

Giresun ilinden hafif seyirli bir hantavirüs olgusu; olgu sunumu

Hantavirus infection with a mild course in a patient from Giresun province: A case report

Ahsen ÖNCÜL¹, Safiye KOÇULU¹, Dilek YAĞCI-ÇAĞLAYIK², Yavuz UYAR²

ÖZET

Ülkemizde son birkaç yıldır gündeme gelen hantavirüs enfeksiyonları kronik olarak enfekte olan rodent çıkartılarının inhalasyonu ile nadiren rodent ısırığı yoluyla bulaşan zoonotik enfeksiyonlardır. Avrupa’da rodent popülasyonundaki değişikliklere bağlı olarak aralıklı salgınlarla artan sayılarda görüldüğü endemik bölgeler mevcuttur. Ülkemizde ise 2009 yılında Zonguldak-Bartın bölgesinde 12’si serolojik olarak doğrulanmış 25 vakanın görüldüğü ilk salgının ardından sporadik olgular bildirmeye başlanmıştır. Bu raporda başlangıçta renal yetmezliği olmayan, ateş yüksekliği ve gastroenterit tablosu ile hastanemize başvurup hafif trombositopeni saptanan bir vaka sunulmuştur. 45 yaşında bayan hastada kuru öksürük olması ve 2009 influenza salgını sırasında başvurması nedeniyle önce H1N1 influenzadan şüphelenilmiş, ardından sonucun olumsuz olması ve renal yetmezlik eklenmesi sonrasında hantavirüs enfeksiyonu düşünülmüştür. Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Viroloji Referans ve Araştırma Laboratuvarına gönderilen serum örneğinde İndirekt immünfloresans assay (IFA) yöntemi (Hantavirus Mosaic-1; Euroimmun, Almanya) ile hantavirus

ABSTRACT

Hantavirus infections, which became a current issue during the last years in our country, are zoonotic infections that are transmitted through aerosols from chronically infected rodent excreta, and occasionally through rodent bites. In Europe, there are endemic regions, where the disease is seen with increasing prevalence and intermittent outbreaks due to variations in rodent populations. In our country, sporadic cases were reported following the first outbreak in Zonguldak-Bartın region in 2009, consisting of 25 cases, out of which 12 were serologically identified to Pumaala subtype. 2009. In the present study, we report the case of a patient, who was admitted to our clinic with fever and gastroenteritis, having mild thrombocytopenia but not renal involvement. The 45- years old women had been suspected of having H1N1 influenza, however the H1N1 tests were negative. When a renal failure developed, hantavirus infection was considered. Serum sample of the patient was sent to National Reference Virology Laboratory for IFA (Hantavirus Mosaic-1, Euroimmun, Germany), which revealed hantavirus IgM and IgG antibodies $\geq 1: 100$ titer.

¹ Giresun Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Devlet Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, GİRESUN

² Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü, Viroloji Referans ve Araştırma Laboratuvarı, ANKARA

İletişim / Corresponding Author : Ahsen ÖNCÜL

Giresun Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Devlet Hast., Enf. Hast. ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, GİRESUN

Tel : +90 454 310 20 00

E-posta / E-mail : onculahsen@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 13.04.2011

Kabul Tarihi / Accepted : 16.06.2011

Dobrava IgM ve IgG antikorları $\geq 1:100$ titrede pozitif bulunmuş ve bu sonuç immunoblot (IB) yöntemiyle de (Hantavirus Profile 1 EUROLINE IgG ve IgM; Euroimmun, Almanya) doğrulanmıştır. Olgumuzda her iki yöntem ile de Dobrava serotipine karşı seropozitiflik saptanmıştır. Bu vaka dolayısıyla özellikle Karadeniz Bölgesinde renal fonksiyon bozukluğu olmasa da ateş ve trombositopeni ile başvuran hastalarda hantavirüs enfeksiyonunun da akla getirilmesi gerektiğine dikkat çekilmek istenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Ateş, trombositopeni, hantavirus, Giresun, Türkiye

Positive results were also obtained by the immunoblot test (Hantavirus Profile 1 EUROLINE IgG and IgM, Euroimmun, Germany). In the case of the present patient, Hantavirus Dobrava subtype seropositivity was determined by two tests. In conclusion clinicians especially those working in the Black sea, should be aware of possible hantavirus infections in patients with fever and thrombocytopenia, admitted to hospitals, even if they do not suffer from renal insufficiency.

