



iBG-izmir

Hanta Virüsler Türkiye İçin Ne Ölçüde Tehdit, Ne Yapmalı?

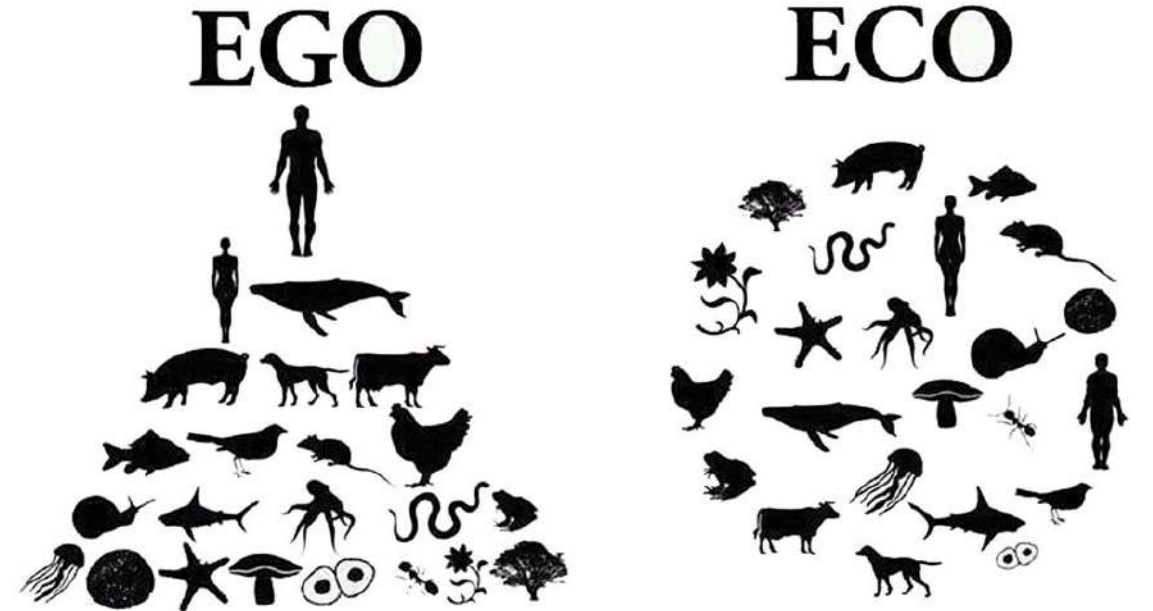
Mehmet Ali ÖKTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD, Viroloji BD

Dokuz Eylül Üniversitesi, İzmir Uluslararası Biyotıp ve Genom Enstitüsü

Tek Sağlık

- İnsan, hayvan ve çevre sağlığının korunması için yerel, bölgesel, küresel olarak konunun tüm paydaşları arasında eşit ve bütün olarak ele alınması, iletişim ve işbirliğinin geliştirilmesi, yaygınlaştırılması stratejisidir.



Hanta Virüsler

- Artık bir aile; *“Hantaviridae”* ve cinsi *“Orthohantavirus”*
- Tek iplikli negatif yönelimli, S, M, L olmak üzere üç segmentli bir RNA genomuna sahip zarflı virüsler
- İnsanda etken olan 20’den fazla tür
- İnsanda Klinik:
 - Renal sendromlu kanamalı ateş (HFRS)
 - Hantavirus pulmoner sendrom (HPS)

Yayılim ve konaklar



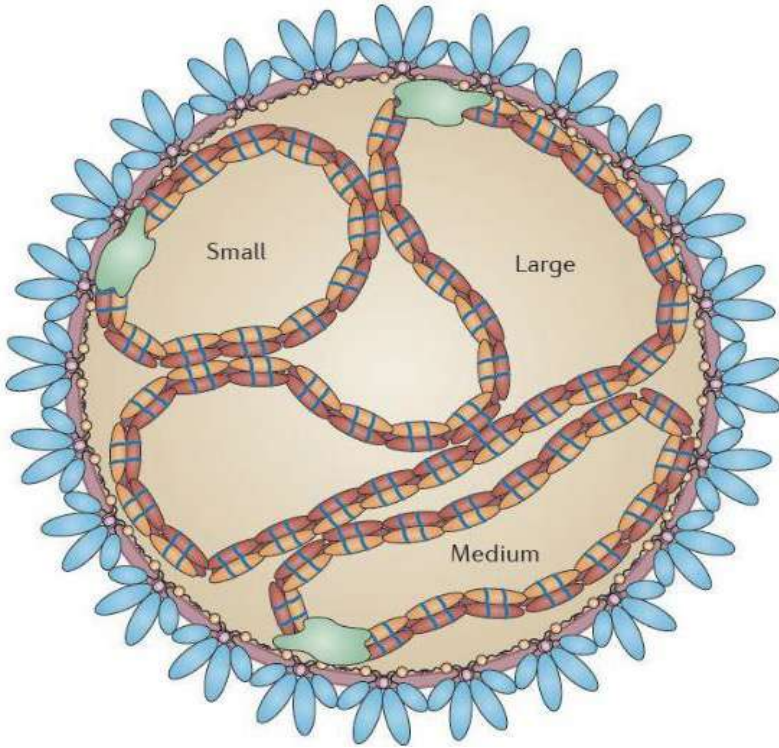
- Genel olarak her hantavirüs özgül bir kemirgen konak tarafından taşınır diye bilinmesine karşın alternatif konak atlamaları da görülmektedir*
- İnsan gibi kemirici dışındaki rastgele konaklara virüsün bulaşması da bu kemiriciler aracılığı ile gerçekleşir
- Doğada türe özgü rodentlerle veya böcek yiyen memelilerle
- Son dönemde köstebek ve yarasalar



Fotoğraflar M. Ali Öktem'in arşivinden

Yapı

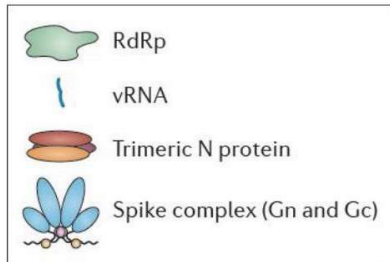
Orthohantavirus genom organizasyonu



S segment, büyüklüğü 1.67 – 2.06 kb arasında değişen bir segmenttir ve viral nükleokapsidi oluşturan bir protein olan **N proteinini** kodlamaktadır **

M segment, büyüklüğü 3.62 – 3.70 kb arasında değişen bir segmenttir ve **zarf** ile **Gn** ve **Gc** glikoproteinlerini kodlamaktadır**

L segment, büyüklüğü 6.35 – 6.56 kb arasında değişen bir segmenttir ve bu segmentten, viral replikasyonda görev alan RNA-bağımlı RNA polimeraz (**RdRp**) enzimi kodlanmaktadır **



*Muranyi W, et al. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 3669–3679

**Klempa B, Fichet-Calvet E, Lecompte E, et al. *Emerg Infect Dis* 2006; 12(5), 838-40.

Risk ve Bulaşma Yolu

- Enfekte taşıyıcıların çıkartılarındaki viral partiküllerin solunum yolu ile alınması
- Enfekte hayvan ile direkt yaralanmalı temas
- İnsandan insan bulaşma neredeyse yok (sadece bir HPS vakasında Andes virus)
- Riskli gruplar;
 - Askerler
 - Orman işçileri
 - Tarımla uğraşanlar
 - Hayvancılık faaliyetlerinden bazıları



Türkiye'deki Hanta Virüsler ve Taşıyıcıları

- PuuV

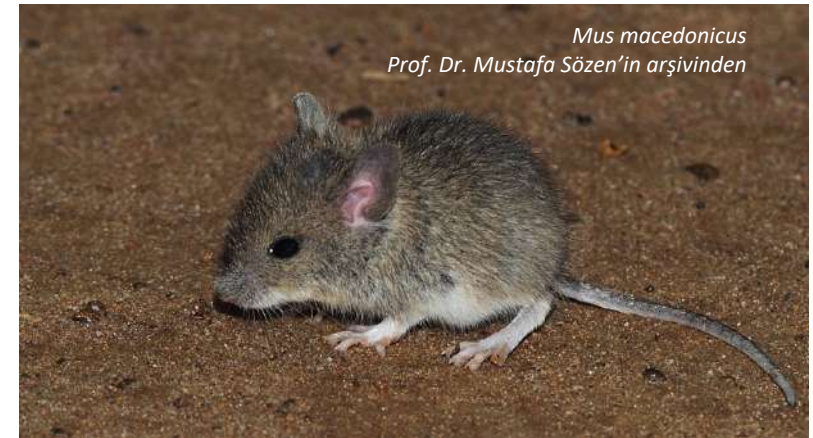
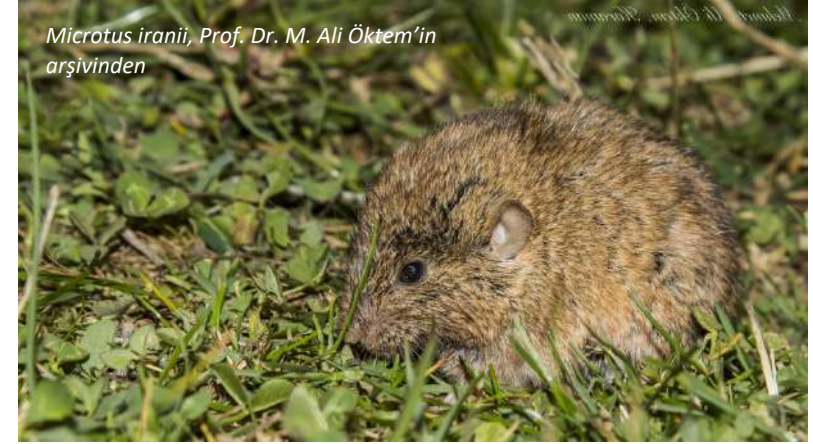


