

Ankara İli Kazan İlçesi kırsal bölgesinden bir hantavirüs enfeksiyonu olgusu

A hantavirus infection case report from rural area of Kazan district, Ankara

Ayşegül ULU-KILIÇ¹, Dilek YAĞCI-ÇAĞLAYIK², Gülay DEDE³, Ediz TÜTÜNCÜ³, Yavuz UYAR², İrfan ŞENCAN³

ÖZET

Bunyaviridae ailesinin bir üyesi olan hantavirüsler zarflı, negatif polariteli tek iplikli segmenter RNA genomuna sahiptirler. Günümüzde 20'den fazla hantavirüs türü tanımlanmıştır. Bunlardan 11 tanesi insanda klinik bulgulara yol açmaktadır. *Hantaan* (HTNV), *Puumala* (PUUV), *Dobrava* (DOBV), Seoul virüsleri farklı formlarda renal sendromlu kanamalı ateşi (RSKA) neden olurken, Sin Nombre virüs ve Sin Nombre benzeri virüsler özellikle Amerika'da yüksek mortalite ile giden hantavirüs pulmoner sendromundan (HPS) sorumludurlar. Ülkemizde, ilk olarak Batı Karadeniz bölgesinde PUUV alt tipine ait hantavirüs olguları, daha sonra Giresun ve Kastamonu'dan DOBV alt tipinde RSKA olguları bildirilmiştir. Bu makalede benzer şekilde RSKA formunda Ankara'nın Kazan ilçesinde görülen hantavirüs enfeksiyonu olgusunun sunulmuştur. 67 yaşında erkek hasta; baş dönmesi, yüksek ateş ve halsizlik şikâyetleri ile 2011 yılı haziran ayında acil servise başvurmuştur. Acilde yapılan tetkiklerinde; lökopeni, trombositopeni, karaciğer enzimleri ve kreatinininde yükseklik saptanmıştır. Hasta Kırım Kongo kanamalı ateşi (KKKA) ön tanısıyla yatırılmış ve takip edilmiştir. İleri laboratuvar incelemeler için Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, Viroloji Referans ve Araştırma Laboratuvarı'na gönderilen serumda indirekt immunflorasan testi (IFA) (Hantavirus Mosaic-1, Euroimmun, Germany) ile hantavirüs IgM zayıf pozitif, IgG zayıf pozitif olarak sonuçlanmıştır. Immunoblot testi (Euroimmun,

ABSTRACT

Hantaviruses as a member of the family *Bunyaviridae* are RNA viruses with enveloped, negative-sense, single-stranded segmental genome. Today, more than 20 different hantavirus species are recognized. Eleven of them cause clinical symptoms in humans. While Hantaan (HTNV), Puumala (PUUV), Dobrava (DOBV), Seoul viruses causes different forms of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), Sin Nombre virus and Sin Nombre-like viruses found especially in the United States causes hantaviruses pulmonary syndrome (HPS) with high mortality. In our country, infections have been reported with subtypes of the hantaviruses firstly PUUV in the Western Black Sea region, then DOBV from Giresun and Kastamonu. A case of hantavirus infection similarly in the form of RSHF from the rural area of Kazan district in Ankara has been reported in this article. Sixty seven year old male patient was admitted to the emergency room with complaints of dizziness, fever and fatigue in June of 2011. Leukopenia, thrombocytopenia elevated liver enzymes and creatinine was detected in laboratory investigations at the emergency room. The patient was hospitalized and followed with initial diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF). Further investigation of the serum samples at the Refik Saydam Hygiene Center and Research Laboratory of Virology with indirect immunofluorescent antibody (IFA) (Hantaviruses Mosaic-1, Euroimmun, Germany) resulted

¹ Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, KAYSERİ

² Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, Viroloji Referans ve Araştırma Laboratuvarı, ANKARA

³ Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, ANKARA

İletişim / Corresponding Author : Ayşegül ULU-KILIÇ

Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, KAYSERİ

Tel : +90 505 445 11 32

E-posta / E-mail : draysegululu@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 06.02.2012

Kabul Tarihi / Accepted : 03.05.2013

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2013.50103

Ulu-Kılıç A, Çağlayık-Yağcı D, Dede G, Tütüncü E, Uyar Y, Şencan İ. Ankara İli Kazan İlçesi kırsal bölgesinden hantavirüs enfeksiyonu olgusu. Türk Hij Den Biyol Derg, 2013; 70(1): 27-32.

