

EGE BÖLGESİNDE HANTAVİRÜS İLE İLİŞKİLİ NEFROPATİ RİSKİ NEDİR?

WHAT IS THE RISK OF NEPHROPATHY ASSOCIATED WITH HANTAVIRUS IN AEGEAN REGION

Dr. Salih Kavukçu*, **Dr. Mehmet Türkmen***, **Dr. Şinasi Salman***,
Dr. Alper Soylu**, **Dr. Taner Çamsan***

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, *Hemodiyaliz ve Transplantasyon Enstitüsü, Hemodiyaliz Ünitesi
**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Balçova-İZMİR

ÖZET

Hantavirus, Avrupa'nın bazı bölgelerinde, hemorajik ateş ve renal sendrom'un ajan patojeni olarak bildirilmiştir. Bir zoonoz özelliği gösteren hastalık, Ege Denizi'nin batı ve kuzey bölgelerinde rapor edilmiştir. Bu virüsün Ege Denizi'nin doğu kıyısında bulunan bölgemizde varlığını araştırmak için, 231 olgudan çeşitli nedenlerle elde edilen serum örnekleri "Dünya Sağlık Örgütü'nün Arbovirüsler ve Hemorajik Ateş Virüsü Referans ve Araştırma İşbirliği Merkezi" tarafından serolojik olarak değerlendirildi. On olguda (%4.3) IFAT yöntemi ile değişken pozitif titreler elde edildi (1:32 - 1:512). Olguların ortalama yaşı 47.2±20.1 (3.0 - 92.0) idi ve 125'i (% 54) kadındı. Seksen iki (% 35.4) nefropatili olgunun altısında (% 7.3) seropozitivite saptanırken (1:32 - 1:512), nefropatisi ve herhangi bir enfeksiyöz hastalığı olmayan 149 olgunun (% 64.6) dördünde (% 2.6) seroloji pozitif bulundu (1:32 - 1:128). Diyaliz tedavisi altındaki nefropatik hastalar arasında seropozitivite oranı 6/51 (% 11.7) iken, diyaliz öncesi dönemdeki hastalarda pozitif seroloji saptanmadı. Kontrol ve nefropatik olgular arasında seropozitivite sıklığı açısından istatistiksel fark yoktu (p>0.2). Diğer yandan akut ve kronik nefropatili olgular arasında seropozitivite açısından fark saptanmadı (p>0.3). Bununla beraber, seropozitif olguların öyküleri değerlendirildiğinde, hiçbirinde hemorajik ateş ve renal sendrom ile uyumlu klinik tablo ve/veya benzer seropozitiviteye yol açabilecek herhangi bir enfeksiyöz hastalık saptanmadı. Ayrıca, pozitif seroloji-saptanan nefropatik hastaların klinik ve histopatolojik tanıları hemorajik ateş ve renal sendrom ile ilişkili değildi. Sonuç olarak, Hantavirus Ege Denizi'nin doğu kıyısında yer alan Batı Anadolu'da da bulunmaktadır ve abortif enfeksiyonlara neden olabilmektedir.

SUMMARY

Hantavirus has been reported as the causative agent of hemorrhagic fever and renal syndrome (HFRS) in some regions of the Europe. The disease has been seen in the west and north shores of the Aegean Sea. To investigate the presence of this virus in our region, which is located in the east shore of the Aegean Sea, serum samples obtained from 231 cases for any reason have been evaluated serologically by WHO Collaborating Center for Reference and Research on Arboviruses and Hemorrhagic Fever Virus. Ten cases (4.3 %) have been found to have variable positive titers by IFAT method (range; 1:32 - 1:512). The mean age of the cases were 47.2±20.1 years (range; 3.0 - 92.0) and 125 (54 %) of them were female. While six (7.3 %) of the cases with nephropathy (82:231; 35.4 %) have been determined as seropositive (range; 1:32 - 1:512), four (2.6 %) of the cases without nephropathy and any infectious disease (149:231; 64.6 %) had positive serology (range; 1:32 - 1:128). Seropositivity ratio among the nephropathic patients undergoing dialysis therapy was 6/51 (11.7 %), whereas no case among predialytic patients had positive serology. The statistical difference for seropositivity incidence between the control and nephropathic cases was not significant (p>0.2). On the other hand, the difference between the acute and chronic nephropathic cases with respect to seropositivity was not significant (p>0.3). However, when the history of the "cases with positive serology was evaluated, none of them described any clinical picture compatible with HFRS and / or any infectious disease which might lead to the same seropositivity. In addition, clinical and histopathological diagnosis of the patients with nephropathy having positive serology were not associated with HFRS. In conclusion, Hantavirus is found in the east shore of the Aegean Sea, in Anatolia, as a pathogen and may cause abortive infection.