Key Words: Fever, thrombocytopenia, hantavirus, Giresun, Türkiye

GİRİŞ

Hantavirüsler Bunyavirus ailesinden, spesifik rodent türleri ile bulaşan zarflı RNA virüsleridir (1). Son olarak keşfedilen insektuvarlar (böcek yiyiciler) da kemirgenler gibi hantavirüs serotipleri için taşıyıcı rol oynamaktadırlar (1). İnsanlara bulaş genellikle kronik olarak enfekte olan rodentlerin tükürük, idrar ve gaita gibi vücut çıkartılarının inhalasyonu veya nadiren rodent ısırıklarıyla olmaktadır (2). İlk kez 1972'de Kore'de izole edilmiş, Avrupa'daki ilk vakanın 1979'da Finlandiya'da tanımlanmasından sonra Avrupa'da artan sayıda vakalarla ve aralıklı salgınlarla karşılaşmaya başlanmıştır (2-4). Tanısal testlerin 20. yüzyılın sonunda kullanıma girmesinden dolayı bundan önce de hastalık mevcut olmasına rağmen muhtemelen tanı koyulamadığı düşünülmektedir (3).

Hantavirüsler insanlarda hantavirüs kardiyopulmoner sendrom (HKPS) ve renal sendrom ile seyreden kanamalı ateş (RSKA) olarak iki farklı formda hastalığa neden olabilmektedir. Puumala (PUUV), Dobrova (DOBV), Hantaan (HTNV) ve Saaremaa (SAAV) virüsler RSKA'ya neden olabilmekte ve bunlardan sadece HTNV Avrupa'da bulunmamaktadır (5). Kuzey ve Orta Avrupa'da, göreceli olarak daha hafif form

olan epidemik nefropatiye (Nephropathia epidemica) neden olan Puumala virüs daha sıklıkla görülmektedir (4). Doğu Avrupa'da ise daha çok Dobrava ve Saaremaa virüsleri görülmektedir (6). Türkiye'de Karadeniz Bölgesi'nde 2009 yılı başında görülen; hastaların ateş, trombositopeni ve renal yetmezlikle başvurduğu salgında 25 şüpheli vaka görülmüş ve bunların 12'sinde serolojik olarak Puumala virüsü tespit edilmiştir (7). 2009 yılında İstanbul'da, mortal seyreden bir vakada DOBV serotipi serolojik (IFA ve immunoblot) ve moleküler (RT-PCR) yöntemler ile saptanmıştır (8). Bunun ardından Giresun ilinde ikamet eden, biri mortal seyreden iki vaka bildirilmiş olup bunlar da serolojik olarak DOBV subtipi bulunmuştur (9). Öngörü ve arkadaşları da yakın zamanda Kastamonu'nun iki farklı köyünden hantavirüse bağlı renal sendrom ile seyreden kanamalı ateş olguları bildirmişlerdir (10).

Bu olgu sunumu ile hastaneye başvuruda renal yetmezliği olmayıp hafif seyirli olan bir vaka dolayısıyla bölgemizde muhtemelen gözden kaçan olgular olduğu düşünülmektedir hastalığa dikkat çekilmek istenmiştir.

