

HANTAVİRUS VE KENE İLE BULAŞAN ENSEFALİT VİRUSU İNFEKSİYONLARI

İ. Mehmet Ali ÖKTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR
ali.oktem@deu.edu.tr

ÖZET

Bu makalede Bunyaviridae ailesinde yer alan ve kemiriciler tarafından taşınarak insanlara bulaşan Hantavirus genusundaki viruslar ile Flaviviridae ailesi içinde, Flavivirus cinsinde yer alan kene ile bulaşan ensefalit virusları, bunların biyolojik, tanısal ve epidemiyolojik özellikleri ele alınmıştır.

Anahtar sözcükler: Flavivirus, Hantavirus, kene ile bulaşan ensefalit, renal sendromlu kanamalı ateş

SUMMARY

Hantavirus and Tick-borne Encephalitis Infections

In this article members of the genus Hantavirus in the family Bunyaviridae and tick-borne encephalitis virus member of the genus Flavivirus in the family Flaviviridae were discussed regarding their biological, diagnostic, and epidemiologic features.

Keywords: Flavivirus, haemorrhagic fever with renal syndrome, Hantavirus, tick-borne encephalitis

Hantavirus

Bunyaviridae ailesinin bir üyesi olan Hantavirus'lar zarflı, negatif polariteli tek iplikli segmenter RNA genomuna sahip viruslardır. Viral genom, küçük (S), orta (M) ve büyük (L) olmak üzere üç segmentten oluşur. Küçük segment virusun nükleokapsid proteinini (N), orta segment G1 ve G2 zarf glikoproteinlerini, büyük segment ise viral RNA polimerazı kodlamaktadır⁽²⁷⁾.

Günümüzde 20'den fazla Hantavirus türü tanımlanmıştır. Bunlardan 11 tanesi insanda klinik bulgulara yol açmaktadır. Hantaan, Puumala, Dobrava, Seoul virus'ları farklı formlarda renal sendromlu kanamalı ateşe (RSKA) neden olurken, Sin Nombre virus ve Sin Nombre benzeri viruslar özellikle Amerika'da yüksek mortalite ile giden Hantavirus pulmoner sendromundan (HPS) sorumludur^(14,24,29).

Her Hantavirus tipi doğada kendine özgü farklı rodent veya böcek yiycilerle taşınır. Hantaan virus, Apodemus agrarius, Dobrava virus Apodemus flavicollis ve Apodemus agrarius,

Puumala virus Clethrionomys glareolus, Seoul virus Rattus norvegicus ve Rattus rattus, Tula virus ise Microtus arvalis türü rodentlerle taşınmaktadır. Özgül konaklarında persistan bir infeksiyon yapan hanta viruslar rodentlerin dışkı ve sekresyonları ile dışarı atılırlar. İnsana bulaşın bu infekte atıklardan kalkan aerosollerin inhalasyonu ile gerçekleştiği düşünülmektedir^(3,4,17,18,30).

HPS ve RSKA'nın major bulguları ateş, akut trombositopeni ve kapiller geçirgenlikteki geçici artmaya bağlı damar dışına sıvı kaybı bulgularıdır. RSKA ile HPS arasındaki klinik bulguların farklılığı da temel olarak bu sıvı kaybının vücuttaki yoğun görüldüğü bölgelerden kaynaklanmaktadır. RSKA'te sıvı temel olarak retroperitoneal bölgeye kaçarken, HPS'da damar dışına kaçak akciğerleredir^(9,20). Ancak farklı Hantavirus tiplerinde klinik bulguların ağırlığı ve hastalığın mortalitesi değişken olmaktadır. Hemorajik ateşli renal sendroma yol açan dört major Hantavirus serotipinden Hantaan virus uzak doğuda endemik olarak bulunmaktadır ve yaptığı salgınlarda mortalite oranı % 3-7 olarak

bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. *Seoul virus* tüm dünyada yaygın olarak bulunmakta ve daha hafif klinik bulgular göstermektedir; bu serotipin etken olduğu durumlarda % 1-2 oranında mortalite bildirilmektedir^(17,19). *Puumala virus* özellikle Rusya'da ve Avrupa'da endemik olarak bulunmakta ve zaman zaman salgınlar yapmaktadır. Diğer hemorajik ateşli renal sendrom etkenlerine göre çok daha hafif bir klinik tablodan sorumlu olan bu virusun yaptığı klinik tabloya "Nephropathia epidemica" adı verilmektedir. Nephropathia epidemica'da mortalite yaklaşık % 0.2 olarak bildirilmektedir^(4,9,21).

