

HANTAVİRUS ENFEKSİYONLARI

HANTAVIRUS INFECTIONS

Drdal US*

zet: Hantaviruslar, Bunyaviridae ailesi içinde sınıflandırılan, tek iplikli fragmentli RNA içeren, zarflı, kübik simetrik virustur. Doęada yaygın olarak bulunan hantaviruslar dünyanın birçok ülkesinde Őiddeti hafiften ağıra kadar deęiŐebilen renal tutulumlu hemorajik ateş (Hemorrhagic fever with renal syndrome-HFRS) tablosu oluŐturmaktadır. Doğal konakları olan kemiricilerde, özellikle farelerde kronik olarak bulunan hantaviruslar bu hayvanların ıkartılarından aerosol yoluyla insana bulaŐırlar. Son yıllarda Amerika BirleŐik Devletleri (A.B.D)'inde fatal seyreden pulmoner sendrom epidemilerinden sorumlu oldukları saptanınca hantaviruslar yeniden dikkatleri üzerinde toplamıŐlardır.

Bu derleme yazıda, hantavirusların genel özellikleri, oluşturdukları enfeksiyon tipleri, epidemiyolojileri, enfeksiyonların tanı ve tedavi yöntemleri ile ilgili bilgiler yeni yayımlar ışığında tartıŐılmaktadır.

Anahtar kelimeler: *Hantaviruslar, Kore Hemorajik ateşi, Epidemik nefropati.*

Summary: Hantaviruses are enveloped, icosahedral viruses that contain single stranded fragmented RNA and classified in Bunyaviridae family. Hantaviruses are widely distributed in nature and cause infections range from mild to severe hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) all over the world. Their natural reservoirs are chronically infected rodents, especially rats, excrete the virus by their urine, saliva and feces, and transmission to human is by the way of aerosols. Although the hantavirus infections are well known since many years ago, in recent years, they gained importance again because of the fatal outbreaks of pulmonary syndrome caused by a newly identified hantavirus strain in southwest parts of the United States.

In this review, the general properties of hantaviruses, the infections caused by different hantavirus strains and epidemiology of infections, the diagnostic and therapeutic strategies in hantavirus infections were discussed under the light of recent literature.

Key words: *Hantaviruses, Hemorrhagic fever with renal syndrome, Epidemic nephropathia.*

G İ R İ Ő

1993 Yılı Mayıs ayında A.B.D.'nin güneybatı bölgesinde grip benzeri semptomlarla baŐlayan ve hızla ilerleyerek akut solunum yetmezliği sonucu lme yol açan bir epidemi ortaya çıkmıŐtır (1). Önceleri veba pnömonisinden ŐphelenilmiŐ ancak CDC (Centers for Disease Control) tarafından yapılan araŐtırmalarda bilinen bakteriyel, viral, paraziter,

* Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

fungus yada toksik ajanlar saptanamamıştır. Bu araştırmalar sırasında Nichol tarafından, hastalıktan ölenlerin doku örneklerinde polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile hantavirus genomunun gösterilmesiyle etken izole edilmeksizin tanımlanmıştır (2). Hantavirus Pulmoner Sendrom (HPS) olarak isimlendirilen bu enfeksiyon, aslında Doğulu bilim adamları tarafından eski yıllardan beri iyi bilinen renal tutulumlu hemorajik ateş (HFRS) etkeni olan hantaviruslar tarafından oluşturulmaktadır. Bu nedenle son yıllarda hantaviruslar ve oluşturdukları enfeksiyonlarla ilgili çalışmalar yeniden hız kazanmıştır.

