

SARS, MERS-CoV, Hanta Virüs Pulmoner Sendromu

SARS, MERS-CoV, Hantavirus Pulmonary Syndrome

Dr. Emin MADEN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Ciddi akut solunum yetmezliği sendromu (SARS), Orta Doğu Solunum Sendromu (MERS) ve Hantavirüs pulmoner sendromu (HPS) özellikle akciğerleri etkileyerek yüksek oranda mortaliteye neden olan 3 viral enfeksiyondur. SARS ilk olarak 2002 yılında Çin'in Guangdong bölgesinde ortaya çıkan ve hızla dünyanın diğer bölgelerine yayılan yeni bir koronavirüs tipine bağlı gelişen bir hastalıktır. 2002-2004 yılları arasında yaklaşık 8000 kişiyi etkilemiş ve %9.6'lık bir vaka-ölüm oranı bildirilmiştir. Virüs, insandan insana damlacık enfeksiyonu yoluyla bulaşarak hızlı bir yayılım göstermiştir. Ancak kontrol önlemleriyle, 2004 yılından sonra yeni vaka bildirimleri olmamıştır. MERS de SARS gibi farklı bir koronavirüs tipine bağlı olarak gelişen ve ilk kez 2012 Haziran ayında Suudi Arabistan'da ortaya çıkan bir hastalıktır. Pnömoni ve böbrek hasarına neden olarak, hızlı seyir ve yüksek mortalite oranı bildirilmiştir. Virüsün kaynağının develer olabileceği düşünülmektedir ve insandan insana bulaşma nadir olarak bildirilmiştir. HPS, kaynağı yabani kemirgenler olan bir hantavirüs tipinin neden olduğu yüksek mortalite oranına sahip bir hastalıktır. Virüsün inhalasyon yoluyla vücuda girmesi sonrası, mikrovasküler endotel hasarın meydana gelmesiyle nonkardiyojenik ödem ve şok tablosu ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: *Coronavirüs, hantavirüs, pulmoner sendrom.*

SUMMARY

Severe acute respiratory syndrome (SARS), Middle East respiratory syndrome and hantavirus pulmonary syndrome are 3 different viral infections that cause high mortality rate by affecting especially pulmonary system. SARS is a disease caused by a novel coronavirus that was first emerged in 2002 at Guangdong region of China and rapidly spread to other part of the world. Between 2002 and 2004, it affected nearly 8000 people and a case-fatal rate of 9.6% was reported. Virus showed a rapid spread rate by transmission from human to human through droplet infection. However by the prevention measures no new case has been reported since 2004. Similar to SARS, MERS is a disease which is caused by a novel corona virus and first defined in Saudi Arabia in July, 2012. By caus-

Yazışma Adresi / Address for Correspondence

Doç. Dr. Emin MADEN
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara
e-posta: eminmaden@yahoo.com

ing pneumonia and kidney injury rapid progression and high mortality rate was reported. It is thought that the origin of the virus is camels and human to human transmission was reported rarely. HPS is a disease with high mortality rate that was caused by a hantavirus type of rodent source. After entering of the virus to the body via inhalation route, noncardiogenic pulmonary edema and shock occurs by the development of microvascular endothelium injury.

Key Words: Coronavirus, hantavirus, pulmonary syndrome.

CİDDİ AKUT SOLUNUM YETMEZLİĞİ SENDROMU (SARS)

Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)- Ciddi akut solunum yetmezliği sendromu, ilk defa 2002 yılı Kasım ayında Çin'in Guangdong bölgesinde ortaya çıkmış ve yeni bir influenza salgını olarak değerlendirilmiştir. Şubat 2003'te, Dünya Sağlık Örgütü-DSÖ (World Health Organization-WHO) raporlarında bir akut solunum sendromu olarak tanımlanmıştır⁽¹⁾. 21 Şubat 2003'te Guangdong bölgesinden gelen enfekte bir tıp doktorunun, Hong Kong'ta bir otelin 9.katında kalmasıyla hastalığın dünyanın diğer bölgelerine yayıldığı iddia edilmiştir⁽²⁾. Bu otelde kalan en az 14 misafirin, virüsü Kanada, Vietnam, Singapur gibi bölgelere taşıdığı ve şiddetli salgınlara kaynak oluşturduğu iddia edilmiştir. Hastalığın kontrol altına alındığı 2003 Haziran ayına kadar tüm dünyada toplam 8096 vaka, 774 bu hastalığa bağlı ölüm ve %9.6'lık bir vaka-ölüm oranı bildirilmiştir⁽³⁾.

SARS'lı hastalardan akut ve iyileşme döneminde alınan örneklerde koronavirüse karşı antikor varlığı gösterilmiş ve böylece SARS'ın etiyolojik ajanının yeni bir koronavirüs tipi olduğu bildirilmiştir⁽⁴⁾. Nisan 2003'te DSÖ, SARS etkeninin koronavirüs ailesinden daha önce insanda hastalık etkeni olarak saptanmamış bir virüs olduğunu resmen açıklamıştır. Coronavirüsler, tek zincirli pozitif polariteli zarflı RNA virüsleridir. Yüzeylerinde, Latince corona olarak adlandırılan çubuksu uzantılar olması nedeniyle bu virüsler koronavirüs olarak isimlendirilmişlerdir⁽⁵⁾.

Vaka Tanımları

SARS epidemisinden hemen sonra Mart 2003'te DSÖ ve Amerika Birleşik Devletleri Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi [United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC)], SARS için klinik vaka tanımları yayınlamışlardır. DSÖ'ye, eğer bir birey enfeksiyonu teyit eden laboratuvar verileri ile birlikte klinik vaka tanımını karşılıyorsa ve canlı SARS koronavirüs olan bir laboratuvar veya SARS koronavirüsle enfekte bir klinik örnek ile çalışmışsa bu vakalar SARS vakası olarak bildirilmelidir.

