, doğa sporu yapanlar vb.) hantavirusla karşılaşma açısından riskli grubu oluştururlar. Seroepidemiolojik çalışmalar kemirici idrar ve dışkısıyla temas açısından riskli gruptaki insanlarda hantavirus infeksiyonu prevalansının daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Diğer taraftan doğada yaşayan ve hantavirus taşıyan bazı kemirici türleri yiyecek bulmak amacıyla kiler, ambar, depo gibi insan yaşam alanlarına girip çevreyi hantavirusla kontamine edebilirler. Dolayısıyla bireyler bu tür insan yaşam alanlarında da hantavirusla infekte olabilirler.

Patogenez

Inhalasyonla vücuda alınan hantaviruslar doku makrofajları tarafından bölgesel lenf gangliyonlarına taşınır. Burada replike olan viruslar primer viremiyle hedef organlara ulaşır. Virus asıl replikasyonunu hedef organın vasküler endotelinde gerçekleştirir ve ardından ikinci viremiyi yapar. Hantavirus vücutta temel olarak, akciğer, kalp, böbrek ve lenfoid organların vasküler endoteline yerleşmektedir (18). Hantavirus hedef hücreye girebilmek için hücre yüzeyindeki $\beta 3$ -integrin reseptörlerine yapışır. $\beta 3$ -integrin reseptörleri endotel hücreleri yanında makrofaj ve trombosit hücre membranında da vardır (2). Hantaviruslar infekte ettiği hücrelere direkt sitopatik etki göstermez. Hedef hücrelerin hantavirusla infekte olmasıyla birlikte immün sistem aktive olur. İmmün sistemin aktivasyonunda makrofajlar ve CD8 T lenfositleri anahtar rol oynar. Aktive olan makrofajlardan tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinler salgılanır. Bu sitokinler vasküler permeabilitede artışa ve damar dışına sıvı kaçına neden olur. Hantavirus infeksiyonlarında görülen hipotansiyon ve şok bu sitokinlerin etkisi sonucu gelişir.

CD8 T lenfositleri hantavirusla infekte hücrelerin yıkımında rol alır. Diğer viral infeksiyonlarla kıyaslandığında hantavirus infeksiyonlarında kanda daha çok miktarda CD8 T lenfositleri mevcuttur (2). Hantavirus infeksiyonunda CD4/CD8 T lenfosit oranının tersine döndüğü görülür. Yüksek viremi ve dokularda yaygın tutulum görülen olgularda hastalık daha ağır seyredir; çünkü şiddetli sitotoksik T hücre yanıta hedef dokularda ciddi hasara neden olur. Sonuçta hastalarda oluşan klinik tablodan, vasküler endotelde hasar oluşumu, vasküler permeabilitede artış, damar dışına sıvı kaçışı, hipotansiyon, şok ve organ hasarı şeklindeki fizyopatolojik süreç sorumludur.

RSKA olgularında böbreklerde ödem ve retroperitoneal bölgeye sıvı kaçağı belirgindir. RSKA nedeniyle kaybedilen olguların otopsi incelemelerinde, böbreklerin belirgin derecede ödemli ve ağırlığının artmış (0.5-1 kat) olduğu, perirenal alanda hemoraji, tübül dejenerasyon, medullada hemoraji ve şişme varlığı ve böbrekte iltihabi hücre infiltrasyonu sap-

tanmıştır. HPS'de otopsi bulguları olarak, akciğerlerde ödem, trakea ve plevral alanda bol miktarda sıvı varlığı, interstisyel pnömoni, mononükleer hücre infiltrasyonu, alveollerde hyalen birikimi ve bazen yaygın alveoler hasar saptanmıştır. Mononükleer hücre infiltrasyonu aynı zamanda dalak, karaciğer ve lenf gangliyonu gibi organlarda da görülebilir (18).

Hastalığın hemen başlangıcında hantavirusa karşı IgM, IgG ve IgA tipi antikor yanıtı oluşur. Hastalığın akut döneminde virusun N proteinine karşı, geç döneminde ise G_N ve G_C proteinlerine karşı nötralizan antikorlar oluşur (19). Hastalığın erken döneminde oluşan güçlü antikor yanıtı virus yayılımını önleyerek virusla infekte hücre sayısını azaltır. İnfekte hücre sayısının az olması sitotoksik T hücrelerine bağlı hücre hasarının da az olmasını sağlar. Hastalığın erken döneminde rölatif olarak yüksek düzeyde nötralizan antikor saptanan bireylerde hantavirus infeksiyonunun daha hafif seyrettiği gözlenmiştir. Hantavirusa karşı oluşan nötralizan antikorlar serumda yıllarca varlığını sürdürür ve kişiyi aynı virus tipine karşı reinfeksiyondan korur (19).

Hantavirus infeksiyonunun insanlardaki seyri, etken olan hantavirus tipine ve infekte olan kişinin immün yanıtına bağlı değişkenlik gösterir. Sonuçta hantavirus infeksiyonu asemptomatik veya hafif bir hastalık şeklinde seyredebileceği gibi hipotansiyon, şok ve organ yetmezliği sonucu hızla ölüme götüren bir klinik tabloya da neden olabilir (18).

Klinik Özellikler

Hantaviruslar insanlarda RSKA ve HPS olmak üzere iki türlü hastalık tablosuna yol açar. Hastalığın türü ve şiddeti, hantavirus tipiyle yakından ilişkilidir. Amerika Kitası'nda bulunan hantavirus tipleri (SNV, ANDV, LANV, NYV vb.) HPS'ye neden olur ve oluşan infeksiyonun fatalitesi oldukça yüksektir (%30 civarında). Avrupa ve Asya'da bulunan hantavirus tipleri (HTNV, SEOV, DOBV, PUUV vb.) ise RSKA'ya yol açarlar. Bunlardan HTNV ve DOBV ile oluşan infeksiyon daha ağır seyirli ve fatalite hızı %5-10 arasındadır. Avrupa'da yaygın olarak bulunan PUUV ile oluşan infeksiyon daha hafif seyirlidir ve fatalite hızı %0.1 civarındadır (2,3).

RSKA formunda inkübasyon süresi 10-42 gün arasında olup ortalama 3 haftadır (2). Hastalığın seyirinde klasik olarak 5 dönem mevcuttur: febril dönem, hipotansif dönem, oligürik dönem, poliürik dönem ve konvalesan dönem (20). Hafif seyirli olgularda bu dönemler belirgin olarak görülmez. Hastalık yüksek ateş, halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı, kas ağrısı, karın ağrısı, bulantı ve kusma gibi yakınmalarla başlar. Ateşli dönemin ardından hastaların %11-40'ında hipotansiyon ve %40-60'ında oligüri görülür (2). Oligürik dönem RSKA olgularında 1-6 gün, HPS olgularında ise bir gün kadar sürer. Hipotansif dönemdeki hastaların yaklaşık üçte birinde şok ve mental konfüzyon ortaya çıkar. Hastalarda pulmoner tutulumla bağlı solunum sıkıntısı, kardiyak anormallikler ve artrit görülebilir. Ölüm çoğunlukla böbrek yetmezliği, şok veya kanamaya bağlı olarak gelişir.

Olguların yaklaşık üçte birinde konjunktivalarda, gastrointestinal sistemde veya beyinde kanamalar ortaya çıkabilir. PUUV ile infekte olgularda ciddi kanama nadirdir; ancak hipofiz içi kanamaya bağlı çok sayıda hipofiz yetmezliği bildirilmiştir (1).

