

DOĞU KARADENİZ, GİRESUN İLİNDE TESPİT EDİLEN İKİ HANTAVİRUS ENFEKSİYONU OLGUSU

HANTAVIRUS INFECTION: TWO CASE REPORTS FROM A PROVINCE IN THE EASTERN BLACKSEA REGION, TURKEY

Selçuk KAYA¹, Gürdal YILMAZ¹, Şükrü ERENŞOY¹, Dilek YAĞÇI ÇAĞLAYIK², Yavuz UYAR², İftihar KÖKSAL¹

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Trabzon. (eselkaya@yahoo.com)

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

ÖZET

Hantaviruslar, *Bunyaviridae* ailesinin bir üyesi olmakla birlikte, bu cinsi ailenin diğer üyelerinden ayrılan özellik insana geçişlerinin kemiriciler aracılığıyla olmasıdır. Dünya üzerinde yıllık 200.000'den fazla sayıda olgu bildirilmektedir. Hantaviruslar, renal sendromla seyreden hemorajik ateş (HARS) ve hantavirus pulmoner sendrom (HPS) olarak bilinen iki farklı tip enfeksiyon tablosuna yol açabilmektedir. Avrupa ve Asya'da en yaygın görülen form HARS olup, en sık rastlanan tipler Dobrava, Puumala, Hantaan ve Seoul viruslarıdır. Ülkemizde ise bugüne kadar sadece Batı Karadeniz Bölgesi'nden (Zonguldak ve Bartın) bildirilen 25 şüpheli hantavirus olgusu mevcut olup, bunların 12'si serolojik olarak (Puumala tipi) doğrulanmıştır. İndirekt immünofloresans assay (IFA) testleri gibi serolojik yöntemler, virusun hem tanısında hem de tiplendirilmesinde kullanılmakla birlikte, alt tipler arasında çapraz reaksiyonların görülebilmesi, bu testler ile alınan sonuçların doğrulanmasını gerekli kılmaktadır. Bu raporda, Doğu Karadeniz Bölgesi Giresun ilinde yaşayan ve hantavirus enfeksiyonu serolojik olarak tanımlanan iki olgu sunulmaktadır. Sırasıyla 55 ve 50 yaşlarında erkek olan her iki hasta da, ateş, terleme ve kan-mukus içermeyen ishal şikayetleri ile devlet hastanesine başvuran ve orada saptanan trombositopeni ve böbrek yetmezliği tablosu nedeniyle kurumumuza sevk edilen hastalardır. Olgularda ateş, trombositopeni ve böbrek fonksiyonlarında bozukluk olması, laboratuvar bulgularının bakteriyel enfeksiyonu desteklememesi, yapılan kültürlerinde mikroorganizma üremesi olmaması, hastaların yaz aylarında başvurması, ilk olguda bağ-bahçe işleriyle uğraşma, diğerinde ise yaylada bulunma hikayesinin olması ve bölgemizde endemik olması nedeniyle ön tanımlar arasında leptospiroz, Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) ve hantavirus enfeksiyonu düşünülmüştür. İleri serolojik/moleküler incelemeler için serum örnekleri Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi (RSHM) Viroloji Referans ve Araştırma Laboratuvarına gönderilen olguların her ikisinde de IFA yöntemi (Hantavirus Mosaic-1; Euroimmun, Almanya) ile hantavirus IgM ve IgG antikorları $\geq 1:100$ titrede pozitif bulunmuş ve bu sonuç immunoblot (IB) testiyle de (Hantavirus Profile 1 EUROLINE IgG ve IgM; Euroimmun, Almanya) konfirme edilmiştir. Olgularımızın ikisinde de Dobrava alt tipine karşı seropozitiflik saptanmıştır. Hastaların serum örneklerinde hantavirus RNA varlığı gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (Hantavirus Renal Syndrome General-type I&II Real Time RT-PCR;

Shanghai ZJ Bio-Tech, Çin) ile araştırılmış ve negatif sonuç alınmıştır. İlk olgu şifa ile taburcu edilirken, ikinci olgu kaybedilmiştir. Sonuç olarak, Doğu Karadeniz Bölgesi'nde doğrulanmış ilk hantavirus enfeksiyonlu bu olguların sunumu ile ülkemizde özellikle ateş, trombositopeni ve böbrek fonksiyonlarında bozulmayla gelen hastalarda hantavirus enfeksiyonlarının gözden kaçırılmamasının gerekli olduğunun vurgulanması amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Ateş, trombositopeni, böbrek yetmezliği, hantavirus enfeksiyonu.

