

Ankara ve Kırıkkale İllerindeki Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Hantavirus Seroprevalansının Araştırılması

The Seroprevalence of Hantavirus in Patients with Chronic Renal Failure in Two Provinces of Central Anatolia

Salih Cesur¹, Selman Ünverdi², Aydın Çiftçi³, Hatice Akay², Coşkun Kaya³, Hasan Irmak¹, Mustafa Altay², Murat Duranay²

¹Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

²Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

³Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Kırıkkale, Türkiye

Özet

Amaç: Çeşitli çalışmalarda hantavirus seropozitifliğiyle kronik böbrek yetmezliği arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın amacı Ankara ve Kırıkkale illerinde yaşayan son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalarda hantavirus antikor sıklığının araştırılmasıdır.

Yöntemler: Çalışmaya hemodiyaliz ya da sürekli ayaktan periton diyalizi tedavisi uygulanan 68 kadın (yaş ortalaması 48) ile 57 erkek (yaş ortalaması 45.8) olmak üzere kronik böbrek yetmezliği olan toplam 125 hasta ile 24 kadın (yaş ortalaması 55.9) ve 23 erkek (yaş ortalaması 49.5) olmak üzere 47 sağlıklı birey dahil edildi. Hantavirus IgM ve IgG antikorları ELISA yöntemiyle araştırıldı.

Bulgular: Hastaların ve kontrol grubundakilerin hiçbirinde hantavirus IgM ve IgG pozitifliği saptanmadı.

Sonuçlar: Hantavirus enfeksiyonunun kronik böbrek yetmezliğindeki rolünün belirlenebilmesi için, endemik bölgelerdeki hasta grubunda daha fazla sayıda olguyla yapılacak kontrollü çalışmalara gereksinim vardır. *Klimik Dergisi 2012; 25(3): 103-6.*

Anahtar Sözcükler: Kronik böbrek yetmezliği, renal diyaliz, periton diyalizi, hantavirus, seroprevalans.

Abstract

Objective: The association between hantavirus seropositivity and chronic renal failure has been reported in several studies. The objective of this study is to investigate the prevalence of hantavirus antibodies among patients with end-stage renal failure undergoing hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in Ankara and Kırıkkale cities.

Methods: A total of 125 patients including 68 females (mean age, 48 years) and 57 males (mean age, 45.8 years) with chronic renal failure undergoing hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis, and 47 healthy subjects including 24 females (mean age, 55.9 years) and 23 males (mean age, 49.5 years) were included in the study. Hantavirus IgM and IgG antibodies were investigated by ELISA.

Results: Hantavirus IgM and IgG positivity were not detected in any of the patients and control group.

Conclusions: Controlled studies performed on endemic patient groups including more cases are required to establish the role of hantavirus infection in patients with chronic renal failure. *Klimik Dergisi 2012; 25(3): 103-6.*

Key Words: Chronic kidney failure, renal dialysis, peritoneal dialysis, hantavirus, seroprevalence.

Giriş

Hantaviruslar Bunyaviridae ailesinde yer alan RNA viruslarıdır. Doğada çok sayıda tipi bulunmaktadır. İnsanlarda oluşturduğu hastalık virusun tipine bağlı olarak "böbrek yetmezliğiyle seyreden kanamalı ateş" veya "hantavirus akciğer sendromu" olarak isimlendirilen

linik tablolara neden olabilmektedir. Hantavirus akciğer sendromu daha ağır seyirlidir ve mortalite hızı daha yüksektir (yaklaşık %30) (1).

Hantavirusların doğadaki başlıca rezervuarı fare ve sıçan gibi çeşitli kemiricilerdir. Virus bu kemiricilerin idrar veya dışkıyla çevreye atılır. İnsanlara bulaşma gıda-

XIII. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi (5-9 Ekim 2011, Antalya)'nde bildirilmiştir.

Presented at the XIIIth National Congress of Internal Medicine (5-9 October 2011, Antalya, Turkey).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Salih Cesur, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel./Phone: +90 312 595 30 00 Faks/Fax: +90 312 363 33 96 E-posta/E-mail: scesur89@yahoo.com

