



Çocuklarda Nadir Akut Böbrek Yetmezliği ve Trombositopeni Nedeni: Hantavirüs Enfeksiyonu Olgusu

A Rare Cause of Acute Renal Failure and Thrombocytopenia in Child:
A Case Due to Hantavirus Infection

Nurcan Ünal¹, Muhammet Mesut Nezir Engin¹, Ramazan Cahit Temizkan², Önder Kılıçaslan², Yunus Şengün³, Kenan Kocabay¹

¹ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

² Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Acil Bilim Dalı, Düzce, Türkiye

³ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

Makale atfı: Ünal N, Engin MMN, Temizkan RC, Kılıçaslan Ö, Şengün Y, Kocabay K. Çocuklarda nadir akut böbrek yetmezliği ve trombositopeni nedeni: Hantavirüs enfeksiyonu olgusu. J Pediatr Inf 2018;12(4):156-159

Öz

On yedi yaşında erkek hasta 3 gündür devam eden ateş, halsizlik ve baş ağrısı şikayeti ile aile hekimliğine başvurmuş ve yapılan tetkiklerinde trombositopeni tespit edilmesi üzerine tarafımıza yönlendirilmiş. Hastanemize başvurduğunda orofarinkste hiperemi, 39°C ateş, belirgin halsizlik, trombositopeni ve böbrek yetmezliği olduğu görüldü. Hastanın periferik kan yaymasında atipik hücre görülmedi. Hastadan parvovirüs, sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV), hepatit belirteçleri, brusella aglütinasyon ve Gruber Widal testleri istenildi ve sonuçlar negatif saptandı. Hastadan alınan ayrıntılı anamnezde ölmüş fareleri yaktığı öğrenildi. Hantavirüsün serolojik tetkikinde hem indirekt immünfluoresan assay (IFA) hem de Biot Analysis'de IgG ve IgM antikorları pozitif saptandı. Hastada kanamalı ateş ile seyreden akut renal sendroma yol açan hantavirüs enfeksiyonu düşünüldü ve sadece semptomatik tedavi uygulandı.

Anahtar Terimler: Trombositopeni, akut böbrek yetmezliği, hantavirüs

Abstract

Seventeen years old yo male patient had applied to the primary care center for his complaints; fever, malaise and headache, and was he was investigated for causes thrombocytopenia of after thrombocytopenia had been detected in the workup. He had hyperaemia in oropharynx, 39°C fever, noticable malaise, thrombocytopenia and renal failure at admittance to our clinic. No atypic cell was seen in peripheral blood smear of the patient. Laboratory tests for parvovirus, cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), brucella agglutination and gruber widal test and markers for hepatitis were examined and the results were negative. A detailed patient history showed that we had informed that the patient had burned dead mice bodies. Serolohical investigation showed that IgG and IgM antibodies were positive in both Biot Analysis and indirect immunofluorescence assay (IFA). We observed a hantavirus infection causing haemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) and correspondingly applied symptomatic treatment.

Keywords: Thrombocytopenia, acute Renal Failure, hantavirus

Geliş Tarihi: 18.06.2017

Kabul Tarihi: 25.07.2018

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Muhammet Mesut Nezir Engin

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Düzce-Türkiye

E-mail: doktormesut@hotmail.com

©Telif Hakkı 2018
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği -Makale metnine
www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2018 by Pediatric
Infectious Diseases Society -Available online at
www.cocukenfeksiyon.org

Giriş

Hantavirüs, tıpkı Kırım-Kongo kanamalı ateşi virüsü gibi *Bunyaviridae* ailesine ait olan RNA virüslerinden biridir. *Bunyaviridae* ailesinin diğer virüslerinin artropodlar tarafından insanlara bulaşmasına rağmen hantavirüs kemirgenler yoluyla insana farklı şekilde bulaşır (1). Bu olgu sunumunda; hastane başvurusunda trombositopeni ve renal yetmezlik saptanan bir çocuk hastanın, alınan ayrıntılı anamnez ile hantavirüs enfeksiyonu olabileceği şüphelenilerek tanısı konmuştur. Bölgemizde hantavirüs enfeksiyonuna bağlı meydana gelen ve diyaliz tedavisine kadar ilerleyen akut böbrek yetmezlik olguları olduğu düşünülerek olgumuzda bu enfeksiyona dikkat çekilmek istenmiştir.