ABSTRACT

Hantaviruses which are the members of *Bunyaviridae*, differ from other members of this family since they are transmitted to humans by rodents. More than 200.000 cases of hantavirus infections are reported annually worldwide. Hantaviruses can lead to two different types of infection in humans, namely, hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) and hantavirus pulmonary syndrome (HPS). HFRS is the most common type of hantavirus infection in Europe and Asia and the most common virus types are Dobrava, Puumala, Hantaan and Seoul. A total of 25 hantavirus suspected cases have been reported from the Western Black Sea region of Turkey and 12 of these were confirmed serologically as "Puumala" subtype. Serological tests such as indirect immunofluorescence assay (IFA), are used for diagnosis and typing of the hantaviruses, however, since cross-reactions are common between the subtypes, the results of these tests should be confirmed by other methods. In this report two cases with hantavirus infection defined serologically were presented. Two male patients, 55 and 50 years old, respectively, living in Giresun province of Eastern Black Sea region, Turkey, were admitted to the State Hospital with the complaints of fever, sweating and diarrhoea without blood or mucus. Since thrombocytopenia and renal failure were detected in these two cases, they were transferred to the University Hospital. Presence of fever, thrombocytopenia and renal failure, with no laboratory findings of a bacterial infection and no growth of microorganisms in the clinical specimens, admittance of the patients during summer and history of being present in the fields, necessitated to rule out leptospirosis, Crimean Kongo hemorrhagic fever and hantavirus infection which were all endemic in our area. Further investigation of the serum samples at the National Reference Virology Laboratory by IFA (Hantavirus Mosaic-1, Euroimmun, Germany) revealed hantavirus IgM and IgG antibodies $\geq 1:100$ titer and the results were confirmed by immunoblot test (Hantavirus Profile 1 EUROLINE IgG and IgM, Euroimmun, Germany). Hantavirus Dobrava subtype was determined in both of the cases. Reverse transcriptase real-time PCR (Hantavirus Renal Syndrome General-type I&II Real Time RT-PCR; Shanghai ZJ Bio-Tech, China) revealed negative result. The first case was discharged with complete cure, however, the second case died. These cases which were the first cases from the Eastern Black Sea Region emphasized that hantavirus infections should be taken into consideration in patients presenting with fever, thrombocytopenia and renal function disturbance.

Key words: Fever, thrombocytopenia, renal failure, hantavirus infection.

GİRİŞ

Zarflı, sferik yapılı, üç parçalı negatif polariteli RNA genomu içeren hantaviruslar, *Bunyaviridae* ailesi, *Hantavirus* cinsi içinde sınıflandırılmaktadır¹. Ailenin diğer üyelerinden farklı olarak, insana artropodlar aracılığıyla değil, persistan olarak enfekte kemiriciler ve onların çıkartıları ile temas yoluyla bulaşmaktadır¹. Hantavirus enfeksiyonlarının patogenezi halen tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte, T hücre yanıtı ve sitokinlerin rolü üzerinde durulmaktadır².

İlk tanımlanan hantavirus olan Hantaan virusun 1976 yılında izole edilmesinden sonra, bugüne kadar insan için patojen olan en az 22 hantavirus tipi tespit edilmiştir^{1,3}. Hantaviruslar insanda renal sendromla seyreden hemorajik ateş (HARS) ve hantavirus pulmoner sendromu (HPS) olarak bilinen iki farklı tipte enfeksiyon tablosuna neden olmaktadır². HARS'ın, önceden Kore hemorajik ateşi, epidemik hemorajik ateş, epidemik nefropati olarak bilinen, tüm Asya ve Avrupa'da ve komşu ülkelerde görülen ve birbiriyle klinik olarak benzer hastalıkları ifade ettiği anlaşılmıştır⁴. Rusya Federasyonu'ndaki ilk modern tanımlanmasından yaklaşık 30 yıl sonra, 1951-1954 yılları arasında Amerikan askerlerinin Kuzey Kore'ye konuşlandığı dönemde 3200 civarında HARS olgusu bütün dünyanın dikkatlerini bu konuya çekmiştir⁵. Hantaviruslar, dünyada ikinci kez 1993 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde HPS salgını şeklinde tekrar ilgi odağı olmuştur⁶. Ülkemizde bugüne kadar Batı Karadeniz Bölgesi'nden bildirilen hantavirus olguları mevcut olup, bu enfeksiyonların serolojik olarak hantavirusun Puumala alt tipine bağlı olduğu bildirilmiştir⁷.

