

BÖLÜM 9

HANTAVİRÜS İNFEKSİYONLARI

Betül ÇOPUR¹

GİRİŞ

Hantavirüsler, Bunyaviridea ailesinde yer alan zarflı RNA virüsleridir. Kemirici veya böcekçil kaynaklı olabilen bu virüsler dünya genelinde yaygın olarak bulunur. İnsanda infeksiyon yapan 20 kadar tipi olup her tip kendine özgü bir kemirici cinsi tarafından taşınır. Bu nedenle hantavirüs tiplerinin dağılımı kemirici türlerinin dağılımıyla benzerlik gösterir (1,2).

Hastalığa ait bulgulara ilk kez eski Çin kaynaklarında rastlanmaktadır (3). Hantavirüs infeksiyonları 1950-1953 yıllarında gerçekleşen Kore savaşında 3000'den fazla askerin etkilendiği, ateş, şok ve böbrek yetmezliği tablosunun eşlik ettiği bir salgınla ilk kez dünyanın dikkatini çekmiştir. O dönemde bu tablo "Kore kanamalı ateşi" olarak adlandırılmıştır (4). Hastalığın etkeni ilk kez Kore'de bulunan Hantaan nehri civarındaki kemiricilerden izole edilmiştir (5). Sonrasında Asya, Avrupa ve Amerika kıtalarından farklı hantavirüs tipleri bildirilmiştir (6-11).

Hantavirüsler tiplerine göre insanda iki hastalık tablosu oluşturmaktadır. Bunlar renal sendromla ilişkili kanamalı ateş (RSKA) ve hantavirüs kardiyopulmoner sendrom (HPS) olarak adlandırılmaktadır. Asya'da Hantaan virüs ve Amur virüs, Avrupa ve ülkemizde Puumala virüs ve Dobrava virüs RSKA tablosuna neden olan tiplerdir (2,12,13). 1993 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) akut solunum yetmezliği ve yüksek ölüm hızıyla seyreden bir salgında tanımlanan Sin Nombre virüs ve daha çok Güney Amerika'da izole edilen Andes virüs ise HPS kliniğinden sorumludur (1,14). Hantavirüs tiplerinin dağılımı ve yaptığı hastalıklar tablo 1'de gösterilmiştir.

¹ Uzm. Dr., Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, betul_sadic@hotmail.com

Tablo 1. İnsanda hastalık yapan bazı Hantavirüs tiplerinin dağılımı

Virüs	Taşıyıcı kemirici	Bulunduğu bölge	Hastalık
Hantaan	<i>Apodemus agrarius</i>	Asya	Renal sendromla ilişkili kanamalı ateş
Amur	<i>Apodemus peninsulae</i>	Asya	Renal sendromla ilişkili kanamalı ateş
Dobrava	<i>Apodemus flavicollis</i>	Avrupa	Renal sendromla ilişkili kanamalı ateş
Puumala	<i>Myodes glareolus</i>	Avrupa	Renal sendromla ilişkili kanamalı ateş
Seoul	<i>Rattus norvegicus</i> , <i>Rattus rattus</i>	Tüm Dünyada yaygın	Hantavirüs kardiyopulmoner sendrom
Sin Nombre	<i>Peromyscus maniculatus</i>	Kuzey Amerika	Hantavirüs kardiyopulmoner sendrom
New York	<i>Peromyscus leucopus</i>	Kuzey Amerika	Hantavirüs kardiyopulmoner sendrom
Andes	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	Güney Amerika	Hantavirüs kardiyopulmoner sendrom
Laguna Negra	<i>Calomys laucha</i>	Güney Amerika	Hantavirüs kardiyopulmoner sendrom

VİROLOJİK ÖZELLİKLER

Bunyavirüs ailesine ait hantavirüsler tek sarmallı, negatif RNA genomu içeren virüslerdir. Hantavirüsler 80-200 nm boyutlarında sferik şekilli partiküllerdir. Küresel şekillerinin etrafı lipid yapıda bir zarf ile çevrilidir. Virüsün dış yüzeyinde bulunan glikoproteinler (Gn ve Gc) dikensi bir yapı oluşturlar. Virüs genomu ise küçük (S), orta (M) ve geniş (L) olmak üzere üç RNA segmenti içerir. L segmenti replikatif enzimler olan RNA bağımlı RNA polimeraz ve endonükleazı kodlar. M segmenti yüzey glikoproteinlerini (Gn, Gc) ve S segmenti nükleokapsid N proteinini kodlar. Diğer zarflı virüsler gibi hantavirüsler de sıcaklığa, ultraviyole ışınlarına, deterjan ve hipoklorit gibi dezenfektanlara oldukça duyarlıdır. Zarf glikoproteinleri hücrelere beta-3 integrin aracılığıyla adhere olurlar. Beta-3 integrin molekülleri platelet ve endotel hücrelerinde bulunan bir yüzey molekülüdür. Hantavirüsler vasküler endotel hücrelerini böylelikle infekte ederler. Bazı hantavirüs tipleri akciğerdeki Kupper hücrelerine ve renal epitel hücrelerine yüksek tropizm göstererek bu dokularda hasar oluşturabilmektedirler (1).