- DobV



Türkiye'deki Hanta Virüsler ve Taşıyıcıları

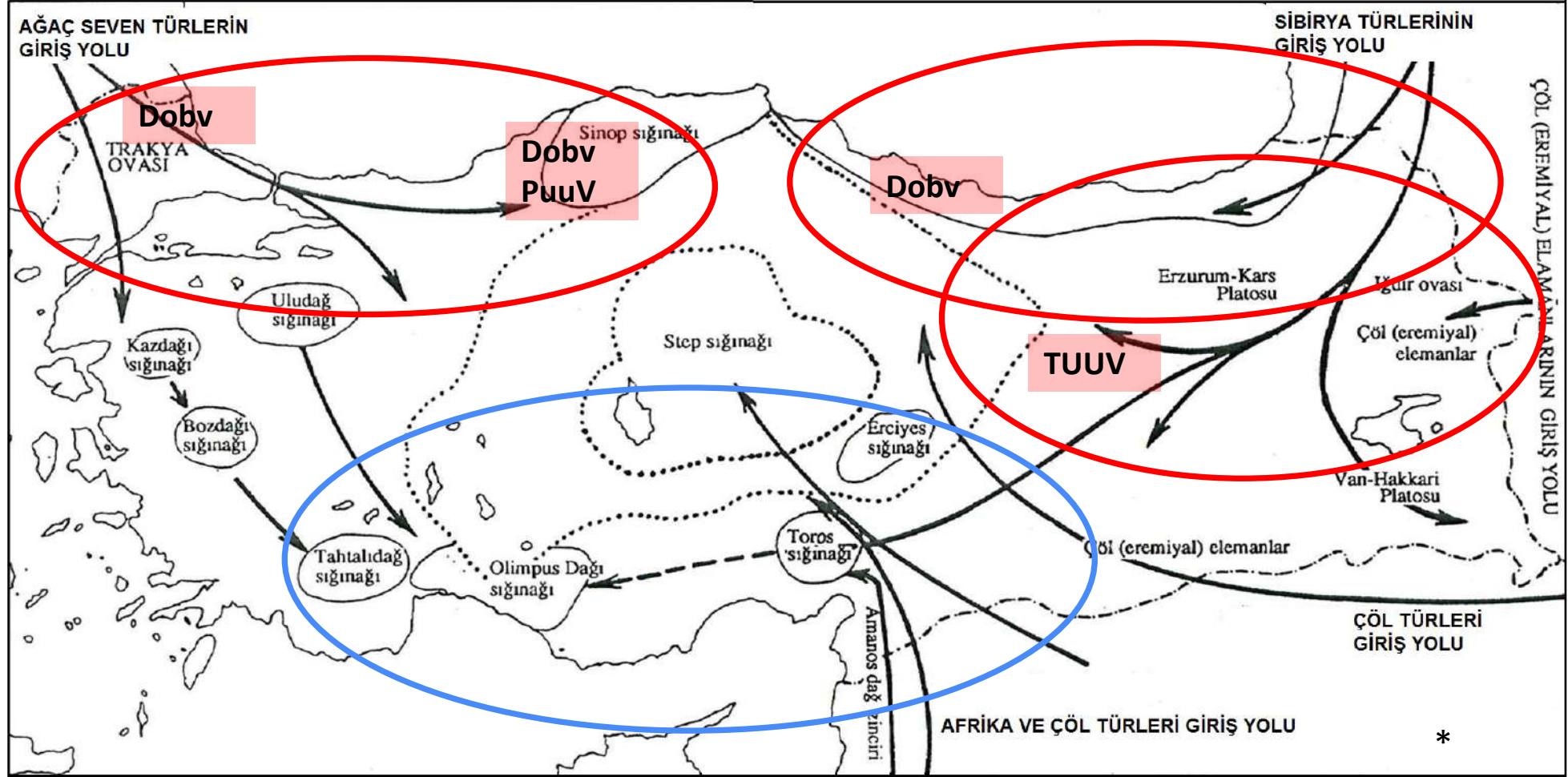
- TuuV



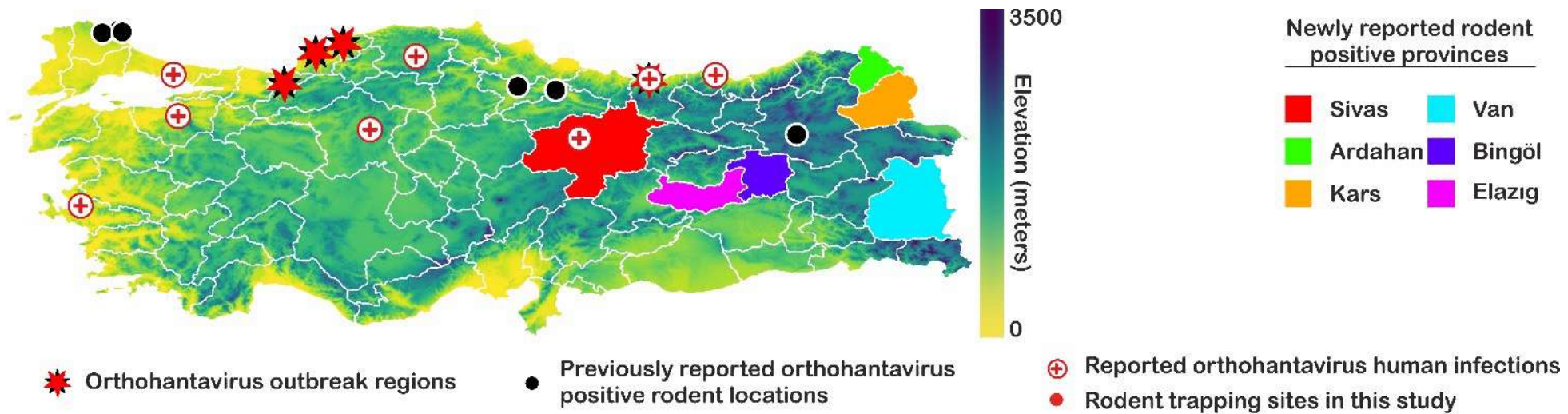
Kronolojik Sırayla Türkiye'de Yapılmış Orthohantavirus Saha Çalışmaları

- Serolojik insan tarama çalışmaları (İzmir 1998-2001)
- İlk kemirgen izlem çalışması (Trabzon, Rize, Artvin, İzmir, 2004 DEU BAP/EU 5. frame)
- İlk insan salgını tanımlanması ve salgın sahada kemirgen/İnsan salgın analizi (Zonguldak, Bartın 2009 Sağlık Bakanlığı HSGM projesi)
- Kırklareli-İğneada Bölgelerindeki kemirgen saha izlemi (2009/DEU-BAP)
- İnsan salgınları ve sahada kemirgen/İnsan salgın analizleri (Giresun 2010-2011 Sağlık Bakanlığı HSGM projesi)
- Güney Anadolu ve İç Anadolu Bölgelerindeki kemirgen saha izlemi (Antalya, Mersin, Adana, Osmaniye, Hatay, Konya, Aksaray, Niğde, Karaman/ TÜBİTAK 214S276)
- Sivas ve Doğu Anadolu bölgesi kemirgen saha izlemi (Ardahan, Bitlis, Bingöl, Elazığ, Erzincan, Erzurum, Iğdır, Kars, Malatya, Muş, Sivas, Tunceli, Van/TÜBİTAK 118S681)

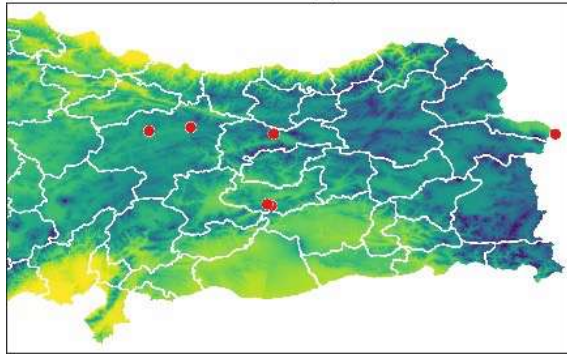
Türkiye'de potansiyel hantavirüs rezervuarlarının yayılımları?



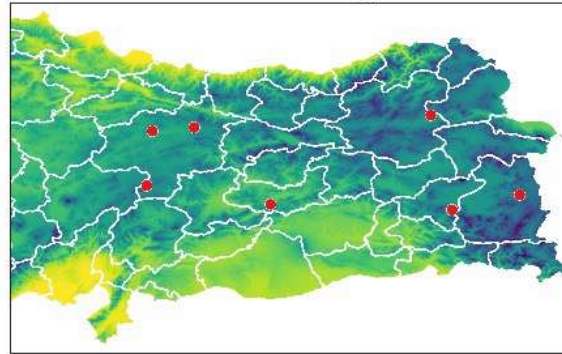
* Kemirici ve küçük memeli türlerinin Anadolu'ya giriş kapıları ve Anadolu sığınakları (Demirsoy, 2002)



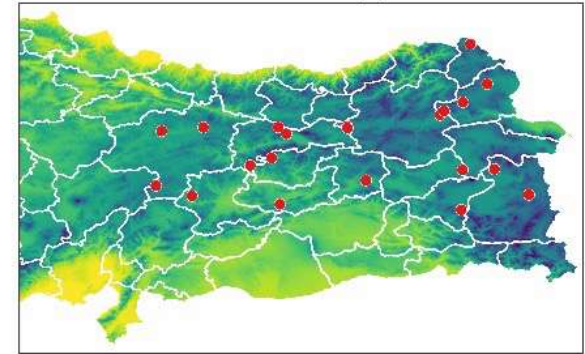
Mus spp.



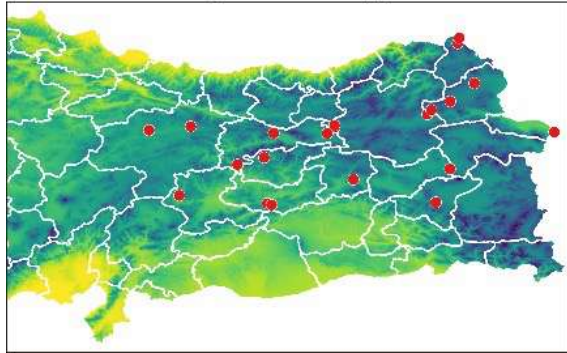
Crocidura spp.



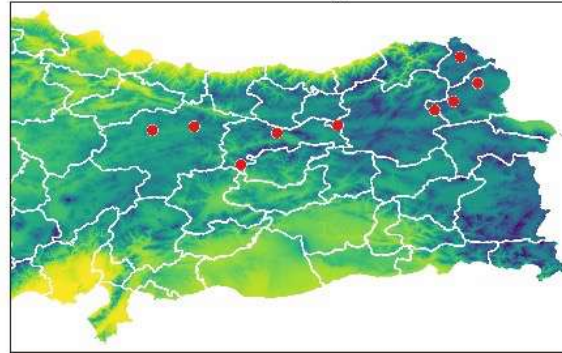
Microtus spp.