HANTAVİRUSLARIN GENEL YAPI ve ÖZELLİKLERİ

Hantaviruslar 90-100 nm büyüklüğünde, sferik yapılı, zarflı, tek iplikli negatif polariteli ve 3 fragmentli RNA içeren virustlardır. Zarf üzerinde yer alan glikoprotein yapısındaki antijenler konakta nötralizan antikor cevabı oluştururlar. Viral genom tarafından kodlanan 50.000 mol. ağırlığındaki protein nükleoprotein yapısını, 55.000 ve 68.000 mol. ağırlığındaki glikoprotein zarf yapısını ve 200.000 Dalton ağırlığındaki polipeptid ise RNA polimeraz yapısını oluşturur. Hücre stoplazmasında replike olan hantaviruslar endoplazmik retikulum veya golgi aygıtından zarf alarak tomurcuklanırlar (3). Birçok lipid çözücüye ve pH 5.5'in altındaki asiditeye duyarlı olan bu virüslerin bazı serotipleri deney hayvanlarına ve Vero hücre kültürlerine adapte edilmişlerdir. Hantaviruslar diğer bunyaviruslar gibi kaz eritrositlerini aglutine etme yeteneğine sahiptirler.

Bugün için yeni tanımlanan HPS serotipi dahil bilinen 8 hantavirus serotipi mevcuttur. Bu tipler arasında yaklaşık % 70 oranında genetik benzerlik olduğu ve birbirleriyle yüksek oranda çapraz reaksiyon verdikleri saptanmıştır (2). Bu serotiplerin herbirinin coğrafi dağılımı, doğal konakları ve virulansları farklı olup, dünyanın çeşitli bölgelerinde değişen şiddetlerde enfeksiyon oluşturmaktadırlar (Tablo 1) (4).

Tablo 1
Hantavirus Tipleri, Coğrafi Dağılımı, Primer Konakları ve Oluşturdukları Hastalıklar

Virus	C.Dağılım	P.Konak	Hastalık	Mortalite
Hantaan	Kore, Çin Rusya, Balkanlar	Apodemus agrarius	KHF, EHF	% 2-15
Seoul	Tüm dünya	Rattus spp.	Asyada hafif EHF A.B.D'de kr.renal hastalık	% 0
Dobrova / Belgrad	Balkanlar	Apodemus flavicollis	Ciddi HFRS	
Prospect Hill	A.B.D.	Microtus pennsylvanicus	Tanımlanmamış	
Thailand	Tayland	Bandicota indica	Tanımlanmamış	
Thottapalayam	Hindistan	Suncus murinus	Tanımlanmamış	
Puumala	İskandinavya, Rusya, Avrupa	Clethrionomys glareolus	Nephropathia Epidemica	% 0-1
HPS*	Batı A.B.D.	Peromyscus maniculatus	Pulmoner Sendrom	% 64

* Virus izole edilmeksizin tanımlandığından şimdilik oluşturduğu sendromun adı ile anılıyor.

EHF : Epidemic Hemorrhagic fever.

HFRS : Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome.

KHF : Korean Hemorrhagic Fever.

HPS : Hanta virus Pulmoner Syndrome.

Hantavirusların uzun yıllardan beri Bunyaviridae ailesi içinde sınıflandırılmalarına karşın antijenik, biyokimyasal ve morfolojik yapı farklılıkları ve bulaşmalarının atropodlarla olmaması gibi nedenlerden dolayı ayrı bir sınıfa dahil edilmeleri gerektiği düşünülmektedir (3, 5).

HANTAVİRUS ENFEKSİYONLARININ EPİDEMİYOLOJİSİ

Dünyanın çeşitli bölgelerinde hantavirus tiplerinin doğal konağı olan ev ve tarla fareleri, sıçanlar ve diğer kemiriciler, virusu kronik olarak tükürük, idrar ve dışkıları ile salgılamakta ve insana bulaşma bu materyallerden aerosol yoluyla olmaktadır. Geçişin solunum yoluyla olmasının yanısıra kontamine besinlerle de olabileceği ancak insandan insana bulaşım söz konusu olmadığı bildirilmektedir (3).

Hantavirus enfeksiyonları mevsimsel, mesleki, cins ve yaşa bağlı olarak dağılım göstermektedir. Enfeksiyon, yağışlarının bol olduğu ilkbahar ve sonbahar aylarında, erişkin erkeklerde (erkek/kadın oranı: 3/1) ve özellikle açık arazide çalışan veya yatanlar, uzun yol sürücüler, orman işçileri ve çiftçilerde daha sık ortaya çıkmaktadır (3).