EPİDEMİYOLOJİ

Dünya genelinde RSKA olgularının %90'ı Çin'den ve Rusya'dan bildirilmektedir. Çin'de yıllık ortalama 100.000 RSKA olgusu bildiri yapılmaktadır. Günümüzde Çin'den bildirilen vakaların çoğunda Seoul virüs, bazılarında da Hantaan virüs etkindir (13,14).

Çin dışında Avrupa'dan da RSKA bildirimleri yapılmaktadır. Avrupa İnfeksiyon Hastalıkları ve Kontrol Merkezi verilerine göre 2019 yılında 29 Avrupa ülkesinden bildirilen 4046 olgunun %98' inde hastalık etkeni Puumala virüs olarak tanımlanmıştır. En çok vaka Finlandiya, İsveç ve Almanya'dan bildirilmiştir (15).

1993 yılındaki ilk salgından günümüze ABD'de laboratuvar tarafından doğrulanmış 833 HPS ve pulmoner dışı hantavirüs enfeksiyonu bildirilmiştir (16). Yıllara göre vaka sayıları incelendiğinde 1999-2000 ve 2006 yıllarında yüksek sayıda vaka bildirimleri olduğu dikkati çekmektedir. Bu vaka kümelenmelerinin El Nino Güney salınımlarıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (17). Amerika kıtasındaki diğer ülkelerden de hantavirüs enfeksiyonları bildirilmektedir. Tüm Amerika kıtasında 3000'den fazla HPS vakası bildirilmiş olup bu sayı Avrupa ve Asya'dan bildirilen RSKA vaka sayılarından azdır. HPS vakaları RSKA vakalarına göre fatalite hızı (%25-50) daha yüksektir (18-21).

Türkiye'de yapılan ilk seroprevalans çalışması kore gazilerini de içeren 106 askerde yapılmış ve hepsinde hantavirüs IgG negatif bulunmuştur (22). 1997 yılında İzmir bölgesinde yapılan bir başka çalışmada hantavirüs IgG pozitifliği oranı %4.3 olarak bildirilmiştir (23). Ülkemizde ilk hantavirüs salgını ise 2009 yılında Zonguldak'ın Bartın bölgesinden bildirilmiştir. Olgularda etkenin Puumala virüs olduğu kanıtlanmıştır (24,25). Sonrasında bölgede kemirici hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda Apodemus türü kemirgenlerde %5.8, Myodes türünde ise %56.6 oranında hantavirüs IgG pozitifliği gösterilmiştir. Bu kemiricilerde Puuma virüs ve Dobrava virüs izole edilmiştir (26, 27). Türkiye halk sağlığı genel müdürlüğü verilerine göre 2010-2018 yılları arasında toplamda 220 hantavirüs enfeksiyonu bildirilmiştir (28).

BULAŞMA

Hastalığın bulaşmasında kemiricilerle olan temas önemlidir. Hantavirüs kemiricilerde kronik bir enfeksiyona neden olur. Virüs kemiricilerin salya idrar ve dışkılarıyla çevreye saçılır. İnsanlara bulaşma genellikle çevreye saçılan virüslerin inhalasyonu veya mukozaya (orofaringeal, konjonktival mukoza) direkt temasıyla olmaktadır. Kemiricilerin doğal ortamında bulunan kişiler (avcılar,

doğa sporu ve aktivitesi yapanlar, çiftçi ve orman çalışanları, bahçıvanlar, askerler, vb) hantavirüs enfeksiyonu için riskli grubu oluşturmaktadır (29,30).

Nadir olgular kemirciler tarafından ısırılma öyküsü verse de bu olguların çoğunun semptomlar başlamadan 2-4 hafta öncesinde canlı veya ölü kemirgenlerle karşılaştıkları anlaşılmıştır (13). ABD'de yapılan bir araştırmadaki Sin Nombre virüs ile enfekte tüm olguların kemircilerle istila edilmiş iç mekanlarda buldukları belgelenmiştir. İnsandan insana bulaşma nadir olup yalnız Andes virüs ile bildirilen vakalar vardır (29,31). Yine de bu olgularda aile içinde ortak kemirici teması veya kişiden kişiye bulaşmanın ayırımı zordur.

İyi havalandırılmayan ve koşulların uygun olmadığı laboratuvar çalışanlarında bildirilmiş hantavirüs enfeksiyonları mevcuttur. Ancak seroepidemiolojik çalışmalar sınıf 3 biyogüvenlik düzeyi şartlarını sağlayan laboratuvarlarda hayvan araştırmaları yapan kişilerde hantavirüs enfeksiyon riskinin düşük olduğunu göstermektedir (32,33).

