

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü
Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Dairesi Başkanlığı



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
HALK SAĞLIĞI
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

HANTAVİRÜS ENFEKSİYONU*

ANKARA-2020

İçindekiler

GENEL BİLGİLER	3
EPİDEMİYOLOJİ	3
VİRÜSÜN YAŞAM DÖNGÜSÜ VE BULAŞMA	4
KLİNİK TABLOLAR	5
Hantavirüs Renal Sendrom	5
Hantavirüs Pulmoner Sendromu	6
LABORATUVAR TANISI	7
TEDAVİ	7
SÜRVEYANS VE BİLDİRİM	7
KAYNAKLAR	9

* Türkiye Zoonotik Hastalıklar Eylem Planı (2019-2023)'nin Mevcut Durum Değerlendirmesi bölümünden alınmıştır. Detaylı bilgiye aşağıdaki linkten ulaşılabilir.

https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/zoonotik-vektorel-hastaliklar-db/daire-baskanligi/eylem_plani/Zoonotik_Hastaliklar_Eylem_Pani.pdf

GENEL BİLGİLER

Hantavirüsler *Bunyavirales* takımı içindeki *Hantaviridae* ailesinin *Orthohantavirus* cinsi içinde yer almaktadır. Hantavirüsler kemiriciler aracılığı ile bulaşan renal sendromla birlikte hemorajik ateş ve pulmoner sendrom olmak üzere iki farklı klinik tabloya neden olan zoonotik virüslerdir. “Eski dünya” olarak adlandırılan Asya ve Avrupa’daki virüsler hantavirüs renal sendroma, Amerika kıtasında yaygın olan “yeni dünya” virüsleri, pulmoner sendroma yol açmaktadır.

Hantavirüsler tek sarmallı negatif RNA içeren virüslerdir (1).