Göz tutulumuna bağlı semptom ve bulgular patognomiktir. HTNV ile infekte hastaların yaklaşık %60'ında ve PUUV ile infekte hastaların yaklaşık %20-30'unda geçici görme kaybı, bulanık görme ve çift görme gibi semptomlar görülür. Ciddi ensefalit tablosu nadirdir; ancak baş ağrısı ve konfüzyon virusun santral sinir sistemine invazyonuyla ilişkili olabilir; çünkü beyin-omurilik sıvısı (BOS)'nda PUUV RNA'sı gösterilmiştir (2).

RSKA formunda hastalığın en belirgin hasarı böbreklerde ortaya çıkmaktadır. Böbrek kan akımının azalmasına bağlı glomerüler filtrasyon hızında düşme ve oligüri gelişir. Diğer taraftan böbrek vasküler endotelinde oluşan hasar ve enfeksiyona bağlı olarak salınan sitokinlerin (IL-6, IL-10, TNF- α vb.) tübüler ve interstisyel alanlarda yaptığı tahribat sonucu tübülointerstisyel nefrit gelişir. Infekte böbreklerde histopatolojik olarak mononükleer tipte hücrelerden ve CD8 T lenfositlerinden zengin inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülebilir. Oligürik dönem 1-6 gün arasında sürebilir. Hastaların bir kısmında diyaliz gereksinimi doğabilir. HTNV ve DOBV ile oluşan enfeksiyonda böbrek hasarı daha belirgindir ve olguların %30-40'ında hemodiyaliz gereksinimi ortaya çıkar. PUUV enfeksiyonu daha hafif seyirlidir ve hemodiyaliz oranı %5-7 civarındadır. Hantavirus enfeksiyonlarında semptom ve bulguların görülme oranları etken olan hantavirus tipine bağlı olarak değişmektedir. Farklı hantavirus tiplerine bağlı ortaya çıkan klinik ve laboratuvar bulgular Tablo 2'de sunulmuştur.

RSKA çocuklarda nadiren bildirilmektedir. Çocuklarda görülen semptom ve bulgular erişkinlerdekiyle benzerdir; ancak hastalık daha hafif seyirlidir (1).

Hantavirus tipi dışında hastalığın şiddetini belirleyen diğer faktörler, hastalığın başlangıcında serumdaki hantavirus RNA'sı seviyesi ve bireysel immünitedir. Bazı bireylerde HTNV hafif bir enfeksiyona sebep olurken bazı bireylerde PUUV ile ölümcül tablolar oluşabilir. Hastalığın başlangıcında serumda hantavirus RNA'sı seviyesi yüksek olanlarda prognoz daha kötü seyretmektedir (21). Genellikle HTNV, DOBV, SNV veya ANDV gibi ağır hastalığa yol açan hantavirus tipleriyle oluşan enfeksiyonlarda serum viral RNA seviyesi yüksektir; PUUV enfeksiyonlarında ise düşüktür.

Diğer taraftan renal hasarın ortaya çıkmasında genetik faktörlerin rolü olabileceği belirtilmiştir. HLA B8, DR3 ve DQ2 alellere sahip erişkin bireylerde PUUV enfeksiyonunun daha ciddi seyrettiği ve diyaliz ihtiyacının daha sık görüldüğü saptanmıştır; ancak aynı alellere sahip pediyatrik hasta grubunda bu durum gözlenmemiştir. HLA B27 alellere sahip erişkin bireylerde ise PUUV enfeksiyonu daha hafif seyretmektedir (1,20).

İyileşen olgularda böbrek hasarı genellikle kalıcı değildir. Ancak yapılan bazı çalışmalarda PUUV enfeksiyonu geçiren bireyler enfeksiyondan 5 yıl sonra sağlıklı popülasyonla kıyaslanmış ve PUUV enfeksiyonu geçirenlerde proteinüri miktarı ve sistolik kan basıncı daha yüksek bulunmuştur. Ancak enfeksiyondan 10 yıl sonra yapılan kıyaslamada anlamlı bir fark saptanmamıştır (2,20).

Laboratuvar incelemelerinde, kan üre ve kreatinin seviyesinde yükselme, proteinüri ve trombositopeni en sık saptanan bulguları oluşturmaktadır. Diğer taraftan lökositoz, C-reaktif protein (CRP) seviyesinde yükselme, mikroskopik/makroskopik hematüri, karaciğer enzimlerinde hafif yükselme, LDH seviyesinde artış, EKG değişiklikleri ve akciğer grafisinde infiltratif görünüm saptanabilir (2,20).

Tablo 2. Bazı Hantavirus Tipleriyle Oluşan Enfeksiyonlarda Semptom ve Bulguların Saptanma Oranları (2)

	Hantaan Virusu %	Seoul Virusu %	Puumala Virusu %	Sin Nombre Virusu %
Yaptığı hastalık	RSKA	RSKA	RSKA	HPS
Ateş	100	100	100	100
Baş ağrısı	86-87	89	85-100	71
Karın ağrısı	85-92	68	64-67	24
Sırt ağrısı	91-95	81	82	29
Bulantı	82-91	61	78-83	71
Baş dönmesi	50	52	12-25	41
Peteşi	32-94	48	12	0
Öksürük	31	14	60	71
Hipotansiyon	80	17	1-2	50
Miyopi	57	*	12-31	*
Oligüri	60-67	37	54-70	*
Poliüri	92-95	63	97-100	40
Lökositoz	91	69	23-57	95-100
Trombositopeni	78	83	52-75	100
Proteinüri	100	94	94-100	40
Hematüri	85	73	58-85	57
Hemodiyaliz	30-40	*	5-7	*
Mortalite	5-10	<1	0	40

RSKA: Renal sendromla seyreden kanamalı ateş, HPS: Hantavirus pulmoner sendromu. *Veri belirtilmemiştir.

HPS'de inkübasyon süresi 9-33 gün arasında olup ortalama 14-17 gündür. Hastalığın febril/prodromal dönem, pulmoner ödem ve şok dönemi, diürez dönemi ve konvalesan dönem olmak üzere karakteristik dört dönemi vardır. Febril dönem akut olarak ateş, üşüme, titreme, myalji, bulantı, kusma, karın ağrısı ve baş ağrısı gibi nonspesifik semptomlarla başlamaktadır. Kuru bir öksürük olmakla birlikte üst solunum yolu enfeksiyonunun (burun akıntısı, farenjit, kulak ağrısı gibi) diğer bulguları genellikle yoktur. Febril dönem genellikle 3-6 gün sürer. Pulmoner kapiler sistemde permeabilite artışı ve sıvı kaçağı sonucu akciğer ödemi ortaya çıkar. Virus temel olarak akciğerleri etkilemekle birlikte ek olarak böbrekleri de tutabilir. Pulmoner ödem ve şok döneminin başlamasıyla birlikte klinik tablo birden kötüleşir. Bu dönemin tipik bulguları hipotansiyon, kardiyojenik olmayan pulmoner ödem, koagülopati ve aritmidir. Ölüm çoğunlukla pulmoner ödem döneminin ilk 24 saati içinde gerçekleşir. Yaşayan olgularda pulmoner ödem ve şok tablosu 3-6 gün içinde düzelir. Akciğer bulgularının düzelmeye başlamasıyla birlikte hastalarda saatlik idrar miktarının 300-500 ml arasında olduğu diürez dönemi başlar. Konvalesan dönem genellikle birkaç ay sürebilir (6,7).

Tanı

Tanıda serolojik testler, moleküler testler ve viral hücre kültürü kullanılabilir. Virusun hücre kültürü ancak biyogüvenlik düzeyi 3 olan referans laboratuvarlarında yapılabilmektedir.

dir. Bu nedenle tanıda yaygın olarak serolojik testler ve moleküler testler kullanılmaktadır.