Anahtar kelimeler: Hemorajik ateş ve renal sendrom, Hantavirus, nefropati, Batı Anadolu

Key words: Hemorrhagic fever and renal syndrome, Hantavirus, nephropathy, West Anatolia

GİRİŞ

"Hemorajik ateş ve renal sendrom" Hantavirus genusuna bağlı virüsler tarafından oluşturulan hastalıkları tanımlamaktadır. Bu virüsler kemirici hayvanlarda asemptomatik enfeksiyonlara neden olurlar. İnsanlar kemiricilerin sekresyonlarından bulaşan damlacıklarla enfekte olurlar. Hantavirus genusu Hantaan, Seoul, Puumala, Prospect Hill, Maaşi virüs gibi çeşitli virüsleri içermektedir. Bu virüslerin her biri farklı şiddette bir klinik tabloya yol açmaktadır. "Hemorajik ateş ve renal sendrom" ateş, hipotansiyon, hemoraji ve böbrek yetmezliği ile karakterizedir. Ateş, hipotansiyon, oligürik faz, diüretik faz ve konvelesan dönem hastalığın başlıca evrelerini oluşturur. Hafif seyreden olgularda hipotansiyon ve oligüri izlenmeyebilir (1).

Hantavirüsün neden olduğu hafif ve orta ağırlıkta enfeksiyonlara Orta Avrupa'da rastlandığı bildirilmiştir (2). Eski Yugoslavya, Arnavutluk ve Yunanistan'da da hastalığın ağır formlarıyla sporadik olarak karşılaşılmaktadır (3-6).

Ege Denizi'nin batı ve kuzey kıyılarında bulunan bu zoonozun, komşuluk nedeni ile Batı Anadolu'da, Ege Denizi'nin doğu kıyılarında da görülebileceği düşünülebilir. Ancak ülkemizde bugüne dek hastalığın klinik ve serolojik verileri ile kanıtlanarak bildirildiği bir rapora rastlanmamıştır.

Bu çalışmada, bölgemizde karşılaşılan nefropatilerin etiolojisinde Hantavirus enfeksiyonunun serolojik olarak araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Erişkin Nefroloji polikliniklerine başvuran akut ve kronik böbrek yetmezliği olan olgular çalışma grubu içine alınmıştır. Herhangi bir böbrek hastalığı olmayan, böbrek fonksiyon testleri normal bulunan, nonenfeksiyöz ve ekstrarenal patolojileri nedeni ile hastanede incelenen olgular kontrol grubunu oluşturmuştur. Gerek çalışma gerekse kontrol grubundaki olgularda, tarafımızdan saptanan ya da öykülerinde tanımlanan "hemorajik ateş ve renal sendrom" klinik tablosu ayırt edilmemiştir.

Olgulardan primer patolojileri nedeni ile elde edilen serum örneklerinden 1 mi ayrılmış ve -70°C 'de derin dondurucuda, serolojik inceleme yapıncaya dek korunmuştur. Elde edilen serum örnekleri, soğuk zincir korunacak şekilde, ulaştırıldığı "Dünya Sağlık Örgütü'nün Arbovirus ve Hemorajik Ateş Virüslerini Araştırma ve Referans Merkezi" olarak görev yapan "Selanik Aristotelion Üniversitesi Tıp Fakültesi

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda çalışılmıştır. Serum örneklerinde, 76118 numaralı Hantavirus türüne karşı oluşmuş IgG tipi antikorların varlığı indirekt floresan antikor testi (IFAT) yöntemi ile, konsantrasyonu da dilüsyonel yöntem ile belirlenmiştir.