Bu raporda, aktif kanaması olmayan, ancak trombositopeni ve böbrek fonksiyonlarında bozulma ile seyreden hantavirus enfeksiyonu olan iki olgu sunulmaktadır. Olgularımız, Doğu Karadeniz Bölgesi'nde saptanan ilk olgular olması nedeniyle ve ülkemizde ateş, trombositopeni ve böbrek yetmezliği tablosuyla gelen hastalarda hantavirusların etken olarak düşünülmesi gerektiğine dikkat çekilmesi amacıyla sunulmuştur.

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1

Öncesinde herhangi bir sağlık sorunu olmayan, Giresun şehir merkezinde terzilik işiyle uğraşan 55 yaşındaki erkek hastanın öyküsünden, bir haftadır özellikle akşam saatlerinde olan ateş ve terleme şikayetleri alınmıştır. Devlet hastanesine başvuran hastaya, ayaktan sefuroksim aksetil (2 x 1 tablet PO) ve hipertansiyonu nedeniyle antihipertansif tedaviler önerilmiş ve bu tedavilerle hastanın şikayetlerinin tam düzelmemesi ve trombositopeni gelişmesi nedeniyle ileri tetkik-tedavi amacıyla hastanemize yönlendirilmiştir.

Hastanın kliniğimize ilk başvurusunda vücut ısısı 37.8°C, kan basıncı (KB) 160/90 mmHg, nabız 104/dakika ve solunum sayısı: 20/dakika olarak tespit edilmiştir. Sistem sorgulamasında, baş ağrısı, terleme, idrar yaparken yanma ve günde birkaç kez kan-mukus içermeyen ishal varlığı belirlenmiş; hastanın fizik muayenesinde halsiz görünümü dışında belirgin bir patolojik bulgu izlenmemiştir. Hastanın yatışı sırasında (0. gün) beyaz küre sayısı 9500/µl, hemoglobin (Hb) 15.3 g/dl, hematokrit (Htc) %40.3, trombosit sayısı 28.000/mm³ olup, periferik yaymasında %74 polimorfonükleer lökosit (PNL), %10 monosit, %24 lenfosit, %1 bant formasyonu vardır. Diğer laboratuvar bulguları ise Tablo 1'de gösterilmiştir. Tiroid fonksiyon testleri normal olan hastanın dışkı incelemesinde gizli kan saptanmamış ve parazitolojik inceleme negatif bulunmuştur. Ateş, trombositopeni ve böbrek fonksiyonlarında bozukluk olması ve serum beyaz küre, C-reaktif protein ve prokalsitonin gibi yardımcı test sonuçlarının bakteriyel enfeksiyonu desteklememesi nedeniyle, ön tanıda hantavirus başta olmak üzere viral enfeksiyonlar düşünülmüştür. Bölgemiz için endemik olan Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), ayırıcı tanıda ön planda düşünülmemekle birlikte, bu hastalık için mevsimsel olarak uygunluk olması ve has-

Tablo 1. Olguların Laboratuvar Değerleri

Parametre (normal değer)	Olgu 1				Olgu 2
	0. gün	3. gün	7. gün	14. gün	0. gün
Beyaz küre (4.8-10.8 x 10 ³ µl)	9.5 x 10 ³	8.9 x 10 ³	9.8 x 10 ³	9.2 x 10 ³	17.5 x 10 ³
Trombosit (130-400 x 10 ³ µl)	28 x 10 ³	47 x 10 ³	147 x 10 ³	141 x 10 ³	23 x 10 ³
Sedimentasyon (0-20 mm/saat)	15	32	58	56	5
CRP (< 0.3 mg/dl)	3.8	6.9	8.6	1.3	27.6
Prokalsitonin (< 0.5 ng/ml)	0.58	-	-	-	> 100
BUN (4.7-23 mg/dl)	42	72	63	43	66
Kreatinin (0.6-1.2 mg/dl)	1.8	4.2	1.6	6.2	5.9
Total bilirubin (0.2-1.2 mg/dl)	0.5	0.4	0.5	0.5	0.6
Total protein (6.0-8.7 g/dl)	6.5	-	-	-	6.5
Albumin (3.2-4.8 g/dl)	3.2	-	-	-	3.2
CK (26-308 U/L)	33	23	17	24	2436
Miyogloblin (0-6.73 ng/ml)	-	-	66.3	-	> 3000
AST (10-38 U/L)	44	36	24	20	220
ALT (10-41 U/L)	25	39	42	29	116
LDH (240-480 U/L)	498	481	454	-	1652
PT (11-14 saniye)	14.2	13.4	15.6	14.9	21
aPTT (22-40 saniye)	38.9	31.2	32.9	31.8	56.5
INR (0-1.5)	1.1	1.0	1.2	1.1	1.94