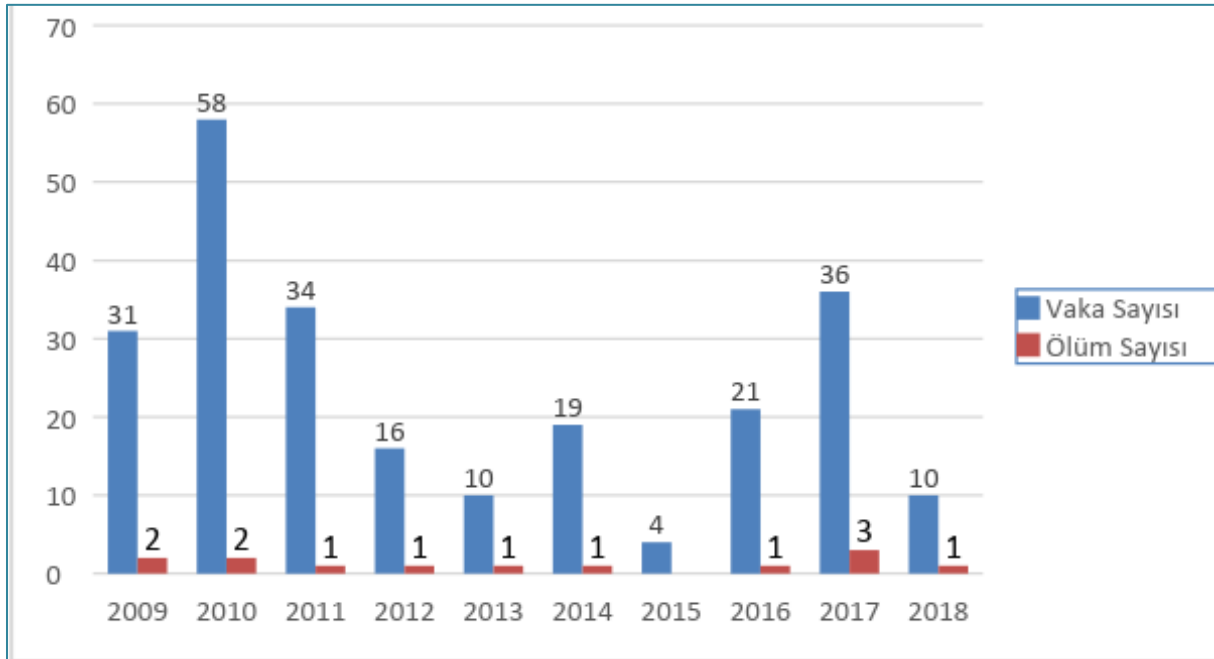
EPİDEMİYOLOJİ

Kemiriciler hantavirüslerin doğal rezervuarıdır. *Apodemus agrarius*, *Saaremaa* ve *Hantaan* virüs, *Rattus norvegicus* (Norveç ratları veya kahverengi ratlar) *Seoul* virüs, *Clethrionomys glareolus* *Puumala* virüs ve *Apodemus flavicollis* (sarı boyunlu fareler) *Dobrava* virüs taşıyıcısıdır. *Haantan* virüs doğu Asya’da Çin, Rusya ve Kore’de yaygın bir virüstur. *Puumala* virüs Batı Avrupa İskandinavya bölgesinde ve Rusya’nın batısında hastalık yapar. *Dobrava* virüs Balkanlarda, *Seoul* virüs ise dünyada yaygın olarak hastalık oluşturmaktadır. *Saaremaa* virüs Orta Avrupa ve İskandinavya’da bulunur. Amerika hantavirüsleri pulmoner sendroma neden olan *Hantaan*, *Dobrava*, *Saaremaa*, *Seoul* ve *Puumala* cinsi Hantavirüs’lerdir. Kemiricilerden Türkiye’de 66 tür bulunsa da bunların çoğu Hantavirüs taşıyıcısı değildir. Hantavirüs taşıyıcısı olduğu kaydedilen kemirici cinsleri *Microtus*, *Apodemus*, *Rattus*, *Myodes* olup bu cinslere ait 21 tür Türkiye’de yayılış göstermektedir (2).

2009 yılından bu yana yurdumuzun çeşitli bölgelerinde renal sendromlu Hantavirüs kanamalı ateş olguları bildirilmektedir. Bazı illerimizde saha çalışmaları planlanmış olup bunların ilki 2009 Mart ayında Bartın ilinde, 2010 Kasım ayında Giresun ilinde seroprevalans çalışmaları yapılmıştır. Ayrıca yine Bartın ilinde rodentler “Hantavirüs varlığının virolojik ve

serolojik yöntemler kullanılarak insan enfeksiyonlarının araştırılması” konulu proje altında incelenmiştir (3).

Bu çalışmalar ve bilimsel makaleler Sağlık Bakanlığı tarafınca 2010 yılında yapılan bir sempozyumda tartışılmış ve çıktıları “Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji” dergisinde yayımlanarak, bilimsel olarak bu bilgilerinden sağlık çalışanlarının faydalanması sağlanmıştır (3).



Şekil 1. Hantavirüs enfeksiyonu olgularının ve ölümlerinin yıllara göre dağılımı, Türkiye, 2009-2018

VİRÜSÜN YAŞAM DÖNGÜSÜ VE BULAŞMA

Kemirici teması Hantavirüsün insanlara bulaşmasında en önemli faktördür. Akut enfekte kemiricilerin idrar, feçes ve tükürüklerinde virüs mevcuttur. Semptomların başlangıcından 2-4 hafta önce canlı ya da ölü kemiricilerle aynı odada bulunma öyküsü hantavirüsten şüphelenmek için önemli bir sebeptir. Kemiriciler tarafından ısırılma da önemlidir. Farelerin yoğun olduğu havasız ortamlarda bulunma sonucu havayoluyla bulaşma üzerinde durulmuştur ancak havayoluyla bulaşma kesin olarak kanıtlanmamıştır. İnsandan insana bulaşmanın gösterildiği tek Hantavirüs, Andes virüstür (1).

KLİNİK TABLOLAR

Hantavirüsler renal sendrom ve pulmoner sendrom olmak üzere iki farklı klinik tabloya neden olur. Ülkemizde Hantavirüs Renal Sendrom görülmektedir.

Hantavirüs Renal Sendrom

Hastalık 12–21 günlük inkübasyon dönemini takiben ateşli dönem, hipotansif dönem, oligürük dönem ve poliürük dönem olmak üzere dört evre gösterir (1).

Ateşli dönem aniden ateş, baş ağrısı, şiddetli miyalji, susama, iştahsızlık, bulantı ve kusma ile başlar. Fotofobi, retroorbital ağrı, göz hareketleri ile ağrı ve bulanık görme sıklıkla mevcuttur. Yüz, boyun ve sırtta kızarıklık, periorbital ödem ve konjunktivalarda kızarıklık karakteristik bulgulardır. Basınç altındaki bölgelerde peteşiler görülür. Sırt ağrısı ve kostovertebral açı hassasiyeti masif retroperitoneal ödemin göstergesidir. Rölatif bradikardi tipiktir. Laboratuvar incelemede hafif veya orta dereceli DİK, trombositopeni ve proteinüri saptanır. Bu dönem 3–4 gün sürer.

