

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA HANTAVİRÜS
SEROPREVALANSI

Dr. Rağıp SARIİSMAİLOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ş.Deniz ATAKENT

ZONGULDAK 2014

TEZ ONAY TUTANAĞI

Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : "Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Hantavirüs Seroprevelansı"

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Rağıp SARIİSMAİLOĞLU

Tez Savunma Tarihi : 14/11/2014

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Deniz ATAİKENT



Prof.Dr. Deniz ATAİKENT
Jüri Başkanı



Prof.Dr. Kenan HİZEL



Doç.Dr. Nihal PIŞKIN



ÖNSÖZ

Uzun ve zorlu uzmanlık eğitimim süresince yanımda olan, her konuda bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hem de tez hazırlama sürecinde bana verdiği destek, yönlendirme ve yardımlarından dolayı tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Deniz ATAĞENT'e, anabilim dalındaki saygıdeğer hocalarım sayın Prof.Dr. Güven ÇELEBİ, Doç. Dr. Nihal PİŞKİN ve Doç. Dr. Hande AYDEMİR'e, beraber çalışma fırsatı bulduğum sayın Doç. Dr. Nefise ÖZTOPRAK'a, rotasyon yaptığım bölümlerdeki değerli hocalarıma, tezimin hazırlanması sırasındaki destekleri için Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yard. Doç. Dr. Fûrûzan KÖKTÜRK, İmmünoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. İshak Özel TEKİN ve Nefroloji Bilim Dalından Doç. Dr. Ender HÜR'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalıştığım ve şu an uzman olan arkadaşlarım Uzm. Dr. Ekrem TEMİZ, Uzm. Dr. Yunis AYMA, Uzm. Dr. Ayşegül SEREMET KESKİN ve Uzm. Dr. Emre HORUZ'a, ortak dertleri, sevinçleri ve daha nicelerini paylaştığım asistan arkadaşlarım Dr. Özlem YILMAZ, Dr. Mihriban ŞENGÖZ'e, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde çalışan diğer asistan arkadaşlarıma, çalışmaktan mutlu olduğum servis hemşireleri, servis personeli ve adını, ünvanını tek tek sayamayacağım tüm hastane hemşire ve personeline, teşekkür ederim.

Hayatım boyunca hep yanımda olan ve beni destekleyen aileme,

Evlendiğim günden itibaren beni hiç yalnız bırakmayan, sevgisini benden esirgemeyen, hep destek veren sevgili eşim Gonca SARIİSMAİLOĞLU'na ve hayatımın anlamı biricik kızım Elmas'ıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr.Rağıp SARIİSMAİLOĞLU
Zonguldak, 2014

ÖZET

Sarısmailoğlu Ragıp, Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Hantavirüs Seroprevalansı. Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Tezi, Zonguldak 2014.

Giriş ve Amaç:

Hantavirüsler *Bunyaviridae* ailesine ait zarflı ribonükleik asit (RNA) virüsleridir. Tüm dünyada rezervuarı olan kemirgenler ile yaygın olarak bulunmaktadır. Hantavirüsler insanlarda Renal Sendromlu Kanamalı Ateş (RSKA) veya Hantavirüs Kardiyopulmoner Sendromu (HKPS)'na neden olabilmektedirler. Hastalığın tipi ve ciddiyeti virüsün tipi ile yakın ilişkilidir. Amerika'da bulunan türler HKPS'ye neden olurken, Asya ve Avrupa'daki türler RSKA'ya neden olmaktadır (1). Hantaviruslerin akut böbrek yetmezliği ile ilişkisi bilinmekte iken virusun kronik böbrek yetmezliğinin etyolojisindeki rolü net değildir. Bu nedenle çalışmamızda Zonguldak bölgesindeki kronik böbrek yetmezlikli hastalarda hantavirus enfeksiyonlarının tanımlanmasını amaçladık.

Metod:

Bu çalışma 13.10.2011 ve 13.10.2013 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde yapıldı. Bülent Ecevit Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniği ile Erişkin Nefroloji polikliniğine başvuran kronik böbrek yetmezliği olan 200 hasta (108 erkek, 92 kadın) çalışma grubuna, İç Hastalıkları ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniklerine başvuran herhangi bir böbrek hastalığı bulunmayan 200 hasta (57 erkek, 143 kadın) ise kontrol grubuna alındı. Elde edilen serum örnekleri -80 °C derin dondurucuda serolojik inceleme yapılncaya kadar korundu. Hantaan, Dobrava ve Puumala suşlarına karşı oluşan IgG izotipindeki antikorları ELİSA yöntemi ile araştırıldı. (EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG).

Bulgular:

Hantavirüs IgG sonuçları değerlendirildiğinde, hasta grubunda 38 (%19) hastada pozitiflik saptanırken, kontrol grubunda 18 (%9) hastada hantavirus IgG pozitifliği saptandı (p=0,004). Cinsiyet dağılımı bakımından hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$) ancak gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde cinsiyet hantavirus IgG pozitifliği ile ilişkili bulunmadı. Yaş ortalaması açısından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunun yaş ortalamasının kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$), ancak kontrol ve hasta gruplarında; benzer yaş grupları ile yapılan alt grup analizlerinde hantavirus seropozitifliği ile ilişkili anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmaya alınan hastalar arasında kırsal bölgede yaşayan hastalarda, kentsel bölgede yaşayan hastalara göre Hantavirus IgG pozitiflik oranı daha yüksekti (%25,2'ye karşı %11,4, $p= 0,002$). Hantavirus IgG pozitif gelen hastalar kemirgen teması öyküsü bakımından karşılaştırıldığında çalışma grubunda 16/38 (% 42.1) hastada temas öyküsü saptanırken, kontrol grubunda 8/18 % (44.4) hastada temas saptanmıştır (p=1.000). Her iki gruptaki toplam seropozitif vakalar değerlendirildiğinde (n=56) kırsal bölgede yaşayanlarda kemirgen teması öyküsü istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. (21/28, %87.5'e karşı 3/28, %12.5, $p<0.001$)

Hantavirus IgG pozitif gelen toplam 56 hasta mesleki grupları bakımından değerlendirildiğinde, en sık karşılaşılan gruplar; 20'si (%35,7) emekli + işçi, 31'i (%55,4) evhanımları idi. Çalışmaya alınan hastalar RSKA benzeri hastalık tablosu geçirme öyküsü açısından sorgulandığında hiçbirinin öyküsünde RSKA benzeri hastalık geçirme öyküsü saptanmadı.

Sonuç:

Hantavirus enfeksiyonları özellikle endemik yörelerde kanamalı ateş ile giden renal sendromlu olgularda ve nedeni bilinmeyen böbrek yetmezliği ile gelen olgularda etyolojide akla gelmelidir. İnsanlardaki hastalığın epidemiyolojik karakterini gösterecek geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Sarısmailoğlu Ragıp, Seroprevalence of hantavirus in Patients with Chronic Renal Failure Bülent Ecevit University Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Thesis, Zonguldak 2014.

Introduction and Purpose:

Hantaviruses are enveloped RNA viruses belonging to the Bunyaviridae family. They are spread worldwide primarily in rodent reservoirs. In humans hantaviruses can cause haemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) or hantavirus cardiopulmonary syndrome (HCPS). Hantavirus species in America cause HCPS while species in Europe and Asia cause HFRS (1). While Hantaviruses are known to be associated with acute fulminate renal disease, there is some debate about their association with chronic renal failure. In our study we planned to determine whether hantavirus infection may be involved in chronic renal failure in Turkey.