PATOGENEZ

Hantavirüsler hem insanda hem kemiricilerde benzer replikasyon aşamaları ve bağışıklık tepkileri ortaya çıkarıyor gibi görünmektedir. Ancak kemirgenlerde çoğunlukla asemptomatik kronik bir enfeksiyon yaparken insanlarda akut ve semptomatik enfeksiyon görülmektedir. Hantavirüs enfeksiyonları insanlarda akut enfeksiyon semptomları ve vireminin düzelmesinin ardından kalıcı bir bağışıklıkla sonuçlanır (34,35).

Hantavirüsler özellikle kalp, böbrek, akciğer ve lenf ganglionlarının vasküler epiteline yerleşir. Santral sinir sisteminde nadir bulunurlar. Hantavirüsler yerleştikleri hücrede sitopatik etki göstermezler. Endotel, makrofaj ve trombosit hücrelerinde bulunan beta-3 integrinlere yapışarak hücre içine girişi sağlarlar. Böylece enfekte olan hedef hücreleri immun sistemi (CD8 T lenfositler, makrofajlar) aktive eder. Makrofajlardan salınan proinflamatuvar sitokinler (TNF-alfa, IL-1, IL-6) vasküler geçirgenlikte artmaya ve damar dışına sıvı kaçmasına neden olur. Bunun sonucunda da hantavirüs enfeksiyonlarında görülen şok ve hipotansiyon gelişir. CD8 ve CD4 sitotoksik T hücreleri hastalığın prognozunda önemli rol oynar. Hantavirüs enfeksiyonlarında CD8/CD4 T lenfosit oranı tersine dönmüştür. Yüksek viremik ve ağır olgularda CD8 T lenfositlerin sitotoksik etkileri şiddetlidir. Bu da hücrelerde ağır bir hasar, vasküler permabilite artışı, ekvazasyon, hipotansiyon, şok ve doku-organ hasarıyla sonuçlanır (2, 13).

Hantavirüs enfeksiyonu nedeniyle ölüm gözlenen vakaların otopsi incelemelerinde RSK'da böbrek parankimi ve etrafında artmış ödem, hemoraji,

tubuler dejenerasyon ve iltihabi hücre artışı gözlenirken, HPS'de ise akciğerde ödem, plevral sıvı, intersitisyel pnömoni, yaygın alveolar hasar gözlenmiştir (13).

Hantavirüs infeksiyonlarında hem hücresel hem de humoral bağışıklık sistemi önemli rol alır. Hastalığın başlangıcında serumda hantavirüs IgG, IgM ve IgA saptanır. IgG yıllar boyu pozitif kalır ve infekte olunan hantavirüs tipine karşı ömür boyu bağışıklık kazanılır (1,13).

KLİNİK

Hantavirüsler insanda RSKA ve HPS tablosundan sorumludur. Hantavirüs tiplerine göre hastalık tablosu ve şiddeti değişmektedir. Asya ve Avrupa kıtasında bulunan virüs tipleri (Hantaan virüs, Seoul virüs, Dobrava virüs, Puuma virüs, vb) RSKA tablosundan sorumludurlar. Fatalite hızları %0.1 ile 15 arasındadır. Amerika kıtasında bulunan hantavirüs tipleri (Sin Nombre virüs, Andes virüs, Laguna Negra virüs, New York virüs vb.) ise HPS tablosundan sorumludur. Dünya genelinde HPS' ye neden olan hantavirüs sıklığı daha az fakat HPS olgularında fatalite hızları %30 civarında ve RSKA'dakinden daha yüksektir (1,2).

RENAL SENDROMLA İLİŞKİLİ KANAMALI ATEŞ

İnkübasyon süresi genellikle 2-3 haftadır. Hastalık şiddeti değişken olup bazı kişilerde asemptomatik de seyredebilir. RSKA tablosu ateş, hemaraji, hipotansiyon ve böbrek hasarıyla karakterizedir (82).

Puumala ve Dobrava (daha ciddi seyirli) virüs infeksiyonlarında yüksek ateş, karın ağrısı, miyopati, konjonktival hemoraji, baş ağrısı ve baş ağrısına bağlı myopi görülebilir. Lökositoz, trombositopeni, laktat dehidrogenaz ve karaciğer enzimlerinde yükselme anormal laboratuvar bulgularındandır. Genellikle serum kreatinin değeri yüksektir ve idarda hematüri ve proteinüri yaygın olarak görülür (13).

Asya' da bulunan Hantaan virüs infeksiyonları Puumala virüs ve Dobrava virüse göre daha şiddetli ve ciddidir. Hastaların 1/3'ünde hipotansiyon, 2/3'ünde diyaliz gerektirebilen oligüri görülür. Laboratuvar bulguları daha ciddi olup dissemine intavasküler koagülasyon göstergeleri vardır. Daha çok HPS ile anılan Sin Nombre virüs ve Andes virüsü infeksiyonlarında da hafif-orta böbrek hasarı ve diyaliz gerektirecek kadar ciddi böbrek tutulumları bildirilmiştir (2,13).

Hantavirüs tipi dışında serumdaki hantavirüs RNA seviyesi, kişisel immünite, genetik faktörler de hastalığın şiddetiyle ilişkilidir. İyileşen hastalarda böbrek hasarı genellikle kalıcı değildir (36,37).