Serolojik Testler: Hantavirus enfeksiyonlarının tanısında en sık ve yaygın kullanılan testlerdir. Hantavirus enfeksiyonunda semptomların başlamasıyla birlikte hasta serumunda virusun N proteinine karşı oluşan IgM ve IgG tipi antikorlar saptanabilir düzeylere ulaşır (2,22). Ancak PUUV enfeksiyonlarında olguların %2-4'ünde antikorların serumda ortaya çıkması hastalığın 5. gününe kadar gecikebilir (22). Bu antikorları saptamak için indirekt immünofluoresans "assay" (IFA), "enzyme-linked immunosorbent assay" (ELISA), immüno blot ve immüno kromatografik yöntemler kullanılabilir. Günümüzde en yaygın kullanılan ELISA yöntemidir. Hastalığın akut dönemde IgM tipi antikorların serumda gösterilmesi veya hastalığın akut ve konvalesans döneminde alınan iki ayrı serum örneğinde IgG titresinde en az 4 kat artış saptanması hantavirus enfeksiyonu tanısı için yeterlidir.

Moleküler Testler: Hastalığın erken tanısında virus genomunun revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile saptanması oldukça değerlidir. Semptomların başladığı andan itibaren serum, idrar, doku biyopsi materyali gibi klinik örneklerde RT-PCR ile hantavirus saptanabilir. Semptomların başlangıcında henüz serumda IgM negatifken, hatta henüz semptomlar başlamadan önce, RT-PCR ile serumda hantavirus RNA'sı saptanabilir (23). Hantavirus tiplerinden ANDV ile infekte indeks bir vakanın aile bireylerinde periyodik olarak RT-PCR ile hantavirus RNA'sı araştırılmış ve bu kişilerde semptomlar başlamadan 5-15 gün önce serumda PCR'in pozitifleştiği saptanmıştır (2,22). RT-PCR'nin bir diğer avantajı viral RNA yükünün saptanabilmesidir. Hastalığın erken döneminde kandaki viral RNA seviyesinin yüksek olması kötü prognozla ilişkilidir (1,2,22,23).

PCR'nin birçok tanısavantajı olmasına rağmen hantavirus enfeksiyonunun sadece erken döneminde güvenilirdir. Çünkü hantavirus enfeksiyonlarında antikorların oluşmaya başlamasıyla birlikte serumdaki viral RNA hızla azalarak birkaç gün içinde kaybolur (3). Bu nedenle negatif PCR sonuçları dikkatli yorumlanmalıdır. Ancak son yıllarda yapılan bazı yayınlarda hastalığın ikinci-üçüncü haftasında bile hasta serumda PUUV RNA'sı saptandığı bildirilmektedir. İsveç'te RT-PCR ile yapılan bir çalışmada RSKA olgularında serumda PUUV-RNA hastalığın 3-9. günleri arasında negatifleşmiştir (23). Rusya'da yapılan bir çalışmada 12 RSKA olgusunda hastalığın 4. gününden itibaren serumda periyodik olarak PUUV RNA'sı ölçülmüş ve hastaların başlangıç PUUV-RNA düzeyi 4×10^4 - 1×10^6 kopya/ml olarak saptanmıştır (24). Bu olguların çoğunluğunda hastalığın 11-15. günleri arasında serumda PUUV RNA'sı negatifleşmiştir. Ancak 4 hastada hastalığın 17. gününe kadar pozitiflik saptanmıştır (2.7×10^3 - 2×10^4 kopya/ml). Slovenya'da bir çalışmada RSKA tablosuyla hastaneye başvuran 26 hastanın serumlarında RT-PCR ile DOBV RNA'sı pozitif (10^2 - 10^8 kopya/ml) bulunmuştur. Bu hastalardan birinde semptomlar başladıktan 13 gün sonra bile DOBV-RNA pozitifliği saptanmıştır. Bu hastalarda serum örnekleri semptomların başlamasından 3-13 gün (ortalama 8 gün) sonra alınmıştır (21).

RSKA olgularında idrar sedimentinde PCR ile hantavirus RNA'sı gösterilebilir (22). Finlandiya'da RSKA hastalarına

ait idrar sedimentinde hastalığın 9. gününe kadar RT-PCR ile PUUV RNA'sı saptanmıştır (25). Bunların dışında PCR ile BOS'ta, tükürükte ve anne sütünde PUUV RNA'sı saptandığını bildiren yayınlar mevcuttur (13,22). Ayrıca otopsi materyallerinde (özellikle böbrek ve akciğer) immünohistokimyasal yöntemlerle hantavirus antijeni veya PCR ile hantavirus RNA'sı gösterilebilir.

Hücre Kültürü: Hantavirus izolasyonu için çoğunlukla Vero E6 hücre kültürü (yeşil maymun böbrek hücresi) kullanılır (26). Hantavirusun hücre kültüründe üretilmesi hem zahmetlidir; hem de kültür için biyogüvenlik 3 düzeyinde laboratuvar gereklidir. Bu nedenle kültür sadece referans merkezlerinde deneyimli personel tarafından yapılabilir. İnsan klinik örneklerinden hantavirus izolasyonu nadirdir. Hücre kültürü genellikle kemiricilerden hantavirus izolasyonu için yapılır.

Hantavirus Tip Tayini: Çapraz reaksiyon nedeniyle ELISA, IFA gibi testler hantavirus tiplerini birbirinden kesin olarak ayıramaz. Bu nedenle hantavirus tipi daha güvenilir olarak serotiplendirme ve genotiplendirme yöntemleriyle belirlenebilir. Serotiplendirme için altın standard viral nötralizasyon testidir. Viral nötralizasyon testi ancak biyogüvenlik düzeyi 3 laboratuvarı bulunan referans merkezlerinde yapılabilir. Hastalığın erken döneminde oluşan antikorlar çapraz reaksiyon verebildiği için viral nötralizasyon testi için konvalesan dönemdeki hasta serumu kullanılır. Genotiplendirme için RT-PCR ve moleküler sekans analizleri kullanılabilir.

Ayrırcı Tanı: RSKA ayrırcı tanısında öncelikle "ateş ve böbrek fonksiyon bozukluğu" ile seyreden hastalıklar (leptospiroz gibi) ve "ateş ve kanama" ile seyreden hastalıklar (Kırım-Kongo kanamalı ateşi gibi) düşünülmelidir. Diğer taraftan ilaçlarla ilişkili akut interstisyel nefrit akıldatutulmalıdır. HPS ayrırcı tanısı, öncelikle *Legionella*, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, Q ateşi, veba, tularemi, leptospiroz, dang ateşi ve sarı ateş gibi enfeksiyonlarla yapılmalıdır. Abdominal semptomların belirgin olduğu olgularda akut kolesistit ve akut apandisit ayrırcı tanıda düşünülmelidir. Enfeksiyon dışı nedenler olarak pulmoner hemorajiyile seyreden hastalıklar (Wegener granülomatozu ve Goodpasture sendromu) akla gelmelidir (7).

Tedavi

Günümüzde hantavirus enfeksiyonu için ABD'de Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmış olan antiviral ilaç, immünoterapi veya aşı henüz yoktur.

RSKA tedavisinde temel amaç hastada organ ve doku perfüzyonunun yeterli şekilde sürdürülebilmesidir. Bu nedenle hastanın hipotansiyon ve şoktan korunması için yeterli sıvı desteğinin sağlanması tedavinin esasını oluşturur. Oligürik/anürik hastalarda aşırı sıvı verilmesine bağlı yüklenme bulguları ortaya çıkabilir. Hastaların renal fonksiyonları, elektrolit bozukluğu, trombositopeni, kanama, solunum yetmezliği, hipotansiyon ve şok gelişimi açısından yakın takibi gereklidir. Böbrek yetmezliğinde diyaliz ve ciddi trombositopeni varlığında trombosit transfüzyonu gerekebilir (20).