Olgular nefropatili olan, olmayan ve nefropatili olanlar da akut, kronik nefropatili olanlar şeklinde iki gruba ayrılarak sonuçlar karşılaştırılmıştır. Ayrıca, nefropatili olguların sonuçları diyaliz tedavisi gören ve görmeyen olmak üzere iki bölüme ayrılarak değerlendirilmiştir.

Sonuçların istatistiksel değerlendirmesinde Fischer'in ki-kare testi uygulanmıştır.

SONUÇLAR

Araştırmaya toplam 231 olgu katılmıştır. IFAT yöntemi ile 1/32 - 1/512 titrelerinde seropozitivite gösteren olgu sayısı 10 olarak bulunmuştur (% 4.3). Olguların yaş ortalaması 47.2 ± 20.1 (3.0 - 92.0) yıl olup, 125'ini (%54) kadınlar oluşturmuştur. Hastaların 50'si (%21.6) kronik nefropati, 32'si (%13.8) ise akut nefropati nedeni ile izlenmekte olup, bu hastalardaki primer patolojiler **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Kronik nefropatili olguların 5'inde (%10.0) 1/32 - 1/512 arasında değişen seropozitivite gözlenmiştir. Bu olguların birinde diabetik nefropati, ikisinde fokal segmental glomerüloskleroz, birinde polikistik böbrek hastalığı saptanırken, bir olgunun primer patolojisi belirlenememiştir. Akut nefropatili olgulardan oluşan grupta bir olguda (atipik hemolitik üremik sendrom) seropozitivite belirlenirken (% 3.1), bu iki grup arasında seropozitivite bakımından istatistiksel fark yoktu ($p > 0.3$) (**Tablo 2**). Nefropatili ve herhangi bir enfeksiyonu bulunmayan 149 olgudan elde edilen (149/231; % 64.5) serum örneklerinin 4'ünde (% 2.6) 1/32 - 1/128 arasında değişen konsantrasyonlarda seropozitivite elde edilmiştir (**Tablo 3**). Bu olguların ikisi esansiyel hipertansiyon, biri osteoporoz, sonuncusu ise kronik aktif gastrit tanısı ile izlenen hastalardı. Nefropatili olgularla, nefropati bulunmayan olguların seropozitivite oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.2$).

Nefropatili olgular diyaliz tedavisinde olanlar ve olmayanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldığında, seropozitivite belirlenen 6 olgunun da diyaliz uygulanan grupta yer aldığı gözlenmiştir (6/51; % 11.7). Söz konusu olguların 5'i kronik hemodiyaliz, 1'i akut periton diyaliz tedavisi altında iken serum örnekleri alınmıştır. Seropozitivite gösteren olguların özellikleri **Tablo 4**'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Nefropatili olguların tanıları

Akut nefropatili olgular (n=32)			Kronik nefropatili olgular (n=50)		
Primer Hastalık	Sayı	%	Primer Hastalık	Sayı	%
Akut interstisyel nefrit	15	46.8	Hipertansif nefropati	12	24
Akut tübüler nekroz	11	34.3	Diabetik nefropati	11	22
HUS	2	6.2	Üriner sistem anomalisi	10	20
PEAGN	2	6.2	Polikistik böbrek	3	6
Akut üriner obstrüksiyon	1	3.1	Amiloidoz	2	4
Hepatorenal sendrom	1	3.1	FSGS	2	4
			Oksalozis	1	2
			MPGN	1	2
			Bilinmeyen	8	16

HÜS : Hemolitik üremik sendrom

FSGS : Fokal segmental glomerüloskleroz

PEAGN : Postinfeksiyöz akut glomerülonefrit

MPGN : Membranoproliferatif glomerülonefrit

Tablo 2: Akut ve kronik nefropatili olguların seropozitivite oranlarının (p>0.3).