Germany) ile ise negatif saptanmıştır. Fakat hastanın 11 gün sonra gönderilen ikinci serumunda IFA testinin yanı sıra DOBV pozitifliği immunblot testi ile de serolojik olarak gösterilmiştir. Hastanın ilk serum örneğinden yapılan real-time (RT) polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testi negatif olarak bulunmuştur. Olgumuz, Ankara'dan bildirilen ilk RSKA enfeksiyonu olması nedeniyle önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hantavirüs, renal sendromlu kanamalı ateş

in weakly positivity of anti-hantavirus IgM and IgG. The first serum samples revealed negative by immunoblot test (Euroimmun, Germany). After 11 days the second sample of the patient revealed DOBV positive with both IFA and immunoblot serologically. In-house RT - Polymerase chain reaction (PCR) test was found to be negative in the first serum sample of the patient. This case is important of being the first HFRS infection reported from Ankara.

Key Words: Hantavirus, Hemorrhagic fever with renal syndrome

GİRİŞ

Hantavirüsler doğada kendine özgü farklı rodent veya böcek yiycilerle taşınan zarflı RNA virüsleridir. Avrupa'da PUUV, DOBV ve Saarema (SAAV) olarak üç hantavirüsün RSKA'ye neden olduğu bilinmektedir. PUUV, hafif seyirli RSKA ile ilişkilidir. SAAV; Danimarka, Estonya, Finlanda Almanya, Rusya'da tespit edilmiş fakat SAAV'nün neden olduğu RSKA olgusu rapor edilmemiştir. DOBV, *Apodemus flavicollis* türü rodent ile taşınır ve Arnavutluk, Bosna Hersek, Çek Cumhuriyeti, Yunanistan'da bulunmuştur. DOBV şiddetli formda RSKA ile ilişkilidir. RSKA'nın kuluçka süresi ortalama 1-4 gün olup, tipik olarak ateşli, hipotansif, oligürik, diüretik ve konvelasan dönemlerden oluşur. Bu dönemlerin ayrımı her zaman klinik olarak belirgin değildir. Enfeksiyonun seyri subklinikten, ölümlü seyreden forma kadar çeşitlilik gösterebilir, çeşitli organları etkileyerek yaygın hale gelebilir (1-3).

Ülkemizde ise ilk olarak Zonguldak ve Bartın'da PUUV alt tipine ait hantavirüs olguları, daha sonra Giresun ve Kastamonu'dan DOBV alt tipinde olgular bildirilmiştir (4-6). Bu makalede benzer şekilde RSKA formunda Ankara'nın Kazan ilçesinde görülen hantavirus enfeksiyonu olgusu sunulmuştur. Olgumuz, Ankara'dan bildirilen ilk RSKA olgusu olması nedeniyle önem taşımaktadır.