Antiviral Tedavi: HTNV ile infekte edilen deneysel hayvan modellerinde ribavirin tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (2). Ancak ribavirin insanlarda hantavirus enfeksiyonlarında etkinliği konusunda az sayıda çalışma vardır. Çin'de 1985-1987 yılları arasında yapılan randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada serolojik olarak doğrulan-

miş 242 RSKA olgusuna plasebo veya İV ribavirin (yükleme dozu 33 mg/kg, ilk 4 gün 16 mg/kg her 6 saatte bir, sonraki 3 gün 8 mg/kg her 8 saatte bir) verilmiştir. Bu çalışmada hastalığın ilk 7 günü içerisinde başlanan İV ribavirin tedavisinin mortaliteyi yedi kat azalttığı saptanmıştır (27). Yakın zamanda Kore’de yapılan bir kohort çalışmasında 1987-2005 arasında İV ribavirin alan 33 RSKA olgusu, ribavirin tedavisi almayan tarihsel kontrollerle kıyaslanmıştır (28). Tarihsel veriler Kore’de RSKA olgularının %39-69’unda oligüri geliştiğini ve yaklaşık %40’ında diyaliz gereksinimi ortaya çıktığını göstermektedir. Oysa İV ribavirin alan 33 hastanın yalnızca %3’ünde oligüri gelişmiştir ve hiçbirinde diyaliz gereksinimi ortaya çıkmamıştır. Rusnak ve arkadaşları (28), bu verilere dayanarak İV ribavirin tedavisinin RSKA olgularında oligüri gelişimini ve böbrek yetmezliğinin şiddetini azalttığını bildirmiştir.

Avrupa ülkelerinde PUUV veya DOBV etkenli RSKA olgularında ribavirin kullanımı konusunda bir yayına rastlanmamıştır. Hantavirus enfeksiyonlarında ribavirin tedavisinin yerini değerlendirirken, Çin ve Kore’deki RSKA etkeninin çoğunlukla HTNV, Avrupa’da ise PUUV olduğu ve PUUV enfeksiyonlarında mortalite ve morbiditenin çok düşük olduğu göz önünde tutulmalıdır.

HPS olgularında ribavirin etkinliği konusunda sınırlı sayıda çalışma vardır ve bu çalışmalarda ribavirin HPS tedavisinde belirgin bir yararı saptanmamıştır (2). ABD’de 1999-2001 yılları arasında yürütülen bir çalışmada şüpheli HPS olgularına (prodrom veya pulmoner ödem evresinde olan ancak çok olmayan) randomize, çift kör olarak İV ribavirin veya plasebo başlanmıştır. Serolojik olarak doğrulanmış HPS olgularından ribavirin grubundaki 10 olguyla plasebo grubundaki 13 olgu kıyaslanmış ve ribavirin belirgin bir yararı saptanmamıştır (29).

İmmünoterapi: Bharadwaj ve arkadaşları (30), SNV’nin etken olduğu HPS olgularında hastalığın erken döneminde serumda yüksek düzeyde nötralizan antikor varlığının iyi prognozla ilişkili olduğunu saptamış ve nötralizan antikorların pasif olarak verilmesinin hantavirus enfeksiyonlarında yararlı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu hipotezin doğruluğu henüz insan çalışmalarında denenmemiştir; ancak deneysel kemirici çalışmaları bu hipotezi desteklemektedir. HTNV, PUUV ve ANDV ile yapılan kemirici çalışmalarında pasif olarak verilen nötralizan monoklonal antikorların aynı virüsle karşılaşan kemiricilerde enfeksiyon gelişmesini önlediği gösterilmiştir (2).

Korunma ve Kontrol

Güney Amerika’da bulunan ANDV dışında hantavirusların insandan insana doğrudan bulaştığına dair bir veri bulunmamaktadır. Ancak hantavirusla infekte bir hastanın vücut sıvılarıyla mukozal veya perkütan temas sonucu bulaşma gerçekleşebilir. Bu nedenle akut hantavirus enfeksiyonu düşünülen bir hastaya hizmet veren sağlık personelinin uygun koruyucu önlemleri alması gereklidir (Tablo 3). İsveç’te 2007 yılında yapılan bir çalışmada plazmasında PUUV-RNA pozitif olan 14 hastanın 10’unun tükürüğünde de (semptomlar başladıktan 2-9 gün sonra) PUUV-RNA pozitif bulunmuştur. Bu hastaların tükürüğü kemiricilere inoküle edilmiş, ancak kemiricilerde serokonversiyon gelişmemiştir. Bu nedenle yazarlar, tükürükte saptanan viral genomun inaktif virusa ait olabileceğini ya da

tükürük içindeki antimikrobik yapıların PUUV için inhibitör etki gösterdiğini öne sürmüşlerdir (31,32). İsveç’te 2007 yılında ortaya çıkan büyük salgında RSKA tanısı alan iki annenin sütünde PCR ile PUUV-RNA tespit edilmiştir. Bu annelerin bebeklerinde RSKA ile uyumlu bir semptom görülmemiştir; ancak bu bebeklerde serolojik inceleme yapılmamıştır (13).

Hantavirus insanlara çoğunlukla orman, bahçe gibi doğal alanlar içinde ve inhalasyon yoluyla bulaşmaktadır. Bu nedenle etkili ve sürdürülebilir korunma önlemleri uygulamak kolay değildir. Ancak enfeksiyon hastalıklarından korunmada el temizliği ve temel hijyen kurallarına uymanın çok önemli olduğu unutulmamalıdır. Diğer taraftan kiler, depo, ambar gibi insan yaşam alanlarında oluşabilecek bulaşmadan korunmak için bu alanlarda öncelikle kemirici kontrolünün sağlanması hedeflenmelidir. Binalar kemirici girişine izin vermeyecek şekilde yapılandırılmalı ve kemiricilerin insan yaşam alanlarına girmesinin asıl sebebi olan yiyecekler ortalıkta bırakılmamalıdır. Hantavirus enfeksiyonu görülen bölgelerde çatı katı, bodrum, depo gibi riskli alanların temizliği sırasında maske kullanılması, süpürme yerine yıkama yapılması, temizlik sırasında toz kaldıran yöntemlerden kaçınılması ve el hijyenine dikkat edilmesi korunma önlemlerinin özünü oluşturmaktadır. Ayrıca bina içlerinde kemirici idrar ve dışkıyla kontaminasyonu düşürmek için 10 kat sulandırılmış çamaşır suyu kullanılabilir. Alınacak önlemlerin “uygulanabilirliği” ve “sürdürülebilirliği” göz önüne alınır, hantaviruslardan korunmak için yukarıda tanımlanan yöntemlerin yeterince etkin olmayacakları açıktır. Bu nedenle aşılama korunmada en etkili yol olarak görünmektedir.

Aşı: Hantaviruslara karşı koruyucu immünite esas olarak zarf glikoproteinlerine (G_N ve G_C) karşı oluşan nötralizan antikorlarla sağlanmaktadır (33). Hantaviruslar için kemirici beyinde veya hücre kültürlerinde konvansiyonel yöntemlerle elde edilen veya moleküler yöntemler kullanılarak üretilmiş iki tür aşı bulunmaktadır. Fare beyinde üretilen aşılarda otoimmün ensefalit riski nedeniyle Batı ülkelerinde tercih edilmemektedir. Kore’de yavru fare beyinden elde edilmiş Hantavax® isimli HTNV aşısı yaklaşık 10 yıldır kullanılmaktadır. Aşıya bağlı ciddi yan etki bildirilmemiştir; ancak nötralizan antikorlar aşılardan bireylerin yarısında oluşmaktadır. Çin’de kemirici böbrek hücrelerinde üretilmiş inaktif HTNV ve SEOV aşılarda mevcuttur. Üç doz SEOV aşısı %80, üç doz HTNV aşısı ise ancak %50 olguda nötralizan antikorlar oluşturmuştur. Çin’de hamster böbrek hücrelerinde üretilen bir diğer aşının içeriğinde hem HTNV hem de SEOV vardır. Bu bivalent aşının etkinliği 90 kişide denenmiş ve yaklaşık %90’ında her iki virusa karşı nötralizan antikorlar oluşmuştur. Çin ve Kore’de halen kullanılmakta olan konvansiyonel hantavirus aşılarda etkinlik ve güvenilirliği henüz kesin olarak gösterilmediği için Avrupa ve Amerika’da kullanılmamaktadır.