CRP: C-reaktif protein, BUN: Kan üre nitrojeni, CK: Kreatin kinaz, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, PT: Protrombin zamanı, aPTT: Parsiyel tromboplastin zamanı, INR: Uluslararası normalleştirilmiş oran (international normalized ratio).

tanın klinik-laboratuvar özellikleri nedeniyle, gerek hantavirus gerekse KKKA virusu açısından tanısıl serolojik ve/veya moleküler testlerin yapılması için hastanın serum örnekleri Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi (RSHM) Viroloji Referans ve Araştırma Laboratuvarına soğuk zincir kurallarına uygun olarak gönderilmiştir. Hastada bağ-bahçe işleriyle uğraşma öyküsünün olması, ateş, trombositopeni ve böbrek fonksiyon testlerinin bozuk olması ve bölgemizde sık görülen bir hastalık olması nedeniyle leptospiroz ikinci ön tanı olarak düşünülmüş ve tanısıl amaçlı mikroskopik aglütinasyon testi (MAT) planlandıktan sonra seftriakson tedavisi başlanmıştır. Hasta nefroloji kliniği ile konsülte edilerek hipertansiyonu için antihipertansif tedavi başlanmış ve böbrek fonksiyon testleri günlük olarak takibe alınmıştır.

Hastanın brusella aglütinasyon ve monospot test sonuçları negatif olup, TORCH paneli geçirilmiş enfeksiyonlarla uyumlu bulunmuştur. Hastada otoantikör pozitifliği saptanmamış, hepatit panelinde ise bir özellik izlenmemiştir. Alınan kan ve kemik iliği kültürlerinde mikroorganizma üremesi olmamış; idrar incelemesinde ise lökosit, eritrosit ve mikroorganizma görülmezken, protein düzeyi 300 mg/dl olarak tespit edilmiştir.

Leptospiroza yönelik olarak hastanın yatışında başlanan seftriakson tedavisi beşinci günün sonunda kesilerek, hasta destek tedavisi altında izlenmiş; ilk iki gün subfebril ateşleri gözlenen hastanın sonrasında vücut ısıları normal seyretmiştir. Ancak BUN ve kreatinin değerleri her geçen gün tedricen artarak, ilk hafta sonunda BUN 72 mg/dl, kreatinin 5.5 mg/dl'ye ulaşmıştır. Batın ultrasonografisi (USG)'nde sağ böbrek üst polde basit kist dışında başka bir patoloji saptanmamıştır. Anüri veya oligüri olmayan hastaya diyaliz önerilmemiştir. Takiplerde trombosit değerlerinde tedrici bir artış görülmüş; ilk haftanın sonunda $106.000/\text{mm}^3$ olan trombosit sayısı daha sonra $141.000/\text{mm}^3$ 'e kadar yükselmiştir. BUN 45 mg/dl ve kreatinin 1.9 mg/dl'ye kadar gerileyen hasta iki haftanın sonunda poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edilmiştir. Olgumuzun serumunda hantavirus enfeksiyonuna yönelik olarak indirekt immüno Floresans testi (IFAT) ile araştırılan IgM ve IgG antikorları $\geq 1:100$ pozitif bulunmuş ve bu sonuç immunoblot (IB) testiyle de konfirme edilerek, hantavirus enfeksiyonu tanısı kesinleştirilmiştir. KKKA ve leptospiroz testleri ise negatif sonuç vermiştir.

Olgu 2

Giresun-Keşap merkezde oturan, öncesinde tamamen sağlıklı 50 yaşında bir emekli polis memuru, üç günlük ateş ve bir günlük konuşma güçlüğü ve genel durumunda bozukluk nedeniyle Giresun Devlet Hastanesine müracaat etmiş; orada yapılan tetkiklerinde metabolik asidoz, ateş, trombositopeni ve böbrek yetmezliği saptanması nedeniyle acilen kurumumuza sevk edilmiştir. Devlet hastanesine müracaatına kadar olan zaman sürecinde yaylada bulunma hikayesi olan hastanın ateş, üşüme-titre ve günde bir-iki kez olan kansız-mukussuz ishal yakınması mevcuttur.