	Sayı	Seropozitif olanlar	Seropozitivite oranı (%)
Akut Nefropatili Olgular	32	1	3.1*
Kronik Nefropatili Olgular	50	5	10.0*
Toplam	82	6	7.3

* İstatistiksel olarak anlamlı fark yok (p>0.3).

Tablo 3: Nefropatili ve nefropati bulunmayan olguların seropozitivite oranlarının karşılaştırılması.

	Sayı	Seropozitif olanlar	Seropozitivite oranı (%)
Nefropatili Olgular	82	6	7.3*
Nefropati Bulunmayan Olgular	149	4	2.6*
Toplam	231	10	4.3

* İstatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı

Tablo 4 Seropozitif olguların özellikleri

Nefropati Bulunmayan Olgular (n=4)			Nefropatili Olgular (n=6)				
Yaş (Yıl)	Cins	Antikor titresini	Yaş (yıl)	Cins	Antikor titresini	Primer patoloji	Tedavi tipi
59	K	1/32	35	K	1/32	Polikistik böbrek hastalığı	Kronik HD*
43	K	1/32	16	E	1/32	Fokal segmental glomerüloskleroz	Kronik HD*
35	K	1/64	8	K	1/32	Atipik hemolitik üremik sendrom	Akut PD**
37	K	1/128	35	K	1/64	Fokal segmental glomerüloskleroz	Kronik HD*
			57	K	1/128	Diabetik nefropati	Kronik HD*
			60	K	1/512	Bilinmiyor	Kronik HD*

* HD: Hemodiyaliz

** PD: Periton diyalizi

TARTIŞMA

Hantavirus enfeksiyonu ile ilgili epidemiyolojik araştırmalar dünyanın farklı bölgelerinde gerçekleştirilmiş olup, Orta Avrupa ve Balkan yarımadasında ortaya çıkan sonuçlar ve hastalığın zoonoz niteliğinde olması dikkate alınır, ülkemiz açısından konunun araştırılması gündeme gelmektedir (2-6). Bugüne dek, yurt içinden "hemorajik ateş ve renal sendrom"a dikkat çeken, konu ile ilgili epidemiyolojik bir araştırmayı içeren rapora rastlanmamıştır. Hastalığa yol açan birden çok virüs tipi olmasına karşın, araştırmamızda sadece Hantavirus tip:76118 değerlendirilmiş ve serumun 1/32 oranında dilüsyonundan itibaren elde edilen pozitif değerler "seropozitivite" olarak yorumlanmıştır.

Olguların tümü ele alındığında, ortaya çıkan sonuçlara göre seropozitivitenin % 4.3 oranında bulunması ülkemiz açısından hantavirüsün önemini ortaya koymaktadır. Ancak olgularda öyküde ya da izlem sırasında "hemorajik ateş ve renal sendrom" ile ilişkili klinik bulgu ayırt edilmemiştir. Seropozitivite, yalancı pozitifliğe yol açabilecek başka bir enfeksiyon tablosu ile de açıklanamamaktadır. Benzer bulgulara Belçika'da da rastlanmıştır. Hantavirus ile ilişkili klinik raporlar sekiz yıl içinde 30 olguda bildirilmiş olmasına karşın, kan donörlerinde virüse karşı antikor pozitifliğinin oranı %1.6 olarak saptanmıştır (7). Aynı çalışmada seropozitivite oranı ile klinik olguların prevalansı arasındaki fark, hastalığın hafif seyirde olması, abortif formda geçirilmesi ve/veya hekimler tarafından tanınmaması şeklinde yorumlanmıştır. Benzer yorum araştırmamız için de geçerli gibi görünmektedir. Belçika'daki seropozitivite oranı ile Ege Bölgesi'nde elde ettiğimiz oranın çok farklı olduğu, bölgemizdeki

oranın yüksek olduğu açıktır. Ancak, bu fark araştırılan virüs tipinin değişik olmasından da kaynaklanabilir. Yunanistan, Yugoslavya ve Arnavutluk'tan bildirilen raporlar, Balkan Yarımadası'nda hastalığın ağır formu ile seyrettiğini ortaya koymaktadır (3-6). Öte yandan, söz konusu bölgelerde geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalar henüz bildirilmemiştir. Ayrıca, benzer klinik tabloya yol açan virüs tiplerinin farklılığı da epidemiyolojik çalışmaları güçleştirmektedir.