Methods:

The study was conducted between October, 2011 and October 2013 in Bulent Ecevit University Health Sciences Center, Zonguldak, Turkey. Two hundred hemodialysis patients (108 men, 92 women, mean age: 59,3) with chronic renal failure admitted to the infectious diseases and nephrology outpatient clinics were enrolled as study cases, and 200 patients (57 men, 143 women, mean age: 48,2) without any underlying renal disease admitted to the internal medicine outpatient clinic were enrolled as control cases. Serum samples for laboratory testing of Ig G Hantavirus antibodies were obtained and stored frozen at a temprature of – 80°C until the analysis. The antibodies were detected by a commercial ELISA kit with the Hantaan, Puumala and Dobrova antigens (EUROIMMUN Medizinische Labordiagnostika AG).

Results:

Thirty eight of the 200 study cases (19.0%) were antibody positive for Hantavirus antibody compared to 18 of 200 controls (9.0%) (p=0.004). Gender distribution was different between the study and the control group (p<0.001) but when each group

were analysed separately gender was not associated with hantavirus seropositivity. Age distribution was also different between the study and the control group ($p<0.001$) but when similar age subgroups of the study and the control cases were compared, no statistically significant difference was observed regarding hantavirus seropositivity.

When the patients were compared according to residence location; Hantavirus seropositivity was higher in rural region locations when compared with urban locations (25.2% vs 11.4%, $p=0.002$).

When the seropositive cases in study and control groups were compared to each other for known rodent exposure no statistically significant difference was observed (16/38, 42.1% exposed in the study group versus 8/18, 44.4% in the control group, $p=1.000$). Among total seropositive cases in both groups ($n=56$) known rodent exposure was significantly higher in patients residing in the rural regions (21/28, 87.5% versus 3/28, 12.5%, $p<0.001$).

Occupation distribution was also determined in the seropositive cases ($n=56$). Workers 20/56 (35.7%) and housewives 31/56 (55.4%) were prevalent among the seropositive cases. All of the seropositive cases in both groups did not describe a history of clinical disease compatible with past Hantavirus infection.

Conclusion:

Although delayed effects of a chronic form of the disease are relatively rare to be reported involvement of Hantaviruses in renal failure could not be excluded. It is obvious that hantaviruses may also contribute to chronic renal damage in our region. Further studies are needed.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	ix
TABLO DİZİNİ	x
RESİM DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Hantavirüsün özellikleri ve epidemiyoloji	5
2.1.1. Türkiye’ de Durum	9
2.2. Patogenez	11
2.3. Klinik özellikler	15
2.3.1. Laboratuar	19
2.4. Hantavirus Tanısı	20
2.4.1. Serolojik testler	21
2.5. Hantavirus İnfeksiyonlarında Tedavi	24
2.6. Korunma	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	44
6. KAYNAKLAR	49
7. EKLER	62
Ek 1: Etik Kurul Onayı	62
Ek 2 : Onam Formu	63
Ek 3: Anket Formu	69

KISALTMALAR LİSTESİ

RSKA	: Renal Sendromlu Kanamalı Ateş
HKPS	: Hantavirüs Kardiyopulmoner Sendromu
HPS	: Hantavirus Pulmoner Sendrom
HTNV	: Hantaan Virus
NE	: Nefropati Epidemica
PUUV	: Puumala Virüsü
SNV	: Sin Nombre Virüs
ANDV	: Andes Virüsü
SEOV	: Seul Virüsü
TULV	: Tula Virüsü
DOBV	: Dobrava Belgrad Virüsü
SAAV	: Saaremaa Virüsü
AMRV	: Amur Virus
RdRp	: RNA bağımlı RNA polimerazı
Ig	: İmmunglobulin
BAYV	: Bayou virüs
BCCV	: Black Creek Canal virüs
PCR	: Polimerize Zincir Reaksiyonu

TABLO DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. İnsanlarda Hastalık Etkeni Olarak Saptanan Hantavirus Tipleri, Bu Virusları Taşıyan Kemiriciler ve Kemiricilerin Dünyadaki Dağılım Alanları (1)	4
Tablo 2. Ülkemizde bildirilen Hantavirüs enfeksiyonu olguları	11
Tablo 3. RSKA dönemleri, süresi ve belirtileri (62).	16
Tablo 4. HPS dönemleri, süresi ve belirtileri (62).....	19
Tablo 5. Hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	35
Tablo 6. Gruplara göre Cinsiyet dağılımı.....	35
Tablo 7. Hastaların yaşa göre dağılımı.....	35
Tablo 8. Gruplara göre yaş ortalamaları.....	36
Tablo 9. Hastaların sonuç dağılımı.....	36
Tablo 10. Tüm hastalarda sonuç-cinsiyet dağılımı.....	37
Tablo 11. Hasta grubunda Hantavirus IgG sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı	37
Tablo 12. Kontrol grubunda Hantavirus IgG sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı ...	37
Tablo 13. Tüm hastalarda (n: 400) sonuç-yaş dağılımı.....	38
Tablo 14. Hasta ve kontrol gruplarında sonuç-yaş dağılımı.....	38
Tablo 15. Çalışmaya alınan hastaların yerleşim yeri dağılımı	39
Tablo 16. Hasta grubunda yerleşim yeri dağılımı	39
Tablo 17. Kontrol grubunda yerleşim yeri dağılımı.....	40
Tablo 18. Hantavirus IgG pozitif hastalarda (n: 56) mesleki dağılım.....	40
Tablo 19. Hantavirus IgG pozitif hastalarda fare teması açısından dağılım	40
Tablo 20. Sonuç - fare teması dağılımı	41
Tablo 21. Hasta grubunda sonuç – fare temas öyküsü bakımından dağılım	41
Tablo 22. Kontrol grubunda sonuç – fare temas öyküsü bakımından dağılım.....	42
Tablo 23. Hasta grubu yerleşim yeri – fare temas öyküsü dağılımı.....	42
Tablo 24. Kontrol grubu yerleşim yeri – fare temas öyküsü dağılımı	43
Tablo 25. Meslek grubu – fare temas öyküsü dağılımı	43

RESİM DİZİNİ

Sayfa

Resim 1. ELISA çalışma plakları	33
Resim 2. ELISA çalışma plakları	33

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1. Dünya genelinde hantavirus türlerinin dağılımı. HPS: Hantavirus Pulmoner Sendromu, RSKA: Renal Sendromlu Kanamalı Ateş (13).....	4
Şekil 2. (A) Hantaviral genom segmentleri, (B) Üç Hantaviral genomik RNA’ sında <i>panhandle</i> yapısı, (C) Hantavirus partikülünün şematik yapısı, (D) Sin-Nombre Virus’ un elektron mikroskopik görüntüsü (17).....	6

1. GİRİŞ VE AMAÇ

"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, Maaji virüs gibi çeşitli virüsleri içermektedir. Bu virüslerin her biri farklı şiddette bir klinik tabloya yol açmaktadır (2).

"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 (2).

Literatürde ülkemizde Hantavirüs enfeksiyonu ile ilgili çok az sayıda çalışma mevcuttur. Türkiye’de hasta serumlarında Hantavirüse karşı IgG antikor varlığı 1997 ve 2004 yılında iki çalışmada saptanmış olup ilk akut Hantavirüs enfeksiyonu salgını da Zonguldak ve Bartın'da ortaya çıkmıştır. Hantavirüs enfeksiyonu Türkiye için bir gerçek olmakla birlikte, enfeksiyonun epidemiyolojik karakteri hakkında bilgiler sınırlıdır.

Bülent Ecevit Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ve Erişkin Nefroloji polikliniklerine başvuran kronik böbrek yetmezliği olan olguların çalışma grubuna, İç Hastalıkları ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniklerine başvuran herhangi bir böbrek hastalığı bulunmayan hastaların ise kontrol grubuna alınmıştır.

Olgulardan elde edilen serum örneklerinden 1ml ayrılmış ve -80 °c derin dondurucuda serolojik inceleme yapılınca kadar korunmuştur. Elde edilen serum örnekleri soğuk zincir korunacak şekilde Bülent Ecevit üniversitesi İmmünoloji laboratuvarına ulaştırılmış, hanta virüse karşı oluşmuş IgG tipi antikorların varlığı ELİSA yöntemi ile araştırılmıştır.