WHO, SARS vaka tanımı aşağıdaki maddeleri içerir:

Ateş öyküsü veya dokümente ateş ve

- Bir veya daha fazla alt solunum yolu hastalığı semptomu (öksürük, solunum sıkıntısı, nefes darlığı) ve
- Pnömoni veya akut solunumsal sıkıntı sendromu (ARDS) ile uyumlu radyolojik akciğer infiltrasyonu veya patolojisi, pnömoni veya ARDS ile uyumlu otopsi bulgusu ve
- Hastalığı açıklayacak başka alternatif tanı yokluğu

CDC, SARS vaka tanımı laboratuvar tanı kriterleri:

- Akut hastalık sırasında veya semptomların başlangıcından itibaren 21. günden sonra alınan örneklerde SARS-CoV'e karşı antikor saptanması
- Serum, gaita, nazal veya diğer solunum yolu sekresyonlarında SARS-CoV reverse transkriptinazının PCR ile saptanması, ikinci bir örnekte farklı primerler kullanılarak ilk testin pozitifliğinin doğrulanmış olması veya
- SARS-CoV'ün izole edilmesi

Epidemiyoloji

İlk SARS vakaları, Çin'in Guangdong bölgesinden Kasım 2002'de bildirilmiştir. 16 Kasım 2002 ile 28 Şubat 2003 arasında bu bölgeden 792 olgu bildirilmiştir^(1,6). Hong Kong'da hastalığın ortaya çıkmasına neden olan, indeks vaka semptomları başladıktan 5 gün sonra Guangdong bölgesinden Hong Kong'a seyahat eden bir klinisyendir⁽⁷⁾. Virüs daha sonra Çin ve Hong Kong'dan Vietnam, Tayland, Singapur'a, oralarından da Avrupa, Kanada ve Amerika Birleşik Devleti'ne yayılmıştır. 1 Nisan 2003'te, DSÖ ve CDC hastalığın yayılmasının önlenmesi için seyahat önerileri yayınlamışlardır. Bu önerilerle birlikte özellikle hastanelerde enfeksiyon kontrol önlemleri alınmıştır. Haziran 2003 sonrasında dünyanın herhangi bir bölgesinden yeni vaka bildirimi olmamış ve DSÖ seyahat önerile-

rini kaldırmıştır. Haziran 2003 ve 2004'ün ilk yarısı arasında 4 küçük salgın bildirilmiştir, 4 salgın epidemik virüsün laboratuvar bulaşmasına bağlı, 1 salgının da hayvan kaynağına temas sonucu meydana geldiği bildirilmiştir. 2004 ortalarından sonra yeni bir SARS olgusu bildirilmemiştir.

Hastalığın çoğunlukla erişkinlerde ortaya çıktığı bildirilmiştir⁽⁸⁾, 12 yaş ve üzerindeki çocuklarda erişkinlere benzer klinik bulgular görülmüş, daha genç çocuklarda hastalık daha hafif seyirli olmuştur⁽⁹⁾. Çocuklarda ölümcül vaka bildirilmemiştir.

Bulaşma: Hastalığın daha çok insandan insana yüz yüze temasla ve damlacık enfeksiyonu yoluyla bulaştığı düşünülmektedir^(7, 10). Hastalığa yakalanan bireyler, SARS'lı bir hasta ile aynı ortamı paylaşan veya hasta ile direkt teması olan kişilerdir.

Moleküler epidemiyoloji: Muhtemelen virüsün hayvanlardan insanlara birkaç kez bulaşması sonrası virüs mutasyon, delesyon ve muhtemelen rekombinasyon geçirek SARS coronavirüse dönüşmüştür ve insandan insana bulaşma ile hastalık yayılmıştır.

İnkübasyon periyodu: SARS-CoV inkübasyon periyodu 2-7 gündür⁽¹¹⁾. Hastaların %95'inde semptomlar 10 gün içinde ortaya çıkar. Bu nedenle, olası maruziyet sonrası bireyler semptomların gelişimi açısından en az 10 gün takip edilmelidir.

Prognostik faktörler: SARS hastalarında kötü prognostik faktörler^(8, 11);

- İleri yaş,
- Diyabet, kronik hepatit B ve altta yatan başka komorbiditeler,
- Atipik semptomlar,
- Başvuru sırasında artmış serum laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi

Klinik Bulgular

Semptom ve bulgular: SARS, alışılmadık solunumsal viral bir hastalıktır. Hastalık bazı insanlarda subklinik seyredebileceği gibi, bazı insanlarda öldürücü formda olabilir. Hastalığın kendine özgü klinik bir tablosu yoktur, semptomları legionella, mikoplazma veya klamidya türlerinin neden olduğu atipik pnömoni kliniği tablosuna benzer olabilir⁽⁵⁾. İki ile 10 gün arası değişen inkübasyon periyodu sonrasında 38°C'nin üzerinde ateş, üşüme, titreme ve öksürük en sık belirtilerdir. Eşlik eden diğer bulgular baş ağrısı, halsizlik, nefes darlığı, miyalji ve nadiren ishal, göğüs ağrısı ve plörezidir.

Başlangıçta genellikle boğaz ağrısı, kuru öksürük gibi solunum yolu semptomları ile başvuran hastaların bir

kısımında 2-7 gün içinde dispne, hipoksemi ve daha sonra ARDS tablosu ortaya çıkabilir.

Fizik Muayene: Fizik muayenede en önemli bulgu, klinik ile uyumlu olmayan yüksek ateştir⁽⁵⁾. Ayrıca solunum sistemi muayenesinde akciğerde bazallerde inspiratuvar raller duyulabilirken, ronküs genellikle tespit edilmez.