1950'li yıllarda Kore savaşı sırasında Birleşmiş Milletler kuvvetleri arasında ortaya çıkan, kapiller permeabilitenin artışı, hemoraji, renal yetmezlik ve akut şok tablosu ile seyreden ve % 10 oranında mortalitenin saptandığı Kore Hemorajik Ateşi etkeni olan Hantaan virüsü, hantavirusların prototipi olup ilk kez 1978 yılında Lee tarafından Kore'de aynı adlı ırmağın çevresinde yaşayan farelerin dokularında gösterilmiştir (6). Aynı şekilde 1993 yılındaki HPS epidemisinin yaşandığı ve aynı yıl yağışların normalden fazla olduğu belirtilen A.B.D.'nin Nevada, Oregon, Montana ve Texas bölgelerinden toplanan Perimyscus (fındık faresi) türlerinin % 60'ında virusa karşı antikor varlığı ve % 30'unda virüs genomu saptanmıştır (1, 2). Savaş yılları olan 1989-1990 arasında Yugoslavya'da başgösteren ciddi HFRS epidemisinin sorumlu Dobrova/Belgrad serotipi de tarla farelerinde bulunmaktadır (7, 8). Ayrıca yine A.B.D.'nde daha az virulan Prospect Hill suşunun kemiricilerde yaygın olarak bulunduğu gösterilmiş ancak insanda oluşturduğu belirgin bir klinik tablo tanımlanmamıştır (9). Ayrıca Belçika, İngiltere, Kore, Japonya ve A.B.D.'nden fare ve kemiricilerle çalışan laboratuvar personeline de virüsün bulaşabildiği rapor edilmektedir (10-11).

Konu ile ilgili yayınlar incelendiğinde, HFRS epidemilerinin 1980'li yılların başından buyana Belçika, Hollanda, Fransa, Almanya, İskandinavya gibi birçok Avrupa ülkesinde, Slovenya, Bosna-Hersek, Yunanistan ve Afganistan gibi Balkan ülkelerinde, çok daha eski yıllardan beri de Rusya, Japonya, Kore, Çin gibi Doğu ülkelerinde yaygın olduğu görülmektedir (12-20). Son olarak da 1994 yılında Hindistan'dan fatal bir HPS vakası bildirilmiştir (21). Ülkemiz de coğrafi konumu ve ekolojik özellikleri nedeniyle epidemik kuşakta yer almaktadır. Ancak konu ile ilgili çalışmalar kısıtlı olup henüz aydınlatılmış değildir (22).

Bütün bu verilere dayanılarak yapılan epidemiyolojik ve ekolojik çalışmalar, bu enfeksiyonların, kemirici popülasyonunda olağandışı artışa ve dolayısıyla insan-fare temasının artmasına neden olan olaylar (örneğin: iklim değişiklikleri sonucu yağışların

artması, ekolojik dengenin bozulması, savaş, açlık vb.) sonucu belirli zamanlarda büyük epidemiler şeklinde ortaya çıktığını ifade etmektedir (23).

Yapılan seroepidemiolojik çalışmalarda ise; Sovyetler Birliği'nde genel popülasyonda coğrafi bölgelere göre % 7-% 14 arasında değişen oranlarda, Yunanistan'da HFRS şüpheli hastaların % 3'ünde, Norveç'de şüpheli hastaların % 8'inde, Kanada ve Belçika'da kan donörlerinin % 1-% 2'sinde, A.B.D.'nde genel popülasyonun % 0.25'inde ve hemodiyaliz hastalarının % 3'ünde seropozitiflik bildirilmektedir (3, 4).