Bu çalışmada, bölgemizdeki kronik nefropatili olgularda Hantavirüs enfeksiyonunun seroprevalansı ve etyolojik rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Hantavirüsler insanlarda Renal Sendromlu Kanamalı Ateş (RSKA) veya Hantavirüs Kardiyopulmoner Sendromu (HKPS) olmak üzere iki farklı hastalık tablosuna neden olabilmektedir. Dünyada her yıl 150,000 ile 200,000 hantavirüse bağlı olgu bildirilmekte ve olguların çoğu Asya'dan rapor edilmektedir. Hantavirüs enfeksiyonlarının Amerika ve Avrupa'dan da bildirimi giderek artmaktadır (2).

Altta yatan patojenik mekanizmaların çoğu hala belirsizliğini koruyor olsa da, son kanıtlar hastalığın insanlarda tamamen bağışıklık aracılı patofizyolojiye dayanmadığını göstermektedir. RSKA ve HKPS'a bağlı yüksek morbidite ve mortalite oranlarına rağmen, günümüzde hastalığın koruyucu aşısı veya etkene yönelik tedavisi bulunmamaktadır.

Hantaviruslerin neden olduğu İlk salgın, Kore Savaşı (1950-1953) sırasında olmuştur. 3000'den fazla Birleşmiş Milletler askeri, daha sonra Renal Sendromlu Kanamalı Ateş (RSKA) olarak bahsedilecek olan Kore kanamalı ateşi ile hastalanmıştır. Daha sonra, 1978' de, yani RSKA'nın tanımlanmasından yaklaşık 25 yıl sonra, bu hastalığın etyolojik ajanı Hantaan virus (HTNV) Kore'de Hantaan Nehri civarındarezervuarı olan çizgili orman faresi(*Apodemus agrarius*)'nden Lee ve ark. tarafından izole edilmiştir (2).

Hastalığın daha hafif formu olan Nefropati epidemica (NE) 1930'larda İsveç'te tarif edilmiş ve daha sonra Puumala virüsü (PUUV) enfeksiyona sebep olduğu gösterilmiştir (3,4).

Önceleri Four Corners hastalığı olarak anılan, şimdi ise HKPS olarak adlandırılan solunum yetmezliği ve şok tablosu ile karakterize diğer salgın ise 1993'te, Amerika Birleşik Devletleri'nin güney - batısındaki Four Corners bölgesinde gerçekleşmiştir. Takiben bu hastalığın etyolojik ajanı olan, Sin Nombre virüsü (SNV) ve bunun doğal rezervuarı geyik faresi (*Peromyscus maniculatus*) Kuzey Amerika'da tespit edilmiştir (5,6). 1995 yılında, SNV ile genetik benzerliği olan Güney Amerika hantavirüsleri saptanmıştır. *Oligoryzomys* kaynaklı hantavirüs olan, Andes virüsü (ANDV), Arjantin'de ilk kez tanımlanan HKPS olgularında

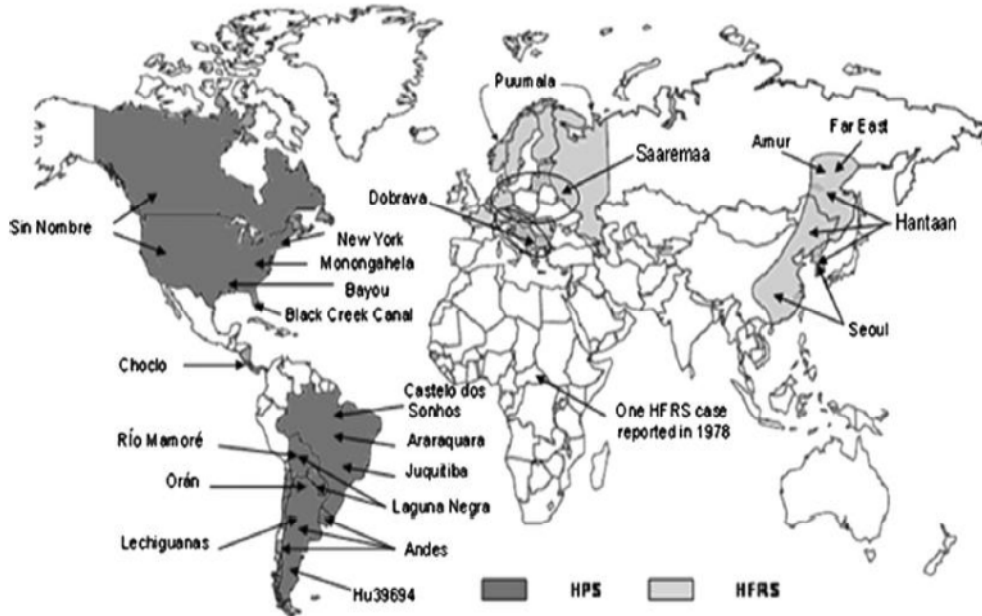
etyolojik ajan olarak gösterilmiştir (7). Daha sonra, diğer patojenik hantavirüsler ve bunların ilişkili kemirgen rezervuarları Orta ve Güney Amerika'da keşfedilmiştir (8,9).

Avrupa ülkelerinde büyük çoğunlukla *Myodes glareolus* (kızıl orman faresi) ile taşınan PUUV enfeksiyonu görülmektedir. Bununla birlikte Apodemus cinsi farelerle taşınan Dobrava- Belgrad virüsü (DOBV) ve Saaremaa virüsü (SAAV) Avrupa'da görülen diğer hantavirüslerdir. Bu türler Uluslararası Virus Taksonomi Komitesi tarafından listenmiştir. Ancak Apodemus tarafından taşınan hantavirüslerin isimlendirilmesi hala tartışma konusu olup, literatürde Apodemus flavicollis ile taşınan DOBV varyantları DOBV-Af ve Apodemus ponticus ile taşınan varyantlar ise DOBV-Ap olarak adlandırılmaktadır. 2002 yılında, Estonya'nın Saaremaa adasında yakalanmış olan çizgili orman faresinden (*Apodemus agrarius*) izole edilen DOBV varyantı ise DOBV-Aa olarak tanımlanmaktadır (10,11).

Seul virüsünün (SEOV) Asya ve dünya çapında pek çok şehirde orta ve ağır RSKA'ya neden olduğu gösterilmiştir. Fakat Avrupa'da RSKA nedeni olarak sadece bir kez tespit edilmiştir (10-11). Benzer şekilde Tula virüsü (TULV) Orta ve Doğu Avrupa'da *Microtus arvalis* (Avrupa'nın yaygın tarla faresi) türünde yaygın olarak bulunsada sadece bir kez hastalık etkeni olarak bildirilmiştir (12). Asya Kıtası'nda RSKA etkenleri çoğunlukla HTNV, SEOV ve Amur virus (AMRV)'dir (2,11).