(Geliş / Received: 1 Şubat / February 2012; Kabul / Accepted: 5 Kasım / November 2012)

doi:10.5152/kd.2012.29

lara bulaşmış virusun ağız yoluyla alınması veya çevreye bulaşmış virusun toz halinde havaya saçılması sonrası tozların solunum yoluyla alınmasıyla olur. Virusu taşıyan kemiricinin insanı ısırması sonucu da hastalık bulaşabilmektedir. Kemiricilerle temas olasılığı yüksek olan çiftçiler, hayvancılıkla uğraşanlar, liman işçileri gibi meslek grupları infeksiyon açısından risk grubunda yer alır. İnkübasyon süresi 1-3 hafta arasında değişir. İnkübasyonu takiben ani başlayan yüksek ateş, üşüme, titreme, halsizlik, yaygın kas ağrısı, baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal şikayetleri görülür. Bu semptomları takiben trombositopeni ve böbrek fonksiyonlarında bozulma görülebilmektedir. Hastalık çok hafif şikayetlerle seyredip kendiliğinden düzelebileceği gibi diyaliz gerektiren ciddi böbrek yetmezliğine ve ölüme de neden olabilir (1-4). Hastalığın tanısı genellikle serumda hantavirusa karşı oluşan antikorların serolojik yöntemlerle (ELISA, IFA) gösterilmesiyle konmaktadır. Hastalığın kesin tanısında viral nötralizasyon testleri altın standarddır (1-2,5-8).

Böbrek yetmezliği olguları ve hemodiyaliz hastalarında hantavirusa karşı antikor pozitifliği bildirilmektedir (4, 9-13).

Bu çalışmanın amacı, kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz ve periton diyalizi tedavisi gören toplam 125 hastada hantavirus IgM ve IgG seroprevalansının belirlenmesiydi.

Yöntemler

Çalışma Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği ile Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi Dahiliye Servisi işbirliğinde yürütüldü. Çalışmaya Ankara ve Kırıkkale il merkezlerinde yaşayan, kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyalize giren 66 hasta ve ayaktan periton diyalizi tedavisi gören 59 hasta olmak üzere toplam 125 hasta dahil edildi. Toplam 125 hastanın 68'i kadın (yaş ortalaması 48), 57'si erkek (yaş ortalaması 45.8) idi. Kontrol grubunda yer alan 47 sağlıklı erişkininse, 24'ü kadın (yaş ortalaması 55.9), 23'ü erkek (yaş ortalaması 49.5) idi.

Çalışma için Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden Etik Kurul onayı ve hastalardan olur rıza formları alındı.

Hasta grubunun yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, kırsal kesimde kemirgenle temas etme öyküsü ve endemik bölgelerde (Türkiye'de akut olguların ilk bildirildiği Zonguldak ve Bartın illeri ve ilçeleri) yaşama veya seyahat öyküsü gibi epidemiyolojik verileri anket formlarına kaydedildi.

ELISA Testi: Hastaların ve kontrol grubunun serum örneklerinde hantavirusa karşı IgM ve IgG antikorları kalitatif ELISA kitiyle (Focus Diagnostic, California, ABD) üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı. Bu ticari kit kalitatif olarak hantavirusa karşı oluşan IgM ve IgG tipi antikorları belirlemeye yarayan ticari bir ELISA kitidir. Çalışma kapsamında hastalarda akut hantavirus infeksiyonu olan olgular varsa bunları da saptayabilmek için serumda hantavirus IgM düzeylerine bakıldı. Bu ticari kitle serumda tüm hantavirus nükleokapsidlerine karşı IgM ve IgG belirlenebilmektedir. Hantavirus IgG ve IgM için titrenin >1.1 olması pozitif olarak değerlendirildi. Yapılan çalışmalarda, plak redüksiyon nötralizasyon testi (PRNT) referans yöntem olarak kabul edildiğinde, hantavirus IgG ELISA kitiyle aralarındaki uyum oranı %100 olarak belirlendi (14,15). İstatistiksel değerlendirmede "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 11.0" paket programı kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 66 hemodiyaliz hastasının 25'inde diabetes mellitus (DM), 16'sında hipertansiyon (HT), 3'ünde hem DM hem de HT mevcuttu. Elli dokuz periton diyalizi hastasının 13'ünde DM, 15'inde HT, 8'inde hem HT hem de DM mevcuttu. Hastaların ve kontrol grubunun hiçbirinde kırsal kesimde kemirgenle temas etme öyküsü ve endemik bölgede (Zonguldak ve Bartın illeri ve ilçeleri) yaşama veya son 6 ay içerisinde endemik bölgeye seyahat öyküsü yoktu. Çalışmaya alınan hasta grubuyla sağlıklı kontrol grubu arasında yaş ortalaması ve cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun hiçbirinde hantavirus IgM ve IgG pozitifliği saptanmadı. Hasta ve kontrol grubuna ait demografik ve epidemiyolojik veriler Tablo 1'de gösterildi.