HANTAVİRUS ENFEKSİYONLARINDA PATOGENEZ VE İMMÜNİTE

Kemiricilerde kısa bir viremi devresinden sonra akciğer ve böbrek dokularına yerleşen hantaviruslar bu hayvanların tükürük, idrar ve dışkıları ile salınırlar. Dış ortamda kuruyan bu materyallerde virus, birkaç saat-birkaç gün canlı kalabilmektedir. Bu salgıların hava yolu veya direkt temas sonucu alınmasıyla insana üst solunum yollarından bulaşan hantavirusların ilk replikasyonları üst solunum yolu epitelyumunda olmaktadır. Daha sonra viremi yoluyla vücuda yayılan virus özellikle akciğer ve böbrek olmak üzere kalp, beyin, karaciğer ve pankreas gibi dokuların kapiller endotel hücrelerine yerleşmektedir. Böylece meydana gelen harabiyet sonucu vasküler geçirgenlik artmakta ve birçok organda hemorajik bulgular ortaya çıkmaktadır (26). Ayrıca viral antijenlerin akciğer, beyin, kalp ve böbrek parenkimal hücrelerinde gösterildiği bildirilmektedir (27). Ancak, doğal konaklarının aksine insanda virusun idrarla salgılandığı gösterilememiştir ve hastalarla teması olan sağlık personeline enfeksiyonun bulaşmaması da virus salınımının hastalığın her safhasında minimal düzeylerde olduğunu ifade etmektedir (3).

Hantaan virusu ile yenidoğan farelerde oluşturulan deneysel enfeksiyon 14-18 gün içinde ölümlerle sonlanır. Histolojik incelemede; beyin, kalp, karaciğerde mononükleer inflamatuvar lezyonlar, akciğerde ödem ve interstisyel pnömoni, birçok organda fokal hemorajiler ve böbrek medullasında hemoraji saptanmakta olup bu patoloji insanda fatal enfeksiyon sırasında da ortaya çıkmaktadır. Organların kapiller endotel hücrelerinde viral antijenlerin gösterilmesi, HFRS'un seyrinde kandan fazla miktarda plazma proteinlerinin kaybı sonucu ortaya çıkan hipovolemik şok tablosunu açıklamaktadır (3).

Hantavirus enfeksiyonlarının patogenezinde, virusun hücreler üzerindeki direkt etkisinin yanısıra immunolojik mekanizmaların da rol aldığı düşünülmektedir. İnkübasyon periyodunun uzun olması, hastalık sırasında renal tübül patolojinin gelişmesi, akut enfeksiyon sırasında dahi virusun izole edilememiş olması ve hastaların hastaneye başvurduğu anda bile viral antijenlere karşı IgG ve IgM antikorlarının varlığı bu olasılığı desteklemektedir (3). Hastalık sırasında dolaşımında immun kompleks ve antiglobulinlerin saptandığı ve klasik kompleman aktivasyonunun kronik olarak devam ettiği bildirilmektedir (24, 25). Bu bulgular, virusun persistan bir enfeksiyon oluşturduğunu düşündürmekle birlikte henüz hantavirus enfeksiyonlarının immunolojik mekanizmaları konusunda araştırmalar devam etmektedir.

HANTAVİRUS ENFEKSİYONLARINDA KLİNİK BULGULAR

Renal Tutulumlu Hemorajik Ateş (*Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome = HFRS*) : Hantavirusların Hantaan, Seoul ve Belgrad serotipleri tarafından oluşturulan HFRS, Kore hemorajik ateşi, epidemik hemorajik ateş, Mançurya hemorajik ateşi ve Songo ateşi gibi isimlerle de anılmaktadır (Tablo 1). İnkübasyon periyodu ortalama 20 gün olup yüksek ateş, halsizlik, iştahsızlık, baş ve sırt ağrısı, konjunktivada kızarıklık, yüz ve boyunda eritem ve vücutta yaygın peteşiler ile başlar. Bu safha "febril faz" olarak adlandırılır. Hastalığın 5-7. günlerinde ateşin düşmesiyle "hipotansif faz" ortaya çıkar. Bu dönemde hipotansiyon, proteinüri, mikroskopik hematüri, idrar volumünde azalma, hematokrit artışı, lökositoz ve trombositopeni görülür. Hastalığın ciddi formunda hipovolemik şok ölümlerle sonlanır. Bu safhadan sonra hastalarda 4-7 gün süren "oligürik faz" sırasında tansiyon normale döner ancak kan üre nitrojeni hızla yükselir. Sıvı ve elektrolit kaybı sonucu renal fonksiyonların düzeltilmesi için diyaliz gerekebilir. Ağır peteşi ve gastrointestinal kanamalar, hematemezis, melena, merkezi sinir sistemi bozuklukları ve pulmoner komplikasyonlar ortaya çıkar. Daha sonraki "diüretik faz" da ise hastanın klinik durumu düzelmeye başlar ve bunu uzun süren bir konvelesan devre takip eder. Mortalite oranı % 5-% 15 arasındadır (26).