OLGU

Kırk beş yaşında bayan hasta ishal, kusma, vücut ağrısı ve ateş şikayetleriyle Giresun'un bir ilçesinden sevklı gelerek Giresun Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Devlet Hastanesi'ne yatırıldı. Hastanın başvuru anında vücut ısı 38,5 °C idi. Barsak seslerinde artış ve karında hassasiyet dışında fizik muayene bulgularında özellik yoktu. Beyaz küre (WBC): 4.910/mm³(normal değer: 4.600-10.200/mm³), hemoglobin (Hb): 15,8 mg/dl (normal değer: 12,1-18,1 mg/dl), hematokrit (Htc): %47,5 (normal değer: %36-54), platelet: 112.000/mm³ (normal değer: 142.000-424.000 /mm³), üre: 37 mg/dl (normal değer: 10-50 mg/dl), kreatinin 0,95 mg/dl (normal değer: 0,5-1,3 mg/dl), Alanin aminotransferaz (ALT): 26 IU/ml (normal değer: 0-33 IU/ml), Aspartat aminotransferaz (AST): 70 IU/ml (normal değer: 0-32 IU/ml), Laktat dehidrogenaz (LDH): 920 IU/ml (normal değer: 240-480 IU/ml), Total bilirubin: 0,33 mg/dl (normal değer: 0,01-1,1 mg/dl), Kreatin kinaz (CK): 171 IU/L (normal değer: 0-190 IU/L), Kreatin kinaz-myokardial band (CK-MB): 25 IU/L (normal değer: 0-25 IU/L), C-reaktif protein (CRP): 4,4 mg/dl (normal değer: 0-8 mg/dl), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR): 4 mm/saat idi. Gaita mikroskopisinde her alanda 8-10 lökosit, 10-15 eritrosit görülüp ishali günde 10 kezden fazla olması nedeniyle invazif gastroenterite yönelik siprofloksasin ile metronidazol tedavisine başlandı. Gaita kültüründe üreme olmadı. Gaita mikroskopisinde parazit kist veya yumurtası görülmedi. Tiroid fonksiyon testleri normaldi. Sıvı, elektrolit replasmanı yapıldı. Hidrasyona rağmen 5. gün üre 77 mg/dl, kreatinin 2 mg/dl'ye yükseldi. İdrar tetkikinde proteinüri (> 300 mg/dl) saptandı. ALT: 98 IU/ml, AST: 99 IU/ml LDH: 1.017 IU/ml'ye yükselerek karaciğer fonksiyon testlerindeki bozukluk belirginleşti. Semptomlara kuru öksürük eklendi. H1N1 influenza salgını döneminde olduğundan Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı (RSHMB)'na boğaz sürüntü örneği gönderildi ve tedaviye oseltamivir eklendi ve sonucun negatif gelmesiyle kesildi.

Ajitasyon gelişen hastaya psikiyatri konsültasyonunda anksiyete bozukluğu tanısı kondu. Hastanın bahçeli müstakil bir evde yaşaması ve evde fare görüldüğünün belirtilmesiyle ve ateş ile trombositopeniye renal yetmezliğin de eklenmesiyle Hantavirus enfeksiyonundan şüphelenilerek serum örneği Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Viroloji Referans ve Araştırma Laboratuvarı'na gönderildi. Yatışın 10. günü semptomları ve laboratuvar bulguları düzelen hasta taburcu edildi. Gönderilen serum örneğinde immunfloresan (IFA, Euroimmun, Almanya) yöntemi ile hantavirus DOBV serotipine karşı IgM ve IgG antikoları $\geq 1:100$ titrede pozitif bulundu ve bu sonuçlar immunblotting (Euroimmun, Almanya) testiyle de DOBV olarak teyit edildi.

TARTIŞMA

Giresun ili ve yöresi, genellikle orman ile yaşam alanlarının yakın olması, rodent popülasyonunun fazlalığı, ahşap ek yapıların kullanılması nedeniyle hantavirüs enfeksiyonlarına uygun zeminin bulunduğu ve daha önceden de az sayıda hastanın rapor edildiği bir bölgedir. Heyman ve ark., fındık, çay üretimi gibi yoğun tarım faaliyetleri, hafif okyanus iklimi ve uygun orman alanları dolayısıyla diğer bölgelere göre Karadeniz Bölgesi'nin rodent yaşamına daha uygun olduğunu bildirmişlerdir (1). Hantavirüs vakalarının çoğunun muhtemelen hafif seyirli olması ve gastroenterit veya gribal enfeksiyon gibi evden takibi, yatırılan vakalarda da multi organ yetmezliği sendromu, leptospiroz, Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) gibi geniş bir ayırıcı tanı listesinin olması, spesifik tanılarda referans laboratuvarında yapılması nedeniyle her hastadan istenmemesi neticesinde gözden kaçabileceğini düşünmekteyiz.

Bu hastalık için risk gruplarında orman çalışanları, çiftçiler, askeri personel, kamp yapanlar ve iyi

havalandırılmayan kapalı alanlarda çalışanları bulunmaktadır (3). Bizim hastamız fındık bahçesi içerisinde müstakil evde oturduğunu ve evde fareye rastladığını belirtmiştir.