Hastanemizdeki ilk fizik muayenesinde hastanın genel durumu orta-kötü olup, vücut ısısı 39.8°C , KB 63/38 mmHg, nabız 90/dakika ve solunum sayısı 18/dakika olarak izlenmiştir. El ve ayaklarda siyanozu olan hastanın konjunktivaları soluk, skleraları subikteriktir. Bunların dışında önemli bir muayene bulgusu saptanmamıştır. Yatışı sırasında (0. gün) beyaz küre sayısı $17.500/\mu\text{l}$, Hb 15.3 g/dl, Htc %40.3 ve trombosit sayısı $23.000/\text{mm}^3$ olup, periferik yaymasında %93.4 PNL, %4.4 lenfosit, %1.2 monosit, %1 eozinofil mevcuttur. Hastanın kan biyokimya değerleri Tablo I'de görülmektedir. Çekilen akciğer grafisi ve beyin tomografisi normal olarak değerlendirilmiştir. Hastada ateş, trombositopeni ve böbrek yetmezliği olması nedeniyle, hantavirus enfeksiyonu düşünü- lerek, tanıya yönelik serolojik ve moleküler testler için serum örnekleri RSHM Viroloji Referans ve Araştırma Laboratuvarına gönderilmiştir. Bölgemizde sık görülmesi ve benzer klinik bulgularla seyretmesinden dolayı leptospirozun da ön tanılarımız arasında yer alması nedeniyle hastaya 4 x 1.5 milyon ünite/gün penisilin G tedavisi başlanmıştır.

Hasta, sağ subklavian diyaliz kateteri takılarak bir kez diyalize alınmıştır. Diyalizi takip eden saatler içinde, ateşi süreklilik gösteren ve genel durumu progresif olarak kötüleşen hasta kaybedilmiştir. Hastanın serumunda IFAT yöntemiyle araştırılan hantavirus IgM ve IgG antikorları $\geq 1:100$ pozitif bulunmuş ve IB testiyle de konfirme edilerek tanı kesinleştirilmiştir. Leptospiroz açısından bakılan MAT testi ise negatif sonuç vermiştir.

Hantavirus Tanı Testleri

RSHM Viroloji Referans ve Araştırma Laboratuvarına gönderilen serum örnekleri laboratuvara ulaştıkları gün çalışmaya alınmıştır. Hantavirus IgM ve IgG antikorları, IFAT temelli ticari bir kit ile (Hantavirus Mosaic-1; Euroimmun, Almanya) üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılmıştır. Bu yöntem ile, her iki olgunun da hastaneye yatışı sırasında alınan serum örneklerinde IgM ve IgG antikorları $\geq 1:100$ titrede pozitif sonuç vermiştir. Elde edilen sonuçlar IB temelli ticari bir kit (Hantavirus Profile 1 EUROLINE IgG ve IgM; Euroimmun, Almanya) ile doğrulanmıştır. Bu yöntem ile, Puumala, Dobrava ve Hantaan virus antijenlerini (saflaştırılmış nükleokapsid antijenleri) içeren membran şeritler kullanılarak üç farklı hantavirus serotipine karşı oluşan IgM ve IgG antikorları için kalitatif görsel değerlendirme yapılmıştır.

Serum örneklerinde hantavirus genomunun araştırılması amacıyla, örneklerden RNA ekstraksiyonu ticari bir yöntemle (QIAamp viral RNA mini extraction kit, Qiagen) yapılmıştır. Hantavirus RNA varlığının saptanması için gerçek zamanlı ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) kiti (Hantavirus Renal Syndrome General-type I & II Real Time RT-PCR; Shanghai ZJ Bio-Tech, Çin) kullanılmış ve reaksiyon kitle uyumlu PCR cihazında (ABI Prism 7500, Applied Biosystems İtalya) gerçekleştirilmiştir. Her iki olgunun serum örneğinde de RT-PCR yöntemi ile negatif sonuç alınmıştır.

TARTIŞMA

Hantaviruslar, insanda ciddi seyirli ve yaşamı tehdit eden klinik tablolara neden olabilmektedir³. HARS genellikle Asya, Avrupa ve Afrika'da görülürken, HPS olguları ABD ve Güney Amerika'dan bildirilmektedir. Dünyada her yıl yaklaşık 150-200.000 kişi HARS nedeniyle hastaneye yatırılmaktadır. ABD'de yılda yaklaşık 200 HPS olgusu görülmesine rağmen mortalite oranı %40'lara varabilmektedir². Enfeksiyonun patogeneziyle ilgili farklı görüşler ortaya atılmışsa da patogenezi mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamıştır².