Olgular nefropatili olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldığında, seropozitivite oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Nefropatili olgular içinden seropozitif olanların 5'inde, primer patolojileri Hantavirus ile ilişkilendirmek de mümkün değildir. Çeşitli virüslerle ilişkili olarak glomerülopatiler tanımlanmış olmasına karşın (8), Hantavirus ile ilişkili nefropatiler son dönem böbrek yetmezliğine kadar ilerlemeyen, tubulointerstitial nefropatiler olarak bildirilmiştir (9). Çalışmadaki olguların birinde seropozitivite 1/512 oranında olmasına karşın, bu hasta kronik hemodiyaliz programındadır ve primer patoloji bilinmemektedir. Bu olgunun Hantavirus ile direkt olarak ilişkilendirilmesi güçtür. Öyküde hemorajik ateş ve renal sendromun klinik bulgusu yoktur. Ayrıca olgudaki son dönem böbrek yetmezliği, Hantavirus ile ilişkili nefropatide beklenen bir bulgu değildir (9). Nefropatili ve seropozitif bulunan bir olguda primer patoloji atipik hemolitik üremik sendrom (HÜS) olmasına karşın, seropozitivite 1/32 dilüsyonda saptanmıştır. HÜS etyolojisi Hantavirus bildirilmiştir (10). Ancak bu olgunun seropozitivite oranı ve kliniğinin atipik HÜS şeklinde seyretmesi, Hantavirus ile direkt ilişki kurulmasını güçleştirmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada Hantavirus ile ilişkili enfeksiyonların Ege Bölgesi'nde de meydana geldiği ortaya çıkmaktadır. Ancak elde edilen sonuçlarla virüsün bölgemizde nefropati yönünden önemli bir risk oluşturduğunu öne sürmek güçtür.

KAYNAKLAR

1. Cosgriff TM, Lewis RM. Mechanisms of disease in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Kidney Int* 1991; 40(Suppl 35): S72-S79.
2. Van Iperseze DE, Strihou C. Clinical features of hemorrhagic fever with renal syndrome in Europe. *Kidney Int* 1991 40(Suppl 35): S80-83.
3. Ectari E, Nuti M, Hasko I, Gina A. Hemorrhagic fever with renal syndrome in a case in Northern Albania. *Lancet* 1987; 11: 1211.
4. Antoniadis A, Grekas D, Rossi CA, Leduc JW. Isolation of a Hantavirus from a severely ill patient with hemorrhagic fever with renal syndrome in Greece. *J Infect Dis* 1987; 156: 1010-1013.
5. Antoniadis A, Pyrrasopoulos M, Sion M, Daniel S, Peters CT. Two cases of hemorrhagic fever with renal syndrome in Northern Greece. *J Infect Dis* 1984; 149: 1011-1013.
6. Leduc JW, Antoniadis A, Siampoulos K. Epidemiological investigations following an outbreak of hemorrhagic fever with renal syndrome in Greece. *Am J Trop Med Hys* 1986; 35: 654-659.
7. Van Ypersele DE, Strihou C, Mery JP. Hantavirus related acute interstitial nephritis in Western Europe: Expansion of a world-wide zoonosis. *Quart J Med* 1989;73:941-950.
8. Soylu A, Kavukçu S. Etiopathogenesis of virus related glomerulopathies. *Gazi Med J* 1996; 7(1): 27-30.
9. Collan Y, Mihatsch MJ, Lahdevirta J, Jokinen EJ, Romppanen T, Jantunen E. Nephropathica epidemica: Mild variant of hemorrhagic fever with renal syndrome. *Kidney Int* 1991; 40 (Suppl 35): S62-S71.
10. Neild GH. Hemolytic-uraemic syndrome in practice. *Lancet* 1994;343:398-401.