HANTAVİRÜS KARDİYO-PULMONER SENDROM

İnkübasyon süresi genellikle 2-3 haftadır. Hastalığın prodromal döneminde ateş, üşüme-titre ve şiddetli myalji görülür. İlerleyen günlerde görülen üst solunum yolu infeksiyonları semptomları diğer viral infeksiyonlardan farklı değildir. Bu dönemin ardından pulmoner kapiller kaçısın arttığı ve kardiyak debinin düştüğü kardiyopulmoner faz başlar. Ani başlayan kuru öksürük bu dönemim habercisi olabilir. Prodromal dönem hızlıca pulmoner ödem, şok, koagulopati, aritmi ve ölüme ilerleyebilir. Oligüri ve diüretik faz nadir görülür. Kardiyopulmoner fazın gerilemesi başlangıcı kadar (24-48 saat) hızlıdır. Şiddetli olgularda tam bir iyileşme birkaç ay sürebilir (2).

TANI

Hantavirüs infeksiyonu tanısında virüs kültürü, serolojik ve moleküler testler kullanılabilir. Sadece biyogüvenlik düzeyi 3 olan laboratuvarlarda virüsün izolasyonu yapılabilir. Bu nedenle hem insanlarda hem de kemiricilerde hantavirüs infeksiyonu tanısı için en çok önerilen tanı yöntemi serolojik testlerdir (1,13).

SEROLOJİK TESTLER

Hantavirüs infeksiyonlarında semptomların başlamasıyla birlikte hantavirüs IgM ve IgG tipi antikorlar serumda saptanabilir düzeydedir. Antikorların saptanmasında indirek floresan antikor (IFA), Enzim immunoassay (ELISA), immunoblot ve immunokromatik yöntemler kullanılabilir. Akut dönemde IgM pozitifliği ve akut ve konvalesans döneminde bakılan serum IgG titrelerinde en az 4 kat artış görülmesiyle hantavirüs infeksiyonu tanısı konulur (38).

MOLEKÜLER YÖNTEMLER

Virüs genomunun revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) gösterilmesi hastalığın erken tanısında önemlidir. Semptomların başlamasıyla serum, idrar, doku örneklerinde RT-PZR ile hantavirüs RNA saptanabilir. Hantavirüs RNA serum IgM pozitifliğinden önce hatta semptomların başlangıcından 5-15 gün önce saptanabilmektedir (39). RT-PZR testinin viral RNA düzeylerini belirleyerek hastalığın şiddeti hakkında tahmin ettirici bir faydası vardır. Viral RNA düzeylerinin hastalığın erken döneminde yüksek saptanması kötü prognozla ilişkilidir (1,13,39). Viral RNA hastalığın erken döneminde pozitif saptandıktan kısa bir süre sonra serumda saptanamaz. Puumala virüsünün neden olduğu hafif seyirli vakaların az bir kısmında viral RNA daha uzun süre serumda saptanabilir. Bu sebeple RT-PZR ile viral RNA saptanması sadece seçilmiş

hastaların tanısında yardımcıdır. Ayrıca RT-PZR testi doğrulayıcı test veya olası enfeksiyon bölgesinin belirlenmesinde faydalıdır (13).

KÜLTÜR

Virüs izolasyonu için Vero E6 hücre kültürü (yeşil maymun böbrek hücresi) kullanılmaktadır. Virüs kültürü zahmetli bir işlem olup ancak biyogüvenlik 3 düzeyinde laboratuvarlarda çalışılabilir. Hantavirüs insan örneklerinden ziyade kemiricilerden toplanan örneklerden izole edilmektedir. Ülkemizde 2009 yılında ilk hantavirüs vakalarının bildirilmesinden sonra sağlık bakanlığı tarafından Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi başkanlığında seroepidemiolojik çalışmalar başlatılmıştır. Bu kapsamında Bartın ve Giresun bölgelerinden toplanan rodentlerden alınan dokular (dalak, karaciğer, böbrek ve akciğer) Vero E6 hücre kültürüne ekilmiştir. Bu 17 örneğin 5'inde Puumala virüs, 2'sinde Dobrava virüs izole edilmiştir (27). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Ulusal Arbovirüs ve Viral Zoonotik Hastalıklar Laboratuvarında hantavirüs kültür çalışması için gerekli donanım sağlanmış olup rutinde uygulanmamaktadır.

DİĞER YÖNTEMLER

Virüs tip tayini için serotiplendirme (viral nötralizasyon testi) ve genotiplendirme (RT-PZR ve moleküler sekans analizi yöntemleri kullanılmaktadır. Ülkemizde rodentler üzerinde yapılan serolojik ve moleküler çalışmalar Apodemus flavicollis ve A. uralensis farelerinde Dobrava virüs enfeksiyonlarının varlığı kanıtlanmıştır. Dobrava virüslerinin filogenetik analizi sonucunda Avrupadaki A.flavicollis fareleri kaynaklı Dobrava virüslerle benzerlik gösterdikleri saptanmıştır (40). Otopsilerde immunohistokimyasal yöntemlerle viral N antijenine gelişmiş antikolar kullanılarak viral antijenler saptanarak tanı konulabilir. Yine otopsilerden elde edilen dokularda Nested RT-PZR yöntemiyle hantavirüs viral RNA saptanabilir (41-43).