Hipotansif dönem kan basıncında düşme ve şok ile başlar. Ateşli dönemin tipik bulgusu olan rölatif bradikardi yerini taşikardiye bırakır. Sitokin aktivasyonu belirgindir. Hematokrit düzeyinde yükselme vasküler sızıntının belirtisidir. Laboratuvar incelemede lökositoz ve sola kayma saptanır, trombositopeni bu dönemde de devam eder. Formülde atipik lenfositler görülebilir. Proteinüri belirgindir ve idrar dansitesi düşer. Fokal ve sistemik dolaşım bozukluğuna bağlı olarak böbrekte tübüler nekroz ve oligüri gelişir. Bu dönem birkaç saatle 48 saat arasında sürer.

Oligürük dönemde kanama eğilimi devam eder. Oligüri 3–10 gün sürer ve yerini *poliürük döneme* bırakır. Poliürük dönemde dehidratasyon ve elektrolit dengesi bozuklukları sıktır.

Renal sendromla birlikte hemorajik ateş endemik bölgelerde kırsal alanda bulunanlarda ön tanılar arasında yer almalıdır. Hastalığın hızlı tanısı şok ve böbrek yetmezliğinin tedavisine erken başlanmasını sağlar. Laboratuvar incelemede tanıya yardımcı olan parametreler lökositoz, trombositopeni ve proteinüridir. *Puumala* virüse bağlı infeksiyonlar Avrupa'da görülür, daha hafif bir tablo ile sonuçlanmakla birlikte genel bulgular aynıdır. Kanama hastaların %10'unda görülür. Hipotansiyon sık olup şok daha az görülür. Oligüri hastaların yarısında gelişir. Mortalite %1'den azdır (1).

Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü tarafından hazırlanan Hantavirüs Bilgi Notunda hasta sevk kuralları belirlenmiştir (2);

1. Hantavirüs enfeksiyonu şüphesi olan olgularda trombosit $<150.000/mm^3$ ise hasta ikinci basamak sağlık kuruluşuna sevk edilmelidir.
2. İkinci basamak sağlık kuruluşunda üre >40 mg/dL, kreatinin >1.6 mg/dL ise hastadan hantavirüs enfeksiyonu tanısı için kan örneği alınır.
3. Sonuç pozitif, takiplerinde üre ve kreatinin değerleri yükseliyor, trombositleri düşüyor ise üçüncü basamak bir sağlık kuruluşuna sevk edilmelidir.

Ayırıcı tanısında; akut böbrek yetmezliğine yol açan leptospiroz başta olmak üzere diğer enfeksiyonlar ve ilaçlara (en sık nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar) bağlı akut interstisyel nefritler düşünülmelidir.

Hantavirüs Pulmoner Sendromu

Ateş, miyalji, yorgunluk, bulantı, kusma, karın ağrısının bulunduğu 3–4 gün süren prodrom dönemi ile başlar. Şiddetli prodromal semptomlar hastayı doktora başvurmaya yöneltse bile, çoğu hastada tanı kardiyovasküler dönem başladıktan sonra konulur. Bu dönemde tipik olarak kan basıncında hafif düşme, taşikardi, takipne, hafif hipoksemi ve pulmoner ödemin erken radyolojik bulguları vardır. Birkaç saatte hızlı ilerleyen hipoksemi ve solunum yetmezliği görülür. Hafif olgular sık izlem ve oksijen tedavisi ile entübe edilmeden takip edilebilir. Hastaların çoğunda hipoksemimin düzeltilmesi için entübasyon gerekir. Mortalite oranı uygun tedaviye rağmen %30–40 arasındadır. Prodrom döneminde hantavirüs pulmoner sendromu tanısı güçtür, ancak 24 saat geçtikten sonra ortaya çıkan bulgular tanıya yardımcı olabilir. Akciğer grafisinde interstisyel ödem belirgindir, daha sonra bilateral alveoler ödem gelişir. Plevral effüzyon sık görülen bir bulgudur. Trombositopeni, atipik lenfositler, lökositoz ve sola kayma başlangıçtan itibaren bulunur. Ağır hastalığı olanlarda asidoz ve serum laktat düzeylerinde artış mevcuttur. Böbrek fonksiyon testlerinde hafif artış sıklıdır (1).