Olgu Sunumu

On yedi yaşında erkek hasta, Düzce'ye bağlı Yığılca ilçesinde yaşıyor, okul dışında boş zamanlarında bahçe işleri ile uğraşılıyor. Hasta 3 gündür devam eden ateş, halsizlik ve baş ağrısı şikayeti ile Yığılca'da aile hekimliğine başvurmuş ve orada bakılan tetkik sonuçlarıyla hasta tarafımıza trombositopeni olması üzerine yönlendirilmiş (Tablo 1).

İlk fizik muayenesinde orofarinkste hiperemi, 39°C ateş ve fark edilir derecede halsizlik saptandı. Diğer fiziksel muayeneleri normaldi. Kliniğimize başvuran hastada trombositopeni ve böbrek yetmezliği vardı (Tablo 1). Hasta tedavi ve klinik gözlem amaçlı hastaneye yatırıldı. Hasta, intravenöz (IV) hidrasyon tedavisi ile takip edildi. Hastanın periferik kan yaymalarında atipik hücre görülmedi. Parvovirüs, sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV) için laboratuvar testleri, brusella aglutinasyon ve Gruber Widal testi ve hepatit belirteçler incelendi ve sonuçlar negatifti.

Bu durumda ateş ve böbrek yetmezliği ortaya çıktığı için leptospirozis ayırıcı tanı olarak kabul edildi. Ancak bilirubin düzeyleri leptospiroziste beklendiği kadar yüksek değildi ve serolojik testler negatifti. Bu yüzden leptospirozis hariç tutuldu.

Trombositopenisi devam eden hastanın hastaneye yatışın beşinci gününde serum üresi, kan üre nitrojeni ve kreatinin düzeylerinde ilerleyen artış saptandı (Tablo 1). Hastaya trombosit süspansiyonu verilmedi ve hasta diyaliz edilmedi. Klinikte hipertansiyon saptandığında kaptopril tedavisi uyguladık.

Tablo 1. Hastanın laboratuvar testleri

Hemogram	1. gün	5. gün	Taburculukta	Referans
Hemoglobin (g/dL)	12.9	12.7	12.5	8-17
Hematokrit (%)	38.4	36.3	36.1	26-50
Lökosit (10 ³ /mm ³)	2.1	5.7	5.2	3-15
Nötrofil (10 ³ /mm ³)	1.52	3.29	2.6	1.5-7
Trombosit (10 ³ /mm ³)	54	69	236	150-400
Biyokimya				
Üre (mg/dL)	23.9	82.1	34.6	13-43
BUN (mg/dL)	11.38	39.1	16.48	6-20
Kreatinin (mg/dL)	0.88	4.5	0.99	0.7-1.2
Ürik asit (mg/dL)	4.6	8.6	7.6	3.4-7
ALT (U/L)	33.3	27.2	43.6	0-41
AST (U/L)	69.8	28.7	37.2	0-40
CRP (mg/dL)	2	1.11	0.19	0-0.5
İdrar tahlili				
pH	6.5	6	6.5	
Protein	Negatif	+++	Negatif	
Eritrosit	+++	Eser	Negatif	
Lökosit	+	Negatif	Negatif	
Spot idrarı				
Kreatinin (mg/dL)		58.4		39-259
Protein (mg/dL)		126.3		0-15

CRP: C-reaktif protein, BUN: Kan üre azotu, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz.

Ayrıntılı hasta öyküsünde, olgunun bahçeli bir evde yaşadığı ve bahçesindeki ölü fareleri yaktığı öğrenildi. Fiziksel bulguları nedeniyle böbrek sendromu (HFRS) ile hemorajik ateş neden olan hantavirüs enfeksiyonu bulduk ve yaşadığı köydeki komşularında bazı hantavirüs bulguları tespit ettik. Hantavirüs antikorları araştırmak için kan örneklerini Halk Sağlığı Kurumu Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı, Ulusal Arbovirüs ve Viral Zoonotik Hastalıkları ünitesine gönderdik. Kan örnekleri iki farklı prosedürle incelendi; dolaylı immünfloresan deneyi (IFA) ve Biot Analizi. IgG ve IgM, her iki prosedürde de pozitif bulundu. Hastaya semptomatik tedavi verildi, yatışının 11. gününde alınan kan değerlerinin normal sınırlara dönmesi genel durumunun iyi olması üzerine şifa ile taburcu edildi (Tablo 1).