TEDAVİ

Antiviral tedavi

Çalışmalar bir nükleozid analogu olan ribavirinin RSKA etkeni olan Hantaan virüse etkili olabileceği yönündedir (44,46). Çin'de 242 Hantaan virüs ile enfekte kişide yapılan randomize kontrollü bir çalışmada ribavirin grubunda mortalitenin yedi kat azaldığı bildirilmiştir (45). Kore' de yapılan bir başka çalışmada ise ribavirin kullanan hastalarda normalde %40-60 olan oligüri gelişme oranının %3 olduğu ve hastaların hiçbirinde diyaliz ihtiyacının gelişmediği raporlanmıştır (46).

Ribavirin invitro deneylerde Sin Nombre virüse etkili bulunmuştur. Burdan yola çıkarak yapılan çalışmalarda ise ribavirinin Sin Nombre virüs enfeksiyonlarında mortaliteyi azaltmadığı görülmüştür. Sin Nombre virüs enfeksiyonu olan 23 kişide yapılan çift kör randomize kontrollü başka bir çalışmada ise gruplar arasında şok, solunum yetmezliği ve ölüm oranları bakımından fark olmadığı görüldü. Bu veriler ışığında HPS'da ribavirin kullanımı önerilmez. Ancak fare deney modellerinde Sin Nombre virüse karşı ribavirinin duyarlılığı gösterildiğinden enfeksiyonun erken dönemde tanınması durumunda tedavide ribavirin kullanılması düşünülebilir (47-50).

Monoklonal antikor tedavisinin hastalığın tedavisinde yardımcı olabileceğine yönelik prelinik hayvan çalışmaları umut vadetmektedir. Molekül inhibitörleri de geliştirme aşamasında olan bir diğer antiviral tedavi grubudur (51-55).

Destekleyici tedaviler

Hantavirüs enfeksiyonlarının tedavisi daha çok destek tedavi şeklindedir. Hem RSKA hem de HPS'de amaç hastanın organ ve doku perfüzyonunun sürdürülmesidir. Bu amaçla sıvı desteğinin dengeli bir şekilde sağlanması önemlidir. Özellikle ciddi vakalarda elektrolit dengesinin sağlanması amacıyla diyaliz, solunum ve kalp desteği için mekanik ventilasyon ve ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu tedavileri uygulanabilir (13,43).

Korunma ve Kontrol

Yüksek mortalite oranları ve hastalığa etkin bir tedavinin henüz olmaması gibi nedenlerle hantavirüs enfeksiyonlarının önlenmesi bariz bir öneme sahiptir. Hantavirüsün Andes virüs tipi dışında insandan insana geçtiği gösterilmemiştir. Puuma virüs RNA'sı saptanmış tükürük örnekleri kemiricilere inoküle edildiğinde hastalık oluşturmadıkları görülmüştür (56,57). İnsandaki hantavirüs enfeksiyonu erken viremi döneminde kan yoluyla bulaşabileceğinden bu hastalara bakım veren tüm sağlık çalışanlarının standart kontrol önlemlerine uyması gerekmektedir (43).

Hantavirüs enfeksiyonları en çok kemiricilerin bulunduğu ortamlardan inhalasyon yoluyla geçmektedir. Doğal ortamda enfeksiyondan korunmak zor olsa da hijyen kurallarına uyulmalıdır. Çim biçerken, ağaç keserken maske takılması bir diğer korunma yolu olabilir. Doğal ortam dışındaki yapılara kemiricilerin istilası önlenmelidir. Kemirici istilası olan ortamların iyi havalandırılması bodrum, depo, çatı katı, samanlık gibi kapalı alanlarda temizlik yaparken maske

takılması, süpürme gibi toz kaldırıcı işlemlerden kaçınılması, temizlik için yıkama yönteminin tercih edilmesi, kemiricilerin dışkılarıyla kontamine yerlerin 10 kat sulandırılmış çamaşır suyuyla temizlenmesi, el hijyenine dikkat edilmesi hastalıktan korunmada önemlidir (58).

Hastalıktan korunmada bir diğer önemli basamak aşılama değildir. Günümüzde Çin ve Kore’de Hantaan virüs ve Seul virüs için inaktif virüs aşılı vardır (59-62). HPS etkeni olan virüslere yönelik ise bir aşı bulunmamaktadır (63).