Laboratuvar bulgularında en sık total lenfosit sayısında düşme (lenfopeni) (%66) ve artmış LDH (%46) ve ALT (%44) düzeyleri görülmüştür⁽⁸⁾. Ayrıca trombositopeni, kreatin kinaz yüksekliği, lökositoz da görülebilir. Artmış LDH düzeyi, kötü prognosis ile ilişkilidir.

Radyolojik Bulgular: Akciğer grafisi bulguları prodromal dönemde izlenen normal görünümünden, ARDS ile uyumlu yaygın interstisyel infiltrasyona kadar değişik görünlere sahip olabilir. Bilateral periferik infiltrasyon sıktır ve genellikle orta ile alt zonlar tutulur. Toraks bilgisayarlı tomografide (BT), akciğer grafisi normal olarak değerlendirilen hastalarda parankim anormallikleri görülebilir^(12, 13). İnfiltrasyonlar genellikle buzlu cam karakterindedir ve periferik bölgelerde yerleşimlidir (13).

Tanı

Klinik olarak SARS düşünülen olgularda solunum yolu, gaita, serum veya plazma örneklerinden en az iki tanesi polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi için değerlendirmeye alınmalıdır. PCR incelemesi mümkün olduğu kadar hastalığın erken döneminde alınmalıdır. Eğer semptomlar devam ederse, 5-7 gün sonra tekrarlanmalıdır. Akut veya iyileşme dönemindeki serum serolojik inceleme için toplanmalıdır.

PCR testleri; SARS'lı hastaların serum, plazma, solunum yolu sekresyonları, gaita gibi çeşitli örneklerinde çalışılmış ancak bu konuda sistematik bir çalışma yapılmamıştır. Revers transkriptaz PCR (RT-PCR) testi, hastalığın erken evresinde alınan örneklerde çalışılmış fakat sensitivitesi %50'den düşük bulunmuştur^(3, 13). Serum ve plazma örnekleri ile yapılan testin duyarlılığının hastalığın erken evresinde daha yüksek olduğu (ateşin başlangıcından 1 ile 7 gün arası), ancak zamanla duyarlılığın azaldığı bildirilmiştir. Nazofaringeal aspiratların hastaneye başvuru sırasında duyarlı olabileceği, duyarlılığın solunumsal semptomların zirve yaptığı dönemde en yüksek düzeyde tespit edilmiştir. Gerçek zamanlı RT-PCR ile ölçülen hem serum hem de solunumsal virüs titrelerinin prognozla doğru orantılı olduğu ve yüksek titrelerin kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir⁽¹⁵⁾.

Serolojik inceleme; ELISA ile ölçülen serum antikorları en duyarlı testtir. Ancak antikorlar hastalığın başlangıcından haftalar sonra pozitif hale geldiğinden, akut dönemde yararlı bir teşhis yöntemi değildir.

Hücre kültürü: SARS virüsü, solunumsal ve diğer vücut salgı örneklerinin hücre kültürüne ekilmesi ile çoğaltılabilir.

Tedavi

SARS için herhangi bir spesifik tedavi önerisi bulunmamaktadır. Özenli bir destek tedavisi, en önemli tedavi metodudur. Diğer virüs enfeksiyonlarında olduğu gibi antibakteriyel ajanlar etkisizdir. Herhangi bir antiviral ajanında etkili olduğu gösterilmemiştir. Ataklar sırasında birçok SARS hastasına yüksek doz steroid ve ribavirin uygulanmış, ancak bu tedavilerin de bir fayda sağlamadığı kanaatine varılmıştır⁽¹⁶⁾. ARDS gelişen hastalarda, yoğun destek tedavisi ve mekanik ventilasyon desteği uygulanmalıdır.

Korunma: SARS damlacık yoluyla bulaşmaktadır, ayrıca diğer vücut salgıları da bulaşmaya neden olabilir. SARS hastalarının hastalıkları boyunca izole edilmesi, yakın temastan kaçınılması gerekmektedir. Semptomları şiddetli olan hastalar için hastanede izolasyon yapılmalıdır. SARS'lı hastaların ev içinde veya diğer insanlarla temas kuracağı ortamlarda maske kullanması önerilmektedir, ayrıca başta el yıkama gibi diğer enfeksiyon kontrol yöntemlerine titizlikle uyulmalıdır. SARS'lı hastaların herhangi bir vücut salgısına temas edilecekse eldiven kullanılmalı ve eldivenler hemen çıkarılarak eller yıkanmalıdır. Bu hastaların eşyaları ortak kullanılmamalıdır.

Aşı: SARS için henüz etkin bir aşı geliştirilmemiştir.

MIDDLE EAST RESPIRATORY SYNDROME CORONAVIRUS (MERS-COV)

Middle East Respiratory Syndrome (MERS)-Orta Doğu Solunum Sendromu insanlarda ilk defa Eylül 2012 tarihinde Suudi Arabistan'da şiddetli bir solunumsal hastalık nedeniyle ölen bir hastada, yeni bir beta-coronavirüs izole edilmesi sonrasında tanımlanan bir hastalıktır. 2012 Haziran'ında pnömoni ve böbrek yetmezliği ile hastaneye başvuran bir hasta, Eylül 2012'de yeni bir coronavirüs vakası olarak bildirilmiştir⁽¹⁷⁾. Birkaç gün sonrasında çok benzer bir virüsün izole edildiği bir başka vaka yine akut solunum sendromu ve böbrek hasarı bulgularıyla birlikte bildirilmiştir. Bu ikinci vakada da başlangıç semptomları Katar'da ortaya çıkmakla birlikte, Suudi Arabistan'a seyahat öyküsü bildirilmiştir⁽¹⁸⁾. Bu yeni coronavirüs, Middle East Respiratory Syndrom Coronavirüs (MERS-CoV) olarak adlandırılmıştır.