Şüpheli hantaviral enfeksiyonların laboratuvar tanısı, olguların taranması ve pozitif bulunan örneklerdeki virus tipinin belirlenmesi ile konulmaktadır. Bu amaçla sıklıkla serum veya plazma örneklerinde IFAT, ELISA veya IB yöntemleri kullanılmaktadır. Özellikle ticari olarak mevcut olan IFAT, ELISA ve IB yöntemlerinde Dobrava (DOBV), Puumala (PUUV), Hantaan (HTNV), Seoul (SEOV) ve Sin Nombre tiplerinin rekombinant veya doğal antijenleri kullanılmaktadır⁸. Akut enfeksiyonun tanısında, hasta serumunda özgül IgM yanıtının gösterilmesi ve/veya ardışık serum örneklerinde IgG yanıtında ≥ 4 kat titre artışının saptanması önem taşır⁹. Serum ve dokularda PCR yöntemiyle de hantavirus genomu saptanabilmektedir¹⁰. Serolojik yöntemler hantavirusların tanı ve tiplendirilmesinde oldukça önemli olmakla birlikte bazen serolojik yöntemlerin serotip ve genotipler arasında çapraz reaksiyon göstermesi nedeniyle sorunlar yaşanabilmektedir. Birçok insanda DOBV, Saaremaa (SAAV), SEOV ve HTNV tiplerine karşı gelişen antikorlar arasında güçlü bir çapraz reaksiyon vardır¹¹. Virusun hücre kültüründe üretilme zorluğu ve en az biyogüvenlik düzeyi 3 olan bir laboratuvar gerektirmesi nedeniyle, tiplendirmede altın

standart olan plak redüksiyon nötralizasyon testleri de rutinde kullanılamamaktadır¹⁰. Ticari IFAT kitleri ile aynı zamanda hantavirus serotiplendirmesi de mümkün olabilmektedir. Ayrıca hızlı immünokromatografik EIA testleri yüksek özgüllük ve duyarlılıkları nedeniyle PUUV tanısında önerilmektedir⁸. DOBV ve SAAV tipleri arasında genetik ve antijenik yakınlık çok fazla olup, nötralizasyon veya PCR dizileme ile tür ayırımı yapılabilir⁹.

Günümüze değin HARS ile ilişkili yedi hantavirus tipi saptanmış olup, virusun tipi gelişen enfeksiyonun ciddiyeti ile yakından ilişkilidir. En ciddi enfeksiyona yol açanlar %3-12 mortalite oranlarıyla Asya'da HTNV, Yugoslavya Federal Cumhuriyeti ve diğer Avrupa ülkelerinde DOBV'dir^{1,4}. Avrupa'da SAAV, yakın zamanda hafif şiddette HARS enfeksiyonuna yol açan DOBV'den farklı bir ajan olarak tanımlanmıştır¹². PUUV, Orta ve Kuzey Avrupa, Rusya Federasyonu ve Balkanlar'da görülen klinik olarak hafif enfeksiyonlara yol açan %0.1-0.4 mortalitesi olan bir tiptir². SEOV orta şiddette HARS enfeksiyonlarına yol açmakta ve esas olarak Asya kıtasıyla sınırlı kalmakla birlikte, Avrupa, Amerika ve Afrika'da da fare ve insanlarda serolojik olarak bu virusa karşı antikorlar saptanmıştır². Rusya Federasyonu'nun uzak doğu bölgesinde bulunan Amur ve Far East tipleri de şiddetli HARS tablolarına yol açabilmektedir^{13,14}.