SONUÇ

Hantavirüsler tiplerine göre farklı coğrafyalarda bulunurlar ve farklı şiddette hastalığa neden olurlar. RSKA hantavirüs enfeksiyonlarının daha yaygın görülen şeklidir. HPS ise genellikle Amerika kıtasındaki hantavirüs tiplerinin neden olduğu daha ölümcül bir hastalık formudur. Hastalığın son yıllarda daha tanımlanabilir olması yeni virüs tipleri ve salgınların bildirilmesine neden olmuştur. Maalesef günümüzde hantavirüs enfeksiyonlarına karşı etkin bir tedavi bulunmamaktadır. Hastalıktan korunmada kullanılan aşılı ise RSKA etkeni olan bazı virüs tiplerine etkin olup daha ciddi seyreden HSP etkenlerine yönelik bir aşı yoktur. Bu sebeple kontrol önlemlerine uyularak hastalıktan korunmak daha iyi bir seçenektir.

Doğa olayları ve küresel ısınmanın kemirici hayvanlar ve virüsler üzerindeki etkileri nedeniyle hantavirüs enfeksiyonları diğer zoonotik hastalıklar gibi önemli olmaya devam edecektir. Bu nedenle klinik bulgular, konak ve çevre faktörleri, epidemiyolojik özellikler ışığında şüpheli vakalarda mutlaka hantavirüs enfeksiyonu ve tiplerinin tanımlanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Schmaljohn C, Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem. *Emerging infectious diseases*. 1997;3(2):95-104. doi:10.3201/eid0302.970202.
2. Jonsson CB, Figueiredo LT, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clinical microbiology reviews*. 2010; 23(2): 412-41. doi:10.1128/CMR.00062-09
3. Lee HW, van der Groen G. Hemorrhagic fever with renal syndrome. *Progress in medical virology*. 1989;36:62-102.
4. Johnson KM. The discovery of hantaan virus: comparative biology and serendipity in a world at war. *The Journal of infectious diseases*. 2004;190(9): 1708-10.
5. Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean Hemorrhagic fever. *The Journal of infectious diseases*. 1978;137(3):298-308. doi: 10.1093/infdis/137.3.298.
6. Lee HW, Baek LJ, Johnson KM. Isolation of Hantaan virus, the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever, from wild urban rats. *The Journal of infectious diseases* 1982;146:638.
7. Brummer-Korvenkontio M, Vaheri A, Hovi T, et al. Nephropathia epidemica: detection of antigen in bank voles and serologic diagnosis of human infection. *The Journal of infectious diseases*. 1980;141:131.

8. Avsic-Zupanc T, Xiao SY, Stojanovic R, et al. Characterization of Dobrava virus: a Hantavirus from Slovenia, Yugoslavia. *Journal of medical virology*. 1992; 38:132.
9. LeDuc JW, Smith GA, Johnson KM. Hantaan-like viruses from domestic rats captured in the United States. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1984; 33:992.
10. Lee PW, Goldgaber D, Gibbs CJ Jr, et al. Other serotypes of hemorrhagic fever with renal syndrome viruses in Europe. *Lancet (London, England)*. 1982; 2:1405.
11. Glass GE, Watson AJ, LeDuc JW, et al. Domestic cases of hemorrhagic fever with renal syndrome in the United States. *Nephron*. 1994; 68:48.
12. Vaheri A, Strandin T, Hepojoki J, et al. Uncovering the mysteries of hantavirus infections. *Nature reviews. Microbiology*. 2013;11(8):539-50. doi: 10.1038/nrmicro3066.
13. UpToDate. Epidemiology and diagnosis of hantavirus infections. (25/01/2023 tarihinde https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-diagnosis-of-hantavirus-infections?search=hantavir%C3%BCs&source=search_result&selectedTitle=1~36&usage_type=default&display_rank=1#H1 adresinden ulaşılmıştır).
14. Mertz GJ, Hjelle BL, Bryan RT. Hantavirus infection. *Advances in internal medicine*. 1997; 42:369.
15. European Centre for Disease Prevention and Control. Hantavirus infection. (26/01/2023 tarihinde <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-hantavirus-2019.pdf> adresinden ulaşılmıştır).
16. Centers for Disease Control and Prevention. Reported Cases of Hantavirus Disease. (20/01/2023 tarihinde <https://www.cdc.gov/hantavirus/surveillance/index.html> adresinden ulaşılmıştır).
17. Hjelle B, Glass GE. Outbreak of hantavirus infection in the Four Corners region of the United States in the wake of the 1997-1998 El Nino-southern oscillation. *The Journal of infectious diseases*. 2000; 181:1569. doi:10.1086/315467
18. Public Health Agency of Canada. Hantavirus pulmonary syndrome in Canada: An overview of clinical features, diagnostics, epidemiology and prevention. (25/01/2023 tarihinde <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/15vol41/dr-rm41-06/ar-02-eng.php> adresinden ulaşılmıştır).
19. Matheus S, Kallel H, Mayence C, et al. Hantavirus Pulmonary Syndrome Caused by Maripa Virus in French Guiana, 2008-2016. *Emerging infectious diseases*. 2017; 23:1722. doi:10.3201/eid2310.170842
20. de Oliveira RC, Cordeiro-Santos M, Guterres A, et al. Rio Mamoré virus and hantavirus pulmonary syndrome, Brazil. *Emerging infectious diseases*. 2014;20:1568. doi:10.3201/eid2009.131472
21. Casapia M, Mamani E, Garcia MP, et al. [Hantavirus pulmonary syndrome (Rio Mamore virus) in the Peruvian Amazon region]. *Revista peruana de medicina experimental y salud publica*. 2012; 29:390. doi:10.1590/s1726-46342012000300016
22. Haznedarođlu T, Doğancı L, Gün H, et al. Türk Silahlı Kuvvetleri personeline hantavirus sero-prevalansının "high density particle agglutination" yöntemiyle araştırılması. XXVI. *Türk Mikrobiyoloji Kongresi*, 11-15 Nisan 1994, Antalya, (1994).281.
23. Kavukçu S, Türkmen M, Salman Ş, et al. Ege Bölgesinde hantavirus ile ilişkili nefropati riski nedir? *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. 1997; 6(3-4):131-5.
24. Çelebi G, Pişkin N, Öktem MA, et al. Bir salgının anatomisi. XIV. *Türk Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, 25-29 Mart 2009, Antalya, (2009).163.
25. Çelebi G. Hantavirus enfeksiyonları. *Klinik Gelişim Dergisi*. 2010; 23(3): 40-4.
26. Oktem MA, Ozkul A, Uyar Y. Seroprevalence of hantavirus infections among the rodent populations in Bartın, Turkey. *The International Conference on Rodent Biology*, 19-23 Haziran 2010, Zonguldak, (2010).128.
27. Uyar Y. Hantavirus enfeksiyonu laboratuvar tanısında Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı deneyimleri. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2011; 68 (Suppl. 1): 51-6
28. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Zoonotik Hastalıklar Daire Başkanlığı. Hantavirus enfeksiyonu, Ankara, 2020
29. Bi Z, Formenty PB, Roth CE. Hantavirus infection: a review and global update. *Journal of infe-*