MERS-CoV bir beta-coronavirüstür ve diğer insan beta-coronavirüslerden (SARS-CoV, OC43 VE HKU1) farklıdır; fakat birçok yarası coronavirüs ile yakın ilişkilidir^(17,19). Siliasız insan bronş epitelyum hücrelerin

üzeyinde bulunan Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) MERS-CoV için fonksiyonel bir reseptördür^(20, 21). Duyarlı olmayan hücrelerde, insan ve yarası DPP4 reseptörü varlığı MERS-CoV enfeksiyonu gelişimine olanak sağlar. MERS-CoV reseptörü fonksiyonu gören DPP4'ün memelilerdeki doku dağılımı, bu virüsün neden olduğu akciğer ve böbrek patolojisi ile uyumludur.

Epidemiyoloji

MERS-CoV ilk kez Haziran 2012'de Suudi Arabistan'da, pnömoni ve böbrek hasarı ile hastaneye başvuran bir kişinin balgamında izole edildi. DSÖ kayıtlarına göre Nisan 2012 tarihinden itibaren bildirilen MERS-CoV vakası 180'dir, ancak gerçek rakam bundan çok daha yüksek olabilir. DSÖ'nün verilerine göre ortalama yaş 52 ve vakaların %62'si erkek cinsiyettedir. Laboratuvar onaylı 180 MERS-CoV vakasının 77'sinin (%43) öldüğü bildirilmiştir. Ancak hafif klinik seyirli vakaların hastaneye başvurmamış olması veya yayınlanan vakalarda yer almamış olması nedeniyle, mortalite oranının yüksek olarak değerlendirilmiş olması muhtemeldir. DSÖ'ye bildirilen vakaların coğrafi dağılımı Suudi Arabistan, Kadara, Ürdün, Birleşik Arap Emirlikleri Umman ve Kuveyt'i içeren Orta Doğu ülkeleridir. Vakaların çoğu Suudi Arabistan'dan bildirilmiş olup, ayrıca Tunus, Almanya, İngiltere, Fransa, İtalya ve İspanya'dan da vakalar bildirilmiştir. Bu vakaların genellikle Orta Doğu'ya seyahat öyküsü vardır ve birkaç vakada, indeks vakaya yakın temas ile insandan insana bulaşma söz konusu olmuştur.

Muhtemel kaynak ve bulaşma: MERS-CoV'un hayvan kaynaklı olduğu ve birçok yarası coronavirüs ile benzerlik gösterdiği, ancak vaka kümelerinin varlığı insandan insana bulaşmanın da olduğunu düşündürmektedir. Yapılan araştırmalarda, yarasaların gaita örneklerinde tespit edilen coronavirüs RNA sıralarının MERS-CoV ile benzerlik gösterdiği ortaya konmuştur⁽²²⁾; ancak insanların yarasalarla yakın temas kurarak virüs bulaşma ihtimali düşük olduğundan başka bir hayvanın, örneğin devenin ara konak olma olasılığı, kanıtlanamamakla birlikte, ileri sürülmüştür. Suudi Arabistan'da, bir MERS-CoV enfeksiyonu geçiren vakanın sahibi olduğu deveden alınan örneklerde RT-PCR yöntemiyle MERS-CoV tespit edilmiştir. Aynı zamanda, devede de ateş ve rinore semptomları olduğu bildirilmiştir⁽²³⁾. Orta Doğu'dan bildirilen başka çalışmalarda da develerde MERS-CoV izole edildiği bildirilmiştir⁽²⁴⁾. İngiltere, Tunus, İtalya, Fransa ve Suudi Arabistan sağlık kuruluşlarından bildirilen vakalar, insandan insana bulaşma olduğu kanaatine oluşturmuştur. Laboratuvar teyitli sekonder vakaların yarısından çoğu sağlık kuruluşları ile ilişki-

lidir. Muhtemel bulaşma yolu, damlacık enfeksiyonu ve yakın temas yoludur.

Vaka Tanımları

DSÖ'nün önerdiği vaka tanımları şu şekildedir:

Kesin vaka: Laboratuvar yöntemleriyle teyidi yapılmış, MERS-CoV enfeksiyonu olan bireyler kesin vaka olarak tanımlanır.

Olası vaka: Pulmoner parankim hastalığın klinik, radyolojik veya histopatolojik bulgularıyla birlikte akut solunum yolu enfeksiyonu görülen bir bireyin eğer laboratuvar yöntemlerle hastalığı teyit edilmiş bir vaka ile temas öyküsü varsa; fakat bu bireyin veya bireyden alınması gereken örneklerin uygun olmaması nedeniyle laboratuvar yöntemlerde MERS-CoV enfeksiyonu teyit edilme olasılığı yoksa olası vaka olarak tanımlanır.

Klinik Bulgular

İnkübasyon periyodu: Suudi Arabistan'da bir MERS-CoV salgınında, laboratuvar yöntemleri ile gösterilmiş 23 vakada ortalama inkübasyon periyodu 5.2 gün (1.9-14.7 gün) olarak bildirilmiştir⁽²⁵⁾. DSÖ ve CDC, son 2 hafta içinde Arabistan veya komşu ülkelerden birine seyahat etmiş bir bireyin MERS-CoV enfeksiyonu yönünden değerlendirilmesini önermektedir.

Klinik bulgular: MERS-CoV enfeksiyonu geçiren hastaların çoğunluğunda pnömoni, ARDS ve bazılarında akut böbrek hasarı gibi şiddetli hastalık bulguları görülmüştür. Birçok hastada mekanik ventilasyon ihtiyacı ortaya çıkmış, bazı hastalara ekstrakorporeal membran oksijenasyonu uygulanması gerekmiştir^(23, 25, 26). Bildirilen diğer klinik bulgular gastrointestinal sistem semptomları (bulantı, kusma, iştahsızlık, karın ağrısı, ishal gibi), perikardit ve dissemine intravasküler koagülasyondur (DIC)^(25, 26). Suudi Arabistan'da 47 hastayı içeren bir çalışmada en sık görülen semptomlar; ateş (%98), üşüme, titreme ateş (%87), öksürük (%83), nefes darlığı (%72), miyalji (%32), ishal (%26) olarak bildirilmiştir. Bu hastaların tamamında akciğer grafisi anormalliği görülmüştür. Kırk yedi hastanın 42'sinde (%89) yoğun bakım ve 34'ünde (%72) mekanik ventilasyon ihtiyacı ortaya çıkmıştır⁽²⁶⁾.