Dobrava virus'un Balkan yarım adasında endemik olarak bulunduğu bildirilmektedir. 1984 yılında ilk kez Yunanistan'da hemorajik ateşli renal sendrom olguları bildirilmiş ve daha sonra günümüze dek tanı almış birçok olguda *Dobrava virus*'un predominant olduğu saptanmıştır. 1998 yılında yapılan bir retrospektif çalışmada *Dobrava virus*'la infekte hastalarda mortalite oranı % 9 olarak bildirilmiştir^(1,2,23).

Dobrava, *Hantaan*, *Seoul virus*'ların doğadaki rezervuarları olan *Apodemus flavicollis*, *Apodemus agrarius*, *Rattus norvegicus*, *Rattus rattus*'un yurdumuzda yaygın olarak bulunması, ayrıca *Puumala virus*'un rezervuarı olan *Clethrionomys glareolus*'un da yurdumuzda bulunması Türkiye'de bu viruslarla infekte endemik bölge veya bölgelerin olabileceğini düşündürmektedir^(6-8,11,22,31,32).

Yurdumuzda halen epidemiyolojik olarak yeterli veri bulunmamakla birlikte *Dobrava virus* 2 farklı serotipine ve *Saarema virus*'a özgü nükleokapsid antijenlerine ait genin bir *Baculovirus* sistemine klonlandıktan sonra insekt hücre hattına eksprese ettirilmesi ve *Puumala virus* ile infekte vero hücre hattından hazırlanan MIF tabanlı 4 ayrı test ile yaptığımız bir serolojik araştırmada Ege Bölgesinde akut veya kronik böbrek yetmezlikli 200 hastanın serumunda *Dobrava* ve *Puumala virus*'a spesifik IgG tipi antikorlar taranmıştır. Toplam 24 hastada *Dobrava virus* pozitifliği saptanırken, bunlardan 7'si western blot ile pozitif olarak doğrulanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları da bize henüz Türkiye'de epidemiyolojik özellikleri bilinmeyen bu virusların araştırılmasının bir gereklilik olduğunu göstermektedir.

Türkiye'de 2004 yılında gerçekleştirilmiş olan bir alan çalışmasında Karadeniz ve Ege Bölgelerindeki kırsal alanlarda toplanan kemirici örneklerinde yapılan sürveyans çalışmasında Trabzon ve İzmir'de yakalanan *Microtus* cinsi farelerde *Hantavirus* seropozitiflikleri saptanmıştır⁽¹⁵⁾.

Son günlerde yurdumuzun Batı Karadeniz Bölgesinde klinik bulguları RSKA ile uyumlu olgular bildirilmiş ve bu olguların Dokuz Eylül Üniversitesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalında farklı antijenler içeren IFAT ve EIA ile yapılan ilk taramalarında *Hantavirus* IgG ve IgM antikorları pozitif olarak saptanmıştır. Rekombinant line immunoassay ile de bu sonuçlar doğrulanmıştır. Bu salgının değerlendirilmesi ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.

Kene ile bulaşan ensefalit (TBE) virusları

Kene ile bulaşan ensefalit ilk kez 1931 yılında Schneider tarafından hastalık olarak tanımlanmıştır. Bu hastalığa bir virusun, yani kene ile bulaşan ensefalit (TBE) virusunun yol açtığı ise 1937 yılında Zilber tarafından bulunmuştur⁽⁵⁾.

TBE virusları tek iplikli, pozitif polariteli RNA genomuna sahip, zarflı viruslardır. Ortalama 50 nm çapında virionları vardır. 11 kb büyüklüğünde bir RNA olan genomu tek bir büyük açık okunan bölge içerir. Açık okunan bölgenin 3' ve 5' uçlarında virusun genom replikasyonu, translasyon ve paketlenmesinde önemli rol oynayan özelleşmiş yapılarını içeren kodlanmayan bölgeler bulunur. Açık okunan bölge yaklaşık 3400 aminoasit büyüklüğünde bir polipeptidi kodlar. Bu polipeptid hücresel ve viral proteaz enzimleri tarafından çeşitli bölgelerden kesilerek işlemlendikten sonra virusun yapısal ve yapısal olmayan proteinleri açığa çıkar. TBE viruslarının 3 yapısal ve 7 yapısal olmayan proteini vardır^(12,25,26).