- ction in developing countries*. 2008; 2(1): 3-23. doi:10.3855/jidc.317
30. Trencsényi T, Keleti B. Clinical aspects and epidemiology of haemorrhagic fever with renal syndrome, Akadémiai Kiadó, Budapest 1971.
 31. Padula PJ, Edelstein A, Miguel SD, et al. Brote epidémico del síndrome pulmonar por Hantavirus en la Argentina. Evidencia molecular de la transmisión persona a persona del virus Andes [Epidemic outbreak of Hantavirus pulmonary syndrome in Argentina. Molecular evidence of person to person transmission of Andes virus]. *Medicina (B Aires)*. 1998;58 Suppl 1:27-36. Spanish.
 32. Fulhorst CF, Milazzo ML, Armstrong LR, et al. Hantavirus and arenavirus antibodies in persons with occupational rodent exposure. *Emerging infectious diseases*. 2007;13:532. doi: 10.3201/eid1304.061509.
 33. Gardner SL, Von Essen S, Berger J, et al. Low seroprevalence among farmers from Nebraska and vicinity suggests low level of human exposure to sin nombre virus. *Journal of agromedicine*. 2005; 10:59. doi:10.1300/J096v10n01_09
 34. Terajima M, Hendershot JD 3rd, Kariwa H, et al. High levels of viremia in patients with the Hantavirus pulmonary syndrome. *The Journal of infectious diseases*. 1999;180:2030. doi:10.1086/315153
 35. Manigold T, Mori A, Graumann R, et al. Highly differentiated, resting gn-specific memory CD8+ T cells persist years after infection by andes hantavirus. *PLoS pathogens*. 2010; 6:e1000779. doi:10.1371/journal.ppat.1000779
 36. Mustonen J, Partanen J, Kanerva M, et al. Association of HLA B27 with benign clinical course of nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. *Scandinavian journal of immunology*. 1998; 47:277. doi:10.1046/j.1365-3083.1998.00302.x
 37. Vapalahti O, Lundkvist A, Vaheri A. Human immune response, host genetics, and severity of disease. *Current topics in microbiology and immunology*. 2001; 256:153. doi:10.1007/978-3-642-56753-7_9
 38. Vaheri A, Vapalahti O, Plyusnin A. How to diagnose hantavirus infections and detect them in rodents and insectivores. *Reviews in medical virology*. 2008;18(4):277-88. doi:10.1002/rmv.581
 39. 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. *Journal of clinical microbiology*. 2007;45(8): 2491-7. doi:10.1128/JCM.01902-06
 40. Oktem IM, Uyar Y, Dincer E, et al. Dobrava-Belgrade virus in Apodemus flavicollis and A. uralensis mice, Turkey. *Emerging infectious diseases*. 2014;20(1):121-5. doi: 10.3201/eid2001.121024.
 41. Zaki SR, Greer PW, Coffield LM, et al. Hantavirus pulmonary syndrome. Pathogenesis of an emerging infectious disease. *The American journal of pathology*. 1995; 146:552.
 42. Green W, Feddersen R, Yousef O, et al. Tissue distribution of hantavirus antigen in naturally infected humans and deer mice. *The Journal of infectious diseases*. 1998; 177:1696. doi:10.1086/515325
 43. Celebi G. Hantavirus İnfeksiyonları. *Klinik Dergisi*. 2011;24(3): 139-49
 44. Sun Y, Chung DH, Chu YK, et al. Activity of ribavirin against Hantaan virus correlates with production of ribavirin-5'-triphosphate, not with inhibition of IMP dehydrogenase. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2007; 51:84. doi:10.1128/AAC.00790-06
 45. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, et al. Prospective, doubleblind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *The Journal of infectious diseases*. 1991; 164(6): 1119-27. doi:10.1093/infdis/164.6.1119
 46. Rusnak JM, Byrne WR, Chung KN, et al. Experience with intravenous ribavirin in the treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. *Antiviral research*. 2009; 81(1): 68-76. doi:10.1016/j.antiviral.2008.09.007
 47. Medina RA, Mirowsky-Garcia K, Hutt J, et al. Ribavirin, human convalescent plasma and anti-beta3 integrin antibody inhibit infection by Sin Nombre virus in the deer mouse model. *The Journal of general virology*. 2007; 88:493. doi:10.1099/vir.0.82459-0