Tablo 1. İnsanlarda Hastalık Etkeni Olarak Saptanan Hantavirus Tipleri, Bu Virusları Taşıyan Kemiriciler ve Kemiricilerin Dünyadaki Dağılım Alanları (1)

Virusun Adı / Kısaltma	Taşıyıcı	Hastalık / Bölge	Konağın bulunduğu bölge	
			Zonguldak -Bartın	Türkiye
Puumala (PUUV)	<i>Myodes glareolus</i>	Avrupa / NE	+	+
Dobrava (DOBV)	<i>Apodemus flavicollis</i>	Avrupa / RSKA	+	+
Saaremaa (SAAV) (Avrupa tipi)	<i>Apodemus agrarius</i>	Avrupa / RSKA	-	+
Tula* (TULV)	<i>Microtus arvalis</i>	Avrupa / RSKA	-	+
Seoul (SEOV)	<i>Rattus norvegicus</i>	Dunyada yaygın / RSKA	+	+
Hantaan (HTNV) (Asya tipi)	<i>Apodemus agrarius</i>	Asya / RSKA	-	+
Amur (AMRV)	<i>Apodemus peninsulae</i>	Asya / RSKA	-	-
Sin Nombre (SNV)	<i>Apodemus maniculatus</i>	K.Amerika / HKPS	-	-
New York (NYV)	<i>Peromyscus leucops</i>	K.Amerika / HKPS	-	-
Black Creek (BCCV) Canal	<i>Sigmodon hispidus</i>	K.Amerika / HKPS	-	-
Monongahela (MGLV)	<i>P. Maniculatus</i>	K.Amerika / HKPS	-	-
Bayou (BAYV)	<i>Orizomys palustris</i>	K.Amerika / HKPS	-	-
Cochlo	<i>Oligoryzomys fulvescens</i>	Panama / HKPS	-	-
Andes (ANDV)	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	G.Amerika / HKPS	-	-
Laguna Negra (LANV)	<i>Calomys laucha</i>	G.Amerika / HKPS	-	-
Bermejo (BMJV)	<i>Oligoryzomys chacoensis</i>	G.Amerika / HKPS	-	-
Lechiguanas (LECV)	<i>Oligoryzomys flavescens</i>	G.Amerika / HKPS	-	-
Oran ORNV	<i>Oligoryzomys longicaudatus</i>	G.Amerika / HKPS	-	-
Calabazo*	<i>Zygodontomys brevicauda</i>	G.Amerika / HKPS	-	-
Araraquara	<i>Bolomys lasiurus</i>	G.Amerika / HKPS	-	-
Juquitiba†	<i>Oligoryzomys nigripes</i>	G.Amerika / HKPS	-	-
Maciel†	<i>Bolomys obscur</i>	G.Amerika / HKPS	-	-



Şekil 1. Dünya genelinde hantavirus türlerinin dağılımı. HPS: Hantavirus Pulmoner Sendromu, RSKA: Renal Sendromlu Kanamalı Ateş (13).

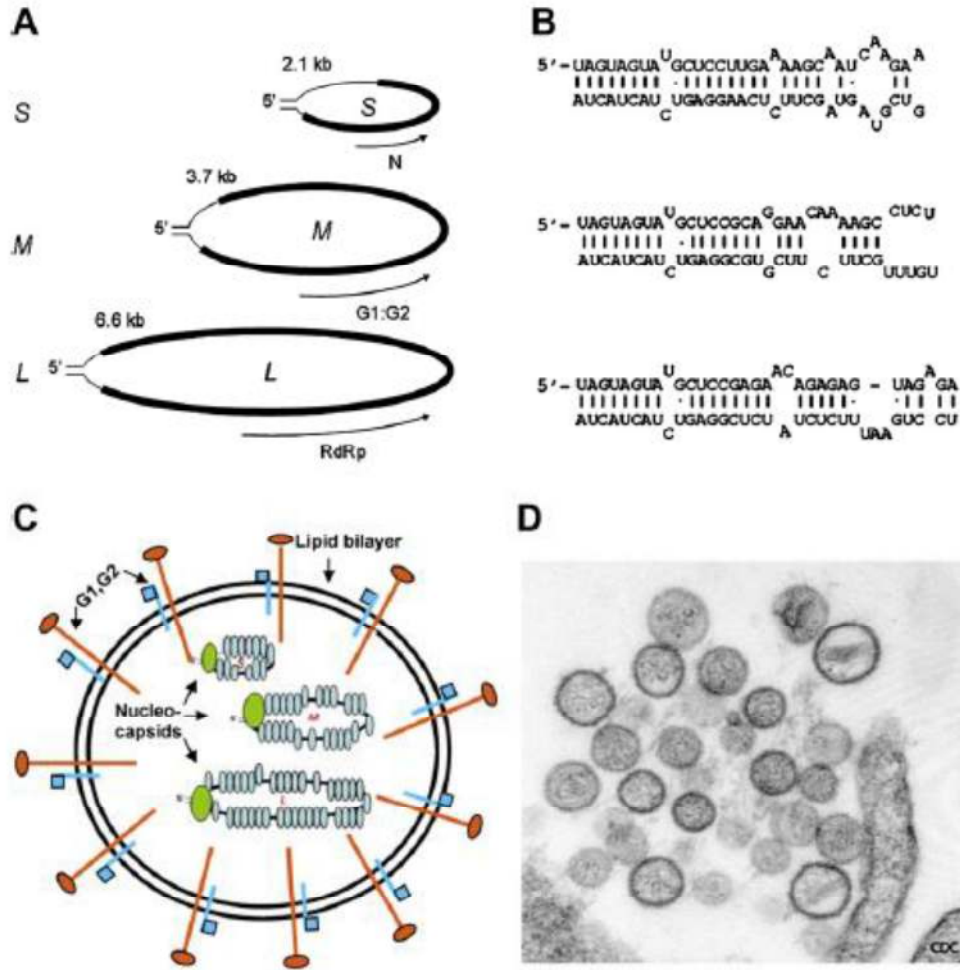
2.1. Hantavirüsün özellikleri ve epidemiyoloji

Hantavirüsler Bunyaviridae ailesine ait negatif polariteli, tek iplikli ribonükleik asit (RNA) virüsleridir. Çapları 80 ile 120 nm arasında değişen pleomorfik zarflı partiküllerdir. Genomları boyutlarına göre isimlendirilen, sırasıyla L (large), M (medium) ve S (small) olarak adlandırılan üç segment içerir(14).

S segment (~ 1.8 kb), viral nükleokapsid (N) proteinini kodlamaktadır. Kapsidasyon ve viral genomun paketlenmesinden sorumlu olan N proteini, viral RNA'yı korumaktadır. En çok enfekte hücrelerin sitoplazmasında bulunur. N proteini, erken bağışık yanıt boyunca etkili olan esas antijendir. Bu nedenle tanısal amaçlı antijen olarak sıklıkla kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalar ile N proteinin antijenik determinantları haritalanmış ve amino ucunun immunodominant B hücre epitopu içerdiği saptanmıştır (15,16).

M segment (~ 3.7 kb), G1 (Gn) ve G2 (Gc) olarak adlandırılan zarf glikoproteinlerini kodlamaktadır. Bu glikoproteinler sistein rezidüleri bakımından zengindir. Hücreye girişte ve patogeneizde rol oynarlar. Konak hücre yüzeyindeki integrin reseptörleri ile etkileşime girer, nötralizan antikor yanıtını indüklerler (15-16).

L segment (~ 6.5 kb), virusun replikasyon döngüsünde görevli viral RNA bağımlı RNA polimerazı (RdRp) kodlamaktadır. Bu enzimin polimeraz aktivitesinin yanı sıra helikaz, endonükleaz ve transkriptaz aktivitelerine de sahiptir (15,16).



Şekil 2. (A) Hantaviral genom segmentleri, (B) Üç Hantaviral genomik RNA' sında *panhandle* yapısı, (C) Hantavirus partikülünün şematik yapısı, (D) Sin-Nombre Virus' un elektron mikroskopik görüntüsü (17).

Bunyaviridae ailesinin diğer üyelerinin aksine, hantavirüsler eklem bacaklılarla (örneğin, sivrisinek), insanlara bulaşmaz. Doğrudan, doğal rezervuarı olan küçük memeliler tarafından taşınır. Günümüze dek, 40 hantavirüs türü saptanmakla birlikte bunların 22 tanesi, insanlar için patojen olarak kabul edilmektedir. Dünya genelinde dolaşan hantavirus türleri ve doğal rezervuarları tablo-1'de gösterilmiştir. Hantaviruslerin coğrafi dağılımı, rezervuarı olan kemirgenlerin dağılımı ile ilişkilidir. Sivriburunlu fareler, köstebekler ve yarasalar da hantavirüs genusunun yeni üyeleri (örneğin, Huangpi virüs, Lianghe virüsü, Longquan virüsü, Yakeshi virüsü, Seewis virüsü) için doğal konak olarak tarif edilmektedir. Ancak bugüne kadar bu viruslerin insan için patojen olup olmadığı bilinmemektedir (6).