Günümüze kadar iki moleküler aşı insanlarda denenmiştir. Kore ve ABD tarafından geliştirilen rekombinan aşı HTNV’nin M ve S segmentlerini içermektedir, ancak faz 1 çalışmalarında arzu edilen başarı elde edilememiştir. Hantavirus aşılı hayvan çalışmalarında HTNV, SEOV ve DOBV aşılarda çapraz koruyuculuk saptanmış; ancak PUUV ile diğerleri arasında çapraz koruyuculuk saptanmamıştır. Bu nedenle en yaygın görülen RSKA etkenlerinden korunmak için üretilecek aşının hem HTNV (veya SEOV veya DOBV) hem de PUUV içer-

Tablo 3. Hantavirus Enfeksiyonu Tanısıyla veya Ön Tanısıyla İzlenen Hastaların Tıbbi Tanı, Tedavi ve İzlemleri Sırasında Sağlık Personeli Tarafından Alınması Gereken Önlemler

- Hantavirusla infekte hastaların vücut sekresyonlarının doğrudan mukozalara temasıyla veya bu hastaların vücut sekresyonları bulaşmış aletlerle kesici/delici nitelikte yaralanmalar sonucu etkenin sağlık personeline bulaşma olasılığı mevcuttur. Bu nedenle sağlık personelinin bu hastaların muayene, tanı ve tedavi sürecinde ve bu hastalara ait laboratuvar örneklerinin incelenmesi sırasında evrensel (standard) korunma önlemlerine uyması önerilmektedir.
- Bu hastaların dosyalarında hastalık adı "viral kanamalı ateş" veya "hantavirus enfeksiyonu" olarak belirtilmektedir. Özellikle laboratuvar çalışanlarının buna dikkat etmesi önemlidir. Ayrıca bu hastalar konusunda ilgili laboratuvar çalışanları sözel ve yazılı olarak bilgilendirilmelidir.
- Bu hastaların muayene, izlem ve tedavisini sürdürecektir sağlık personeli ve bu hastalara ait örneklerin laboratuvar incelemelerini yürütecek laboratuvar personeli evrensel korunma önlemlerini uygulamalıdır. Bu önlemler aşağıda belirtilmiştir:
 - 1- Hasta bakımı sırasında sağlık personeli tarafından standard korunma önlemleri uygulanmalıdır.
 - a. Hastaya temas öncesi eller su ve sabunla yıkanmalı veya alkollü el dezenfektanı ile dezenfekte edilmelidir.
 - b. Hastaya temastan sonra eller su ve sabunla yıkanmalı veya alkollü el dezenfektanı ile dezenfekte edilmelidir.
 - c. Hastanın vücut sekresyonlarına temas olasılığı varsa mutlaka eldiven giyilmelidir. Eldiven çıkarıldıktan sonra eller su ve sabunla yıkanmalıdır.
 - d. Hastaya uygulanan işleme bağlı olarak hasta materyalinin aerosol veya sıçrama yoluyla bulaşma riski varsa (intübasyon, aspirasyon vb.), solunum maskesi, gözlük, bone, önlük gibi ek koruyucu ekipmanlar kullanılmalıdır.
 - 2- Hasta örnekleriyle çalışan laboratuvar personeli standard korunma önlemlerini uygulamalıdır.
 - a. Hasta örneğiyle çalışan laboratuvar personeli eldiven kullanmalı, eldiveni çıkardıktan sonra ellerini su ve sabunla yıkamalıdır.
 - b. Olası sıçramalara karşı laboratuvar da sürekli olarak önlük giyilmelidir ve önlüğün düğmeleri her zaman kapalı tutulmalıdır.
 - c. Hasta örneklerine olası teması önlemek için saçlar sürekli olarak toplanmalı gerekirse bone kullanılmalıdır.
 - d. Çalışma sırasında çevreye temas olasılığı bulunan kolye, bilezik gibi aksesuarlardan kaçınılmalıdır.
 - e. Yapılan işleme bağlı olarak hasta örneğinin aerosol veya sıçrama yoluyla bulaşma riski varsa, solunum maskesi, gözlük, bone gibi ek koruyucu ekipmanlar kullanılmalıdır. Bu durumlarda tercihen biyogüvenlik kabinleri kullanılmalıdır.
 - 3- Viral kanamalı ateş ön tanı/tanısıyla izlenen hastaların sekresyonlarının deri veya mukozaya sıçraması veya bu hastalara ait aletlerle perkütan yaralanma durumunda alınması gereken önlemler:
 - a. Durumu hemen aynı ortamda bulunan diğer sağlık çalışanlarına haber veriniz.
 - b. Güvenli bir şekilde eldiven ve önlüğünüzü çıkarınız.
 - c. Bol su ve sabun kullanarak sekresyon sıçrayan vücut bölgenizi yıkayınız.
 - d. Çevresel yüzeyleri aşağıda tanımlanan şekilde dekontamine ve dezenfekte ediniz.
 - e. Durumu derhal ünite sorumlusuna ve Hastane Enfeksiyon Kontrol Hemşiresi'ne bildirin.
 - 4- Viral kanamalı ateş ön tanı/tanısıyla izlenen hastaların sekresyonlarının çevresel yüzeylere sıçraması/bulaşması durumunda alınacak önlemler:
 - a. Aerolizasyon oluşmadan yalnızca bulaşma/sıçrama durumunda:
 - i. Durumu hemen aynı ortamda bulunan diğer sağlık çalışanlarına haber veriniz.
 - ii. Öncelikle eldiven giyiniz ve kontamine olmuş yüzeyi 5000 ppm klor içeren klor solüsyonu emdirilmiş bir bezle kapatarak 5-10 dakika süreyle bekleyiniz (dekontaminasyon işlemi) ve aynı bezle sekresyonu silerek tıbbi atık kutusuna atınız. Ardından bu yüzeyleri deterjanlı su ve bez/bezler kullanarak temizleyiniz. Son olarak aynı yüzeyleri 1000 ppm klor içeren klor solüsyonuyla dezenfekte ediniz.
 - b. Aerolizasyon (partiküllerin havaya saçılması) durumunda (santrifügasyon sırasında patlama, sekresyon dolu tüpün yere düşüp kırılması vb.):
 - i. Durumu hemen aynı ortamda bulunan diğer sağlık çalışanlarına haber veriniz.
 - ii. Odayı derhal güvenli bir şekilde boşaltınız ve odanın kapısını kapatınız.
 - iii. Öncelikle güvenli bir şekilde eldiven ve önlüğünüzü çıkarınız ve ellerinizi su ve sabunla yıkayınız. Yüzünüze sıçrama olasılığı varsa su ve sabunla yüzünüzü yıkayınız. Bunları yaptıktan sonra gerekirse su ve sabunla duş alınız.
 - iv. Birim sorumlusuna ve Hastane Enfeksiyon Kontrol Hemşiresi'ne haber veriniz.
 - v. Yetkililer gelmeden kesinlikle odanın kapısını açmayınız.
 - vi. Odaya girerken mutlak zorunluluk varsa bone, gözlük, partikül tutucu maske (N95 gibi), önlük ve galoş giydikten sonra odaya giriniz. Odadan çıkarken koruyucu ekipmanları güvenli bir şekilde çıkarınız ve ellerinizi su ve sabunla yıkayınız.
 - 5- Yukarıda tanımlanan önlemler, klinik/ünite sorumlular tarafından birimde çalışan tüm sağlık çalışanlarına okutulmalı, açıklanmalı ve öğretilmelidir. Ayrıca bu eğitimler periyodik olarak tekrarlanmalıdır.

mesi gereklidir. Bu perspektif doğrultusunda ABD tarafından moleküler yöntemle üretilen bivalan (HTNV + PUUV) hantavirus aşısı hayvan çalışmalarında başarılı bulunmuş ve gönüllü insanlar üzerinde deneme çalışmalarına başlanmıştır (33).