Hâlen bu viruslar uluslararası virus taksonomileri komitesinin sınıflandırma tablosunda *Flaviviridae* ailesinin *Flavivirus* cinsi içerisinde tek tür olarak sınıflandırılmış ve Avrupa, Sibiry ve Uzak Doğu olmak üzere 3 alt tipe ayrılmıştır.

TBE virusları doğadaki yaşam döngüsü keneler ile omurgalılar arasında gerçekleşir. Kan

emici keneler omurgalı konaklardan beslenme sırasında aldıkları virusla infekte olurlar ve yaşamları boyunca infekte kalarak virusu taşırlar. Doğada özellikle Avrasya bölgesinde *Ixodes ricinus*, *Ixodes persulcatus*, *Haemaphysalis concinna* türü kenelerle taşınırlar. İnfekte olan kenelerden infekte olmayan kenelere bulaşma özellikle omurgalıların dökülen deri hücreleri aracılığı ile de görülebilir^(13,16). *Apodemus* cinsi fareler virusun alandaki en belirgin taşıyıcı konakları olarak bildirilmektedir. İnsan ise tıpkı dana, keçi, koyun, geyik, kuğu gibi diğer büyük omurgalılarla birlikte yanlışlıkla konak olur.

Kene ile bulaşan ensefalit klinik tablosu ortalama bir iki haftalık kuluçka döneminden sonra belirgin bir özellik göstermeyen influenza benzeri hastalık tablosu ile ortaya çıkar; bu dönemde ateş, baş, eklem, sırt ağrıları ile bulantı ve kusma görülebilir. Ortalama 4-5 gün süren bu dönemden sonra bir semptomsuz döneme girilir, ortalama 8 gün süren (1-33 gün arasında değişebilir) bu aralığı hastaların % 20-30'unda meningoensefalit tablosunun görüldüğü ikinci faz izler. İkinci fazda meninks irritasyon bulguları, ataksi, konsantrasyon ve hafıza kaybı gibi nörolojik bulgular görülür. Bu bulgular genellikle hastaların ateşi ve ciddi baş ağrısı ile birlikte görülür. Olguların % 13-26'sında hastalığın ikinci fazı görülmeksizin iyileşme gerçekleşir. Olguların % 1'inden azı kaybedilir. Hastalarda uzun dönemde nörolojik ve nöropsikiyatrik bulgular sıklıkla bildirilmektedir. Bu bulgular arasında sık görülenler işitme kaybı, nöropsikiyatrik değişiklikler, spinal sinir felçleri, disfazi, ataksi ve parezilerdir.

TBE virusunun laboratuvar tanısında temel olarak kullanılan yöntemler, serum ve/veya beyin omurilik sıvısı (BOS) örneklerinin çeşitli memeli hücre hatlarına inoküle edilmesi yolu ile yapılan hücre kültürü ve hastalığın ilk fazında kan veya BOS örneklerinde RT-PCR ile virusun RNA'sının gösterilmesidir. Ancak bu yöntemler hastaların genellikle doktora hastalığın ikinci fazında başvurmaları ve bu dönemde de virusun sıklıkla kandan ve BOS'tan temizlenmiş olması nedeniyle pek işe yaramamaktadır. RT-PCR ile virusun RNA'sının saptanması sıklıkla virusun epidemiyolojik takibi için kenelerde ve omurgalı konaklardaki vireminin araştırıl-

masında kullanışlıdır⁽⁵⁾.