Özellikle Puumala tipi ile enfeksiyonun oldukça hafif geçirildiği ve sıklıkla tanı konmadığı bilinmektedir. Enfekte bireylerin sadece %5-10'nunda klinik hastalık olduğu bildirilmektedir (1). İnkübasyon süresini (5-60 gün) takiben ani yükselen ateş ve gribal şikayetleri gastrointestinal belirtiler izlemektedir. Prodromal dönemi diğer viral enfeksiyonlardan ayırmak oldukça güçtür. Geçici hemodiyaliz gerektiren böbrek yetmezliği nadiren oluşmaktadır (2). Dobrava tipi ile de aynı semptomlar görülür, ancak klinik daha ağırdır ve mortalite oranı %12'ye kadar çıkabilmektedir. Ağır seyirli formda konjunktival hiperemi, üst gövde ve yüzde hiperemi görülebilmektedir. Hemorajik komplikasyonlar (%26-59), yaygın damar içi pıhtılaşması, ağır trombositopeni, diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği (%30-47), plevral, abdominal effüzyon, şok (%21-28) Dobrava tipinde rastlanan bulgulardır (3). Trombositopeniye eşlik eden artmış kapiller permeabiliteye bağlı hipotansiyon gelişebilmektedir (11). Almanya'da Pumaala virusu ile hastalığın belirgin artış gösterdiği ve ocak ile nisan ayları arasında 396 vakanın görüldüğü 2010 yılında vakaların sadece %64'ü hospitalize edilmiştir (4). Olgumuzda ateş, baş ağrısı, kas ağrısı şikayetlerini izleyen gastroenterit tablosu mevcuttu. Hastamızda başvuruda renal yetmezlik bulguları yoktu ve hafif trombositopeni ile seyretti. Hemorajik komplikasyon gelişmedi. Denecke ve ark., renal yetmezlik olmaksızın ateş ve trombositopeni nedeniyle araştırılan üç hastada hantavirus tanısı koymuş, renal yetmezlik olmasa da ateşle beraber trombositopeni olan vakalarda hantavirüs enfeksiyonunun da akılda tutulması gerektiğini belirtmişlerdir (12).

Vakada literatürle uyumlu olarak karaciğer tutulumu hafifti ve ikter yoktu (2). İkter olmaması ve

CK değerlerinin normal olması leptospirozla uyumsuz bulunmuştur. İlimizde endemik olmakla beraber kış ayında başvurması, kene temas öyküsü olmaması ve lökopeni olmaması dolayısıyla KKKA ön planda düşünülmemiştir.

Hantavirüs enfeksiyonunda nörolojik komplikasyonlar az sayıda hastada rapor edilmiştir. Cerar ve ark., bir hastalarında fokal ensefalite bağlı hemiparezi ve epilepsi geliştiğini bildirmişlerdir (13). Baek ve ark. da RSKA tanılı bir hastalarında kranyal MRI'da corpus callosum'da fokal lezyon tespit etmişler ve bu tanıyla izlenen hastalarda mental yavaşlama gibi nörolojik semptomlar geliştiğinde görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasını önermişlerdir (14). Olgumuzda ajitasyon nöbetleri görülüp anksiyete bozukluğu tanısı konmuş, ancak semptomlar geçici olup görüntülemeye gerek duyulmamıştır.

Hantavirus enfeksiyonlarında tanı IgM capture ve RT-PCR ile koyulmakta, sero-genotipleme için nötralizasyon testleri ve gen sekanslaması gerekmektedir. Hantavirüs-spesifik antikorlar genelde hastalık ortaya çıktığı zaman saptanabilir. Ancak; Puumala tipi ile oluşan enfeksiyonların % 2-4'ünde kliniğin ilk beş gününde antikor saptanamayabilmektedir (3). IgM IFA testleri zaman zaman yalancı pozitif sonuç verebilmekte ve bu nedenle doğrulanması gerekmektedir. Serotipler arası çapraz reaksiyon da görülebilmektedir (3). Ağır seyirli enfeksiyonlarda viremi daha sıklıkla saptanabilmekte iken Pumaala tipi ile enfeksiyonda PCR negatif bulunabilir. Örneklerin hastalığın başlangıcında alınması, idrar ve periferik mononükleer hücreleri içeren kanda araştırma moleküler tanı yöntemlerinin duyarlılığını artırır (3). Bizim hastamızda IFA tekniği ile saptanan Dobravirüs IgM ve IgG pozitifliği immunoblot tekniği ile de teyit edilmiştir. Olguda viremi dönemi geçirildiğinden ve serolojik testlerde antikor pozitifliği saptandığından PCR testi çalışılmamıştır.