Ülkemizde ilk olarak Zonguldak ve Bartın illerinden Ocak-Mayıs 2009 tarihleri arasında HARS şüphesi olan 25 olgu bildirilmiştir⁷. Şüpheli olgu tanımlamasında; (a) olgunun öncesinde bilinen bir kan veya böbrek hastalığının olmaması, (b) hastalık semptomları başlamadan önceki son iki ay içinde HARS için şüpheli veya ispatlanmış olguların olduğu bölgede bulunmak, (c) hastalığın ani başlangıçlı olması ve (d) ateş, ishal, bulantı, miyalji, halsizlik, karın ağrısı, titreme, trombositopeni ve böbrek fonksiyonlarında bozulma gibi bulgulardan en az ikisini içeren hastalık tablosu dikkate alınmıştır⁷. IFA tanısal test olarak kullanılmış, $\geq 1:100$ dilüsyon pozitif olarak kabul edilmiştir. Tüm IgM pozitif olgular IB tekniği ile konfirme edilmiş; ancak 14 olguya uygulanan PCR ile serum/plazma ve/veya idrarda hantavirus RNA'sı saptanmamıştır. Şüpheli olguların 12'sinde laboratuvar olarak da doğrulanmış hantavirus enfeksiyonu tespit edilmiş ve komşu ülkelerde sık görülen hantavirus enfeksiyonunun ülkemizde de görülmesinin sürpriz olmadığı ifade edilmiştir. Hastalarda mortalite %8 olarak bildirilmiştir. Enfeksiyondan sorumlu alt tipin "Puumala" olduğu tespit edilmiştir⁷. Ancak hantavirus subtipleri arasında çapraz reaksiyonlar sık olarak görülebilmektedir. Ayrıca RT-PCR sonucunda pozitiflik elde edilememiştir, bundan dolayı dizi analizi de yapılamamıştır. Bunun hantavirus enfeksiyonlarında viremi süresinin kısa oluşundan kaynaklanabileceği ifade edilmiştir⁷. Bizim olgularımızda IFA ve IB testleriyle "Dobrava" alt tipine karşı gelişen IgM ve IgG antikorları pozitif bulunmuş, ancak benzer olarak RT-PCR yöntemiyle hiçbir örnekte viral RNA saptanmamıştır.

Ateş, trombositopeni ve böbrek yetmezliğiyle seyredebilmesi ve bölgemizde sık görülmesi nedeniyle olgularımızın ön tanıları arasında leptospirozis yer almıştır. İlk olgunun bilirubin ve kreatinin kinaz düzeylerinin normal olması leptospirozis tanısından bir ölçüde olsa uzaklaştırmış olup, MAT'ın negatif olması nedeniyle bu tanı ekarte edilmiştir. Olgumuzun ateş ve trombositopenisinin olması, ağustos ayında bize müracaat etmesi nede-

niyle KKKA ile de ayırıcı tanısı yapılmıştır. Olgumuzun böbrek fonksiyon testlerinde belirgin bozukluk olması ve karaciğer fonksiyon testlerinin normal kabul edilebilecek sınırlarda olması KKKA tanısından uzaklaştıran bulgular olup, serolojik testlerin KKKA açısından negatifliği ile bu tanı da ekarte edilmiştir. Ayırıcı tanıda diğer viral hastalıklar da düşünülmüş, enfeksiyöz mononükleoz ön tanısından hastamızın lenfadenopati, hepatosplenomegalisi olmaması, periferik yaymasında atipik lenfositlerin bulunmaması ve monospot testinin negatifliği ile uzaklaşmış, diğer viral serolojiler de hastamızda negatif sonuçlanmıştır. Hastamız ateş, trombositopeni, halsizlik, ishal şikayetleriyle geldiği, böbrek fonksiyonlarında bozulma ve trombositopenisi olduğu için hantavirus açısından şüpheli olgu olarak değerlendirilmiş ve HARS olabileceği düşünülmüştür. RSHMB Viroloji Laboratuvarında çalışılan serum örneklerinde IFAT sonucunda $\geq 1:100$ titrede hantavirus IgM ve IgG antikorları saptandığı için test sonucu pozitif olarak kabul edilmiş, bu sonuç İB tekniği ile doğrulanmıştır. Olgumuz iki haftalık takip sonucunda hemodiyaliz ihtiyacı olmadan şifa ile taburcu edilmiştir. İkinci olgumuzda da ateş, trombositopeni, böbrek yetmezliği nedeniyle hantavirus enfeksiyonu ve leptospirozis öncelikli tanılar olmuştur. Leptospirozise yönelik olarak penisilin G tedavisi başlanan hastada acil diyaliz endikasyonu doğmuş, ancak diyalize rağmen genel durumunun hızla kötüleşmesi nedeniyle hasta kaybedilmiştir. Bu olgumuzun da tanısı, serolojik testlerle hantavirus enfeksiyonu olarak kesinleştirilmiştir.