Epidemik Nefropati (*Nephropathia Epidemica = NE*) : NE, HFRS'un özellikle İskandinav ülkelerinde görülen daha hafif bir formu olup Puumala virus tarafından oluşturulmaktadır (Tablo 1). 14-28 günlük bir inkübasyon periyodundan sonra yüksek ateş, halsizlik, baş, sırt ve karın ağrısı ile başlar. Bazı hastalarda akciğerde hafif infiltrasyon ve plöral efüzyon saptanabilir. Hastalığın 3-4. günlerinde hemorajik bulgular ortaya çıkar. Trombositopeni, hafif lökositoz, oligüri ve azoteminin yanısıra proteinüri ve hematüri görülür. Ancak hemoraji ve renal bozukluğa bağlı şok daha nadirdir. Yaklaşık 3 gün içinde döküntüler kaybolur, poliüri başlar ve konvelesan dönem daha kısadır. Mortalite oranı % 1'den az olarak bildirilmiştir (26).

Hantavirus Pulmoner Sendromu (*Hantavirus Pulmonary Syndrome = HPS*) : Yeni tanımlanan ve oluşturduğu hastalığın adı ile anılan HPS serotipi, grip benzeri nonspesifik bir prodromal safhadan sonra hızlı ve dramatik şekilde ilerleyerek solunum distress sendromu sonucu ölüme neden olmaktadır (27). Kısa bir inkübasyon döneminden sonra yüksek ateş, taşikardi, öksürük ve dispne, halsizlik, baş, sırt ve göğüs ağrısı, hipotansiyon, miyalji, artralji ve gastrointestinal semptomlar ile başlar. Hastaların bazılarında rinit, ciltte soğuma, konjunktivada kızarıklık, terleme, baş dönmesi ve disüri görülebilir. Akciğer radyografisi başlangıçta normal olabilir de birkaç saat veya gün içinde bilateral pulmoner infiltrasyon gelişir. En önemli laboratuvar bulguları arasında lökositoz, trombositopeni, protrombin zamanında uzama, hematokritte artış, serum laktat dehidrogenaz konsantrasyonunda artış ve proteinüri sayılabilir. Histopatolojik incelemede akciğer septalarında mononükleer hücre infiltrasyonu, fokal hiyalin membran oluşumu, septal ve alveolar ödem saptanmaktadır. HPS'un, hantavirus enfeksiyonları içinde en yüksek mortaliteye sahip (ortalama: % 64) bir klinik tablo olduğu bildirilmektedir (23).

HANTAVİRUS ENFEKSİYONLARINDA TANI

Enfeksiyonların klinik tanısında, epidemiyolojik ve ekolojik veriler, hastanın hikayesi ve mesleği önem taşımaktadır. Laboratuvar tanısı için virus izolasyonu zor, zaman alıcı ve pratik olmayan bir yöntemdir. HFRS serotiplerinden bazılarının hücre kültüründe üretilmesine karşın HPS virusu üretilmemiştir. Ancak bu virusa antijenik benzerlik gösteren Prospect Hill virus antijenleri kullanılarak serolojik testler geliştirilmektedir (4).

Seroepidemiolojik çalışmalarda ve klasik serolojik tanıda akut ve konvelesan faz serum örnekleri arasında 4 katından fazla antikor artışının gösterilmesinde hemagglütinasyon önlenim testi kullanılmaktadır. Bugün için enfeksiyonların tanısında en sık kullanılan yöntem immunfloresan, RIA veya ELISA ile hasta serumunda IgG ve IgM'nin saptanmasıdır (26, 28). Ayrıca son yıllarda hastaların doku örneğinde (akciğer, böbrek, karaciğer, kalp gibi organların endotel hücrelerinde) hantavirus RNA'sı PCR yöntemi ile gösterilebilmektedir (2, 29). Monoklonal ve poliklonal antikorlar kullanılarak virus antijenlerinin saptanması ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Hantavirus enfeksiyonlarının özellikle endemik bölgelerde leptospirozis, veba ve tifüs gibi enfeksiyonlardan ayırıcı tanısının yapılması gerekmektedir.