Laboratuvar bulguları: Anormal laboratuvar bulguları; lökopeni, lenfopeni, lenfositoz, trombositopeni, artmış ALT, AST düzeyleri ve LDH düzeyi olarak bildirilmiştir (26). Bazı hastalarda artmış BUN, kreatin düzeyleri ile birlikte progresif böbrek yetmezliği ortaya çıkmıştır. Ayrıca, DIC ve hemoliz de bildirilmiştir.

Görüntüleme bulguları: Daha önce belirtildiği gibi, bir çalışmada hastaların tamamında anormal akciğer

grafisi bulguları görülmüştür. Anormal bulgular; bronkovasküler gölgeler, yamalı infiltrasyon, konsolidasyon, nodüler ve retiküler opasite, retikülonodüler gölge koyuluğu artışı, plevral efüzyon ve akciğer segment veya loblarını tam olarak kaplayan opasiteler gibi minimalden yaygın anormalliklere kadar değişiklik gösterir. Lezyonlar tek taraflı veya bilateral olabilir⁽²⁶⁾.

Tanı

Tanı için, CDC alt solunum yolu örnekleme ve real-time RT-PCR (rRT-PCR) testinin ilk tercih edilmesi gereken yöntem olması gerektiğini bildirmiştir, çünkü alt solunum yolu örnekleri MERS-CoV tespiti için üst solunum yolu örneklerinden daha duyarlı gözükmektedir.

DSÖ ve CDC aşağıdaki tanısal yaklaşımı önermektedir:

- 1) Balgam, endotrakeal aspirat veya bronkoalveoler lavaj mayi gibi alt solunum yolu örnekleri, rRT-PCR testi için tüm şiddetli hastalığı olan ve mümkünse hafif seyirli hastalığı olan bireylerden alınmalıdır.
- 2) Tüm hastalardan rRT-PCR testi için üst solunum yolu örnekleri, nazofarinks ve orofarinks sürüntüsü veya 2-3 ml nazofarinks aspiratı alınmalıdır.
- 3) Akut ve nekahet (14-21 gün) döneminde, serolojik test için serum örneği alınmalıdır.
- 4) Teşhis konduktan sonra bile, tekrarlayan örnekleme ve rRT-PCR testi yapılması önerilmektedir, çünkü bu virüsün yayılma seyri hakkında bilgi edinebilmek için yararlı olacaktır.
- 5) Belirli vakalarda tanı, nükleik asit sıralama yöntemi ile teyit edilmelidir.
- 6) Kan, idrar ve gaita örnekleri ile rRT-PCR testi yapılarak MERS-CoV tespit edilmiştir, ancak bu örneklerin MERS-CoV tanısında kullanılabilirliği kesin değildir.

Yukarıda belirtilen DSÖ ve CDC tanısal yaklaşım algoritmasının, yüksek ateş ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) ve pnömoni veya ARDS bulguları olan hastalara şu durumlarda uygulanması önerilmektedir:

- 1) Son 14 gün içinde Orta Doğu bölgesine seyahat öyküsü varlığı ve belirtilerin başka bir nedenle açıklanamaması,
- 2) Son 14 gün içinde Orta Doğu seyahat öyküsü olan ve solunum yolu hastalığı olan bireylerle yakın temas öyküsü

Örnekler toplandıktan hemen sonra laboratuvara ulaştırılmalıdır. Eğer örnekler 48 saat içinde laboratuvara ulaştırılmayacaksa, tercihen -80°C 'de dondurularak saklanmalı veya kuru buz içinde taşınmalıdır.

Serum örnekleri tam kandan ayrılarak 4°C'de veya -20°C'de dondurularak saklanmalı veya transfer edilmelidir.

Olguların bildirilmesi: Laboratuvarlar MERS-CoV testi için bir örnek geldiğinde derhal, gerekirse test yapılmadan görevli halk sağlığı yetkilisine bildirmelidir. Tüm test sonuçları negatif veya pozitif olarak derhal raporlanmalıdır.

Tedavi

MERS-CoV enfeksiyonu için önerilen antiviral bir tedavi yoktur. Hayvan deneyleri ve hücre kültürü çalışmalarında, İnterferon (IFN) alfa 2b ve ribavirin kombinasyonu ümit verici tedavi yöntemi olarak görülmektedir; ancak bu kombinasyonun insanlarda faydalı olduğuna dair klinik bir deneyim bildirilmemiştir. Sonuç olarak; MERS-CoV enfeksiyonu için önerilen etkin bir tıbbi bakım ve destek tedavisidir.

Korunma: MERS enfeksiyonu şüphesi olan veya tanısı konulan hastalara yaklaşırken tüm enfeksiyon kontrol önlemleri titiz şekilde uygulanmalıdır. Tıbbi maske, eldiven ve önlük kullanılmalı, el yıkama ve çevre hijyenine dikkat edilmeli, hastalar mümkün olduğu kadar izole edilmelidir. MERS-CoV lisans için alınmış bir aşı yoktur.

Seyahat önerileri: Suudi Arabistan Sağlık Bakanlığı 2013'te şu bireylerin Hac veya Umre için Arabistan'a seyahatini ertelemesini önermiştir; >65 yaş bireyler, kalp, böbrek, akciğer hastalığı ve diyabet gibi kronik hastalığı olan bireyler, immün yetmezliği olanlar, malignitesi olanlar, hamile bayanlar ve 12 yaşından küçük çocuklar.