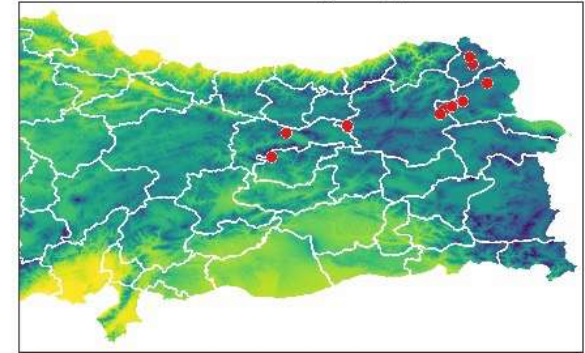
Apodemus spp.



Cricetulus migratorius



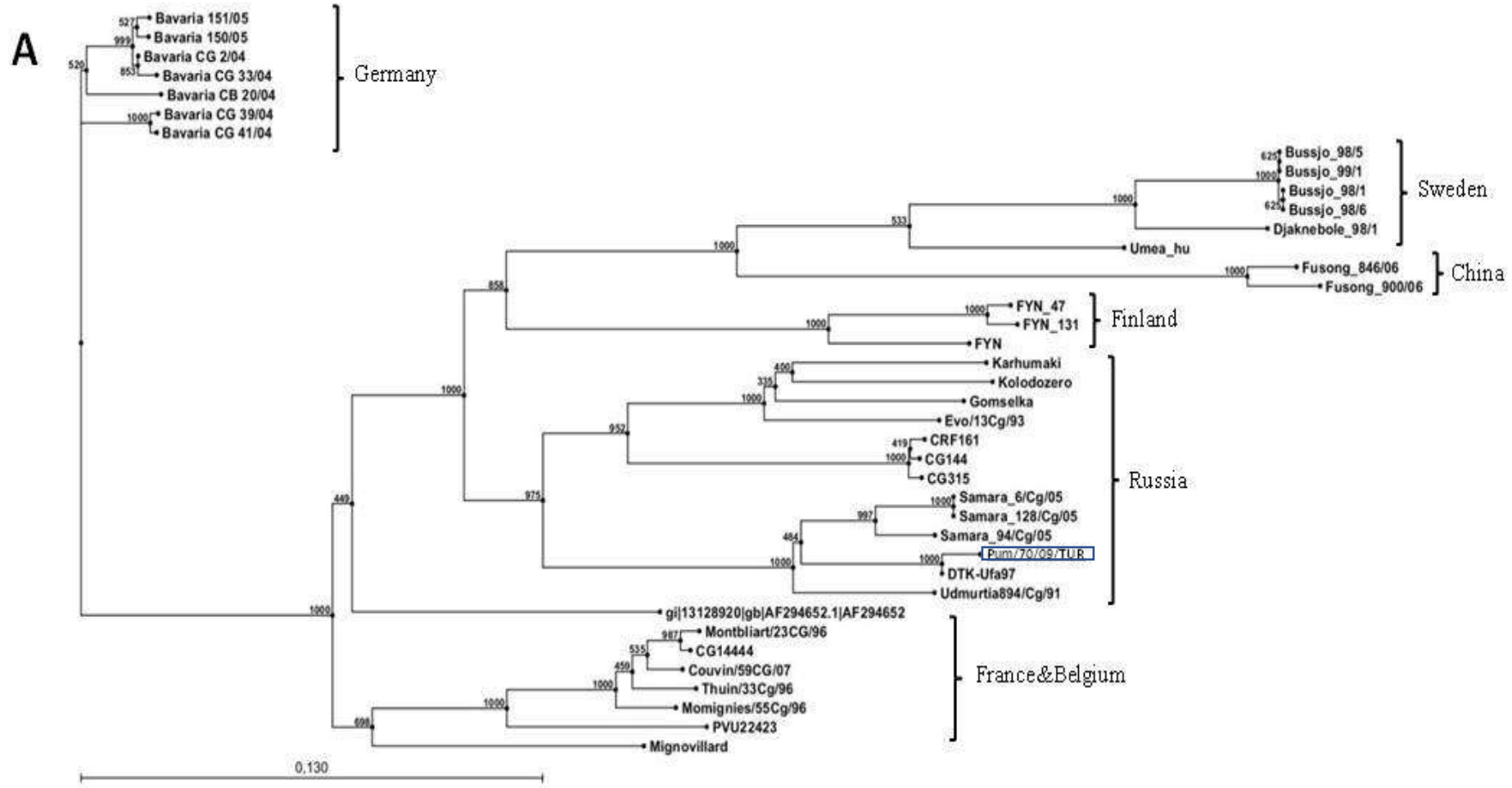
Chionomys spp.



Türkiyede Dolaşan Orthohantavirüsler ve İzole edildiği memeliler

- *Orthohantavirus dobravaense* (Dobrava Virus);
 - *A. flavicollis*, *A. ularensis*
 - Bartın, Kırklareli, Giresun,
- *Orthohantavirus puumala* (Puumala Virus);
 - *M. glareolus*
 - Bartın
- *Orthohantavirus tulaense* (Tula Virus);
 - *M. obscurus*, *M. irani*, *C. nivalis*, *M. macedonicus*
 - Erzurum, Van, Kars, Sivas, Bingöl, Ardahan

PuuV Türkiye Kökeninin Filogenetiği

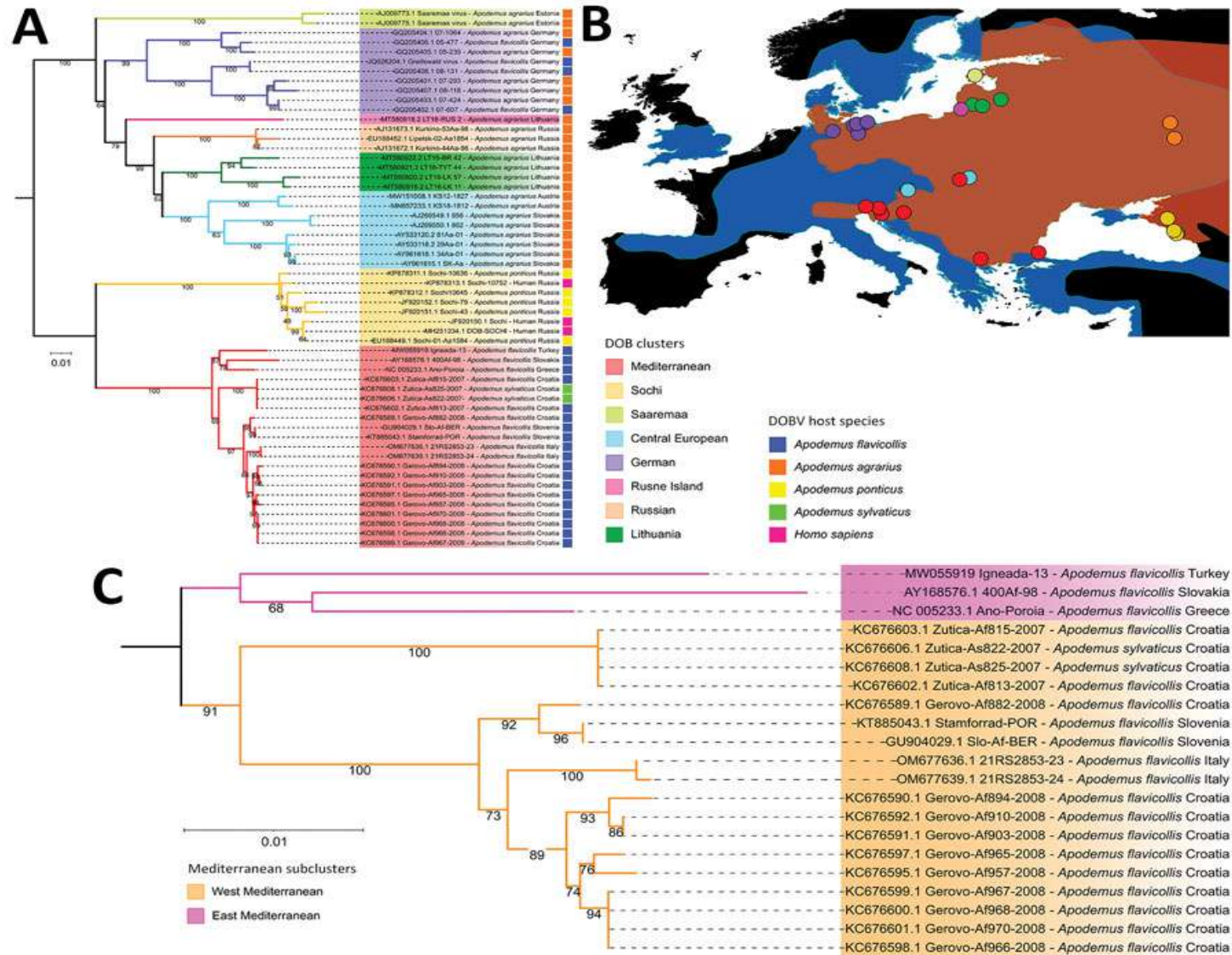


Orthohantavirus dobravaense (Dobrava Virus/Bartın)