HANTAVİRUS ENFEKSİYONLARINDA TEDAVİ

Hantavirus enfeksiyonlarında 3 tip tedavi yaklaşımı sözkonusudur.

1. Destekleyici Tedavi : HFRS'nda sıvı ve elektrolit dengesinin sağlanması, dolaşımın düzenlenmesi, üre ve potasyum dengesinin kontrolü ve sekonder bakteriyel enfeksiyonların önlenmesine yöneliktir. Ciddi enfeksiyonlarda hemodiyaliz uygulanmaktadır. HPS'nda ise solunum desteklenmesi için intübasyon, mekanik ventilasyon ve sıvı dengesinin takibi gereklidir (4, 26).

2. Antiviral Tedavi : Geniş spektrumlu bir antiviral olan Ribavirin, Çin'de HFRS epidemisi sırasında hastalara uygulanmış ve enfeksiyonun şiddetini azalttığı, hemorajiyi hafiflettiği ve ilerlemeyi durdurduğu bildirilmiştir (30). Ancak enfeksiyonun erken dönemlerinde kullanılması gerekmektedir.

3. Monoklonal Antikorlarla Tedavi : Son yıllarda yapılan çalışmalarda, Puumala virusu nötralize eden monoklonal antikorlar özel manyetik bilyalar kullanılarak özgül B hücre izolasyonu sonunda elde edilebilmiştir (31). Ancak bu çalışmalar henüz deneme safhasındadır.

HANTAVİRUS ENFEKSİYONLARINDAN KORUNMA

Hastalıktan iyileşen kişilerde oluşan nötralizan antikorlar ömür boyu bağışıklık sağlamaktadır. Virusla karşı aşı üretiminin mümkün olduğu ve nükleokapsid ve zarf antijenleri ile hazırlanan aşının süt emen farelerde koruyucu olduğu bildirilmiştir (32). Bu konudaki çalışmalar devam etmektedir.

Enfeksiyondan korunmada fare-insan temasının önlenmesi ve fare popülasyonunun kontrolü önem taşımaktadır. Ancak virusun doğal konağı olan kemiricilerin dünya üzerindeki dağılımı düşünüldüğünde bu konudaki önlemlerin umut vaatmeyeceği tartışılmazdır. Halen devam etmekte olan vaka-kontrol çalışmaları bulaşmada rol oynayan insan ve rezervuar davranışlarını ve özel risk faktörlerini araştırmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Marshall E: Hantavirus outbreak yields to PCR. *Science* 1993, 262: 832-836.
2. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, et al: Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science* 1993, 262: 914-917.
3. Johnson KM: Hantaviruses. pp. 341-350. In: *Viral Infections of Humans. Epidemiology and Control*. Evans AS (ed) 3rd ed 1991. Plenum Medical Book Company, New York.
4. Childs JE, Rollin PE: Emergence of hantavirus disease in the USA and Europe. *Current Opinion in Infectious Diseases* 1994, 7: 220-224.
5. Schmaljohn CS, Dalrymple JM: Analysis of Hantaan virus RNA: Evidence for a new genus of bunyaviridae. *Virology* 1983, 131: 482-491.
6. Lee HW, Lee PW, Johnson KM: Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1978, 137: 298-308.
7. Gligic A, Stojanovic R, Obradovic M, et al: Hemorrhagic fever with renal syndrome in Yugoslavia: Epidemiologic and epizootologic features of a nationwide outbreak in 1989. *Eur J Epidemiol* 1992, 8: 816-825.
8. Taller AM, Xiato SY, Godec MS, et al: Belgrade virus, a cause of hemorrhagic fever with renal syndrome in the Balkans is closely related to Dobrova virus of field mice. *J Infect Dis* 1993, 168: 750-753.
9. Lee PW, Amyx HL, Yanagihara R, et al: Partial characterization of Prospect Hill virus isolated from meadow voles in the United States. *J Infect Dis* 1985, 152: 826-829.
10. Umenai T, Lee PW, Toyoda T, et al: Korean hemorrhagic fever in staff in an animal laboratory. *Lancet*, 1979, 1: 1314-1316.
11. Lloyd G, Jones N: Infection of laboratory workers with hantavirus acquired from immunocytomas propagated in laboratory rats. *J Infect* 1986, 12: 117-125.
12. Kasahara S, Kitano M: Studies on pathogen of epidemic hemorrhagic fever. *Japan J Pathol* 1943, 33: 476-483.
13. Smadel JE: Epidemic hemorrhagic fever. *Am J Public Health* 1953, 43: 1327-1330.
14. Lee PW, Svedmyr A, Gajdusek DC, et al: Antigenic difference between European and East Asian viruses causing hemorrhagic fever with renal syndrome. *Lancet* 1981, 2: 256-257.
15. Tkachenko EA, Dzagurova TK, Leshchinskaya EV, et al: Serological diagnosis of hemorrhagic fever with renal syndrome in European region of USSR. *Lancet* 1982, 2: 1407.
16. Van Ypersele de Strihou C, Vandenbroucke JM, Levy M, et al: Diagnosis of epidemic and sporadic interstitial nephritis due to Hantaan-like virus in Belgium. *Lancet* 1983, 2: 1493.
17. Lee HW, Seong IW, Baek LJ, et al: Positive serological evidence that Hantaan virus, the etiologic agent of hemorrhagic fever with renal syndrome, is epidemic in Canada. *Can J Microbiol* 1984, 30: 1137-1140.
18. Traavik T, Sommer AI, Mehl R, et al: Nephropathia epidemica in Norway: Antigens and antibodies in rodent reservoirs and selected human populations. *J Hyg* 1984, 93: 139-146.
19. Antoniadis A, Le Duc JW, Daniel-Alexiou S: Clinical and epidemiological aspects of hemorrhagic fever with renal syndrome in Greece. *Eur J Epidemiol* 1987, 3: 295-301.
20. Pether JVS, Lloyd G: The clinical spectrum of human hantavirus infection in Somerset, UK. *Epidemiol Infect* 1993, 111: 171-175.