OLGU

Altmış yedi yaşında erkek hasta, hastaneye yatışından 4-5 gün önce başlayan baş dönmesi ve yeni eklenen yüksek ateş ve halsizlik şikâyetleri ile 2011 yılı Haziran ayında acil servise başvurmuştur. Acilde yapılan tetkiklerinde; lökopeni, trombositopeni, karaciğer enzimleri ve kreatininde yükseklik saptanmıştır. Hasta KKKA ön tanısıyla yatırılmış ve takip edilmiştir. Ankara'nın Kazan ilçesi Dutözü Köyünde yaşayan hasta çiftçilik ve hayvancılıkla uğraşmaktadır. Hastanın kliniğimize yatışında yapılan ilk fiziksel muayenesinde genel durumu orta-iyi olup, vücut ısısı; 38°C, KB 110/80 mmHg, nabız 90/dak ve solunum sayısı 20/dak olarak izlenmiştir. Hastanın laboratuvar bulgularında beyaz küre sayısı 3.360/mm³, hemoglobin 14,1g/dl, trombosit sayısı 118.000/mm³ olup, periferik yaymasında %87 polimorfonükleer lökosit (PNL), %4 lenfosit, %3 monosit, %3,5 eozinofil belirlenmiştir. Hastanın başvurusunda ve takibinde izlenen laboratuvar bulguları Tablo 1'de gösterilmiştir. 24 saatlik idrarda proteinüri 1650 mg (normal 50-80 mg/gün) ve kreatinin 2.280 (800-2.000 mg/gün) tespit edilmiştir. Abdominal ultrasonografi değerlendirmesinde ise karaciğer ve dalak normal boyut ve eko yapısında saptanmış, bilateral böbrek parankim ekoları grade 1 artmış, parankim kalınlıkları

normal saptanmıştır. Serumda KKKA RNA virüsü ticari testi (CCHFV RT-PCR Kit 1.0, Astra Diagnostics, Hamburg, Almanya) ve ABD Hastalık Kontrol ve Koruma Merkezleri (CDC)'nden temin edilen laboratuvar içi MAC ELISA ile immünglobulin M (IgM) testi (CDC protokolu, Atlanta, ABD) negatif olarak sonuçlanmıştır. Ayırıcı tanı da düşünülerek istenilen *Leptospira* spp. için mikroagglutinasyon testi (MAT) uygulanmıştır (7). MAT sonucunun 1/100 titrede pozitif gelmesi üzerine hastaya seftriakson 2x1 g başlanmıştır. Bir hafta sonra gönderilen leptospira MAT sonucunun yine 1/100 gelmesi üzerine leptospiroz tanısından uzaklaşarak antibiyotik tedavisi kesilmiştir. *Brusella* tüp agglutinasyonu testi negatif sonuçlanmıştır.

Weidman ve ark. (8)'nin daha önce tanımladığı protokole göre hastanın serum örneğinde çalışılan

Sandfly virüs Toscana, Napoli ve Sicilian tipleri için RT-PZR testleri negatif sonuçlanmıştır. Hastada immünflorasan antikor (IFA) ile Sandfly fever virüs Toscana, Napoli, Sicilian ve Cyprus (tatarcık humması) antikorları (Mosaic; Sandfly Fever Virus, Euroimmun, Lübeck, Germany) taranmıştır. IgM negatif fakat IgG pozitif olarak saptanmıştır. Hastada otoantikor pozitifliği saptanmamış ve hepatit panelinde bir özellik izlenmemiştir.

RSHMB, Salgın Hastalıklar Araştırma Müdürlüğü (SHAM), Viroloji Referans ve Araştırma Laboratuvarı'na gönderilen serumda hantavirus IFA yöntemi (anti-hantavirüs IIFT, Lübeck, Germany) ile test edilmiştir. Hantavirüs IgM zayıf pozitif, IgG zayıf pozitif olarak sonuçlanmış, immunoblot testi (Hantavirus Profile 1 Euroline IgG ve IgM, Euroimmun, Almanya) ise negatif