HANTAVİRÜS PULMONER SENDROM

Hantavirüsler, Bunyaviridae ailesinin Hantavirüs cinsinde yer alan kemirgen (rodent) veya böcekçil kaynaklı RNA virüsleridir. 90-160 nm büyüklüğündedir ve negatif polariteli tek sarmallı RNA genomu içerirler⁽²⁷⁾. Hantavirüs tiplerinden en az 20 tanesi, insanlarda enfeksiyon etkeni olarak gösterilmiştir⁽²⁸⁾.

Hantavirüsler, insanlarda renal sendrom ile seyreden kanamalı ateş (RSKA) ve Hantavirüs pulmoner sendrom (HPS) olmak üzere iki türlü hastalık tablosuna yol açarlar. Bu bölümde HPS'nin hastalık tablosu üzerinde durulacaktır.

Tarihçe ve Epidemiyoloji

HPS ilk defa Amerika Birleşik Devletlerinde 1993 yılında, akut solunum yetmezliği ve yüksek mortalite oranı (%60) ile seyreden salgın bir hastalık ortaya çık-

ması ve hastalardan alınan serum örneklerinde Hantavirüs tespit edilmesi sonucu tanımlanmıştır⁽²⁹⁾. Bir süre sonra da, salgın bölgesindeki kemirgenlerde bu hastalığın etkeni olan Hantavirüs tipi (Sin Nombre virüsü) izole edilmiştir. Salgın sırasında, hastalarda önce ateşli bir prodromal dönem, sonrasında akut solunum yetmezliği ve dolaşım yetmezliği ile birlikte ölüm ile neticelenen bir süreç izlenmiştir.

Hantavirüs enfeksiyonu, daha çok sonbaharda küçük kemirgenlerin kendilerini soğuk havadan korumak amacıyla insanların yaşam alanlarına sığınması ile ortaya çıkar. Vahşi doğada da birçok kemirgen virüsü bulaştırır. İnsanların kemirgenlerle temas halinde olduğu çevresel alanlarda bulunması veya çalışması virüsün bulaşmasına neden olur. Kemirgen idrar veya kurumuş dışkılarının damlacık enfeksiyonu şeklinde inhalasyonu yoluyla hastalık oluşur. İnsandan insana bulaşma veya nozokomiyal enfeksiyon bildirilmemiştir.

HPS ölümcül bir hastalık olarak düşünülmeyle birlikte klinik seyir ayaktan tedavi edilebilen hafif enfeksiyondan, mekanik ventilasyon desteği gerektiren ağır enfeksiyonlara kadar değişir ve mortalite oranı yaklaşık %50'dir.

HPS'nin ilk tariflendiği 1993'ten 2010 Aralık tarihine kadar, Amerika Birleşik Devletleri'nde 32 farklı eyaletten toplam 560 hastalığı teyit edilmiş vaka bildirilmiştir⁽³⁰⁾. Ayrıca Kanada, Orta Amerika ve Güney Amerika'dan bildirilen vakalar olmuştur. Türkiye'de değişik araştırmalarda Hantavirüs tiplerine rastlanmıştır, Batı Karadeniz bölgesinden, Burdur'dan, Giresun'dan Hantavirüs enfeksiyonu vakaları bildirilmiştir, bu vakalar daha çok RSKA ile seyreden enfeksiyonlardır.

Vaka Tanımları

CDC, HPS'yi sağlıklı bir bireyde ortaya çıkan, radyolojik olarak ARDS'ye benzeyen bilateral difüz interstisyel ödem ile karakterize, hastaneye yatıştan sonra 72 saat içinde oksijen desteği gerektiren solunum yetmezliğine neden olabilen ateşli ($\geq 38.3^{\circ}\text{C}$) bir hastalık olarak tanımlamıştır.

Klinik Bulgular

Enfeksiyon sırasında Hantavirüsün ana hedefi mikrovasküler endotelyumdur. Hastalığın ağır seyri mikrovasküler sızıntıya bağlıdır. HPS'de inkübasyon periyodu 2-3 haftadır⁽³¹⁾. Prodromal (ateşli) fazda HPS'nin klinik bulguları ateş, üşüme titreme ve miyaljidir. Daha sonra karın ağrısı, bulantı, kusma gibi gastrointestinal semptomlar ortaya çıkar. Karın ağrısı bazen akut batın düşündürülecek kadar şiddetli olabilir. Bazen de baş ağrısı belirgindir. Nezle, burun akıntı-

sı, faranjit ve kulak ağrısı gibi üst solunum yolu bulguları Hantavirüs enfeksiyonlarında hemen hemen hiç görülmez. Bazen çocuklarda faranjit gözlenebilir. HPS'nin bazı formlarında konjonktivit, yüzde ve boyunda kızarıklık, aksiller katlantılarda, yumuşak damakta ve gövdede ince peteşiler görülebilir. Prodromal fazı takiben, ani başlangıçlı hipotansiyon ve nonkardiyojenik pulmoner ödemin ortaya çıktığı kardiyopulmoner faz gelişir. Pulmoner kapiller yatağa mikrovasküler sızıntı sonucu pulmoner ödem ortaya çıkar. Kuru öksürük sıklıkla kardiyopulmoner faza geçiş habercisidir⁽³²⁾. Bu fazda ilk 24-48 saat hastanın yaşamı için kritik dönemdir.