21. Slama TG, Zon R: Fatal hantavirus pulmonary syndrome in Indiana. *N Engl J Med*, 1994, 330: 1010.
22. Doğancı L: Hantavirus infeksiyonları. XXVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi. 11-15 Nisan 1994, Antalya. Kongre Kitabı, s. 325-332.
23. Pether JVS: Hantavirus infection: pathogenesis and immunity. *Current Opinion in Infectious Diseases* 1994, 7: 329-332.
24. Yan D, Gu X, Wang D, Yang S: Studies on immunopathogenesis in epidemic hemorrhagic fever. Sequential observations on activation of the first complement component in sera from patients with epidemic hemorrhagic fever. *J Immunol* 1981, 127: 1064-1067.
25. Lundkvist A, Björsten S, Niklasson B: Immunoglobulin G subclass responses against the structural components of Puumala virus. *J Clin Microbiol* 1993, 31: 368-372.
26. McCormick JB, Fisher-Hoch SP: Hemorrhagic fever with renal syndrome. pp. 1847-1848, In: *Infectious Diseases*. Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). 1992, WB Saunders Company, Philadelphia.
27. Duchin JS, Koster FT, Peters CJ, et al: Hantavirus pulmonary syndrome: A clinical description of 17 patients with a newly recognized disease. *N Engl J Med* 1994, 330: 949-955.
28. Tsai TF, Tang YW, Hu SL, et al: Hemagglutination inhibition antibody in hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 1984, 150: 895.
29. Center for Disease Control and Prevention. Update: Hantavirus pulmonary syndrome-United States, 1993. *MMWR* 1993, 42: 816.
30. Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, et al: Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 1991, 164: 1119-1127.
31. Lundkvist A, Hörling J, Rosen A, Niklasson B: Neutralizing human monoclonal antibodies against Puumala virus, causative agent of Nephropathia Epidemica: A novel method using antigen-coated magnetic beads for specific B cell isolation. *J Gen Virol* 1993, 74: 1303-1310.
32. Yoshimatsu K, Yoo YC, Yoshida R, et al: Protective immunity of Hantaan virus nucleocapsid and envelope protein studied using Baculovirus-expressed proteins. *Arch Virol* 1993, 130: 365-376.