48. Chapman LE, Mertz GJ, Peters CJ, et al. Intravenous ribavirin for hantavirus pulmonary syndrome: safety and tolerance during 1 year of open-label experience. Ribavirin Study Group. *Antiviral Therapy*. 1999; 4:211. doi:10.1177/135965359900400404
49. 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. *Clinical infectious diseases*. 2004; 39:1307. doi:10.1086/425007
50. Medina RA, Mirowsky-Garcia K, Hutt J, et al. Ribavirin, human convalescent plasma and anti-beta3 integrin antibody inhibit infection by Sin Nombre virus in the deer mouse model. *The Journal of general virology*. 2007; 88:493. doi:10.1099/vir.0.82459-0
51. Sroga P, Sloan A, Warner BM, et al. Polyclonal alpaca antibodies protect against hantavirus pulmonary syndrome in a lethal Syrian hamster model. *Scientific reports*. 2021; 11:17440. doi:10.1038/s41598-021-96884-6
52. Williamson BN, Prescott J, Garrido JL, et al. Therapeutic Efficacy of Human Monoclonal Antibodies against Andes Virus Infection in Syrian Hamsters. *Emerging infectious diseases*. 2021; 27:2707. doi:10.3201/eid2710.210735
53. Duehr J, McMahon M, Williamson B, et al. Neutralizing Monoclonal Antibodies against the Gn and the Gc of the Andes Virus Glycoprotein Spike Complex Protect from Virus Challenge in a Preclinical Hamster Model. *mBio*. 2020; 11. doi:10.1128/mBio.00028-20
54. Deng X, Tian S, Yu Z, et al. Development of small-molecule inhibitors against hantaviruses. *Microbes and infection*. 2020; 22:272. doi:10.1016/j.micinf.2020.05.011
55. Sanna G, Piras S, Madeddu S, et al. 5,6-Dichloro-2-phenyl-benzotriazoles: New Potent Inhibitors of Orthohantavirus. *Viruses*. 2020; 12. doi:10.3390/v12010122
56. Pettersson L, Klingström J, Hardestam J, et al. Hantavirus RNA in saliva from patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Emerging infectious diseases*. 2008;14(3): 406-11. doi:10.3201/eid1403.071242
57. Hardestam J, Petterson L, Ahlm C, et al. Antiviral effect of human saliva against hantavirus. *Journal of medical virology*. 2008; 80(12): 2122-6. doi:10.1002/jmv.21332
58. Centers for Disease Control and Prevention. Hantavirus. (25/01/2023 tarihinde www.cdc.gov/ncidod/diseases/hanta/hps/ adresinden ulaşılmıştır).
59. Schmaljohn CS, Chu YK, Schmaljohn AL, Dalrymple JM. Antigenic subunits of Hantaan virus expressed by baculovirus and vaccinia virus recombinants. *Journal of virology*. 1990; 64:3162. doi:10.1128/JVI.64.7.3162-3170.1990
60. Xu X, Ruo SL, McCormick JB, Fisher-Hoch SP. Immunity to Hantavirus challenge in *Meriones unguiculatus* induced by vaccinia-vectored viral proteins. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1992; 47:397. doi:10.4269/ajtmh.1992.47.397
61. Bharadwaj M, Nofchissey R, Goade D, et al. Humoral immune responses in the hantavirus cardiopulmonary syndrome. *The Journal of infectious diseases*. 2000; 182:43. doi:10.1086/315657
62. Vial PA, Valdivieso F, Calvo M, et al. A non-randomized multicentre trial of human immune plasma for treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome caused by Andes virus. *Antiviral therapy*. 2015; 20:377. doi:10.3851/IMP2875
63. Hooper JW, Larsen T, Custer DM, Schmaljohn CS. A lethal disease model for hantavirus pulmonary syndrome. *Virology*. 2001; 289:6. doi:10.1006/viro.2001.1133