Laboratuvar bulguları: En erken ve spesifik bulgu trombosit sayısındaki hızlı düşüştür⁽³³⁾. Diğer önemli ancak spesifik olmayan bulgular LDH düzeyinde artış, karaciğer enzimleri ve laktat düzeyinde yükselmedir⁽³⁴⁾. Albümin düzeyinde düşüş ile birlikte kan, hemogloblin ve hematokrit seviyesinde artış görülür, bu bozukluk şiddetli kapiller sızıntının bir belirtisi olarak kabul edilir. Hantavirüs enfeksiyonun daha şiddetli formlarında sıklıkla parsiyel tromboplastin zamanı ve protrombin zamanında artış görülür.

Kırsal bölgeden gelen veya yabani kemirgenlerle temas öyküsü olan bir hasta ateş, üşüme titreme, miyalji semptomları ile birlikte bulantı ve kusma şikâyetleri ile başvurursa HPS'den şüphelenilmelidir. Trombositopeni, lökositoz, bilateral interstisyel infiltrasyon veya artmış LDH düzeyi olan bir hastada spesifik serolojik testler düşünülmelidir.

Tanı

Tanıda en sık serolojik testler kullanılmaktadır. Hastalığın akut dönemde, IgM tipi antikorların serumda gösterilmesi veya hastalığın akut ve konvelesan döneminde alınan iki ayrı serum örneğinde, IgG titresinde en az 4 kat artış saptanması Hantavirüs enfeksiyonu tanısı için yeterlidir. Ayrıca PCR ile idrar ve kanda Hantavirüs RNA'sı saptanabilir, ancak Hantavirüs enfeksiyonlarda viremik dönem kısa sürdüğü için negatif sonuçlar dikkatli yorumlanmalıdır. Hantavirüsün hücre kültüründe üretilmesi hem zahmetlidir hem de laboratuvarın en az biyogüvenlik 3 düzeyinde olması gereklidir.

Tedavi

HPS yüksek mortaliteye sahiptir ve genellikle hastalık öncesi oldukça sağlıklı bireyleri etkiler. Birçok viral enfeksiyon gibi ucuz, güvenli etkili ve multivalent aşı tedavisine ihtiyaç vardır, ancak patojenik Hantavirüslerin yüksek genetik ve antijenik farklılıkları nedeni ile etkin koruyucu aşı ve antiviral tedavi geliştirmede zorluk vardır. Mevcut durumda etkin bir aşı tedavi-

si yoktur ve HPS için lisans alınmış antiviral bir ajan yoktur. Ana tedavi hastalığın erken teşhisi, hospitalizasyon ve yeterli pulmoner ile hemodinamik destek. Yoğun bakım takibi ve solunum yetmezliği için mekanik ventilasyon desteği düşünülmelidir. Vasküler sızıntı ve nonkardiyojenik pulmoner ödem gelişimi durumunda hipotansiyonun düzeltilmesi için vazopressör ve intravenöz sıvı desteği önerilmektedir.

Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (EKMO) bazı vakalarda başarı ile kullanılmıştır⁽³⁵⁾. Vazopressör ve inotropik ajanlarla tedaviye rağmen, kardiyak indeksi <2.5 L/dak/m² olan hastalara EKMO önerilmektedir.

HPS için spesifik antiviral tedavi önerisi yoktur. Ribavirin, 1993 yılında Amerika'daki HPS salgınında ve 2004 yılında yapılan bir başka çalışmada kullanılmış, ancak yararlı olmadığı görülmüştür⁽³⁶⁾. Hantavirüsün indükte ettiği vasküler geçirgenliği önlemek amacıyla immünoterapi çalışmaları yapılmaktadır. Glukokortikoidlerin HPS tedavisinde yeri yoktur.

Korunma

Hantavirüslerin insandan insana bulaşması nadirdir, ancak Hantavirüs ile enfekte bir insanın vücut sıvıları sayesinde mukozal veya perkütan temas sonucu bulaşma gerçekleşebilir. Hantavirüs insanlara çoğunlukla orman, bahçe gibi doğal alanlar içinde ve inhalasyon yoluyla bulaşmaktadır. Bu nedenle etkili ve sürdürülebilir korunma önlemleri uygulamak kolay değildir. Ancak tüm enfeksiyon hastalıklarından korunmada olduğu gibi el temizliği ve temel hijyen kurallarına uymak çok önemlidir. Kiler, depo, ambar gibi insan yaşam alanlarında oluşabilecek bulaşmadan korunmak için bu alanlarda öncelikle kemirgen kontrolünün sağlanması gerekmektedir. Binalar, kemirgen girişine izin vermeyecek şekilde yapılmalıdır. Hantavirüs enfeksiyonu görülen bölgelerde çatı katı, bodrum, depo gibi riskli yerlerin temizliği sırasında maske kullanılmalı, havaya toz kalkmasını ve inhalasyonu önlemek için kuru süpürme yerine yıkama işlemi tercih edilmelidir.

Aşılama korunmada en etkin yöntemlerden biri olmakla birlikte, henüz onay etkili ve güvenilir bir aşı üretilmemiştir ve bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Peiris JS, Yuen KY, Osterhaus AD, Stöhr K. The severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 2431-41.
2. Ng SK. Possible role of an animal vector vector in SARS outbreak at Amor Gardens. *Lancet* 2003; 362: 570-2.