Tartışma

1951-1953 yıllarında yaşanan Kore savaşı zamanında Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Birleşmiş Milletler askerlerinde akut böbrek yetmezliği ve çok ile karakterize, %7 mortalite oranı ile seyreden klinik tablo gözlemlenmiştir. Bu durumun askerlerin Hantaan isimli nehre yakın yerleşimli olması üzerine buradan bulaşan mikroorganizma sonucu olabileceği düşünülmüştür. Etken ajan Hantaan virüs 1978 yılında Lee ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Tüm dünyada her yıl 150.000-200.000 hasta HFRS tanısı ile hastaneye yatırılmaktadır. Hantavirüs enfeksiyonu global bir sağlık sorunu haline gelmiştir (1). Ülkemizde ise hantavirüs enfeksiyonu ilk kez 2009 yılı Şubat ayında Zonguldak-Bartın bölgesinde tespit edilmiştir (2). Hantavirüs rodentlerden bulaştığı için bu hastalık için risk gruplarında çiftçiler, orman çalışanları, askeri personel, kamp yapanlar ve havalandırılmayan kapalı alanlarda çalışanlar bulunmaktadır (3).

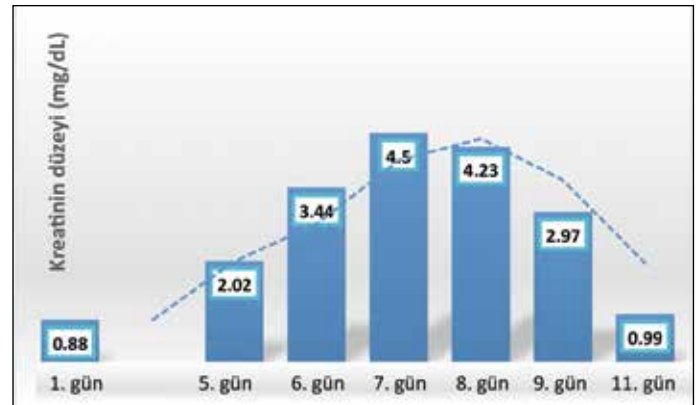
Enfekte dışkı veya kemirgenlerin tükürükleri ile kirlenmiş gıdaların tüketilmesi, enfekte su ile temas etmek veya enfekte olmuş dışkı veya tükürükte bulunan partiküllerin solunması hantavirüs enfeksiyonuna yol açar. Aerosoller kemirgenden kemirgenlere veya kemirgenden insana bulaşmanın en yaygın nedenidir (4,5). Hantavirüs insanda iki farklı hastalığa neden olur; birincisi daha malign olan hantavirüs kardiyopulmoner sendromu (HCPS) ve ikincisi de HFRS'dir. HCPS, akut solunum yetmezliği ve yüksek mortalite oranı ile karakterize edilir (1,2). Öte yandan; HFRS, bir hastadaki ateş, trombositopeni, peteşi ve akut böbrek yetmezliğinin her zaman nedeni olmayabilir ancak göz önünde bulundurulmalıdır (6).

Hantavirus enfeksiyonlarında, bağışıklık sistemi aktivasyonu, klinik semptomlara yol açan vasküler geçirgenlikte bir artışa neden olur. Pulmoner ödem, oligürik böbrek yetmezliği, hipertansiyon, hipotansiyon ve kardiyogenik şokun neden olduğu solunum yetmezliği gibi klinik belirtiler ölümle sonuçlanabilir (7). HFRS inkübasyon süresi 7-36 gün arasında değişmektedir. HFRS 5 aşamalıdır ancak bu aşamalar her zaman