İrdeleme

Hemorajik ateş ve renal sendroma neden olan hantavirüsler, Avrupa ve Asya'da yaygın olarak bulunur (1-4). Ülkemizde Zonguldak ve Bartın illeri çevresinde "böbrek yetmezliği ve kanamalı ateş tablosuyla seyreden hantavirusa bağlı hemorajik ateş renal sendromlu olgular bildirilmiştir. Hantavirus infeksiyonu şüpheli 23 olgunun 12'sinde infeksiyon tanısı indirekt immün fluoresan yöntemi (IFA) ve immüno blot yöntemleriyle laboratuvar olarak doğrulanmıştır. Bu olguların çoğunda etkenin Puumala virusu olduğu belirlenmiştir (1-3,16).

Yapılan değişik çalışmalarda nedeni açıklanamayan böbrek yetmezliği olgularında ve hemodiyaliz hastalarında hantavirus infeksiyonu bildirilmiştir (4,9-13).

George ve arkadaşları (9)'nın İsrail'de yaptığı bir çalışmada hemodiyaliz hastalarının %12.3'ünde, hafif ya da orta derecede böbrek yetmezliği olanların %9'unda, kontrol grubunda %2 oranında Puumala virusuna karşı yüksek IgG antikor titrelere bildirilmiştir. Puumala virusuna karşı IgM antikor titresini başlıca böbrek yetmezliği olan hastalarda saptanırken (%14.5), hemodiyaliz hastalarında %1.2, kontrol grubunda %0 olarak belirlenmiştir. Hantavirus IgG antikorları hemodiyaliz hastalarının %3.7'sinde, kronik böbrek yetmezliği olanların %5.5'inde saptanırken, kontrol grubunda saptanmamıştır. Dargevicius ve arkadaşları (10)'nın Litvanya'da yaptıkları çalışmada, böbrek yetmezliği olan ve hemodiyaliz uygulanan 218 hastanın 16 (%7.4)'sında Dobrova/Hantaan ve Puumala hantaviruslarına karşı IgG pozitifliği saptanmıştır. Serumların büyük kısmında Dobrova/Hantaan virusuna karşı (%81) antikor pozitifliği saptanmıştır. Yine seropozitiflik oranının yaşlı hastalarda daha sık olduğu belirlenmiştir. Botros ve arkadaşları (11)'nin Mısır'da yaptıkları bir çalışmada kronik böbrek yetmezliği olan 350 hastayla eşleştirilmiş kontrol olarak seçilen 695 kronik böbrek hastasında (böbrek taşı, böbrek kanseri) ELISA yöntemiyle hantavirus IgG antikorları araştırılmıştır. Kronik böbrek yetmezliği olan 350 olgunun 5 (%1.4)'ünde, 695 kontrol grubunun 7 (%1)'sinde hantavirusa karşı 1:400 ve üzeri titrede antikor pozitifliği bildirmişlerdir. Çalışma grubu olgularıyla kontrol grubu olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Antikor pozitif saptanan olgularla kontrol grubunun tümünde kemirgenle temas öyküsü olduğu rapor edilmiştir. Papa ve arkadaşları (17) Yunanistan'da 30 hantavirus renal sendromlu hastada yaptıkları çalışmada sekans anali-

Tablo 1. Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Demografik ve Epidemiyolojik Veriler

Değişkenler	Hemodiyaliz Hastaları	Periton Diyalizi Hastaları	Kontrol Grubu
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
Hastalar ve kontrol grubu	66 (53)	59 (47)	47
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	36/30	21/38	23/24
Yaş ortalaması (minimum-maksimum)	51.18 (17-87)	56.6 (23-82)	55.9 (25-78)
Ortalama hemodiyaliz süresi (minimum-maksimum)	5 yıl (2-18)	3 yıl (3-15)	-
Eşlik eden hastalıklar			
Diabetes mellitus (DM)	25	13	0
Hipertansiyon (HT)	16	15	18
DM+HT	3	8	0
Kemirgenle temas öyküsü	0	0	0
Son 6 ay içerisinde endemik bölgeye seyahat	0	0	0

zinde 11 olguda hastalıktan sorumlu Dobrova hantavirusunun tüm Balkanlar'da endemik virus olduğunu bildirmişlerdir.

Sunduğumuz çalışmada hantavirus enfeksiyonu açısından seropozitiflik saptanmadı. Ayrıca, hastaların anamnezinde kemiriciyle temas, endemik bölgelere seyahat öyküsü (Türkiye'de akut olguların ilk bildirildiği Zonguldak ve Bartın illeri ve ilçeleri) mevcut değildi. Seronegatifliğin en olası nedenleri; çalışmanın ülkemizde henüz şu ana kadar vaka bildirimini yapılmayan Ankara ve Kırıkkale illerinde yapılmış olması, hastalarda endemik bölgeye seyahat etme, kemirici hayvanla temas etme gibi risk faktörlerinin bulunmaması olabilir.