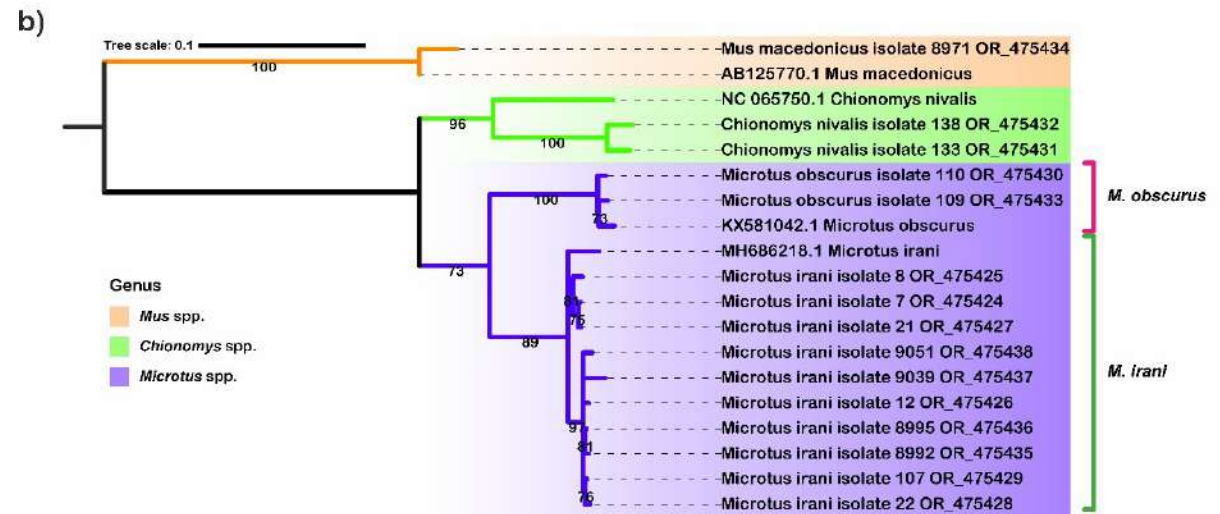
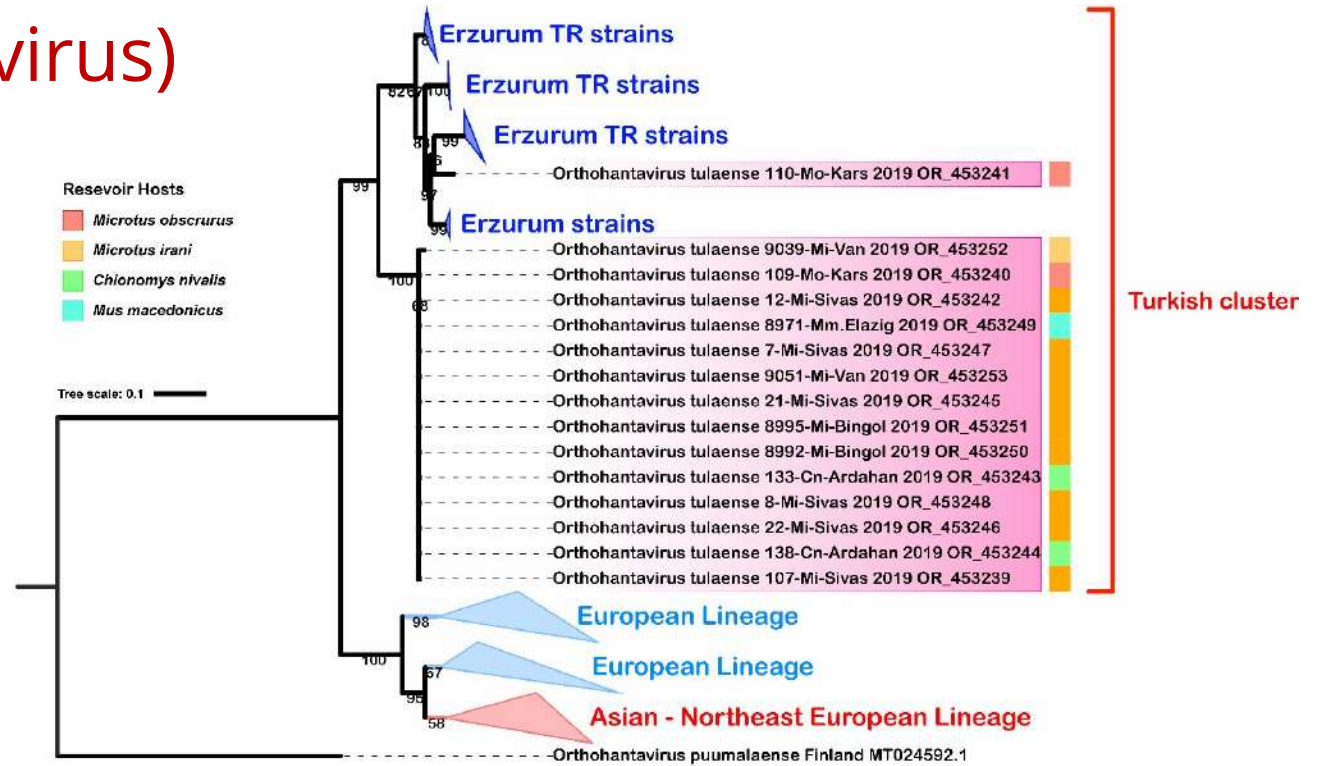


Oktem M. et al Dobrava-Belgrade virus in *Apodemus flavicollis* and *A. uralensis* mice, Turkey
 Emerg Infect Dis, 2014 Jan;20(1):121-5.
 doi: 10.3201/eid2001.121024.

Orthohantavirus dobravaense (Dobrava Virus/Kirklareli-İğneada)



Orthohantavirus tulaense (Tulavirius)



Microtus spp.



M. iranii (M.A.Öktem'in arşivinden)



***Microtus* spp. Örneklerinin yakalandığı lokaliteler. Pozitif örnek bulunan lokaliteler harita üzerinde kırmızı, pozitif örnek bulunmayan lokaliteler mavi noktalar ile gösterilmiştir. Haritada sarı ile taranmış alan Türkiye'de *Microtus* türlerinin yayılış alanını göstermektedir, bütün Türkiye'de yayılmaktadır.**

Chionomys spp.



C. Nivalis (M.Sözen'in arşivinden)



Chionomys spp. Örneklerinin yakalandığı lokaliteler. Pozitif örnek bulunan lokaliteler harita üzerinde kırmızı, pozitif örnek bulunmayan lokaliteler mavi noktalar ile gösterilmiştir. Haritada sarı ile taranmış alan *Chionomys nivalis*'in Türkiye'deki yayılış alanını göstermektedir.

Mus spp.



M. macedonicus (M.Sözen'in arşivinden)



***Mus spp.* örneklerinin yakalandığı lokaliteler. Pozitif örnek bulunan lokaliteler harita üzerinde kırmızı, pozitif örnek bulunmayan lokaliteler mavi noktalar ile gösterilmiştir. Haritada sarı ile taranmış alan *Mus spp.* Türlerinin Türkiye'deki yayılış alanını göstermektedir.**

Crocidura spp.



C. suovalensis (M.A.Öktem'in arşivinden)



Crocidura spp. örneklerinin yakalandığı lokaliteler. Pozitif örnek bulunan lokaliteler harita üzerinde kırmızı, pozitif örnek bulunmayan lokaliteler mavi noktalar ile gösterilmiştir. Haritada sarı ile taranmış alan *Crocidura* spp. Türlerinin Türkiye'deki yayılış alanını göstermektedir.

Tula orthohantavirus pozitifliği gösteren kemiricilerin tür bilgilerini ve illere göre dağılımı



Proje kapsamında saptanan *Tula orthohantavirus* (TULV) pozitifliklerinin illere göre dağılımı ve bilgileri



- **Sivas:**
- Rezervuar: *Microtus irani* (n=6)
- TULV – Tüm Genom Dizileme (Illumina–YND) (n=4)
- TULV – Sanger dizileme (n=2)



- **Kars:**
- Rezervuar: *Microtus obscurus* (n=2)
- TULV – Tüm Genom Dizileme (Illumina–YND) (n=1)
- TULV – Sanger dizileme (n=1)



- **Ardahan:**
- Rezervuar: *Chionomys nivalis* (n=2)
- TULV – Sanger dizileme (n=2)



- **Van:**
- Rezervuar: *Microtus irani* (n=2)
- TULV – Sanger dizileme (n=2)