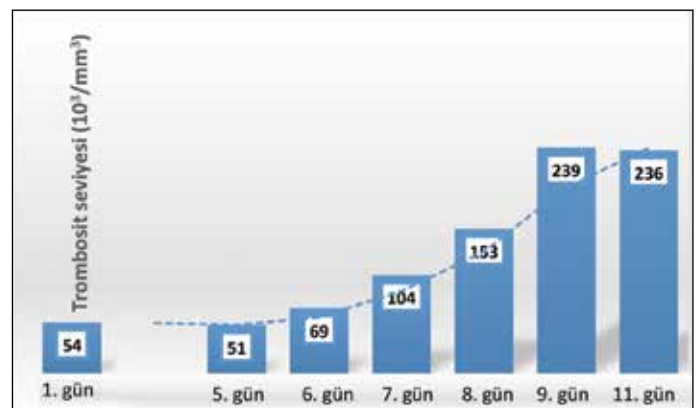
ayrılabilir değildir; ateş (3-7 gün), hipotansiyon (birkaç saat-2 gün), oligüri (3-7 gün), diürez (1-2 hafta), iyileşme (3-6 hafta) (1,2,6). HFRS hastalığı, oligürik evrede %50 oranında ölüme neden olur ve bu hastalığın iyileşme evresi günlerden haftalara kadar sürebilir (6). Hastanın ateşi kliniğimize başvurmadan önce 3 gün süreyle devam etti, muhtemelen ilk evre başlamış oldu. Hastanede yatışın 5. gününde kreatinin düzeylerinde artış ve idrar miktarında azalma, oligürik evrenin göstergesiydi. Hasta yatışının 11. gününde düzeldi.

Böbrek yetmezliği HFRS'de sık görülür. Oligüri olguların %70'inde saptanır (8). Akut böbrek yetmezliği nedeniyle hastaların %40'ı hemodiyalize edilmektedir (2). Uygun hidrasyon, hastaları hemodiyalizden koruyabilir (7). Hasta ayrıca hemodiyalize ihtiyaç duymadan hidrasyonla iyileşti.

Laboratuvar testleri HFRS teşhisini destekleyebilir. Serum üre ve kreatinin düzeylerindeki artış (5-6. günlerde artmaya başlar, 9-12. günlerde zirveye ulaşır), lökositoz, proteinüri, trombositopeni ve hematüri hastalığın sık görülen belirtileridir (3,9). Öncelikle hastamızda trombositopeni gelişti ve kreatinin oligürik evrede en yüksek düzeye ulaştı ve sonrasında normal referans aralığına döndü (Şekil 1,2). C-reaktif protein (CRP) seviyeleri de artabilir. Hantavirüs enfeksiyonunun teşhisi için en sık kullanılan testler serolojik testlerdir. Semptomlar



Şekil 1. On bir gün boyunca kreatinin değişim tablosu.



Şekil 2. On bir gün boyunca trombosit değişim grafiği.

ortaya çıktığında kan örneklerinde IgM ve IgG antikorları tespit edilebilir. Bu antikorları tespit etmek için enzim bağlantılı immünsorbent analizleri (ELISA), western blot, IFA ve strip immünblot testleri (SIA) kullanılabilir (3,10).

Serum üre-kreatinin seviyeleri de leptospirosiste artabilir. Yani leptospirosis, HFRS'de ayırıcı tanı olarak düşünülmelidir. Farelerin enfekte dışkı veya tükürüğüne temas etmek, hantavirüs ve *Leptospira* enfeksiyonları için en önemli taşıma yoludur. Epidemiyolojik ve klinik olarak benzer iki tanının farklılaşması çok önemlidir. Serolojik işlemler kolay ve ucuzdur ve yaygın olarak bu iki hastalığı ayırt etmek için kullanılır (10). Bu durumda ateş ve böbrek yetmezliği ortaya çıktığı için leptospirosis ayırıcı tanı olarak kabul edildi. Ancak bilirubin düzeyleri leptospirosis'de beklendiği kadar yüksek değildi ve serolojik testler negatifti. Bu yüzden leptospirosis hariç tutuldu.

Hantavirüs enfeksiyonların şu anda özel bir tedavisi yok. Semptomatik tedaviler uygulanmaktadır. Uygun doku ve organ perfüzyonu için uygun sıvı-elektrolit tedavisi uygulanmalıdır. Böbrek fonksiyonları, idrar miktarı ve hastanın hidrasyon seviyesi yakından izlenmelidir. Böbrek yetmezliği olgularında hemodiyaliz gerekebilir. Solunum yetmezliği durumunda oksijen desteği ve hatta mekanik ventilasyon gerekebilir. Trombositopeninin azalması durumunda trombosit transfüzyonu uygulanabilir (3,7). Dünya Sağlık Örgütü tarafından enfeksiyona yönelik onaylanmış bir aşı yoktur (3). Çin'de interferon alfa tedavisi ve ribavirin kullanıldı ancak Avrupa'da kullanılan spesifik bir tedavi yoktu (11). Antiviral tedavi uygulanmayan hastamız hemodiyalize ihtiyaç duymadan semptomatik tedavi ve hidrasyon ile iyileşti.