Laakkonen ve arkadaşları (18) Türkiye'de Trabzon, Rize ve İzmir illeri ve ilçelerinde toplam 330 kemirgende yaptıkları çalışmada kemirgenlerin 4'ünde hantavirus Pumala virusuna karşı antikor saptamışlardır. Kemirgenlerin birinin İzmir ilinde, üçününse Trabzon ilinde yakalanan kemirgenler olduğu bildirilmiştir.

Türkiye'de 2009 Ocak ve Mayıs aylarında Bartın ve Zonguldak illerinde hantavirusa bağlı hemorajik ateş renal sendromla seyreden laboratuvar olarak doğrulanmış 12 olgu bildirilmiştir. 2010 yılında Türkiye'de hantavirus bildirilen il sayısı 21, toplam olgu sayısı 58 olarak bildirilmiştir. Olgulardan ikisinde mortalite gelişmiştir (1,16).

Kaya ve arkadaşları (19) Batı Karadeniz Bölgesi'nde ateş, trombositopeni ve böbrek fonksiyonu bozukluğu olan iki kadın olguda hantavirus enfeksiyonu bildirmişlerdir. Olgularda hantavirus Dobrova alttürü saptanmıştır. Olguların biri tamamen iyileşirken, ikinci olgu kaybedilmiştir.

Türkiye'de yapılan iki çalışmada kronik böbrek yetmezlikli hastalar ve riskli gruplarda hantavirus seroprevalansı araştırılmıştır (4,12). Kavukçu ve arkadaşları (12) Ege Bölgesi'nde 231 kronik böbrek yetmezlikli hastada yaptıkları çalışmada olguların 10 (%4.3)'ünde seropozitiflik saptamışlardır. Yine Ege Bölgesi'nde akut ve kronik böbrek yetmezlikli 200 hastanın serumunda Dobrova ve Puumala hantaviruslarına karşı IgG tipi antikor araştırılmış; toplam 24 hastada Dobrova hantavirus pozitifliği saptanırken, bunlardan 7'si Western blot testiyle doğrulanmıştır (4). Türkiye'de epidemiyolojik özellikleri tam olarak bilinmeyen bu virusun araştırılmasının gerekliliği

vurgulanmıştır. Sunduğumuz olgular Ankara ve Kırıkkale illerinde yaşayan kronik böbrek yetmezlikli hastaları olup, Kavukçu ve arkadaşları (12) ile Öktem (4)'in çalışma yaptığı hasta popülasyonu benzerdir. Çalışmamızda seropozitiflik saptanmamasının en olası nedenleri, hantavirus enfeksiyonunun bu illerde endemik olmaması, hastalarda endemik bölgeye seyahat etme, kemirici hayvanla temas etme gibi risk faktörlerinin bulunmaması olabilir. Haznedaroğlu ve arkadaşları (20) ülkemizde 106 askeri personelde yüksek partiküllü aglütinasyon yöntemiye yaptıkları seroprevalans çalışmasında hantavirusa karşı seropozitiflik saptamamışlardır.

Aksaray ve arkadaşları (21) Kırım-Kongo hemorajik ateşi tanısı koyulan 58 olguda immün floresan antikor yöntemiyle hantavirus IgM ve IgG antikor sıklığını araştırmışlardır. Bu çalışmada olguların hiçbirinde hantavirusa karşı seropozitiflik saptanmamıştır.

Gerek ülkemizden gerekse komşu ülkelerden hantavirus renal sendrom olguları bildirilmesi nedeniyle, nedeni açıklanamayan renal yetmezlikli olgularda epidemiyolojik hikaye detaylı sorgulanmalıdır.