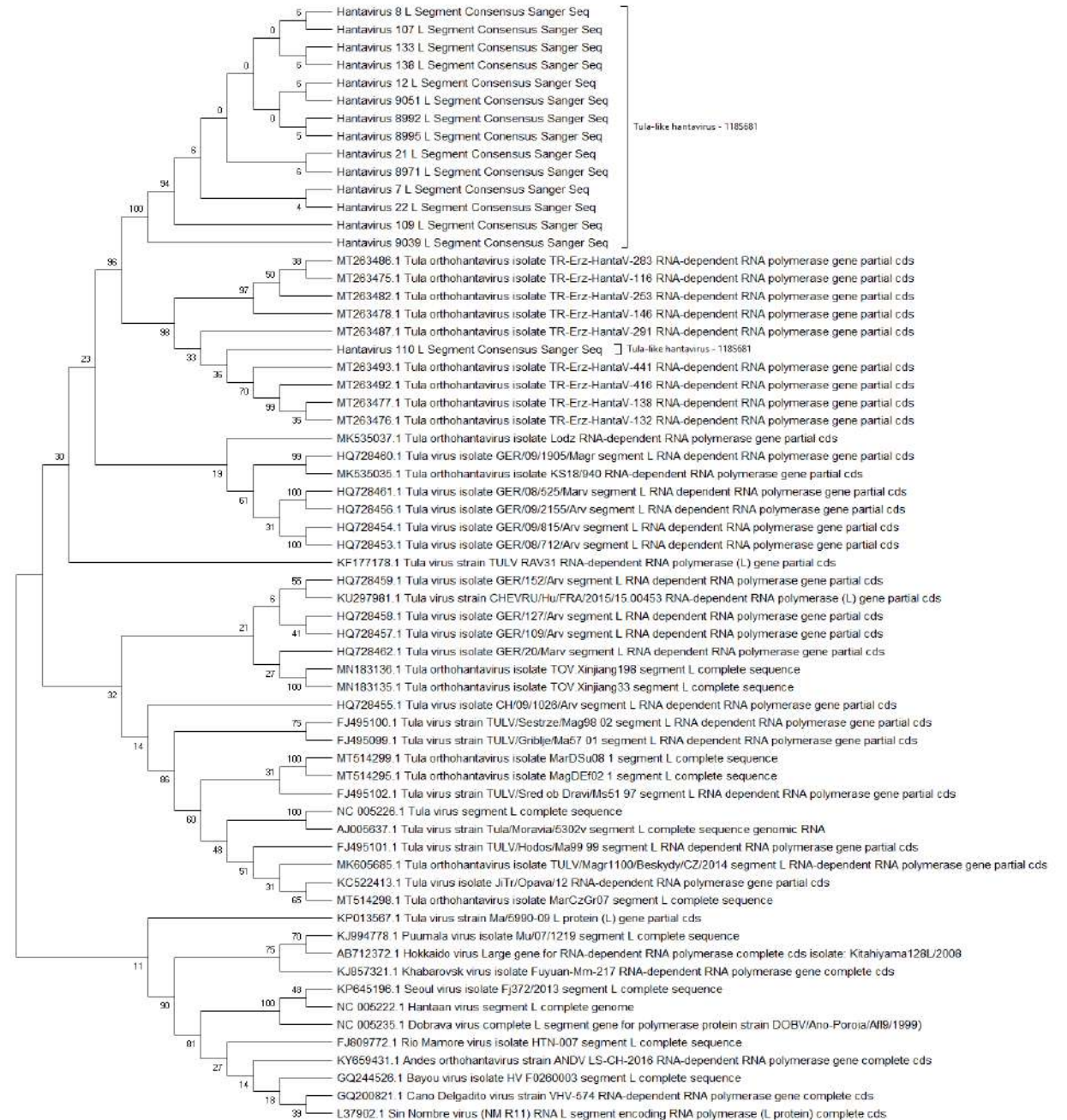


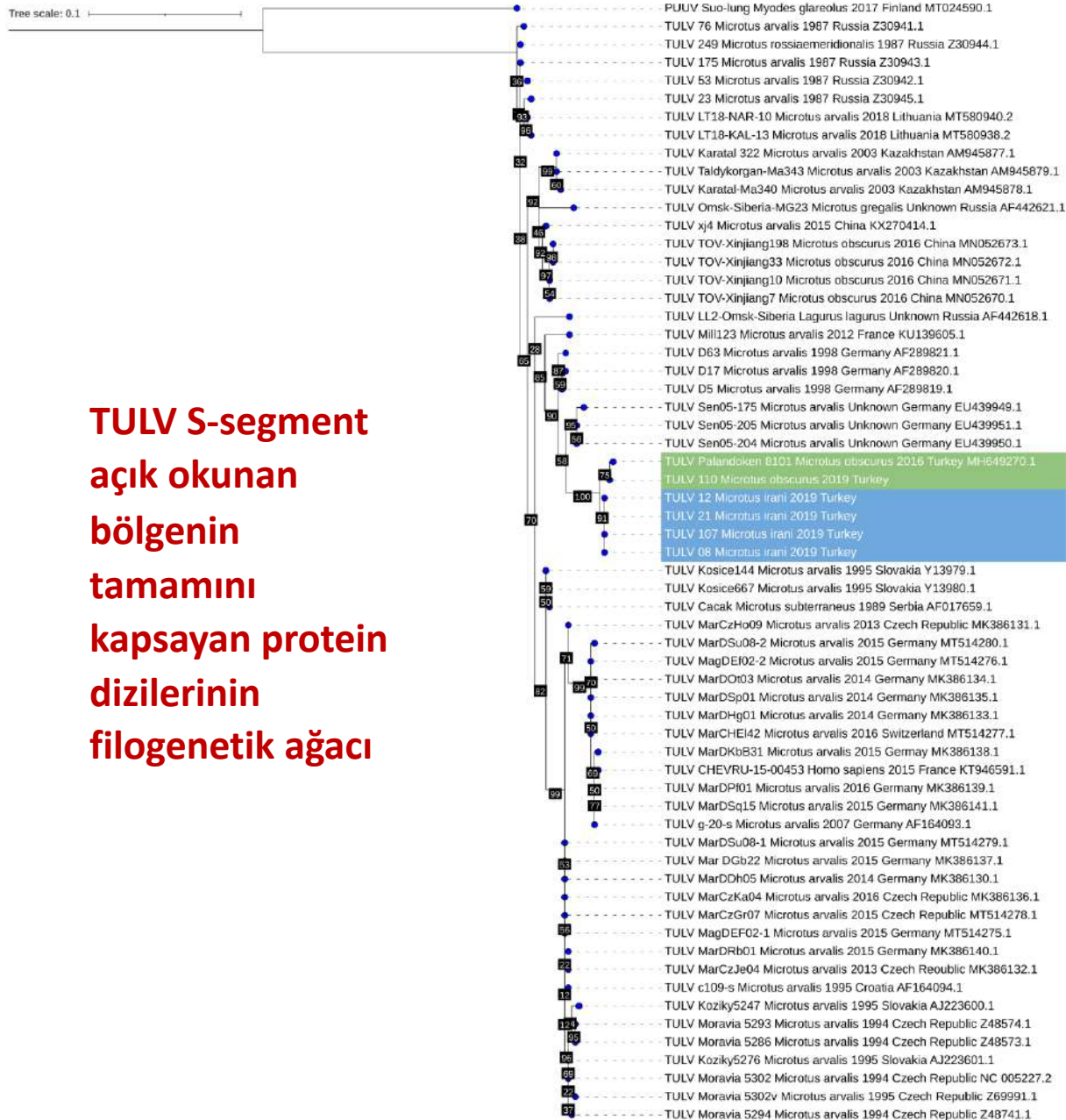
- **Bingöl:**
- Rezervuar: *Microtus irani* (n=2)
- TULV – Sanger dizileme (n=2)



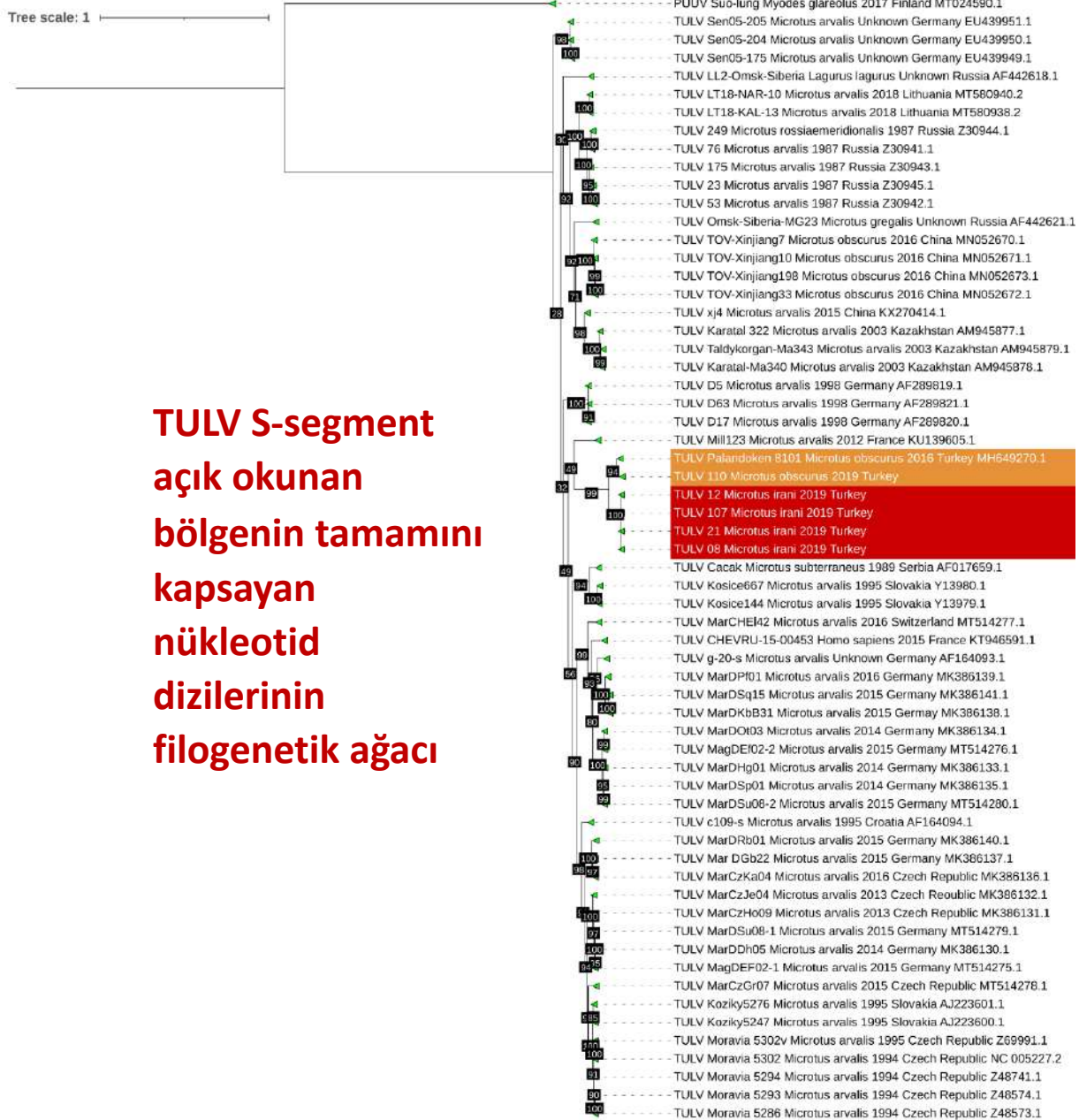
- **Elazığ:**
- Rezervuar: *Mus macedonicus* (n=1)
- TULV – Sanger dizileme (n=1)