Türkiye’de Hantavirus Enfeksiyonları

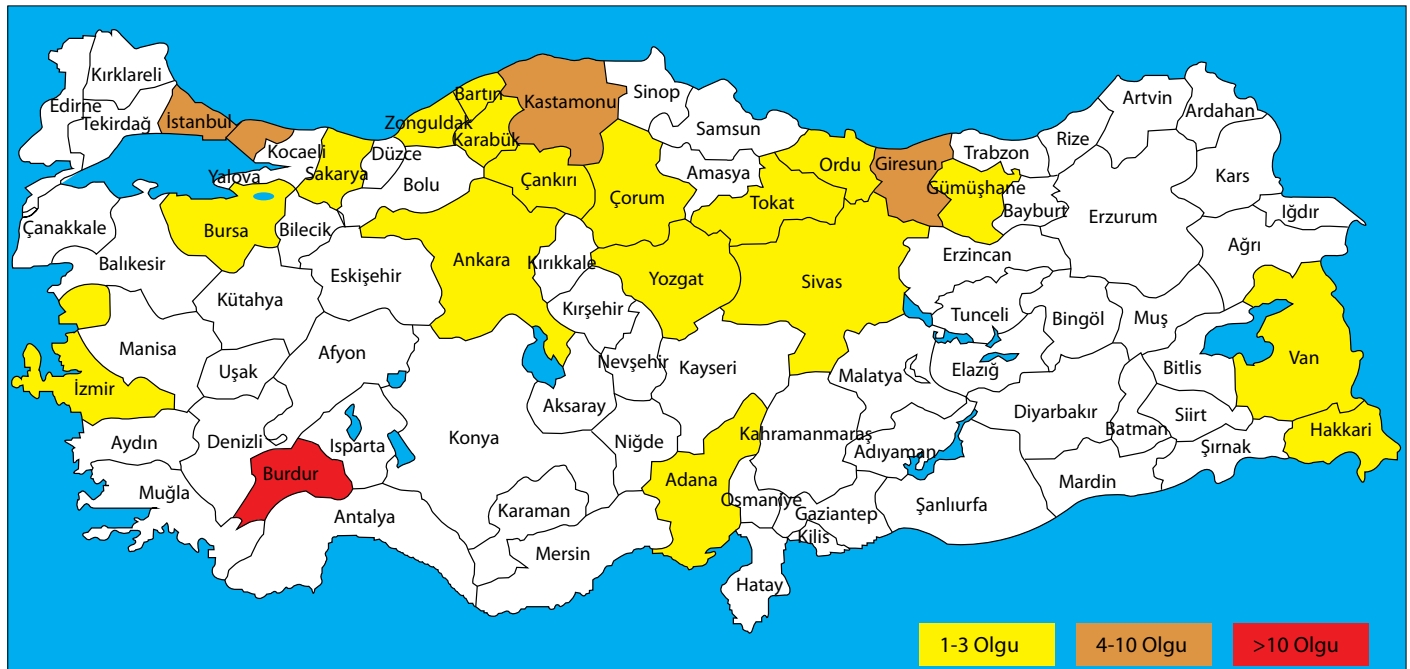
Ülkemizdeki hantavirus enfeksiyonları bir başka kaynağa daha ayrıntılı olarak incelenmiştir (34). Behiç Onul’un *İnfeksiyon Hastalıkları* kitabında RSKA benzeri klinik tablolar “Mançurya Humması (Epidemic haemorrhagic fever, Haemorrhagic nephrosonephritis)” konu başlığı altında sunulmuştur (35). Bu bölümde Kore Savaşı’na katılan Türk Tuğayı personeline hastalığa rastlandığı ve kayıplar verildiği belirtilmektedir. Ancak bu dönemde hastalık etkeni henüz tanımlanmamıştı ve klinik tanıyı doğrulamak amacıyla kullanılan serolojik testler mevcut değildi. Hastalık etkeni Lee tarafından 1978 yılında izole edilmiş ve hastalığın tanısı için serolojik testler bu tarihten sonra kullanılmaya başlanmıştır. Ülkemizde hantavirusla ilgili ilk seroprevalans çalışması 1993 yılında Gülhane Askeri Tıp Akademisi’nde yapılmıştır (36). Bu çalışmada 24 Kore Gazisi de dahil 106 askeri personelin kanında hantavirus antikorlarının varlığı araştırılmış ve hepsi de negatif bulunmuştur. 1997 yılında Ege Bölgesi’nde yapılan seroprevalans çalışmasında 231 olgunun 10 (%4.3)’ünde hantavirus-IgG pozitifliği saptanmıştır; ancak bu olguların hiçbirisi öyküsünde “ateş ve renal sendrom” ile uyumlu bir klinik tablo tanımlanmamıştır (37). Bu nedenle yazarlar saptadıkları seropozitifliği, hantavirusa bağlı “abortif enfeksiyon” geçirilmesi olarak yorumlamışlardır. 2004’te Doğu Karadeniz ve Ege Bölgesi’nde yakalanan 330 kemiriciden 4’ünün (%1.2) serumunda hantavirusa karşı antikor saptanmış; ancak bu kemiricilerde PCR ile hantavirus varlığı gösterilememiştir (38). Aynı yıl Ege Bölgesi’nde böbrek yetmezliği olan 200 olgunun

7’sinde Western blot ile doğrulanmış hantavirus-IgG seropozitifliği saptanmıştır (39). 2006 yılında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde Kırım-Kongo kanamalı ateşi ön tanısıyla izlenen 58 hastada hantavirus-IgG pozitifliği araştırılmış ve az sayıda olguda saptanan zayıf pozitiflikler çapraz reaksiyon olarak yorumlanmıştır (40).

2009 Şubat’ında Çelebi ve arkadaşları (41) tarafından Zonguldak-Bartın Bölgesi’nde insanlarda hantavirus enfeksiyonu salgını tespit edilmiştir. Bu salgınla birlikte hantavirusun ülkemiz coğrafyasında bulunduğu ve insanlarda RSKA tablosuna yol açtığı ilk defa metodolojik olarak gösterilmiştir. Zonguldak-Bartın Bölgesi’nde ortaya çıkan salgında 20 civarında olguda hantavirus enfeksiyonu serolojik olarak doğrulanmıştır. Bu olguların çoğunluğunda etkenin PUUV olduğu saptanmıştır (42).

2009’da Zonguldak-Bartın Bölgesi’nde saptanan salgın ulusal sağlık gündeminde ve ulusal iletişim araçlarında geniş yer almış ve bu sayede hastalık konusundaki bilgi ve farkındalık düzeyi artmıştır. Bununla ilişkili olarak ülkemizin birçok bölgesinden hantavirus olguları bildirilmeye başlanmıştır (43-47). 2010 yılında ülkemizde hantavirus olgusu bildirilen sayısı 21’e, toplam olgu sayısı ise 58’e ulaşmıştır. Bu olguların ikisi fatal seyretmiştir (Şekil 1).