Hantavirüs enfeksiyonları ölümcül olabilir ve enfeksiyona karşı spesifik bir antiviral tedavi yoktur. Bu nedenle insanları bu enfeksiyondan korumak çok önemlidir. Yüksek riskli grupların eğitimi ve hastalık taşıyan kemirgenlerle temastan uzak durulması enfeksiyondan kaçınmanın temelini oluşturmaktadır (12,13). Hastamızın yaşadığı bölgede bildirilmeyen olgular olduğu düşünüldüğünde, su kaynakları kontrol edilmeli ve endemik bölgelerde yaşam alanlarının korunması konusunda insanlar eğitilmelidir.

Sonuç

Bir hastada ateş, trombositopeni ve böbrek yetmezliği birlikte ortaya çıktığında, hantavirüs enfeksiyonu düşünülmeli ve hasta meslekler hakkında sorgulanmalı, endemik bölgeye gidilmeli, kemirgenler veya dışkıları incelenmelidir. Bir hastada hantavirüs enfeksiyonunun kanıtlanması durumunda, benzer şikayetleri olan diğer kişiler de incelenmelidir. Hantavirüs tanısı konulan hasta ile aynı şikayetleri bulunan kişiler incelenmelidir. Hastalığın spesifik bir tedavisi olmadığından koruyucu tedbirlerin alınması gereklidir. Sağlık çalışanlarının hastalıkla

ilgili bilgi düzeyi arttırılmalıdır ve farkındalıkları sürekli güncellenmelidir.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastanın ailesinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - MMNE; Tasarım - MMNE; Denetleme - KK, RCT; Kaynaklar - NÜ; Veri toplanması ve/veya İşlemesi - MMNE, NÜ; Analiz ve/veya Yorum - MMNE, ÖK, RCT; Literatür Taraması - MMNE; Yazıyı Yazan - MMNE, YŞ; Eleştirel İnceleme - KK, RCT, ÖK.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir finansal destek bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Bi Z, Formenty PB, Roth CE. Hantavirus infection: a review and global update. *J Infect Dev Ctries* 2008;2:3-23.
2. Çebi G. Hantavirüs enfeksiyonları. *Klimik Dergisi* 2011;24:139-49.
3. Heyman P, Cochez C, Korukluoglu G, Gözalan A, Uyar Y, Lundkvist A. Kıtalararası köprü; Avrupa ve Küçük Asya'nın hantavirüsleri. *Bridging continents; hantaviruses of Europe and Asia Minor. Turk Hij Den Biyol Derg* 2011;68:41-8.
4. Khan AS, Ksiazek TG, Peters CJ. Hantavirus pulmonary syndrome. *Lancet* 1996;16;347:739-41.
5. Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, Hettonen H, Plyusnin A, Vaheeri A. Hantaviruses infections in Europe. *The Lancet Infect Dis* 2003;3:653-752.
6. Guerrant RL, Walker DH, Peter F, Weller PF. *Tropical infectious diseases. Principles, Pathogens and Practice.* 3rd ed. Saunders Elsevier, 2011:470-80.
7. Kaya S, Yılmaz G, Erensoy Ş, Çağlayık DY, Uyar Y, Köksal İ. Doğu Karadeniz, Giresun ilinde tespit edilen iki hantavirus enfeksiyonu olgusu. *Mikrobiyol Bul* 2010;44:479-87.
8. Jonsson CB, Figueiredo LT, Vapalahti O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology, and disease. *Clin Microbiol Rev* 2010;23:412-41.
9. Klempa B. Hantaviruses and climate change. *Clin Microbiol Infect* 2009;15:518-23.
10. Gozalan A, Kalaycioğlu H, Uyar Y, Sevindi DF, Turkyilmaz B, Çakir V, et al. Human puumala and dobrava hantavirus infections in the Black Sea region of Turkey: a cross-sectional study. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2013;13:111-8.
11. Faber SM, Ulrich RG, Frank C, Pfaff GM, Jacob J, Krüger DH, et al. Steep rise in notified hantavirus infections in Germany. *Euro Surveill* 2010;15.
12. Köksal F. Hantavirüsler. *Klinik Mikrobiyoloji.* 9. baskı. Ankara: Atlas Kitabevi, 2008;1501-09.
13. Muranyi W, Bahr U, Zeier M, van der Woude FJ. Hantavirus infection. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3669-79.