Kısmi L segment sanger dizilemesi yapılan pozitif örneklerin filogenetik analizi

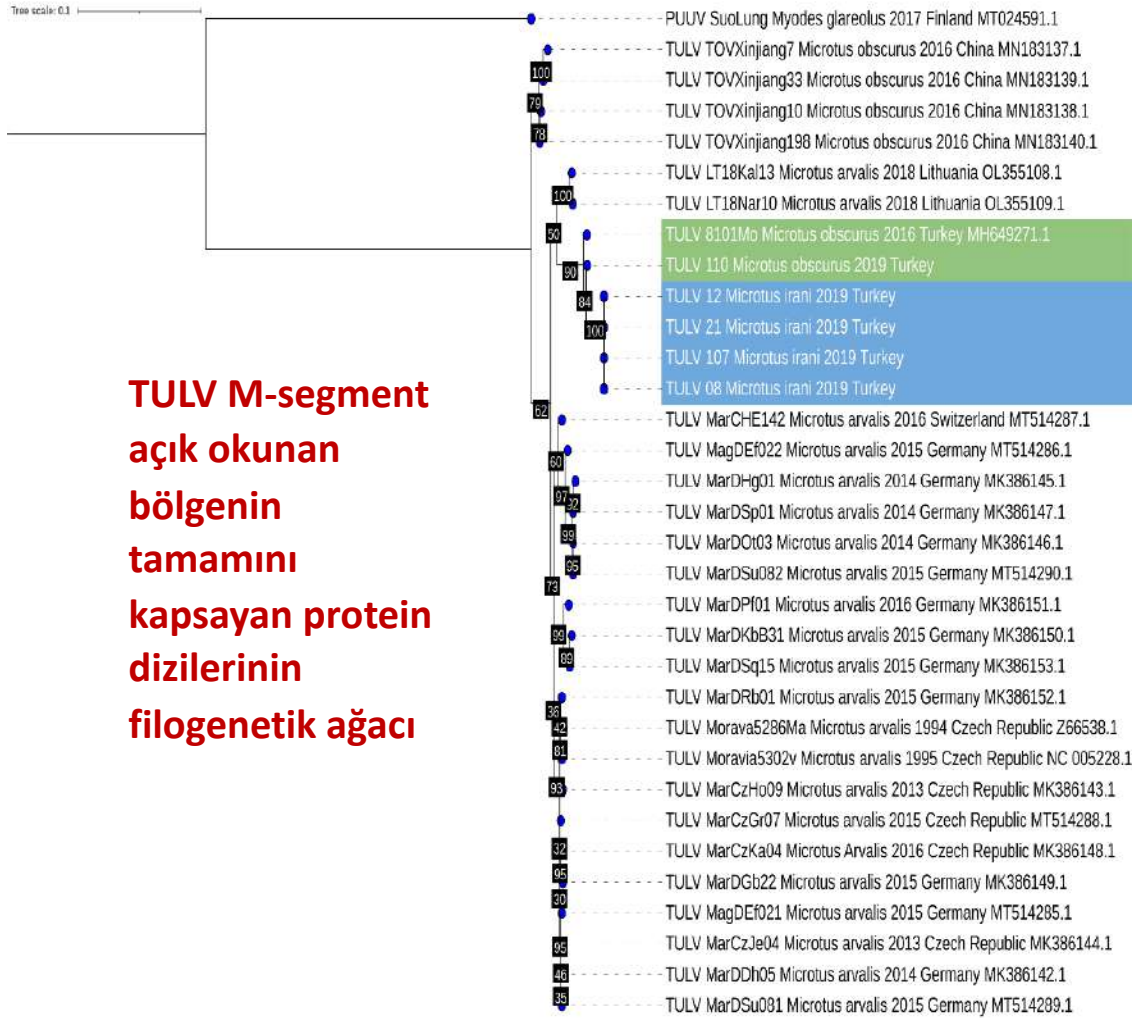




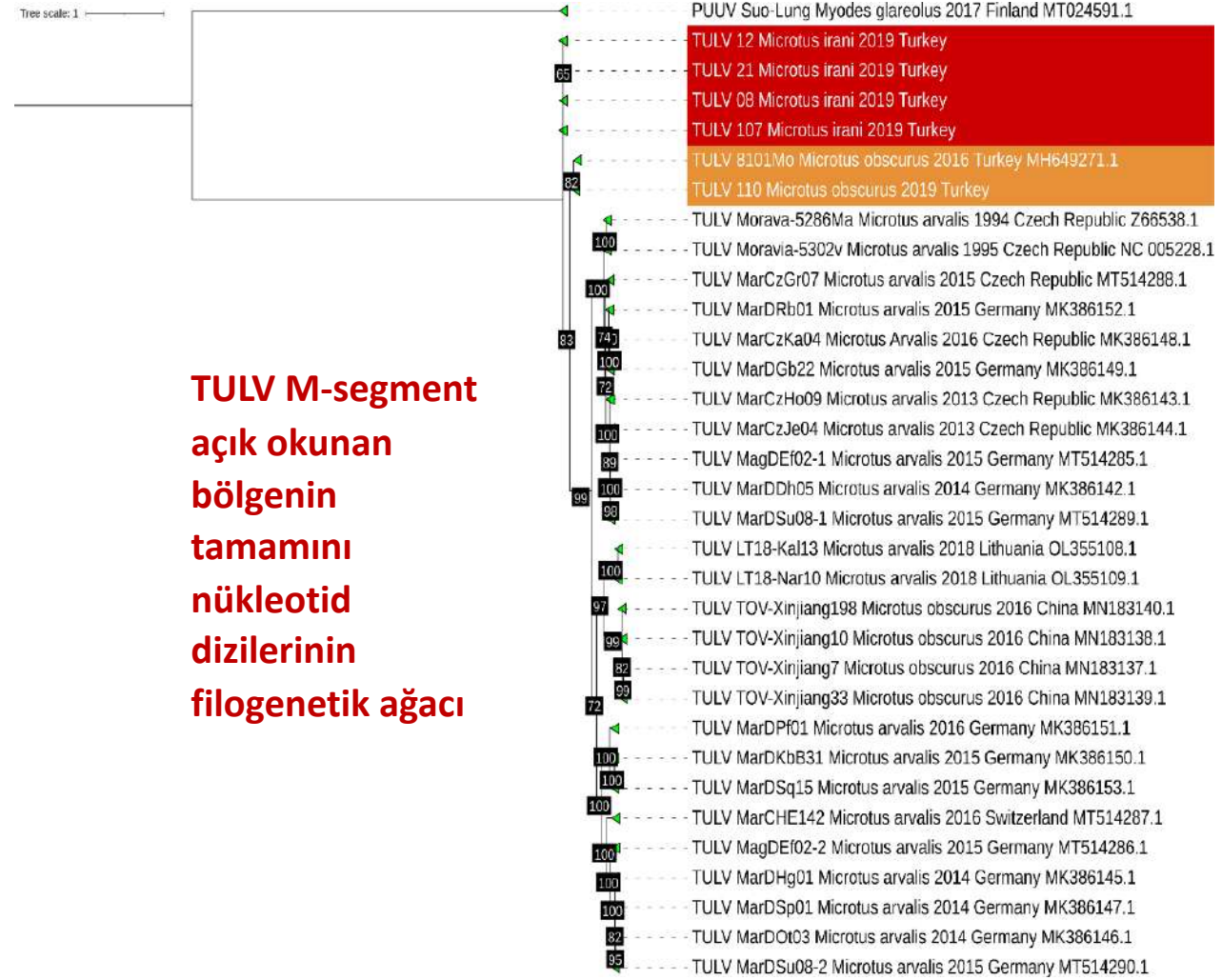
**TULV S-segment
açık okunan
bölgenin
tamamını
kapsayan protein
dizilerinin
filogenetik ağacı**



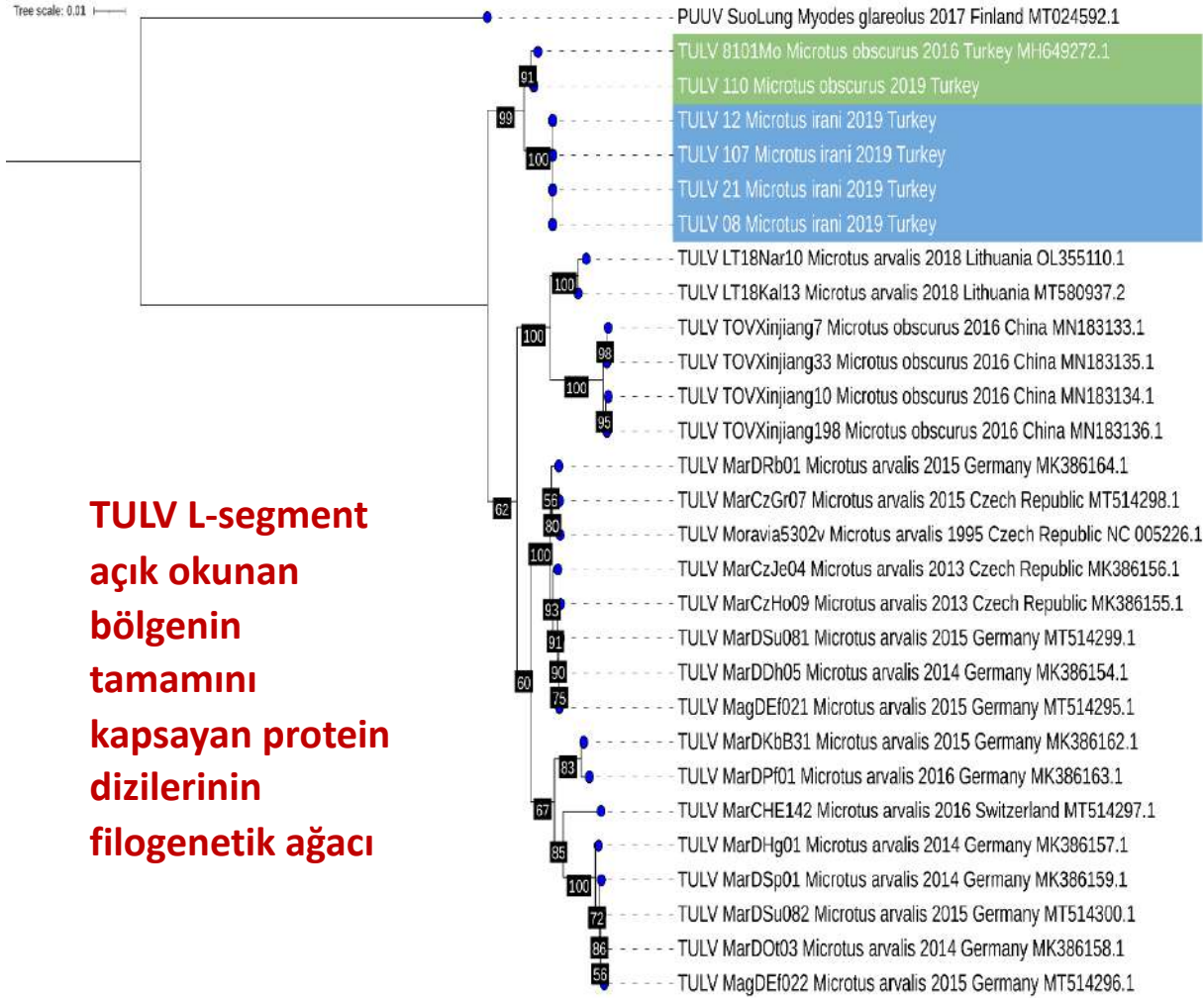
**TULV S-segment
açık okunan
bölgenin tamamını
kapsayan
nükleotid
dizilerinin
filogenetik ağacı**