Ulusal Hantavirus Çalışma Grubu tarafından yürütülen bir proje çerçevesinde 2009 yılı Mart ayında Bartın’da özellikle hantavirus salgınının görüldüğü bölgelerde hantavirus açısından riskli meslek gruplarında seroprevalans çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada %5.2 oranında hantavirus seropozitifliği saptanmıştır (45). 2009 yılı Eylül ayında Giresun ilinde de hantavirus olguları saptanması üzerine Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı tarafından Giresun’da rastgele yöntemle 15-85 yaş grubunda 626 kişinin serumunda hantavirus immüno blot testi çalışılmıştır. Bu olguların 20 (%3.2)’sinde seropozitiflik saptanmıştır (48).



Şekil 1. Ülkemizde 2010 yılında hantavirus enfeksiyonu bildirilen iller.

Veriler, T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı’ndan elde edilmiştir. Sarı renkle gösterilen illerde olgu sayısı 1-3 arasında değişmektedir. Kahverengi ve kırmızı renkle gösterilen illerde (İstanbul, n=6; Kastamonu, n=6; Giresun, n=6; Burdur, n=11) olgu sayısı daha fazladır.

Tablo 4. Türkiye’de Bulunan Kemirici ve Böcekçil Türleri, Bu Türlerin Ülkemizde Bulunduğu Bölgeler, Türkiye’de Saptanan ve “Karşılaşılması Olası” Hantavirus Tipleri

Kemirici/Böcekçil Türü	Türkiye’de Bulunduğu Bölgeler*	Türkiye’de Saptanan veya Karşılaşılması Olası Hantavirus Tipleri
<i>Clethrionomys glareolus</i>	40. enlem kuzeyinde kalan Karadeniz Bölgesi ve Marmara Bölgesi’nin doğusu (Bursa, Bilecik Yalova, İzmit, Adapazarı)	Puumala virusu (PUUV) [†]
<i>Apodemus flavicollis</i>	Tüm Türkiye	Dobrova virusu (DOBV) [†]
<i>Apodemus agrarius</i> (Avrupa tipi)	Trakya’nın kuzeyi	Saaremaa virusu (SAAV)
<i>Rattus norvegicus</i>	Tüm Türkiye	Seoul virusu (SEOV)
<i>Microtus arvalis</i>	Tuz Gölü’nün doğusunda kalan Anadolu (Karadeniz Bölgesi hariç)	Tula virusu (TULV)
<i>Sorex araneus</i> [†]		Seewis virusu (SEEV) [†]

*Kemirici ve böcekçillerin Türkiye’deki dağılım alanları kabaca tanımlanmıştır (Ayrıntılı bilgi için Kaynak 51’den yararlanılabilir).

[†]Ülkemizde saptanan hantavirus tipleri. **Sorex araneus* bir böcekçil türüdür ve taşıdığı SEEV insanlarda hastalık etkeni olarak saptanmamıştır.

Ulusal Hantavirus Çalışma Grubu tarafından 2009 yılı Haziran ayında Zonguldak-Bartın Bölgesi’nde kemiricilerde hantavirus sürveyansı yapılmıştır. Salgın bölgesinde yakalanan *Apodemus* cinsi 121 kemiricinin 7 (%5.8)’sinde ve *Myodes* cinsi 53 kemiricinin 30 (%56.6)’unda hantavirus-IgG pozitifliği saptanmıştır (49). Bu kemiricilerin dokularından Vero E6 hücre kültürüne ekim yapılmış ve 5 örnekte PUUV, 2 örnekte ise DOBV ürettiği tespit edilmiştir (50).

Ülkemiz 66 kemirici ve 16 böcekçil türü ile büyük bir biyolojik çeşitliliğe sahiptir. Dünyada hantavirusları taşıdığı bilinen kemirici/böcekçil türlerinden *M. glareolus*, *A. flavicollis*, *A. agrarius* (Avrupa tipi), *Rattus norvegicus*, *Microtus arvalis* ve *Sorex araneus* ülkemizde de mevcuttur (51). Ülkemizdeki kemirici türleri göz önüne alınarak PUUV ve DOBV dışında, SAAV, SEOV, TULV ve SEEV’in de Türkiye’de bulunabileceği öngörülebilir (Tablo 4) (42,52).

Teşekkür

Ülkemizde 2010 yılında saptanan hantavirus olgu sayıları ve illere göre dağılımı konusundaki verileri sağlayan Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı yetkililerine teşekkür ederim.

Çıkar Çatışması

Yazar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

- Heyman P, Vaheri A, Lundkvist A, Avsic-Zupanc T. Hantavirus infections in Europe: from virus carriers to a major public-health problem. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009; 7(2): 205-17. [CrossRef]
- Jonsson CB, Figueiredo LT, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23(2): 412-41. [CrossRef]
- Hjelle B. Epidemiology and diagnosis of hantavirus infections [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc. [erişim 30 Eylül 2010]. http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=viral_in/21505&selectedTitle=1%7E20&source=search_result.
- Johnson KM. The discovery of hantaan virus: comparative biology and serendipity in a world at war. *J Infect Dis.* 2004; 190(9): 1708-10. [CrossRef]
- Schmaljohn C. Vaccines for hantaviruses. *Vaccine.* 2009; 27(Suppl. 4): D61-4. [CrossRef]

- Simpson SQ, Spikes L, Patel S, Faruqi I. Hantavirus pulmonary syndrome. *Infect Dis Clin North Am.* 2010; 24(1): 159-73. [CrossRef]
- Hjelle B. Hantavirus cardiopulmonary syndrome [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc. [erişim 30 Eylül 2010]. http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=viral_in/28531&selectedTitle=3%7E20&source=search_result.
- Kariwa H, Yoshimatsu K, Arikawa J. Hantavirus infection in East Asia. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2007; 30(5-6): 341-56. [CrossRef]
- Bi Z, Formenty PB, Roth CE. Hantavirus infection: a review and global update. *J Infect Dev Ctries.* 2008; 2(1): 3-23. [CrossRef]
- Hantavirus in the Americas. Guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control [Internet]. Washington, DC: Pan American Health Organization [erişim 30 Eylül 2010]. <http://www.paho.org/English/AD/DPC/CD/hantavirus-americas.htm>.
- Heyman P, Vaheri A; ENIVD Members. Situation of hantavirus infections and haemorrhagic fever with renal syndrome in European countries as of December 2006. *Euro Surveill.* 2008; 13(28). pii: 18925.
- Palo RT. Time series analysis performed on nephropathia epidemica in humans of northern Sweden in relation to bank vole population dynamic and the NAO index. *Zoonoses Public Health.* 2009; 56(3): 150-6. [CrossRef]
- Pettersson L, Boman J, Juto P, Evander M, Ahlm C. Outbreak of Puumala virus infection, Sweden. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14(5): 808-10. [CrossRef]
- Dearing MD, Dizney L. Ecology of hantavirus in a changing world. *Ann NY Acad Sci.* 2010; 1195: 99-112. [CrossRef]
- Evander M, Ahlm C. Milder winters in northern Scandinavia may contribute to larger outbreaks of haemorrhagic fever virus. *Glob Health Action.* 2009; 2.
- Klempa B. Hantaviruses and climate change. *Clin Microbiol Infect.* 2009; 15(6): 518-23. [CrossRef]
- Yan L, Fang LQ, Huang HG, et al. Landscape elements and Hantaan virus-related hemorrhagic fever with renal syndrome, People’s Republic of China. *Emerg Infect Dis.* 2007; 13(9): 1301-6. [CrossRef]
- Hjelle B. Pathogenesis of hantavirus infections [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc. [erişim 30 Eylül 2010]. http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=viral_in/24412&selectedTitle=4%7E20&source=search_result.
- Schönrich G, Rang A, Lütteke N, Raftery MJ, Charbonnel N, Ulrich RG. Hantavirus-induced immunity in rodent reservoirs and humans. *Immunol Rev.* 2008; 225(1): 163-89. [CrossRef]
- Appel GB, Mustonen J. Renal involvement with hantavirus infection (hemorrhagic fever with renal syndrome) [Internet]. Waltham, MA: UpToDate Inc. [erişim 30 Eylül 2010]. http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=renlfail/9308&selectedTitle=2%7E20&source=search_result.