Doktora başvuran hastalarda hızlı tanı için TBE'ye özgül spesifik IgM antikorlarının saptanması sık kullanılan bir yöntemdir. Serum ve BOS'ta kullanılmak üzere ELISA'lar bulunmaktadır. Hızlı tanıda IgM yakalayan ELISA'lar kullanılarak hatalı pozitif sonuçlardan kaçınılmaya çalışılmaktadır. Şu an için BOS ve serumda spesifik IgM antikorlarının saptanması TBE tanısındaki en güvenilir yöntemdir. Yine de IgM yanıtının enfeksiyonu doğal yolla kazanmış veya aşılı bazı bireylerde 10 aydan fazla uzayabilmesi nedeniyle sonuçların ELISA ile spesifik IgG'nin titre artışının gösterilmesi veya sero-nötralizasyon testleri ile doğrulanması önerilmektedir. TBE viruslarının serolojik olarak tanısındaki sorunlardan biri de önceden geçirilmiş diğer *Flavivirus* enfeksiyonlarına karşı oluşan yanıtlarla veya sarı humma, japon ensefaliti gibi etkenlerin aşıları ile çapraz reaksiyon vermeleridir. Bu gibi durumlarda olguların doğrulanmasında altın standart viral nötralizasyon testleridir⁽⁵⁾.

Türkiye'de TBE virus seroprevalansı ile ilgili çeşitli veriler bulunmakla birlikte bunların çoğundaki seropozitiflikler viral nötralizasyon ile doğrulanmamıştır. Bununla birlikte özellikle Türkiye'nin Güneydoğu Anadolu bölgesinde yapılan bir seroprevalans çalışmasında % 9.5 olguda TBE virus seropozitifliği viral nötralizasyon yöntemi ile doğrulanmıştır^(10,28).

KAYNAKLAR

1. Antoniadis A, Pyrpasopoulos M, Sion M, Daniel S, Peters CJ: Two cases of hemorrhagic fever with renal syndrome in northern Greece, J Infect Dis 1984;149(6):1011-3.
2. Antoniadis A, Stylianakis A, Papa A et al: Direct genetic detection of Dobrava virus in Greek and Albanian hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) patients, J Infect Dis 1996;174(2):407-10.
3. Avsic-Zupanc T, S-Y Xiao, Stojanovic R, Gligic A, van der Groen G, JW LeDuc: Characterization of Dobrava virus: a hantavirus from Slovenia, Yugoslavia, J Med Virol 1992;38(2):132-7.
4. Brummer-Korvenkontio M, Vaheri A, Hovi T et al: Nephropathia epidemica: detection of antigen in bank voles and serologic diagnosis of human infections, J Infect Dis 1980;141(2):131-4.
5. Charrel RN, Attoui H, Butenko AM et al: Tick-