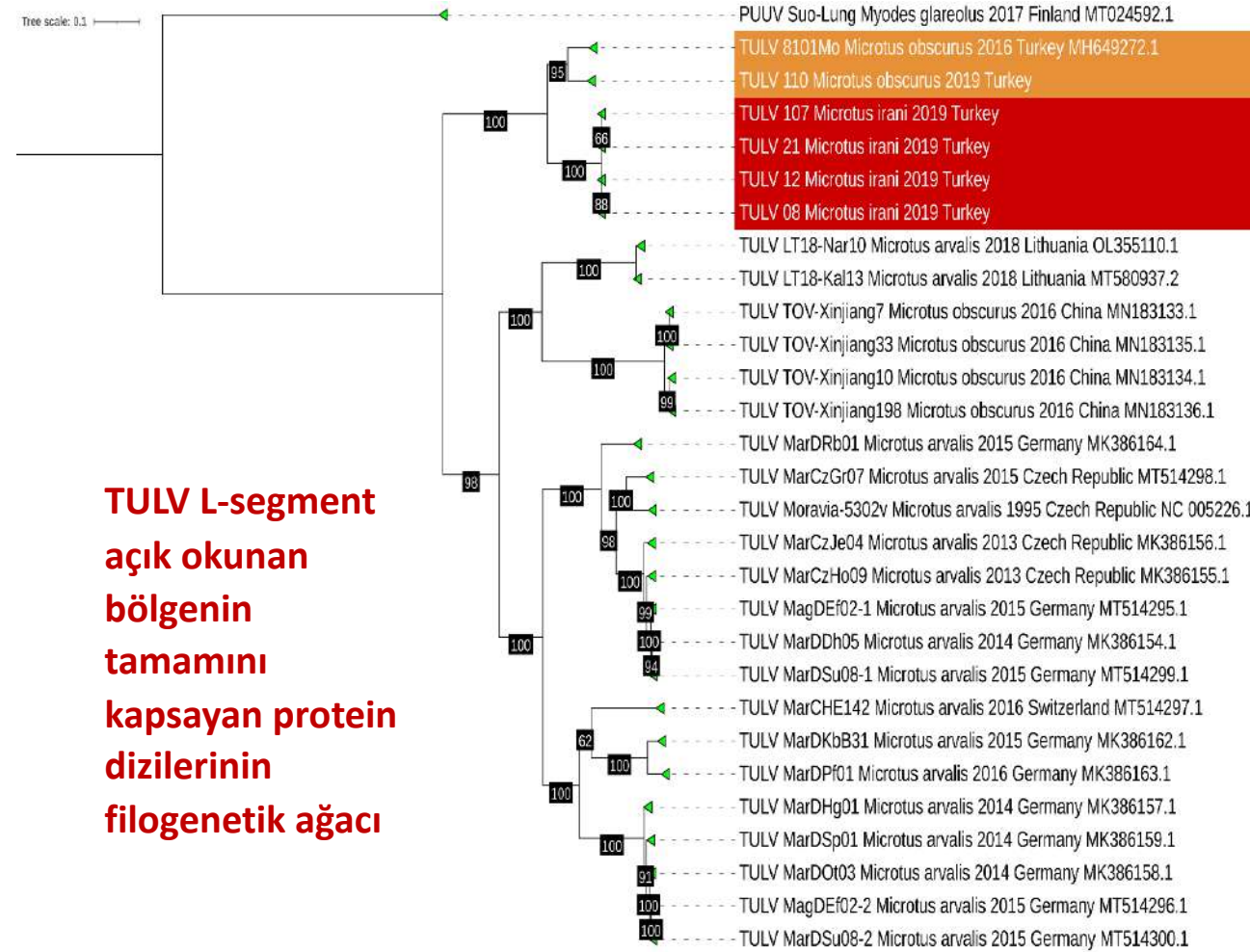
**TULV M-segment
açık okunan
bölgenin
tamamını
kapsayan protein
dizilerinin
filogenetik ağacı**



**TULV M-segment
açık okunan
bölgenin
tamamını
nükleotid
dizilerinin
filogenetik ağacı**



**TULV L-segment
açık okunan
bölgenin
tamamını
kapsayan protein
dizilerinin
filogenetik ağacı**



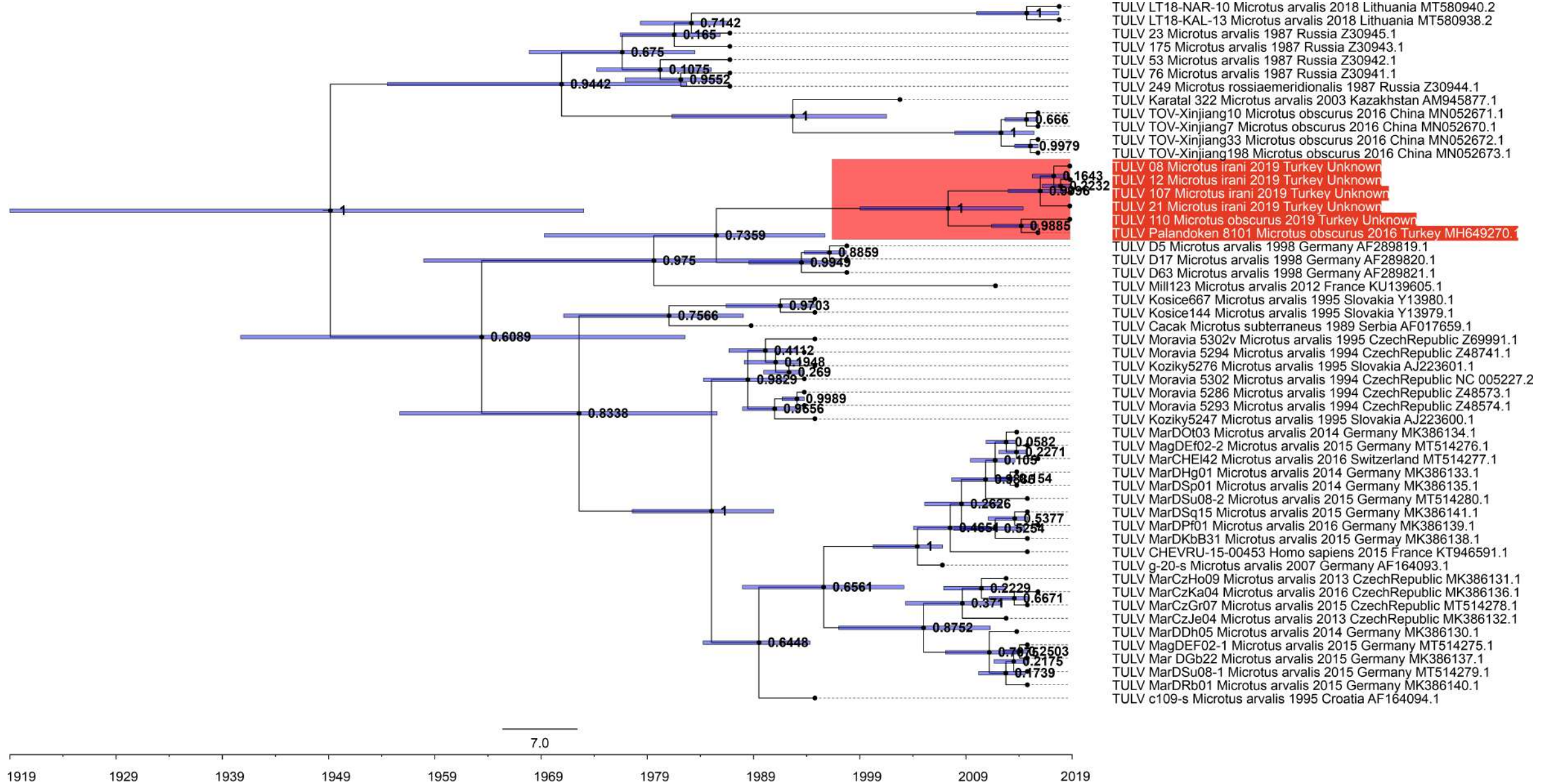
**TULV L-segment
açık okunan
bölgenin
tamamını
kapsayan protein
dizilerinin
filogenetik ağacı**

Doğu Anadolu araştırma bölgesinde bu güne kadar elde edilmiş veriler ışığında sıcak noktalar

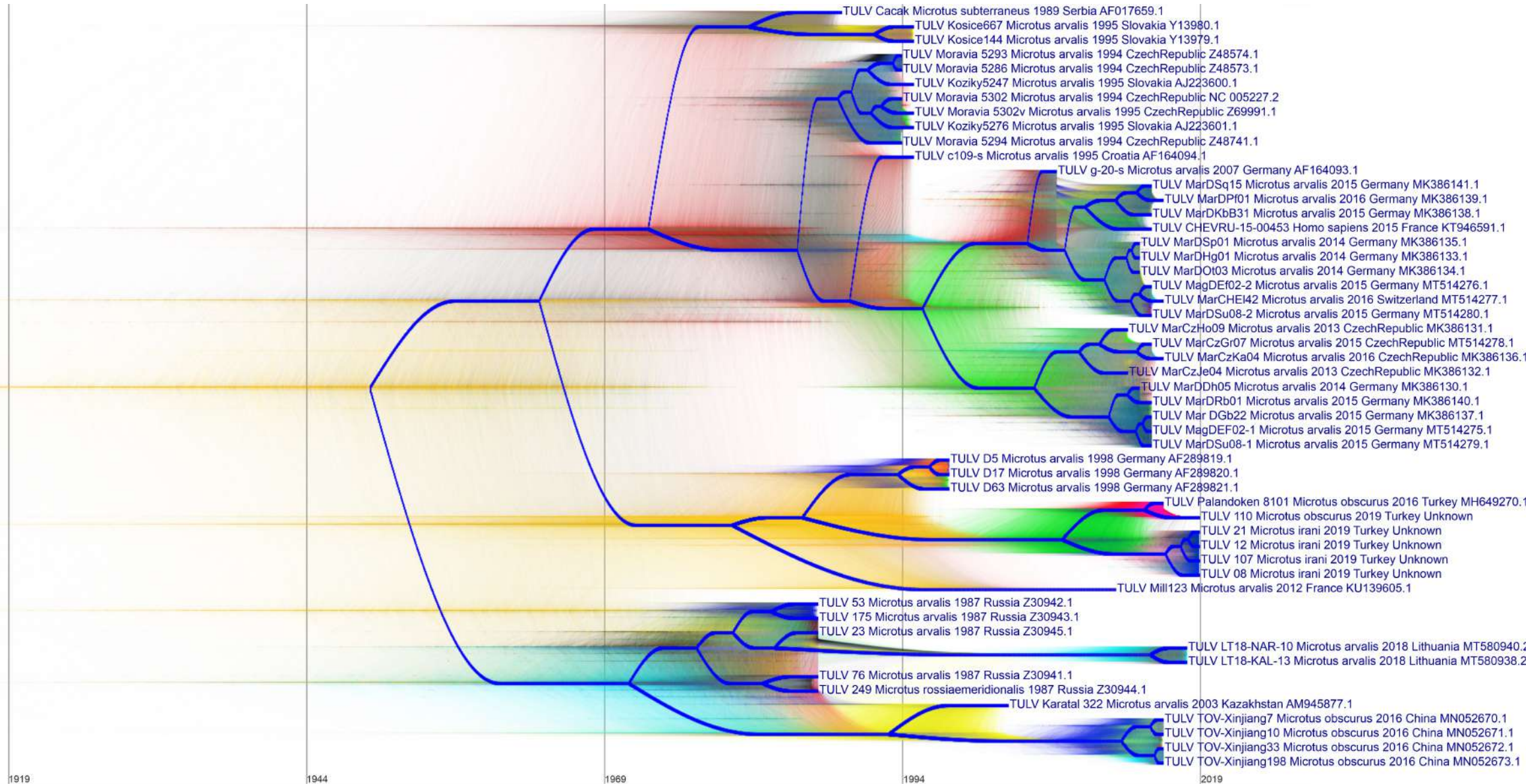


Tula orthohantavirus pozitifliği gösteren kemirgen türlerinin dağılımını gösteren harita. Kırmızı ile gösterilen noktalar ve çevresinin bu proje kapsamında saptanan Hantavirüs bakımından riskli alanlar olduğunu söylemek mümkündür. Yeřil nokta bu projenin öncesinde pozitiflik saptanmış riskli bölgeyi göstermektedir.