3. Poon LL, Guan Y, Nicholls JM, Peiris JS. The aetiology origins and diagnosis of severe acute respiratory syndrome. *Lancet Infect Dis* 2004; 11: 663-71.
4. Fouchier RA, Kuiken T, Schutten M, van Amerongen G, van Doornum GJ, van den Hoogen BG, et al. Aetiology-Koch's postulates fulfilled for SARS virus. *Nature* 2003; 423: 240.
5. Kanra G, Kara A. SARS. Şiddetli akut solunum yetmezliği sendromu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 155-61.
6. Christian MD1, Poutanen SM, Loutfy MR, Muller MP, Low DE. Severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1420-7.
7. Tsang KW1, Ho PL, Ooi GC, Yee WK, Wang T, Chan-Yeung M, et al. A cluster of cases of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *N Engl J Med* 2003; 348: 1977-85.
8. Leung GM, Hedley AJ, Ho LM, Chau P, Wong IO, Thach TQ, et al. The epidemiology of severe acute respiratory syndrome in the 2003 Hong Kong epidemic: an analysis of all 1755 patients. *Ann Intern Med* 2004; 141: 662-73.
9. Stockman LJ, Massoudi MS, Helfand R, Erdman D, Siwek AM, Anderson LJ, et al. Severe acute respiratory syndrome in children. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 68-74.
10. Booth TF, Kournikakis B, Bastien N, Ho J, Kobasa D, Stadnyk L, et al. Detection of airborne severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus and environmental contamination in SARS outbreak units. *J Infect Dis* 2005; 191: 1472-7.
11. Donnelly CA, Ghani AC, Leung GM, Hedley AJ, Fraser C, Riley S, et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Lancet* 2003; 361: 1761-6.
12. Wong KT, Antonio GE, Hui DS, Lee N, Yuen EH, Wu A, et al. Severe acute respiratory syndrome: radiological appearances and patterns of progression in 138 patients. *Radiology* 2003; 228: 401-6.
13. Müller NL, Ooi GC, Khong PL, Zhou LJ, Tsang KW, Nicolaou S. High-resolution CT findings of severe acute respiratory syndrome at presentation and after admission. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 39-44.
14. Tang P, Louie M, Richardson SE, Smieja M, Simor AE, Jamieson F, et al. Interpretation of diagnostic laboratory tests for severe acute respiratory syndrome: the Toronto experience. *CMAJ* 2004; 170: 47-54.
15. Hung IF, Cheng VC, Wu AK, Tang BS, Chan KH, Chu CM, et al. Viral loads in clinical specimens and SARS manifestations. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 1550-7.
16. Chiou HE, Liu CL, Buttrey MJ, Kuo HP, Liu HW, Kuo HT, et al. Adverse effects of ribavarin and outcome in severe acute respiratory syndrome: experience in two medical centers. *Chest* 2005; 128: 263-72.
17. Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, Osterhaus AD, Fouchier RA, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia. *N Engl J Med* 2012; 367: 1814-20.
18. Wise J. Patient with new strain of coronavirus is treated in intensive care at London hospital. *BMJ* 2012; 345: 6455.
19. Memish ZA, Mishra N, Olival KJ, Fagbo SF, Kapoor V, Epstein JH, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus in bats, Saudi Arabia. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 1819-23.
20. Raj VS, Mou H, Smits SL, Dekkers DH, Müller MA, Dijkman R, et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for emerging human coronavirus-EMC. *Nature* 2013; 495: 251-4.
21. Lu G, Hu Y, Wang Q, Qi J, Gao F, Li Y. Molecular basis of binding between novel human coronavirus MERS-CoV and its receptor CD26. *Nature* 2013; 500: 227-331.
22. Ithete NL, Stoffberg S, Corman VM, Cottontail VM, Richards LR, Schoeman MC, et al. Close relative of human Middle East respiratory coronavirus in bats, South Africa. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 1697-9.
23. Memish ZA, Assiri A, Almasri M, Alhakeem RF, Turkestani A, Al Rabeeah AA, et al. Prevalence of MERS-CoV nasal carriage and compliance with the Saudi health recommendations among pilgrims attending the 2013 Hajj. *J Infect Dis* 2014. [Epub ahead of print]
24. Reusken CB, Haagmans BL, Müller MA, Gutierrez C, Godeke GJ, Meyer B, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus neutralising serum antibodies in dromedary camels: a comparative serological study. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 859-66.
25. Assiri A, McGeer A, Perl TM, et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *N Engl J Med* 2013; 369:407-16.
26. Assiri A, McGeer A, Perl TM, Price CS, Al Rabeeah AA, Cummings DA, et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia. A descriptive study. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 752-61.
27. Çelebi G. Hantavirüs infeksiyonları. *Klimik dergisi* 2011; 24: 139-49.
28. Jonsson CB, Figueiredo LT, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 412-41.
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of acute illness-southwestern United States, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1993; 42: 421-4.
30. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notes from the field: hantavirus pulmonary syndrome. Maine, April 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60: 786.
31. Young JC, Hansen GR, Graves TK, Deasy MP, Humphreys JG, Fritz CL, et al. The incubation period of hantavirus pulmonary syndrome. *Am J Trop Med Hyg* 2000; 62: 714-7.
32. Castillo C, Naranjo J, Sepúlveda A, Ossa G, Levy H. Hantavirus pulmonary syndrome due to Andes virus in Temu-

- ce, Chile: clinical experience with 16 adults. Chest 2001; 120: 548-54.*
33. *Koster F, Foucar K, Hjelle B, Scott A, Chong YY, Larson R, et al. Rapid presumptive diagnosis of hantavirus cardiopulmonary syndrome by peripheral blood smear review. Am J Clin Pathol 2001; 116: 665-73.*
 34. *Moolenaar RL, Dalton C, Lipman HB, Umland ET, Gallaher M, Duchin JS, et al. Clinical features that differentiate hantavirus pulmonary syndrome from three other acute respiratory illnesses. Clin Infect Dis 1995; 21: 643-9.*
 35. *Dietl CA, Wernly JA, Pett SB, Yassin SF, Sterling JP, Dragan R, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support improves survival of patients with severe Hantavirus cardiopulmonary syndrome. J Thorac Cradiovasc Surg 2008; 135: 579-84.*
 36. *Mertz GJ, Miedzinski L, Goade D, Pavia AT, Hjelle B, Hansbarger CO, et al. Placebo-controlled, double blind trial of intravenous ribavirin for the treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome in NORTH America. Clin Infect Dis 2004; 39: 1307-1313.*