Olgularımız, bölgemizde hantavirusa bağlı olarak gelişen ve tanısı serolojik olarak doğrulanmış ilk olgular olması nedeniyle önem arz etmektedir. Tanı olanaklarının gelişmesinin bunda büyük bir katkısı olduğunu düşünmekteyiz. Karadeniz Bölgesi'nin yağışlı, ormanlık alanlardan zengin bir yapıda olması, kemiricilerle insana bulaşan hantavirus enfeksiyonları için özellikle uygun bir ortam oluşturabilmektedir. Ülkemizde 2004 Nisan ayında yapılan bir çalışmada Trabzon, Rize ve Ödemiş-İzmir'de yakalanan 330 adet rodent türünde arenavirus, hantavirus ve cowpox virus varlığı immünofloresan antikor yöntemiyle araştırılmış olup, 65 *Microtus voles* türü rodentten dördünde Puumala virus antikoruna tespit edilmiştir. Bu olgulardan biri İzmir, diğer üçü Trabzon civarında yakalanmıştır¹⁵. Hantavirus taşıyıcısı rodentlerde bu çalışma ile ilk kez seropozitiflik gösterilmiştir. Ayrıca 2009 yılı sonunda, komşumuz Gürcistan'da bir olguda serolojik olarak konfirme edilmiş DOBV enfeksiyonu bildirilmiştir¹⁶. Dünyada genel bir sağlık sorunu haline gelen hantavirusların, ülkemizde, komşularımızda ve bölgemizde de görülmesi önemli bir gelişmedir.

Olgularımızın birinde bağ-bahçe işleriyle uğraşma, diğerinde klinik bulgular ortaya çıkmadan önceki günler içerisinde yaylada bulunma hikayesinin olması nedeniyle, rodent temasının olmuş olabileceği düşünülmüştür. Ülkemizde özellikle ateş, trombositopeni ve böbrek fonksiyonlarında bozulmayla gelen olgularda hantavirus enfeksiyonlarının gözden kaçırılmaması gerekmektedir. Bölgemiz ve ülkemizde hantavirusları, benzer tablolarla gelen hastalıkların ayırıcı tanısı için alarak seroepidemiolojik araştırmaların yapılması, insan ve kemirici izolatlarının moleküler özelliklerinin belirlenmesi ve insana geçişin mekanizmaları ve suşların bölgesel dağılımının saptanmasına ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ledinsky JA. Hantavirus: a short review. Arch Pathol Lab Med 2003; 127: 30-5.
2. Bi Z, Formenty PB, Roth CE. Hantavirus infection: a review and global update. J Infect Dev Ctries 2008; 2: 3-23.
3. Lee HW, Lee PW, Johnson KM. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. J Infect Dis 1978; 137: 298-308.
4. Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, Henttonen H, et al. Hantavirus infections in Europe. Lancet Infect Dis 2003; 3: 653-752.
5. Sirotnik BZ, Keiser NP. On the history of the study of hemorrhagic fever with renal syndrome in eastern Russia. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 1288-90.
6. Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, et al. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. Science 1993; 262: 914-7.
7. Ertek M, Buzgan T; Refik Saydam National Public Health Agency. An outbreak caused by hantavirus in the Black Sea Region of Turkey, January-May 2009. Euro Surveill 2009; 14(20). pii: 19214.
8. Zeier M, Handermann M, Bahr U, et al. New ecological aspects of hantavirus infection: a change of a paradigm and a challenge of prevention-a review. Virus Genes 2005; 30: 157-80.
9. Brus SK, Golovljova I, Plyusnin A, et al. Serological divergence of Dobrava and Saaremaa hantaviruses: evidence for two distinct serotypes. Epidemiol Infect 2002; 128: 99-103.
10. Köksal F. Hantavirüsler, s: 1501-9. Başustaoğlu A (ed), Klinik Mikrobiyoloji. 2008, 9. baskı. Atlas Kitabevi, Ankara.
11. Elgh F, Lundkvist A, Alexeyev OA, et al. Serological diagnosis of hantavirus infections by an enzyme-linked immunosorbent assay based on detection of immunoglobulin G and M responses to recombinant nucleocapsid proteins of five viral serotypes. J Clin Microbiol 1997; 35: 1122-30.
12. Sironen T, Vaheeri A, Plusnin A. Phylogenetic evidence for the distinction of Saaremaa and Dobrava hantaviruses. Virol J 2005; 2: 90-5.
13. Yashina L, Mishin V, Zdanovskaya N, Schmaljohn C, Ivanov L. A newly discovered variant of a hantavirus in *Apodemus peninsulae* far Eastern Russia. Emerg Infect Dis 2001; 7: 912-3.
14. Lokugamage K, Kariwa H, Lokugamage N, et al. Genetic and antigenic characterization of the Amur virus associated with hemorrhagic fever with renal syndrome. Virus Res 2004; 101: 127-34.
15. Laakkonen J, Kallio-Kokko H, Oktem MA, et al. Serological survey for viral pathogens in Turkish rodents. J Wildl Dis 2006; 42: 672-6.
16. Kuchuloria T, Clark DV, Hepburn MJ, et al. Hantavirus infection in the Republic of Georgia. Emerg Infect Dis 2009; 15: 1489-91.