Ayrıca kedi köpek gibi evcil hayvanlarda da serpozitiflik gösterilmiş ancak bu hayvanların rezervuar olabileceğine dair kanıt yoktur.

Hayvanlar arasında bulaş vertikal ve horizontal yol ile gerçekleşmektedir. Ancak SNV’de vertikal geçiş bildirilmemiştir. Virüs, taşıyıcı hayvanlarda önemli hastalığa yol açmadan uzun süre kalmakta, enfekte hayvanların idrarında yaklaşık bir yıl süre ile saptanabilmektedir. İnsanlara bulaş ise enfekte hayvanların ısırması (tükrük ile) veya idrar ve tükrük gibi çıkartılarının deri ve mukozalardan (göz, burun ve ağız) girmesi ya da bu maddelerle kontamine aerosollerin solunmasıyla olmaktadır. Epidemiyolojik araştırmalar bulaşların çoğunun solunum yoluyla gerçekleştiğini göstermektedir (18,19).

Hantavirüsler için dış ortamda canlı kalma süresi çok önemlidir. Yabani tip PUUV 12-15 gün boyunca oda sıcaklığındakontamine yatak örtülerinde enfektivitesini korumaktadır. 37 ° C de ise 24 saat enfektivitesini devam ettirir (20). Konağın dışında hantavirüs yaşamını etkileyen başlıca faktörler sıcaklık, nem, ultraviyole ışınları ve güneş ışığına maruziyet ve kontamine sıvılarınorganik içeriğidir. Hantaviruslerin dış ortamda yaşaması için optimal koşullar hantavirüs tipleri arasında değişmektedir. Bu durum insan ve kemirgenlerde enfeksiyon dinamiklerini açıklayabilir. Rezervuar kemirgenlerin doğal yaşam alanlarına yakın kırsal bölgelerde yaşayan insanlar, örneğin, orman işçileri, kamp yapan turistler, askerler hastalık açısından risk altındadır. Ayrıca insanların uzun süre kullanmadıkları (örneğin yazlık konut, bodrum, tavan arası gibi) yerlere, rezervuar kemirgenler yiyecek arayışları ile girebilir, yuvalanabilir, idrar, gaita gibi atıkları ile ortamı kontamine edebilir, insanlar da bu alanların temizliği esnasında viruse maruz kalarak enfekte olabilirler.

Son verilere göre, evcil olarak beslenen *Rattus norvegicus* türü petlerde SEOV enfeksiyonu saptanmıştır (21,22). Bu durum, enfekte hayvanların doğal yaşam alanlarına girmeyen insanlar için de bulaş riski oluşturmaktadır. Gelecekte, evde beslenen bu tür petlerin satışı öncesindebu yönden incelenmeleri gerekli hale gelebilir.

ANDV insandan insana bulaşı gösterilmiş tek hantavirüs türüdür (23,24). Ancak bulaş sınırlıdır. Ferres ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, ANDV ile enfekte 76 indeks olgunun476 ev temaslısından sadece 16 kişide (% 3.4) HKPS geliştiği gösterilmiştir (25). Cinsel temas, hastanın vücut sıvıları ile temas ve hasta ile aynı odada uyuma da bulaş açısından risk faktörü olarak saptanmıştır. Öteyandan başka bir çalışmada ANDV ile akut enfeksiyon tespit edilen hastaları takip eden sağlık personelinde, ANDV enfeksiyonu insidansında artış saptanmamıştır. Ancak Arjantin ve Şili’den bildirilen iki raporda prodromal dönemdeki hastalara bakım verilmesinin hantavirus enfeksiyonu için risk faktörü olduğu bildirilmiştir (26,27). Son çalışmalarda, RSKA viruslerinin enfekte annelerden fetusa geçerek fetal ölümlere sebep olduğu, ancak postnatal dönemde deformitelere neden olmadığı gösterilmiştir (18,19).

Dünya genelinde yıllık 150,000 - 200,000 hantavirus olgusunun%70-90’ını Çin HalkCumhuriyeti’ndeki RSKA’lı olgular oluşturmaktadır. HKPS’li olgular ise RSKA’lı olgu sayısından daha az görülmekle birlikte; Amerika’da ortalama yıllık olgusayısı 200, olgu fatalitesi yaklaşık %40’dır (18).

Avrupa Birliği Ülkeleri’nde retrospektif yapılan bir çalışmada 1990-2006 yılları arasında toplam 33 587 hantavirus enfeksiyonu olgusu saptanmıştır. Avrupa’daki olguların %90’a yakını İskandinav Ülkeleri’nden bildirilmektedir (Finlandiya, n=24 672; İsveç, n=3516; Norveç, n=1084). Olgu sayısı 1000’in üzerinde olan diğer ülkeler Fransa (n=1536), Belçika (n=1859) ve Almanya (n=1320)’dir. Ülkemize coğrafi olarak yakın olan Balkan ülkelerinin çoğunda hantavirus enfeksiyonu olguları rapor edilmiştir (Yunanistan, n=210; Bulgaristan, n=399; Bosna- Hersek, n=555, Hırvatistan, n=552). Danimarka, İspanya, İtalya ve Kıbrıs’tan ise hiç olgu bildirilmemiştir (11).

Rusya Federasyonu’nda hantavirus enfeksiyonu olgularının %95’i ülkenin Avrupa bölümünden bildirilmektedir. 1996-2006 yılları arasında Rusya’da 89 162 olgu bildirilmiştir ve bunların büyük çoğunluğu PUUV enfeksiyonudur (14). Güney sınırlarımıza yakın olan İsrail ve Kuveyt’te klinik olarak tanımlanmış hantavirus olgusu yayımlanmamıştır; ancak seroprevalans çalışmalarında sırasıyla %2 ve %7 oranında seropozitiflikler saptanmıştır (18).

2.1.1. Türkiye’ de Durum

Ülkemizde RSKA etkeni olan hantavirus tipleri görülmektedir. Türkiye’de insanlarda ilk hantavirus çalışması 1993 yılında Gülhane Askeri Tıp Akademisi’nde Haznedaroğlu ve ark.tarafından yapılmıştır. Bu çalışma sırasında 106 askeri personelin kanında hantavirus antikor varlığı araştırılmış ve negatif oldukları tespit edilmiştir (28).

Kavukçu ve arkadaşlarının 1997 yılında akut ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, nefropatili olguların % 4.3’ünde, sağlıklı olguların ise %2.6’sında seropozitiflik saptanmıştır (29).1997 yılında Ege Bölgesi’nde yapılan araştırmada ise toplam 231 pediatrik ve erişkin olguda IFAT yöntemi ile seropozitiflik araştırılmış 1/32 - 1/512 titrelerinde seropozitivite gösteren olgu sayısı 10 olarak saptanmıştır (% 4.3).Seropozitivite gösteren olguların hiçbirinin öyküsünde “ateş ve renal sendrom” ile uyumlu bir klinik tablo tanımlamamıştır. Bu nedenle saptanan bu seropozitiflik, hantavirusa bağlı “abortif infeksiyon” olarak yorumlanmıştır (29).

2004 yılında Ege Bölgesinde akut ve kronik böbrek yetmezliği olan 200 hastanın serumunda DOBV ve PUUV’ye ait IgG tipi antikorlar taranmıştır. Toplam 24 hastada DOBV pozitifliği saptanırken, bunlardan 7’si immunblot testiyle pozitif olarak doğrulanmıştır (30).