Tablo 1. Olgunun laboratuvar değerleri

Parametre	Normal Değer	1.6.11 (1.gün)	3.6.11 (3.gün)	6.6.11 (6.gün)	13.6.11 (13.gün)
Beyaz küre	4,3-10,3x10 ³ µL	3,36	2,01	2,14	5,94
Trombosit	156-373 x10 ³ µL	119	85	201	330
Sedimentasyon	0-20 mm/st	58	-	45	72
CRP	0-5 mg/dl	193	-	22,5	4,3
Glukoz	70-105 mg/dl	123	169	113	89
Üre	10-50 mg/dl	107	188	154	72
Kreatinin	0,6-1,1 mg/dl	4,25	3,94	3,9	1,4
AST	0-40 U/L	116	95	175	21
ALT	0-41 U/L	90	107	308	54
Total bilirubin	0-1 mg/dl	1,4	1	0,9	0,5
ALP	0-240 U/L	-	202	-	149
GGT	0-55 U/L	-	130	-	89
LDH	207-414 U/L	275	-	306	213
CK	38-174 U/L	294	-	28	25
Protrombin Zamanı	11-14 sn	10,8	N	N	N
Aktive pıhtılaşma Zamanı	22-40 sn	22,5	N	N	N
INR	0-1,5	0,94	N	N	N

CRP: C-reaktif protein, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, CK: Kreatin kinaz, INR: Uluslar arası normalleştirilmiş oran (international normalized ratio).

saptanmış olmasına rağmen 11 gün sonra gönderilen serokonversiyon serumunda IFA testinin yanı sıra pozitiflik immunblot testi ile de gösterilmiştir.

Hastada serolojik olarak DOBV alt tipi saptanmıştır. Hastanın ilk serum örneğinden yapılan hantavirüs in-house RT-PZR testinde virüs RNA'sı negatif olarak bulunmuştur. Hastanın takibinde ateşi olmadığı, serum kreatinin değerlerinde gerileme gözlemlendiği, hemodiyaliz ihtiyacı olmadığı görülmüştür. Hastanın hastaneye yatışının 13. gününde üre ve kreatinin değerleri dışında diğer laboratuvar bulguları normal düzeyde tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Renal sendrom ile seyreden kanamalı ateş, Asya ve Avrupa'da endemiktir ve yaklaşık 150.000-200.000 hasta her yıl RSKA ile hastaneye başvurmaktadır. Çoğu olgular özellikle Çin ve Kore olmak üzere Asya'dan bildirilmektedir. RSKA'nın vaka-ölüm oranı virüs türüne bağlı olarak <%1 ile %12 arasında değişmektedir. Sadece Amerika'da yılda 200 pulmoner sendrom olgusu raporlanmıştır. RSKA'ya göre daha az sıklıktadır fakat ortalama vaka ölüm oranı %40 olarak belirlenmiştir. Çoğu ülkede hantavirüs enfeksiyonu olguları sayısında artış raporlanmıştır ve tüm dünyada yeni hantavirüs suşları tanımlanmıştır. İklim ve çevresel değişiklikler, kemiricilerin ve dolayısıyla hantavirüs epidemiyolojisinin coğrafi dağılımını, sıklığını ve dinamiklerini etkileyebilmektedir (9, 10).

Avrupa'da üç hantavirüsün (PUUV, DOBV ve SAAV) RSKA'ya neden olduğu bilinmektedir. PUUV, genellikle "nephropatia epidemica" denilen sıklıkla baş ağrısı, gastrointestinal semptomlar, bozulmuş renal fonksiyon ve bulanık görme gibi bulgularla seyreden göreceli olarak hafif hastalığa neden olmaktadır. DOBV enfeksiyonu da hemorajik komplikasyonlarla seyredir. Doğrulanmış SAAV enfeksiyonlarının klinik seyri ile ilgili yeterli veri yoktur fakat epidemiyolojik kanıtlar DOBV'den daha az patojenik, SAAV enfeksiyonlarının PUUV'nin oluşturduğu nephropatia epidemica'ya benzer olduğunu göstermektedir (2).