Sonuç olarak, hantavirus enfeksiyonunun kronik böbrek yetmezliğindeki rolünün belirlenebilmesi için, endemik bölgelerdeki hasta grubunda, kronik böbrek yetmezliğini açıklayabilecek altta yatan hastalığı olmayan daha fazla sayıda olguyla yapılacak kontrollü çalışmalara gereksinim olduğu görüşüdeyiz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Çelebi G. Hantavirus enfeksiyonları. *Klinik Derg.* 2011; 24(3): 139-49.
2. Çelebi G, Sözen M. Türkiye'de hantavirüs enfeksiyonları. *Flora.* 2009; 14(4): 145-52.
3. Çelebi G. Hantavirüs enfeksiyonları. *Klinik Gelişim.* 2010; 23(3): 40-4.
4. Öktem MA. Hantavirus ve kene ile bulaşan ensefalit virüsü enfeksiyonları. *Ankem Derg.* 2009; 23(Suppl. 2): 245-8.
5. Lee HW, van der Groen G. Hemorrhagic fever with renal syndrome. *Prog Med Virol.* 1989; 36: 62-102.
6. Prince HE, Su X, Hogrefe WR. Utilization of hantavirus antibody results generated over a five-year period to develop an improved

- serologic algorithm for detecting acute Sin Nombre hantavirus infection. *J Clin Lab Anal.* 2007;21(1):7-13. [\[CrossRef\]](#)
7. Johnson KM. Hantaviruses: history and overview. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2001; 256: 1-14. [\[CrossRef\]](#)
 8. Muranyi W, Bahr U, Zeier M, van der Woude FJ. Hantavirus infection. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(12): 3669-79. [\[CrossRef\]](#)
 9. George J, Patnaik M, Bakshi E, et al. Hantavirus seropositivity in Israeli patients with renal failure. *Viral Immunol.* 1998; 11(2): 103-8. [\[CrossRef\]](#)
 10. Dargevicius A, Petraityte R, Sribikiene B, et al. Prevalence of antibodies to hantavirus among hemodialysis patients with end-stage renal failure in Kaunas and its district. *Medicina (Kaunas).* 2007; 43(Suppl. 1): 72-6.
 11. Botros BA, Sobh M, Wierzba T, et al. Prevalence of hantavirus antibody in patients with chronic renal disease in Egypt. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2004; 98(6): 331-6. [\[CrossRef\]](#)
 12. Kavukçu S, Türkmen M, Salman Ş, Soylu A, Çamsan T. Ege Bölgesinde hantavirus ile ilişkili nefropati riski nedir? *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Derg.* 1997; 6(3-4): 131-5.
 13. Patnaik M, Velosa JA, Peter JB. Hantavirus-specific IgG, IgM, and IgA in acute and chronic renal disease versus congenital renal disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33(4): 734-7. [\[CrossRef\]](#)
 14. Maes P, Clement J, Gavrillovskaya I, Van Ranst M. Hantaviruses: immunology, treatment, and prevention. *Viral Immunol.* 2004; 17(4): 481-97. [\[CrossRef\]](#)
 15. Chandy S, Okumura M, Yoshimatsu K, et al. Hantavirus species in India: a retrospective study. *Indian J Med Microbiol.* 2009; 27(4): 348-50. [\[CrossRef\]](#)
 16. Ertek M, Buzgan T; Refik Saydam National Public Health Agency; Ministry of Health, Ankara, Turkey. An outbreak caused by hantavirus in the Black Sea region of Turkey, January-May 2009. *Euro Surveill.* 2009; 14(20). pii: 19214. Editorial note for Euro Surveill. 2009;14(20). *Euro Surveill.* 2010; 15(46). pii:19717.
 17. Papa A, Johnson AM, Stockton PC, et al. Retrospective serological and genetic study of the distribution of hantaviruses in Greece. *J Med Virol.* 1998; 55(4): 321-7. [\[CrossRef\]](#)
 18. Laakkonen J, Kallio-Kokko H, Oktem MA, et al. Serological survey for viral pathogens in Turkish rodents. *J Wildl Dis.* 2006; 42(3): 672-6. [\[CrossRef\]](#)
 19. Kaya S, Yılmaz G, Erensoy S, Yağcı Çağlayık D, Uyar Y, Köksal I. Doğu Karadeniz, Giresun ilinde tespit edilen iki hantavirus enfeksiyonu olgusu. *Mikrobiyol Bül.* 2010; 44(3): 479-87.
 20. Haznedaroğlu T, Doğanç L, Gün H, Lee HW. Türk Silahlı Kuvvetleri personelinde hantavirus sero-prevalansının "high density particle agglutination" yöntemiyle araştırılması [Özet]. In: *XXVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi* (11-15 Nisan 1994, Antalya) *Kongre Özet Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1994: 281.
 21. Aksaray S, Ergonul O, Kocabaş A, Baran I, Dokuzoğuz B, Guvener E. Evaluation of anti-hantavirus antibodies in patients with Crimean Congo hemorrhagic fever [Abstract]. In: *14th International Congress of Virology* (10-15 August 2008, İstanbul) *Abstract Book*. Utrecht, Netherlands: International Union of Microbiological Societies, 2008: 217.