Laakkonen ve ark., 2004 yılında Trabzon, Rize ve İzmir çevresinde topladıkları kemiricilerde PUUV ve SAAV antikor prevalansını % 1.2 olarak bildirmiştir (31). 2004 yılında gerçekleştirilmiş bu alan çalışmasında yakalanan *Microtus* cinsi farelerde hantavirüs seropozitiflikleri saptanmıştır (31).

Öncül ve ark. tarafından ise İstanbul’da, Mart 2010 tarihinde yorgunluk,ağrı, bulantı ve kusma şikayetleri ile hastaneye başvuran bir kişide DOBV’e karşı immunglobulin M (IgM) pozitifliği saptandığı ve hastanın yoğun bakım ünitesine kaldırıldıktan iki gün sonra kaybedildiği bildirilmiştir (32).Bunun ardından Giresun ilinde ikamet eden, biri mortal seyreden iki olgu bildirilmiş olup bunlar da serolojik olarak DOBV subtipi saptanmıştır (33). Öngörü ve arkadaşları da yakın zamanda

Kastamonu'nun iki farklı köyünden hantavirüse bağlı renal sendrom ile seyreden kanamalı ateş olguları bildirmişlerdir (34).

Şubat 2009'da Çelebi ve arkadaşları tarafından Zonguldak-Bartın Bölgesi'nde insanlarda hantavirus enfeksiyonu salgını tespit edilmiştir. Bu salgınla birlikte hantavirusun ülkemiz coğrafyasında bulunduğu ve insanlarda RSKA tablosuna yol açtığı ilk defa metodolojik olarak gösterilmiştir. Zonguldak-Bartın Bölgesi'nde ortaya çıkan salgında 20 civarında olguda hantavirus enfeksiyonu serolojik olarak doğrulanmıştır. Bu olguların çoğunluğunda etkenin PUUV olduğu saptanmıştır (35,36).

Gözalan ve ark. Giresun'daki 626 sağlıklı bireyde, kan örneklerinde hantavirüse karşı İmmunglobulin G (IgG) pozitifliğini araştırmış ve seroprevalansı % 3.2 olarak bildirmişlerdir (37).

Ulusal Hantavirus Çalışma Grubu tarafından 2009 yılı Haziran ayında Zonguldak-Bartın Bölgesi'nde kemiricilerde hantavirus sürveyansı yapılmıştır. Salgın bölgesinde yakalanan *Apodemus* cinsi 121 kemiricinin 7 (%5.8)'sinde ve *Myodescinsi* 53 kemiricinin 30 (%56.6)'unda hantavirus-IgG pozitifliği saptanmıştır (38). Bu kemiricilerin dokularından Vero E6 hücre kültürüne ekim yapılmış ve 5 örnekte PUUV, 2 örnekte ise DOBV ürettiği tespit edilmiştir (39). Dünyada hantavirusları taşıdığı bilinen kemirici/böcekçil türlerinden *M. glareolus*, *A. flavicollis*, *A. agrarius* (Avrupa tipi), *Rattus norvegicus*, *Microtus arvalis* ve *Sorex araneus* ülkemizde de mevcuttur (40).

Tablo 2. Ülkemizde bildirilen Hantavirüs enfeksiyonu olguları

İl (Kaynak)	Ay/yıl	Olguların Özellikleri (n=37)	Alt tip
Zonguldak–Bartın (4)	Ocak-Mayıs/2009	Doğrulanmış 12 olgu, Erkek/Kadın oranı: 6/1, ortalama yaş 56 (2-78), mortalite %8	PUUV
Giresun (5)	Ağustos/2009	55 ve 50 yaşlarında iki erkek olgu, bir olgunun fatal seyrettiği raporlanmış	DOBV
İstanbul (12)	Mart/2010	22 yaşında erkek olgu, fatal seyrettiği raporlanmış	DOBV
Kastamonu (6)	Haziran/2010	29 ve 28 yaşında iki erkek olgu, şifa	-
Ankara (olgular)	Haziran/2011	67 yaşında erkek olgu, şifa	DOBV

2.2. Patogenez

Hantavirus enfeksiyonlarının patogenezinin anlaşılması, prognozun tayini açısından oldukça önem taşımaktadır. Hantavirüs enfeksiyonunun birincil hedef hücreleri çeşitli organların özellikle akciğer ve böbreklerin kapiller endotel hücreleri ve trombositlerdir. Ancak epitel, makrofaj, foliküler dendritik hücreler, lenfositler ve nötrofiller gibi pek çok hücre tipini enfekte edebilirler. Patojenik hantavirüslerin endotel hücrelerindeki ana reseptörü, beta-3 integrindir (2). Beta-3 integrin reseptörü endotel, trombosit ve makrofajlarda bulunur. Hantaviruslerin bu reseptörlere bağlanmasıyla endotel hasarı, kapiller kaçak ve buna sekonder organ yetmezliği tablosu gelişir (41). Nötralizan antikorların (NAbs) varlığı hastalık gelişim sürecini engelliyor gibi görünmekle birlikte vasküler kaçağın mekanizması tam olarak bilinmemektedir.

Hantavirus enfeksiyonunun endotel hücreleri üzerine sitopatik etkisi olmadığı *invivo* ve *invitro* olarak gösterilmiştir. Bu da insanda hantavirus enfeksiyonunun patogenezinde CD8+ sitotoksik T-hücreleri tarafından oluşturulan kuvvetli hücresel immun yanıtın rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. Ancak HKPS'li hastaların akciğer dokusunda inflamatuvar T hücre varlığına rağmen nekrotik T-hücrelerin

olmayışı T-hücre aracılı organ hasarının aleyhine bir bulgudur. Bu durum belki hantavirus N-antijeninin enfekte hücreleri, kaspaz-3 bağımlı apoptoza karşı koruması ile açıklanabilir (42).

Ağır klinik seyirli PUUV-RSKA tablosu ile HLA-B8, hafif seyirli olan ile de HLA-B27 birlikteliği gösterilmiştir (43,44). DOBV ile enfekte Slovak hastalar PUUV ile enfekte olanlarla karşılaştırıldığında HLA-B*35 sıklığında anlamlı bir yükseklik gözlenmiştir (45). Ayrıca HLA-B*35 haplotipinin SNV ile gelişen HKPS’de ağır klinik seyir ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (46).

Başka çalışmalarda da insan lökosit antijeni (HLA) B*35’ in ağır seyirli HKPS için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (43). Ayrıca, ağır seyirli olgularda, hafif-orta seyirli olgulara göre periferik kanda SNV spesifik CD8+ T hücre oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır (43). Ancak bu veriler az sayıda hastaya (2:7) ve sadece tetramer pozitif hücrelere aittir. Öteyandan Ferrer ve ark. ile Marigold ve arkadaşlarının ANDV enfeksiyonundan sonra hayatta kalan hastaların bellek T-hücre havuzu üzerinde yaptıkları araştırmalarda ise, T- hücre aracılı immunopatogenezin aleyhine bulgular saptanmıştır. Bu araştırmalarda öncelikle hafif seyirli olgularda HLA-B*35 alelinin daha sık olduğu saptanmıştır (47). Dahası hafif seyirli HKPS’lu olgularda HLA-B*35 ilişkili bellek T-hücre yanıtının daha güçlü olduğu gösterilmiştir (48). Bunun yanı sıra HKPS akut fazından sonra T-hücre dinamikleri ve farklılaşması prospektif olarak incelenen bir hastada viral klerensde T- hücrelerinin rolü birkez daha vurgulanmıştır.

Son zamanlarda yapılmış 2 çalışmada da ANDV ile enfekte hamster hayvan modellerinde HKPS’da T-hücre aracılı patogenezin aleyhine kanıtlar saptanmıştır (49,50). Her iki çalışmada da T- hücre azaltılmasının (ANDV enfeksiyonunun 6-8 gün öncesinde veya sonrasında) HKPS’da hastalığın ortaya çıkışını veya sonucunu etkilemediği gösterilmiştir.