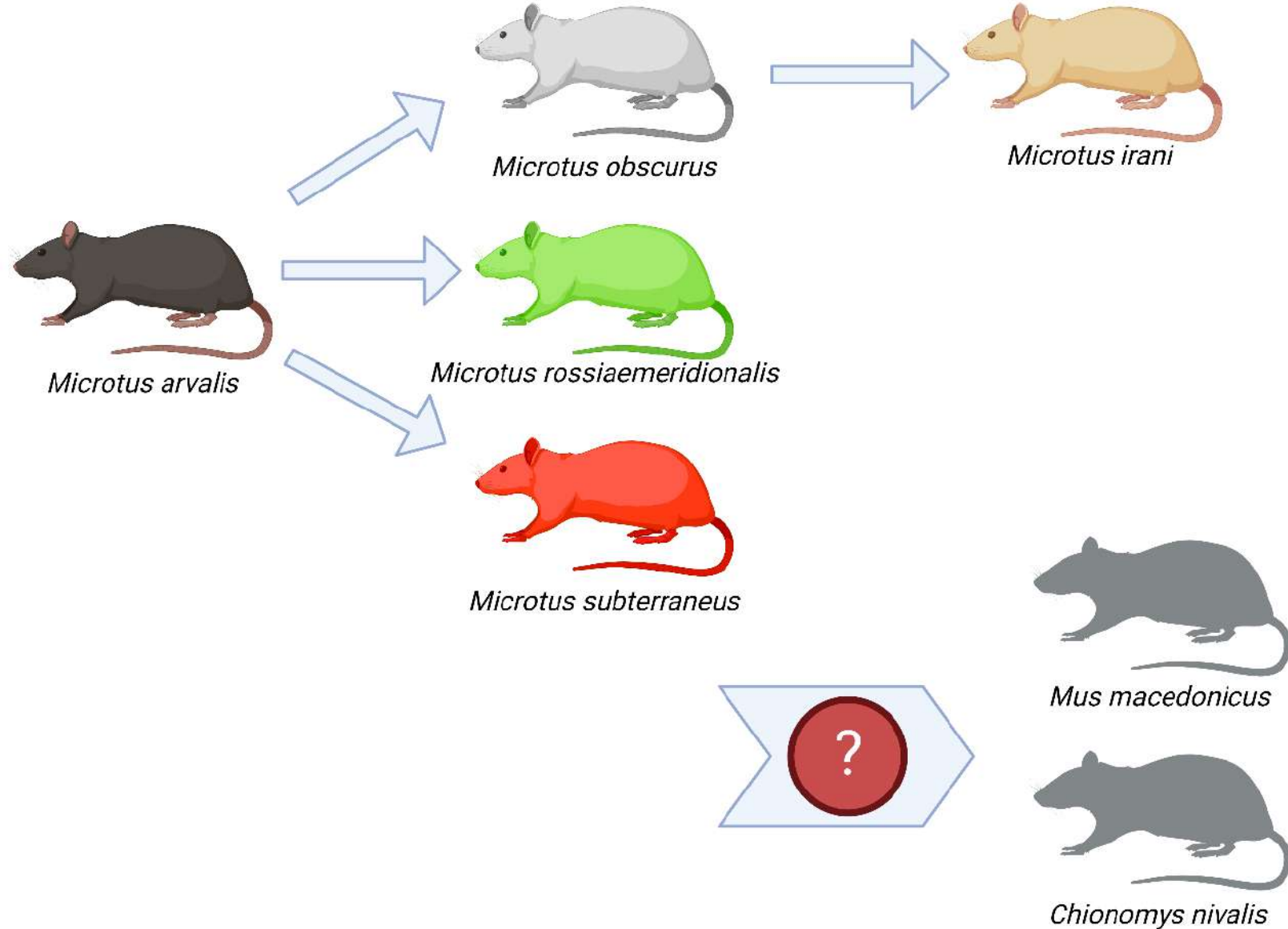
Bayesian evrimleşme zamanı ağacı



Ağaç yoğunluk analizi

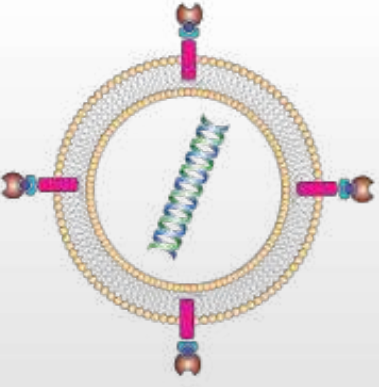


Kemirgen TULV kökenlerinin evrimsel ilişkisi



Şu anda planlanmış veya devam eden projeler

- Güney Doğu Anadolu Bölgesi İzlem ön çalışmaları
- OMV tabanlı Hantavirüs aşısı geliştirilmesi projesi (Tübitak 1004/22AG076)



KORTUP

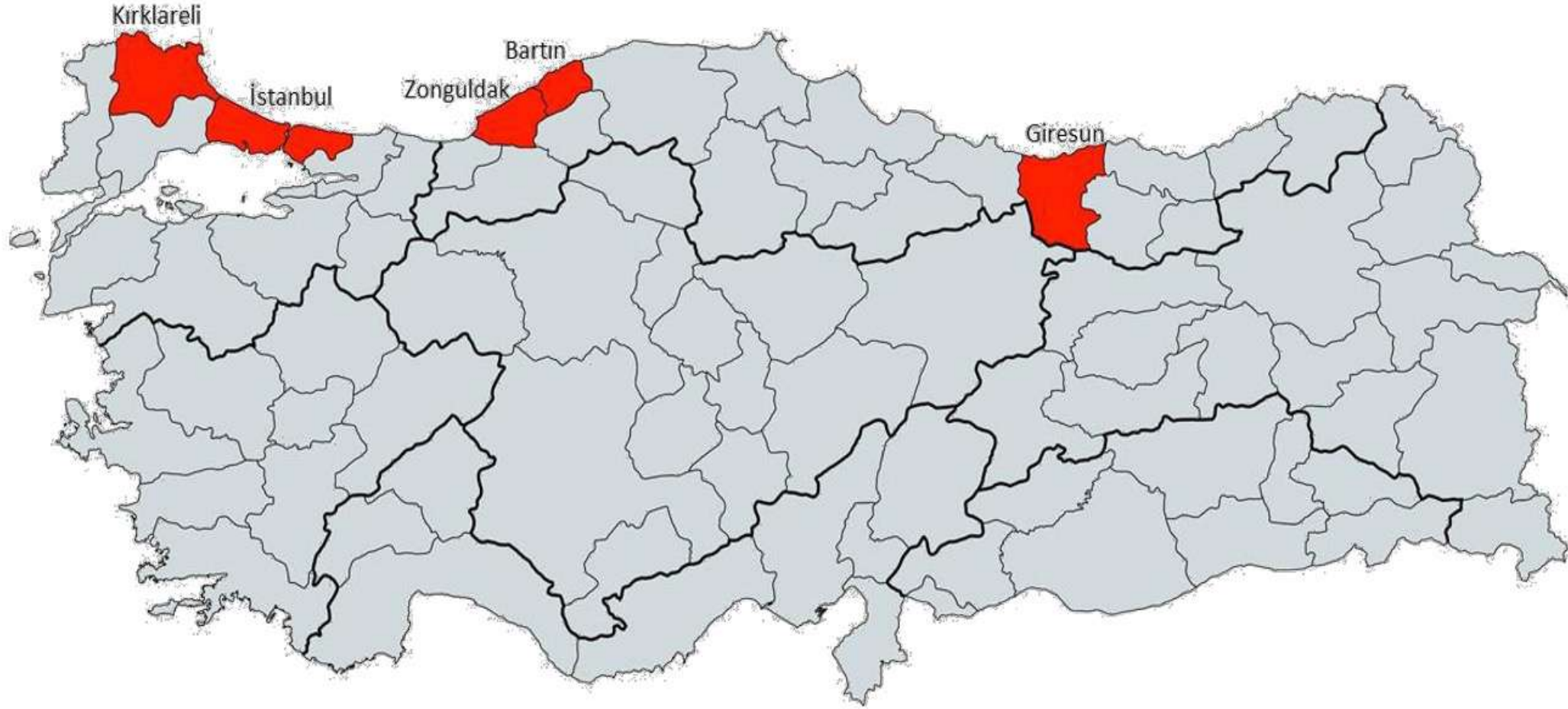
Korunma ve Tedavi Ulusal Platformu



İZMİR BİYOTİP VE
GENOM MERKEZİ

1. YIL GELİŞME RAPORU

ARAŞTIRMA PROGRAMI YÜRÜTÜCÜ KURULUŞ	:	DEÜ
PROJE ADI	:	OMV Temelli Rekombinant Hantavirüs Aşısının Geliştirilmesi
PROJE SÜRESİ	:	48 Ay
RAPOR NO	:	2
RAPOR AYI	:	Mayıs 2024
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ	:	Prof. Dr. Mehmet Ali Öktem



Şekil 2: Türkiye'de DOBV ve soylarının bildirildiği iller. Zonguldak, Bartın ve Giresun illerinde meydana gelen RSKA salgınları sonucunda yapılan çalışmalarda etkenin DOBV olduğu belirlenmiştir. İstanbul ilinde RSKA belirtileri gösteren bir hastada DOBV pozitifliği bildirilmiştir. Kırklareli ilinde kemiricilerde gerçekleştirilen çalışma sonucunda, bu kemiricilerde DOBV pozitiflikleri bildirilmiştir



Mehmet Ali Öktem, Alaçatı, 27.09.2020



TEŞEKKÜRLER...