21. Saksida A, Duh D, Korva M, Avsic-Zupanc T. Dobrava virus RNA load in patients who have hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis.* 2008; 197(5): 681-5. [\[CrossRef\]](#)
22. Vaheri A, Vapalahti O, Plyusnin A. How to diagnose hantavirus infections and detect them in rodents and insectivores. *Rev Med Virol.* 2008; 18(4): 277-88. [\[CrossRef\]](#)
23. Evander M, Eriksson I, Pettersson L. *et al.* Puumala hantavirus viremia diagnosed by real-time reverse transcriptase PCR using samples from patients with hemorrhagic fever and renal syndrome. *J Clin Microbiol.* 2007; 45(8): 2491-7. [\[CrossRef\]](#)
24. Garanina SB, Shipulin GA, Zhuravlev VI, Platonov AE. The evaluation of viral load in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) by real-time polymerase chain reaction. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol.* 2007; (3): 66-9.
25. Plyusnin A, Hörling J, Kanerva M, *et al.* Puumala hantavirus genome in patients with nephropathia epidemica: correlation of PCR positivity with HLA haplotype and link to viral sequences in local rodents. *J Clin Microbiol.* 1997; 35(5): 1090-6.
26. Machado AM, de Figueiredo GG, dos Santos Jr GS, Moraes Figueiredo LT. Laboratory diagnosis of human hantavirus infection: novel insights and future potential. *Future Virol.* 2009; 4(4): 383-9. [\[CrossRef\]](#)
27. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, *et al.* Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis.* 1991; 164(6): 1119-27. [\[CrossRef\]](#)
28. Rusnak JM, Byrne WR, Chung KN, *et al.* Experience with intravenous ribavirin in the treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. *Antiviral Res.* 2009; 81(1): 68-76. [\[CrossRef\]](#)
29. Mertz GJ, Miedzinski L, Goade D, *et al.* Placebo-controlled, double-blind trial of intravenous ribavirin for the treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome in North America. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(9): 1307-13. [\[CrossRef\]](#)
30. Bharadwaj M, Nofchissey R, Goade D, Koster F, Hjelle B. Humoral immune responses in the hantavirus cardiopulmonary syndrome. *J Infect Dis.* 2000; 182(1): 43-8. [\[CrossRef\]](#)
31. Pettersson L, Klingström J, Hardestam J, Lundkvist A, Ahlm C, Evander M. Hantavirus RNA in saliva from patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14(3): 406-11. [\[CrossRef\]](#)
32. Hardestam J, Petterson L, Ahlm C, Evander M, Lundkvist A, Klingström J. Antiviral effect of human saliva against hantavirus. *J Med Virol.* 2008; 80(12): 2122-6. [\[CrossRef\]](#)
33. Schmaljohn C. Vaccines for hantaviruses. *Vaccine.* 2009; 27(Suppl. 4): D61-4. [\[CrossRef\]](#)
34. Çelebi G, Sözen M. Hantavirus infections in Turkey. *Flora.* 2009; 14(4): 145-52.
35. Onul B. *İnfeksiyon Hastalıkları.* 4. baskı. Ankara: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayını No. 252, 1971: 291-4.
36. Haznedaroğlu T, Doğançlı L, Gün H, Lee HW. Türk Silahlı Kuvvetleri personelinde hantavirus sero-prevalansının "high density particle agglutination" yöntemiyle araştırılması [Özet]. *In: XXVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (11-15 Nisan 1994, Antalya) Kongre Özet Kitabı.* İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1994:281.
37. Kavukçu S, Türkmen M, Salman Ş, Soylu A, Çamsarı T. Ege Bölgesinde hantavirüs ile ilişkili nefropati riski nedir? *Türk Nefrol Diyal Transplant Derg.* 1997; 6(3-4):131-5.
38. Laakkonen J, Kallio-Kokko H, Öktem MA, *et al.* Serological survey for viral pathogens in Turkish rodents. *J Wild Dis.* 2006;42(3):672-6.
39. Öktem MA. Hantavirus ve kene ile bulaşan ensefalit virüsü enfeksiyonları. *Ankem Derg.* 2009; 23(Suppl 2):245-8.
40. Aksaray S, Ergönül Ö, Kocabaş A, Baran I, Dokuzoğuz B, Güvener E. Evaluation of anti-hantavirus antibodies in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever [Abstract]. *In: 14th International Congress of Virology (10-15 August 2008, İstanbul) Abstract Book.* Utrecht, The Netherlands: International Union of Microbiological Societies, 2008: 217.
41. Çelebi G, Pişkin N, Öktem MA, *et al.* Bir salgının anatomisi [Özet]. *In: Saltoğlu N, Sakarya S, eds. 14. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (25-29 Mart 2009, Antalya) Kongre Kitabı.* İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2009: 163.
42. Çelebi G. Hantavirüs enfeksiyonları. *Klinik Gelişim Derg.* 2010; 23(3): 40-4.
43. Kaya S, Yılmaz G, Erensoy S, Yağcı Çağlayık D, Uyar Y, Köksal İ. Doğu Karadeniz, Giresun ilinde tespit edilen iki hantavirus enfeksiyonu olgusu. *Mikrobiyol Bül.* 2010; 44(3): 479-87.
44. Oncul O, Atalay Y, Onem Y, *et al.* Hantavirus infection in İstanbul, Turkey [Letter]. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17(2): 303-4.
45. Öngürü P, Yılmaz S, Akıncı E, *et al.* Renal sendrom ile seyreden kanamalı ateş: iki olgu sunumu. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2011; 68(1): 35-9.
46. Sarı T, Temoçin F, Oral B, Kaçar M, Tülek NE. Renal sendromla seyreden hanta virüs enfeksiyonu: olgu sunumu [Özet]. *In: Akhan S, ed. 15. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (23-27 Mart 2011, Antalya) Kongre Kitabı.* İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2011: 322.
47. Kebapçı N, Mıstık R, Heper Y, *et al.* Renal sendromla seyreden bir hanta virüs enfeksiyonu olgusu. *In: Akhan S, ed. 15. Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (23-27 Mart 2011, Antalya) Kongre Kitabı.* İstanbul: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2011: 322-3.
48. Kalaycıoğlu H. Hantavirüs epidemiyolojisi ve epidemiyolojik çalışmalar: Giresun ilinde hantavirüs seroprevalansının araştırılması. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2011; 68(Suppl. 1): 39-41.
49. Oktem MA, Ozkul A, Uyar Y. Seroprevalence of hantavirus infections among the rodent populations in Bartın, Turkey [Abstract]. *In: Abstracts of 12th Rodens et Spatium. The International Conference on Rodent Biology (19-23 July 2010, Zonguldak, Turkey).* Zonguldak: Zonguldak Karaelmas University, 2010: 128.
50. Uyar Y. Hantavirüs enfeksiyonu laboratuvar tanısında Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı deneyimleri. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2011; 68(Suppl. 1): 51-6.
51. Demirsoy A, ed. *Rodents of Türkiye: Türkiye Kemircileri.* Ankara: Meteksan, 2006: 1-111.
52. Sozen M, Celebi G. Distribution of rodent species in Turkey that are known to carry hantaviruses in the World [Abstract]. *In: Abstracts of 12th Rodens et Spatium. The International Conference on Rodent Biology (19-23 July 2010, Zonguldak, Turkey).* Zonguldak: Zonguldak Karaelmas University, 2010: 127.