Hantavirus enfeksiyonunun patogenezi sadece hücresel immun yanıtla açıklanmayacağından, direkt virus-hücre etkileşim mekanizmaları gündeme gelmiştir. Bu bağlamda Mackow ve arkadaşları patojenik ve nonpatojenik hantavirusleri karşılaştırmışlar, patojenik hantavirüslerin enfekte hücrede doğuştan

gelen (innate) tip 1 interferon yanıtını inhibe ettikleri, öteyandan Prospect Hill virüsü gibi nonpatojenik olanların bunu başaramadığı gözlemlenmiştir. Bu bulgu hantaviral enfeksiyonların patogenezi ile bağlantılı olabilir çünkü interferon-beta, endotel hücrelerinde CD73 upregulasyonu yaparak vasküler kaçağa karşı koruyucu etki gösterir (51). Bundan başka patojenik hantavirusler hücreye girişte alfa ve beta - 3 integrin reseptörünü kullanırken, nonpatojenik olanlar ise alfa ve beta-1 reseptörünü kullanırlar (52,53). Virusle bağlı beta-3 integrinlerin inaktivasyonu, vasküler endotel büyüme faktörü reseptörü -2 (VEBRFR-2) deregulasyonuna (serbestleşmesine), vasküler endotel büyüme faktörünün antagonizmasında azalmaya bu da vasküler endotel bütünlüğü açısından önemli bir adhezyon molekülü olan ve endotel hücreleri birleşim noktalarında bulunan, kaderin ekspresyonunun bozulmasına ve endotel bariyer fonksiyonunda kayba neden olur. Ancak direkt virus hücre etkileşim mekanizmaları ile klinik semptomların neden hastalığın geç evresinde, viral yük düşmeye başladıktan sonra ortaya çıktığını açıklamak mümkün değildir.

Aynı şekilde trombositopeni gelişim mekanizması da tam olarak aydınlatılamamıştır. Endotel hücre hasarına sekonder tüketime (artmış trombin oluşumu ve fibrinoliz) veya virüsün trombosit yüzeyindeki beta- 3 integrin reseptörü ile etkileşimine bağlı gelişebileceği düşünülmektedir (54).

PUUV enfeksiyonunun patogenezinde kompleman aktivasyonunun da rol oynadığına dair önemli düzeyde kanıt vardır (55,56). Akut dönemdeki hastalarda soluble terminal SC 5b-9 kompleksi düzeyleri, konvelasan dönemdekilerden daha yüksek, C3 düzeyleri ise daha düşük bulunmuştur. Bu durum akciğer grafisinde tutulum saptanan hastalarda daha da belirgindir ve hastalığın şiddetini gösteren klinik ve laboratuvar parametreleriyle de anlamlı korelasyon göstermektedir. Sonuç olarak alternatif yoldan kompleman aktivasyonu akut PUUV enfeksiyonunun patogenezinde rol oynamakta, RSKA'lı olgularda vasküler kaçağa özellikle de akciğerdekine yol açmaktadır .

Yüzey antijeni Gn ve Gc'ye karşı gelişen nötralizan antikorlar, klinik sonlanım ile yakından ilişkilidir. SNV'e bağlı HKPS'li hastalarda hafif seyirli olgularda hastalığın başlangıcında NAb titreleri ağır seyirli olgulara göre anlamlı

yüksek bulunmuştur (57). ANDV'lu hastalarda da benzer bulgular saptanmıştır (57). Hantaviral hastalıkta iyileşme sonrasında sonra reenfeksiyona karşı yaşam boyu süren bağışıklık kazanılır. Bugüne dek reenfeksiyon bildirilmemiştir. Bağışıklık yüksek titredeki NAb'lar ile ilgilidir. Enfeksiyondan 35 yıl sonrasında dahi bu antikorlar saptanabilmektedir. Hastalardan veya aşı ile elde edilen antikorlar pasif immünisasyon yoluyla hamsterlarda HKPS gelişimi enfeksiyondan 5 gün sonrasında dahi engellenebilmiştir (58). Ancak hantaviruslerin klinik semptomların ortaya çıkmasıyla birkaç gün içerisinde klerensi gerçekleştiği halde NAb'ın nasıl yıllar boyu saptanabildiği açıklanamamıştır. Çünkü NAb'ın saptanabilir titrede devamı için sabit bir uyarı gereklidir (59). ANDV enfeksiyonundan iyileşen hastalarda primer enfeksiyon sonrasında endemik bölgeye bir daha hiç gitmemelerine rağmen yıllarca saptanabilir düzeyde NAb varlığı gösterilmiştir (48). Bu bulgular ve nonproliferatif, termial differansiye CD8+ hücrelerinin oranındaki artış, ANDV ile enfekte hastalarda latent antijen varlığını düşündürmektedir. Ferres ve ark ile Vial ve ark. çalışmalarında ağır HKPS'lu hastalarda viral genom klinik semptomların ortaya çıkışından en erken 15 gün öncesinde ve en geç 90 gün sonrasında kan hücrelerinde saptanmıştır. Bu veriler insanda hantavirüslerin birkaç gün içerisinde klerensine ait daha önceki bilgilerimizle çelişmekte, virüsün belli dokularda latent kalabileceğini düşündürmektedir. Ancak bugüne kadar iyileşmiş hastalardan virüs izole edilememiştir. Bununla birlikte henüz iyileşmiş hastaların immun ayrıcalıklı testis, beyin gibi dokuları postmortem incelenmemiştir.

NAb'ın hantavirüslere karşı bağışıklıktaki önemini araştıran çok sayıda çalışma olmasına rağmen antiviral T- hücrelerin koruyucu rolü tam aydınlatılamamıştır. T- hücre aracılı immunopatogeneze hipotezinin aleyhine, lehine olduğundan daha çok kanıt söz konusudur. ANDV ile enfekte hastalarda bellek T- hücreleri havuzu ve T- hücre dinamikleri HKPS'da viral klerens ve hayatta kalım açısından T- hücrelerinin önemini vurgulamaktadır (48,44). Özellikle HLA-B*35 pozitif ANDV enfeksiyonu sonrasında hayatta kalan hastalarda, güçlü T- hücre yanıtının iyi klinik sonlanım ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Aynı birliktelik HLA-A*2 ve HLA-B*35 pozitif HTNV ile enfekte hastalarda da gösterilmiştir (60). Hamster modellerinde T- hücrelerin koruyucu ancak ortadan kaldırıcı olmayan bağışıklık oluşturduğu saptanmıştır. ANDV Ag ile aşılanan hamsterlarda ANDV ile

homolog karşılaşmaya karşı korunmak sağlamakla birlikte Seul virüsüne karşı koruyuculuk daha az orandadır (61). Gn ve Gc'ye karşı NAbs saptanamadığından bu veriler T- hücre temelli koruyucu aşı geliştirilmesinin mümkün olabileceğini düşündürmektedir.

2.3. Klinik özellikler

Hantavirüsler insanlarda RSKA ve HKPS olmak üzere iki farklı zoonotik hastalık tablosuna neden olurlar. Her iki hastalık da kapiller endotel hasarına sekonder gelişmekle birlikte, klinik seyirleri ve mortalite oranları oldukça farklıdır. Avrupa'da dolaşan "eski dünya virüsleri" olarak adlandırılan hantavirüsler (PUUV, DOBV, SAAV, SEOUL) RSKA/NE tablosuna, Amerika kıtası'nda dolaşan "yeni dünya virüsleri" olarak adlandırılan (SNV, ANDV, LANV, NYV gibi) hantavirüsler ise HKPS tablosuna neden olurlar (61).