Ülkemizde ise halen epidemiyolojik olarak yeterli veri bulunmamaktadır. Ege Bölgesinde akut ve kronik böbrek yetmezliği olan 200 hastanın serumunda DOBV ve PUUV'ye ait IgG tipi antikorlar taranmıştır (1). Toplam 24 hastada DOBV pozitifliği saptanırken, bunlardan 7'si immunblot testiyle pozitif olarak doğrulanmıştır. 2004 yılında gerçekleştirilmiş bir alan çalışmasında ise Trabzon ve İzmir'de yakalanan *Microtus* cinsi farelerde hantavirüs seropozitiflikleri saptanmıştır (11). 2009 yılında ilk olarak Zonguldak ve Bartın, daha sonra Giresun, İstanbul ve Kastamonu'dan hantavirüs enfeksiyonu olguları bildirilmiştir (4-6,12) (Tablo 2). Olgumuzun saptandığı Ankara'nın Kazan ilçesi coğrafik olarak daha önce vakaların saptandığı Bartın, Zonguldak, Karabük ve Kastamonu illerini içine alan Batı Karadeniz Bölgesi'ne yakın olup, aynı ekosistemin devamı şeklindedir (Şekil 1).

Tablo 2. Ülkemizde bildirilen Hantavirüs enfeksiyonu olguları

İl (Kaynak)	Ay/yıl	Olguların Özellikleri (n=37)	Alt tip
Zonguldak-Bartın (4)	Ocak-Mayıs/2009	Doğrulanmış 12 olgu, Erkek/Kadın oranı: 6/1, ortalama yaş 56 (22-78), mortalite %8	PUUV
Giresun (5)	Ağustos/2009	55 ve 50 yaşlarında iki erkek olgu, bir olgunun fatal seyrettiği raporlanmıştır	DOBV
İstanbul (12)	Mart/2010	22 yaşında erkek olgu, fatal seyrettiği raporlanmıştır	DOBV
Kastamonu (6)	Haziran/2010	29 ve 28 yaşında iki erkek olgu, şifa	-
Ankara (olgu)	Haziran/2011	67 yaşında erkek olgu, şifa	DOBV



Şekil 1. Hantavirüs tespit edilen Ankara-Kazan ile Batı Karadeniz Bölgesi'ndeki Bartın, Zonguldak, Karabük, Kastamonu illeri

Komşu ülkelerde de hantavirüs enfeksiyonlarının görülmesi ve bu virüsün doğadaki rezervuarı olan kemiricilerin ülkemizde yaygın olarak bulunması Türkiye'de hantavirüs enfeksiyonu için endemik bölge ve bölgelerin olabileceğini düşündürmektedir (3, 13, 14). Olgumuz, Ankara'dan bildirilen ilk RSKA olgusu olması nedeniyle önem taşımaktadır.

Ülkemizde RSKA; aynı bölgelerde ve benzer klinik bulgularla seyreden, mevsimsel olarak eş zamanlı görülen KKKA ve leptospiroz gibi hastalıklarla karışabilmektedir (6). PUUV subtipinde görülen olgularda mortalite %8 olarak bildirilirken, DOBV subtipinde bildirilen dört olgunun ikisinde %50 ölüm görülmüştür. Özellikle PUUV subtipi ile olan enfeksiyonlar nispeten daha hafif formda seyretmektedir (4). Hafif klinik seyirli olguların tanınması ve bildirilmesi ülkemizde bu enfeksiyonun gerçek prevalansı belirlenmesi açısından önemlidir.

Hantavirüs enfeksiyonlarında viremi kısa süreli olduğu için RT-PCR'in tanıda yararı azdır. Olgumuzda da bu yöntemle yapılan incelemede viremi saptanamamıştır. Serolojik yöntemler hantavirüslerin tanı ve tiplendirmesinde oldukça önemli olmakla birlikte bazen serotip ve genotipler arasında çapraz reaksiyon göstermesi nedeniyle sorunlar yaşanabilmektedir (5). Olgumuzda; ikinci kan örneğinde yapılan incelemelerde IFA ve immunblot testleri ile serolojik olarak DOBV saptanmıştır. Olgumuzda, ayrıca hastanın ikinci kanında çalışılan Sandfly IgG'nin pozitif saptanmasının nedeninin iki virüsün de *Bunyaviridae* ailesinden olmasından ya da hastanın bu enfeksiyonu daha önceden geçirmiş olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Hantavirüs vücutta temel olarak vasküler endotelde hasar oluşumu ve vasküler permeabilitede artışa neden olmakta; en belirgin hasar böbreklerde ortaya çıkmaktadır. Böbrek vasküler endotelinde oluşan hasar