- borne virus diseases of human interest in Europe, *Clin Microbiol Infect* 2004;10(12):1040-55.
6. Çolak E, Yiğit N, Özkurt Ş, Sözen M: Karyotype of *Clethrionomys glareolus* (Schreber, 1780) (Mammalia: Rodentia) in Turkey, *Tr J Zool* 1997;21(2):123-5.
 7. Doğramacı S: Türkiye Apodemus (Mammalia: Rodentia)'larının taksonomik durumları, T.C. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı Zirai Mücadele Müdürlüğü Araştırma Eserleri Serisi s.56, Ankara (1974).
 8. Doğramacı S, Kefelioğlu H: Anadolu Apodemus (Mammalia: Rodentia) türlerinin karyolojik özellikleri, *Tr J Zool* 1991;15(1):46-52.
 9. Enria DA, Briggiler AM, Pini N, Levis S: Clinical manifestations of New World hantaviruses, *Curr Top Microbiol Immunol* 2001;256:117-34.
 10. Ergunay K, Ozer N, Us D et al: Seroprevalence of West Nile virus and tick-borne encephalitis virus in Southeastern Turkey: First evidence for tick-borne encephalitis virus infections, *Vector Borne Zoonotic Dis* 2007;7(2):157-61.
 11. Filippucci MG, Storch G, Macholán M: Taxonomy of the genus *Sylvaemus* in Western Anatolia morphological and electrophoretic evidence (Mammalia: Rodentia: Muridae), *Senckenbergiana Biologica* 1996;76(1):1-14.
 12. Gritsun TS, Venugopal K, Zanotto PM et al: Complete sequence of two tick-borne flaviviruses isolated from Siberia and the UK: analysis and significance of the 5' and 3' UTRs, *Virus Res* 1997;49(1):27-39.
 13. Jones LD, Davies CR, Steele GM, Nuttall PA: A novel mode of arbovirus transmission involving a non viremic host, *Science* 1987;237(4816):775-7.
 14. Khan AS, Ksiazek TG, Peters CJ: Hantavirus pulmonary syndrome, *Lancet* 1996;347(9003):739-41.
 15. Laakkonen J, Kallio-Kokko H, Öktem MA et al: Serological survey for viral pathogens in Turkish rodents, *J Wild Dis* 2006;42(3):672-6.
 16. Labuda M, Randolph SE: Survival of tick-borne encephalitis virus: cellular basis and environmental determinants, *Zentralbl Bakteriell* 1999;289(5-7):513-24.
 17. Lee HW, Baek LJ, Johnson KM: Isolation of Hantaan virus, the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever, from wild urban rats, *J Infect Dis* 1982;146(5):638-44.
 18. Lee HW, Lee PW: Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever, *J Infect Dis* 1978;137(3):638-44.
 19. Lee HW, Lee PW, Baek J, Chu YK: Geographical distribution of hemorrhagic fever with renal syndrome and hantaviruses, *Arch Virol* 1990;1(Suppl):S5-18.
 20. Linderholm M, Elgh F: Clinical characteristics of hantavirus infections on the Euroasian continent, *Curr Top Microbiol Immunol* 2001;256:135-51.
 21. Mustonen J, Brummer-Korvenkontio M, Hedman K, Pasternack A, Pietila K, Vaheri A: Nephropathia epidemica in Finland: a retrospective study of 126 cases, *Scand J Infect Dis* 1994;26(1):7-13.
 22. Osborn DJ: Rodents of the subfamilies Murinae, Gerbillinae and Cricetinae from Turkey, *J Egyptian Public Health Assoc* 1965;40(5):401-24.
 23. Papa A, Johnson AM, Stockton PC et al: Retrospective genetic study of the distribution of hantaviruses in Greece, *J Med Virol* 1998;55(4):321-7.
 24. Plyusnin A, Vapalahti O, Vaheri A: Hantaviruses: genome structure, expression and evolution, *J Gen Virol* 1996;77(Pt 11):2677-87.
 25. Proutski V, Gould EA, Holmes EC: Secondary structure of the 3' untranslated region of flaviviruses: similarities and differences, *Nucleic Acids Res* 1997;25(6):1194-202.
 26. Rauscher S, Flamm C, Mandl CW, Heinz FX, Stadler PF: Secondary structure of the 3'-noncoding region of Flavivirus genomes: comparative analysis of base pairing probabilities, *RNA* 1997;3(7):779-91.
 27. Schmaljohn CS, Hasty SE, Dalrymple JM et al: Antigenic and genetic properties of viruses linked to hemorrhagic fever with renal syndrome, *Science* 1985;227(4690):1041-4.
 28. Serter D: Present status of arbovirus sero-epidemiology in the Aegean region of Turkey, "Vesanjak-Hirjan J, Calisher C (eds): Arboviruses in Mediterranean countries, *Zentralbl Bakteriell* 1980;Suppl 9:155-61.
 29. Tang YW, Li YL, Ye KL et al: Distribution of hantavirus serotypes Hantaan and Seoul causing hemorrhagic fever with renal syndrome and identification by hemagglutination inhibition assay, *J Clin Microbiol* 1991;29(9):1924-7.
 30. Yanagihara R, Amyx HL, Gajdusek DC: Experimental infection with Puumala virus, the etiologic agent of nephropathia epidemica, in bank voles (*Clethrionomys glareolus*), *J Virol* 1985;55(1):4-38.
 31. Yiğit N, Çolak E, Sözen M, Özkurt Ş: The taxonomy and karyology of *Rattus norvegicus* (Berkenhout, 1769) and *Rattus rattus* (Linnaeus, 1758) (Rodentia: Muridae) in Turkey, *Turk J Zoology* 1998;22(3):203-12.
 32. Yiğit N, Verimli R, Sözen M, Çolak E, Özkurt Ş: The karyotype of *Apodemus agrarius* (Pallas, 1771) (Mammalia: Rodentia) in Turkey, *Zool Middle East* 2000;20(1):21-3.