Ayırıcı tanıda akut batın, piyelonefrit, riketsiyal hastalıklar, sepsis, meningokoksemi, veba, tularemi, influenza ve döneke ateş göz önünde bulundurulmalıdır.

LABORATUVAR TANISI

Lökositoz, CRP yüksekliği, serum kreatinin yüksekliği, hematüri ve proteinüri en önemli laboratuvar bulgularıdır. Tanı serolojik olarak konur. Hastalığın başlamasından 24–48 saat sonra IgM pozitifliği saptanabilir. Hastalığın ilk 7–9 gününde kanda ve dokularda RT-PCR ile virüs gösterilebilir.

TEDAVİ

Destek tedavisi; uygun sıvı ve elektrolit desteği, kan basıncı takibi, oksijen desteği, sekonder enfeksiyonların tedavisi şeklindedir. Diyaliz desteği gerekebilir. Hastalığın erken dönemlerinde İV ribavirin tedavisinin hastalık şiddetini ve ölümü azaltabileceği bildirilmektedir.

SÜRVEYANS VE BİLDİRİM

Hastalık, ülkemizde Bildirimi Zorunlu Bulaşıcı Hastalıklar içerisinde yer almaktadır (4).

Hantavirüs Enfeksiyonları vaka tanımı:

Klinik Tanımlama

Hantavirüs Renal Sendromla Seyreden Kanamalı Ateş (RSHA)

Ani başlayan ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) veya ateş öyküsü, trombositopeni ile birlikte aşağıdaki klinik kriterlerden en az birinin bulunmasıdır.

1. Akut böbrek yetmezliği semptomları (oligüri, üre ve kreatinin yüksekliği),
2. Daha önceden bilinen bir hematolojik veya renal hastalığı olmayan bir kişide, aşağıdakilerden en az ikisinin olması:
 - Göz bulguları (konjunktivada kızarıklık, fotofobi, gözlerde ağrı, periorbital ödem, skleralarda yaygın eritem, ani bulanık görme, kemozis ve benzeri),
 - Proteinüri/albuminüri veya mikrohematüri,
 - Elektrolit dengesizliği veya asit-baz dengesizliği,
 - Hipotansiyon veya hipertansiyon,
 - Kanama bulguları,
 - Pulmoner ödem,
 - Şok.

Hantavirüs Kardiyopulmoner Sendrom (HKPS)

Ani olarak başlayan ateş, üşüme-titrete, myalji, halsizlik şikayetlerini takiben öksürük ve nefes darlığı gelişen hastada aşağıdaki destekleyici bulguların varlığı ile karakterize hastalıktır.

- Akciğer grafisinde diffüz, interstisyel infiltrat görülmesi,
- Artan pulmoner yetmezlik,
- Şiddetli hemodinamik bozukluk,
- Ölüm,
- En az iki laboratuvar bulgusu; trombositopeni, immatur formların olduğu nötrofili, atipik lenfositlerin görülmesi, artmış laktat dehidrogenaz serum düzeyleri.

Epidemiyolojik Kriterler

Hastalığın başlamasından önceki iki ay içinde:

1. Kemirici hayvanlarla veya çıkartılarıyla temas.
2. Kemirici hayvanların yaşadıkları yerlerde bulunma.

Laboratuvar Kriterleri

1. Serumda IgM pozitifliği ve/veya IgG'de dört kat titre artışı (ELISA, IFA, İmmunoblot) saptanması.
2. Serumdan veya dokulardan hantavirüs nükleik asidinin saptanması ve genotiplendirilmesi.

Vaka Sınıflaması

Şüpheli Vaka: Tanımlanmamıştır.

Olası Vaka: Klinik tanımlamaya uyan ve epidemiyolojik kriterlerden en az birini sağlayan vaka.

Kesin Vaka: Laboratuvar kriterlerinden en az biri ile doğrulanmış olası vaka.

KAYNAKLAR

1. Bente DA. California encephalitis, Hantavirus pulmonary syndrome and Bunyavirus hemorrhagic fever. In: Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Bennett JE, Blaser MJ (eds) Eighth Ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015; 2025-30.
2. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Dairesi Başkanlığı. Yayımlanmamış Hantavirüs Bilgi Notu.
3. Hantavirüs Sempozyumu 2010. Turk Hij Den Biyol Derg 2011; 68 (Ek-1): 1-77.
4. Bulaşıcı Hastalıklar Sürveyans ve Kontrol Esasları Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. 04.05.2019 tarihli ve 30764 sayılı Resmi Gazete.