ve enfeksiyona sekonder salınan sitokinlerin etkisi ile tubulointerstitiyel nefrit gelişir. HTNV ve DOBV ile oluşan enfeksiyonlarda böbrek hasarı daha belirgindir ve olguların %30-40'ında hemodiyaliz gereksinimi ortaya çıkar. *Puumala* tipi daha hafif seyirlidir ve hemodiyaliz oranı %5-7 civarındadır (15). İyileşen olgularda böbrek hasarı genellikle kalıcı değildir. Olgumuzda diyaliz gerektirmeden kendiliğinden gerileyen üre ve kreatinin yüksekliği ile hafif seyirli böbrek tutulumu görülmüştür.

Son zamanlarda Avrupa'da çoğu ülkede tanı olanaklarının artması ve çevresel değişikliklere bağlı olarak hantavirüs enfeksiyonların arttığı bildirilmiştir. Halen birçok ülkede bu enfeksiyona tanı konulamadığı düşünülmektedir (3). Özellikle yaz aylarında ateş, trombositopeni, böbrek işlev bozukluğu bulguları ile gelen hastalarda hantavirüs enfeksiyonunun akla gelmesi gerektiği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Öktem MA. Hantavirüs ve kene ile bulaşan ensefalit virüsü enfeksiyonları. *ANKEM Derg*, 2009; 23: 245-8.
2. Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A. Hantavirus infections in Europe. *Lancet Infect Dis*, 2003; 3: 653-61.
3. Heyman P. Situation of hantavirus infections and haemorrhagic fever with renal syndrome in European countries as of December 2006. *Euro Surveil*, 2008;13 (28): 1-7.
4. Ertek M, Buzgan T. An outbreak caused by hantavirus in the Black Sea region of Turkey. *Euro Surveil*, 2009; 14 (20): 1-2.
5. 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.
6. Öngürü P, Yılmaz S, Akıncı E, Özdemir B, But A, Yetkin A, et al. Hemorrhagic fever with renal syndrome: two case reports. *Turk Hij Den Biyol Derg*, 2011; 68 (1): 35-9.
7. Cole JR, Sulzer CR, Pursell AR. Improved microtechnique for the leptospiral microscopic agglutination test. *APPL Microbiol*, 1973; 25: 976-81.
8. Weidmann M, Sanchez-Seco MP, Sall AA, Ly PO, Thiongane Y, Lô MM, et al. Rapid detection of important human pathogenic phleboviruses. *J Clin Virol*, 2008; 41 (2): 138-42.
9. Heyman P, Cochez C, Korukluoglu G, Gözalan A, Uyar Y, Lundkvist A. Bridging continents; hantaviruses of Europe and Asia minor. *Turk Hij Den Biyol Derg*, 2011; 68 (1): 41-8.
10. WHO. Crimean-Congo haemorrhagic fever, hantavirus, and alkhurma haemorrhagic fever, as emerging infectious diseases apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB127/B127_3-en.pdf.
11. Laakkonen J, Kallio-Kokko H, Oktem MA, Blasdell K, Plyusnina A, Niemimaa J, et al. Serological survey for viral pathogens in Turkish rodents. *J Wildl Dis*, 2006; 42 (3): 672-6.
12. 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.
13. Kuchuloria T, Clark DV, Hepburn MJ, Tsertsvadze T, Pimentel G, Imnadze P, et al. Hantavirus infection in the Republic of Georgia. *Emerg Infect Dis*, 2009; 15 (9):1489-91.
14. Papa A, Antoniadis A. Hantavirus infections in Greece an update. *European J Epidemiol*, 2001; 17: 189-94.
15. Çelebi G. Hantavirüs enfeksiyonları. *Klinik Gelişim*, 2010; 23 (3): 40-4.