Hastalığın, şu an için Dünya Sağlık Örgütü tarafından onaylanmış bir aşısı yoktur (4). Çin'de tedavi amaçlı ribavirin ve interferon-alfa kullanılmakla beraber Avrupa'da herhangi spesifik bir tedavi uygulanmamaktadır. Hastalar başvurduğunda virüs replikasyonu zaten azalma trendine girmiş olduğundan antiviral kullanımının gerekli olmadığı bildirilmektedir (3). Hastamızın tedavisinde de herhangi bir antiviral ajan kullanılmamıştır.

Sonuç olarak ateş, gastroenterit ve trombositopeni ile başvuran hastalarda renal yetmezlik olsun ya

da olmasın Hantavirüs enfeksiyonlarının da ayırıcı tanıda akılda tutulması gereklidir. Hastalığın spesifik bir tedavisi olmadığından koruyucu tedbirlerin alınması gereklidir. Rodent popülasyonu ile karşılaşmanın ve çıkartılarına maruziyetin azaltılması gereklidir. Virüs bulunabilecek ortamların temizliğinin ortamın nemlendirilerek ve maske-eldiven gibi kişisel koruyucu önlemlerin alınarak yapılması halka öğretilmeli, sağlık personelinin de hastalıkla ilgili bilgi düzeyi artırılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Heyman P, Cochez C, Korukluoglu G, Gözalan A, Uyar Y, Lundkvist A. Kıtalararası köprü; Avrupa ve Küçük Asya'nın hantavirüsleri. Bridging continents; hantaviruses of Europe and Asia Minor. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2011; 68(1): 41-8.
- Courouble P, Vanpee D, Delgrange E, Donckier J, Pochet JM, Gillet JB. Hantavirus infections: Clinical presentation in the emergency room. *Eur J Emerg Med*, 2001; 8(1):17-20.
- 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.
- Faber SM, Ulrich RG, Frank C, Brockmann SO, Pfaff GM, Jacob J, et al. Steep rise in notified hantavirus infections in Germany, *Euro Surveill*, 2010; 15(20): 2-5.
- Plyusnina A, Ferenczi E, Rácz GR, Nemirov K, Lundkvist A, Vaheri A, et al. Co-circulation of three pathogenic hantaviruses: Puumala, Dobrava, and Saaremaa in Hungary. *J Med Virol*, 2009; 81(12): 2045-52.
- Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, Henttonen H, Plyusnin A, Vaheri A. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis*, 2003; 3(10): 653-61.
- Ertek M, Buzgan T. An outbreak caused by hantavirus in the Black Sea region of Turkey. *Euro Surveill*, 2009; 14(20): 1-2.
- Oncul O, Atalay Y, Onem Y, Turhan V, Acar A, Uyar Y, et al. Hantavirus infection in Istanbul, Turkey, *Emerg Infect Dis*, 2011; 17(2): 303-4.
- Kaya S, Yılmaz G, Erensoy S, Yağcı-Çağlayık D, Uyar Y, Köksal I. Hantavirus infection: Two case reports from a province in the Eastern Blacksea Region, Turkey. *Mikrobiyol Bul*, 2010; 44(3): 479-87.
- Öngörü P, Yılmaz S, Akıncı E, Özdemir B, But A, Yetkin A, et al. Renal Sendrom ile seyreden iki kanamalı ateş: İki olgu sunumu. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2011; 68(1): 35-9.
- Bruno P, Hassell LH, Brown J, Tanner W, Lau A. The protean manifestations of hemorrhagic fever with renal syndrome. A retrospective review of 26 cases from Korea. *Ann Intern Med*, 1990; 113: 385-91.
- Denecke B, Bigalke B, Haap M, Overkamp D, Lehnert H, Haas CS. Hantavirus infection: A neglected diagnosis in thrombocytopenia and fever? *Mayo Clin Proc*, 2010; 85(11): 1016-20.

13. Cerar D, Zupanc TA, Jereb M, Strle F. Case report: Severe neurological manifestation of dobrava hantavirus infection. *J Med Virol*, 2007; 79(12): 1841-3.
14. Baek S, Shin D, Lee H, Lee S, Kim H, Shin K, et al. Reversible splenium lesion of the corpus callosum in hemorrhagic fever with renal failure syndrome. *J Korean Med Sci*, 2010; 25: 1244-6.