RSKA ve bu sendromun İskandinav ülkelerinde görülen, klinik açıdan daha hafif formu olan NE tablosunda patolojik lezyon tubulointersisyel nefrittir. RSKA'da inkübasyon süresi 10 gün ile 6 hafta arasında değişir. İnkübasyonu ortalama 3-6 gün süren febril dönem takip eder (62). Bu dönemde nonspesifik myalji, baş ağrısı, karın ağrısı, halsizlik gibi şikayetler ile nörolojik, kardiyovasküler ve gastrointestinal semptomlar görülür (63). Santral sinir sistemi enfeksiyonu olmadan oküler semptomlar gelişebilir. PUUV ile gelişen akut RSKA'da oküler semptomlar çok siktir (%70). Olguların %87'sinde görme keskinliğinde azalma, %78'inde miyopik şift, %88'inde göz içi basınçta artma, %88'inde lensde kalınlaşma geliştiği bildirilmiştir (64). Bu nedenle oküler bulgular, ateş, baş ağrısı, trombositopeni birlikteliği PUUV enfeksiyonu için patogonomik olabilir.

Hantavirüs enfeksiyonunda nörolojik komplikasyonlar az sayıda hastada rapor edilmiştir. Cerar ve ark. RSKA'lı bir hastada fokal ensefalite bağlı hemiparezi ve epilepsi geliştiğini bildirmişlerdir (65). Baek ve arkadaşları da RSKA tanılı bir hastada kranial MRI'da korpus callosum'da fokal lezyon saptamışlar ve bu tanıyla izlenen hastalarda mental yavaşlama gibi nörolojik semptomlar geliştiğinde görüntüleme yöntemlerinin kullanılmasını önermişlerdir (66).

Akut PUUV enfeksiyonunda MRI ve EEG’de inflamasyon bulguları, BOS (Beyin omurilik sıvısı)’da PUUV-IgM pozitifliği sıklıkla saptanır. Fetal olgularda, hipofizin PUUV ile invazyonu, kanama ve nekroz tanımlanmıştır ().

Febril dönemde konjktival ve mukozal enfeksiyona bağlı kanama odakları saptanabilir. Bu dönemi takiben hastalar ortalama 1-2 gün devam eden, vasküler kaçak semptomları ile birlikte olan hipotansif döneme girerler. Bu dönemde trombositopeni, şok ve bazı olgularda mental konfüzyon gelişir. Taşikardi, proteinüri söz konusudur. Cilt soğuk ve nemlidir (7).

Takip eden dönem ortalama 5 gün (1-6 gün) süren oligürik dönem olup bu dönemde hipertansiyon, pulmoner ödem, böbrek yetmezliği gelişim riski bulunur. Hastanın akıbeti bu döneme bağlı olup olguların %50’si bu dönemde kaybedilir. Bu dönemi atlatan hastalarda ardından aylar sürebilecek diüretik dönem ve konvelasan döneme girilir.

Tablo 3. RSKA dönemleri, süresi ve belirtileri (62).

Dönem	Süre	Belirtiler
Ateşli Dönem	3-6 gün	Bulantı, kusma, iştahsızlık, baş ve kas ağrısı, ateş, halsizlik, konjunktival hemoraji, proteinüri, eritematöz döküntü
Hipotansif Dönem	1-2 gün	Hipotansiyon, taşikardi, trombositopeni, proteinüri, soğuk ve nemli cilt
Oligürik Dönem	3-5 gün	Proteinüri, trombositopeni ve plazma kaybı sonucu böbrek yetmezliği
Diüretik Dönem	1-2 hafta	Hipotansiyon, elektrolit bozukluğu, visseral hemoraji, akciğer ve santral sinir sistemi tutulumu
Konvelesan Dönem	3-6 hafta	Kas güçsüzlüğü, hipostenüri ve oligüri

RSKA uzun dönem sekelleri;

PUUV enfeksiyonu sırasında ve sonrasında hormonal yetmezlik gelişimi sıklıkla saptanır. Akut PUUV’a bağlı RSKA’da olguların %50’sinden fazlasında gonadal

ve/veya troid aksına ait hormonal bozukluklar gelişir. Olguların %18'inde akut PUUV enfeksiyonuna bağlı RSKA'dan 5 yıl sonrasında belirgin kronik hormonal yetmezlik saptanmıştır. Çoğu olguda hormon replasmanı (hidrokortizon, tiroksin, testosteron) gerekmiştir. PUUV-RSKA tablosunun ağırlık derecesi ile kronik hormonal yetmezlik tablosunun gelişip gelişmeyeceği ön görülemez (68). Hipofizer yetmezlik RSKA olgularında en sık saptanan hormonal bozukluktur. Ancak çok sayıda primer hormonal eksiklik (hipotroidizm, testiküler yetmezlik) gelişmiş olgu da bildirilmiştir (68). Hantaviral hastalığa bağlı gelişen akut tubulointersisyel nefrit iyi prognozlu olup, hastaların büyük çoğunluğunda renal fonksiyonlar tamamen düzelir. Öteyandan renal tübüler fonksiyonlarda baskılanma nedeniyle akut PUUV veya DOBV enfeksiyonu sonrasında yıllarca devam eden tubuler proteinüri gelişebilmektedir.

Nadiren PUUV-RSKA konvelasan dönemde kliniğe nefrotik sendrom olarak yansıyan membranoproliferatif glomerülonefrit gelişebilir. Ancak hastaların çoğunda uzun dönemde klinik sonlanım iyidir. PUUV-RSKA tablosunun bazı hastalarda hipertansiyon gelişimine predispozisyon yaratabileceği, 50 yaşından büyük erkeklerde PUUV seropozitivitesinin kardiyovasküler hastalığa (MI) artmış eğilim ile birlikteliği bildirilmektedir(69).

RSKA'lı olgularda hastalığın ağırlık derecesi ve mortalite oranları etken virüs tipi ile ilişkilidir. DOBV ve HTNV enfeksiyonları için mortalite oranları sırası ile %10 ve % 5 olarak bildirilmektedir(70,71). Bu oranlar SEOV'a bağlı RSKA için %2, PUUV ilişkili NE için %0.08 – %0.4 arasındadır (71).

HKPS olgularında ortalama 14-17 günlük bir inkübasyon bildirilmekle birlikte ANDV enfeksiyonlarında bu süre 38 güne dek uzayabilmektedir (72). Ardından ortalama 5 günü (3-6gün) bulabilen febril döneme girilir. Bu dönemde RSKA olguları ile benzer şekilde influenza benzeri nonspesifik, ateş, myalji, baş ağrısı, halsizlik, artralji gibi semptomlar görülür. Gastrointestinal ve nörolojik belirtiler gelişebilir. Akut karın ile karıştırılabilecek kadar şiddetli karın ağrısı olabilir. Laboratuvar olarak trombositopeni, lökositoz, lökopeni, damar dışına sıvı kaçağına bağlı hemotokrit değerlerinde yükseklik, formülde %10'un üzerinde atipik lenfositoz, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, kreatinin değerlerinde hafif artış, hiponatremi ve proteinüri saptanır (73,74)

Hastalar, öksürük, dispne, taşikardi, hipotansiyon gibi daha spesifik semptomlar ile başvurduklarında HKPS daha ileri bir evreye geçmiştir. Klinik seyir farklı virüsler arasında değişiklikler gösterebilmekle birlikte, enfeksiyonların %50'sinde kliniğe dispne, öksürük, taşikardi, hipotansiyon şeklinde yansıyan, kapiller kaçığa bağlı hızla ilerleyen pulmoner ödem ve kardiyak outputta düşmeyle karakterize kardiyopulmoner faz gelişir. Takiben gelişen kardiyojenik şok ana ölüm nedenidir. Trombositopeni ve DIC gelişimine bağlı hematüri, intestinal kanama, metroraji gibi hemorajik manifestasyonlar görülebilir. Bunlar kötü prognostik göstergelerdir. Olguların %50'sinde böbrek yetmezliği gelişebilir. SNV enfeksiyonunda renal tutulum nadir olmakla birlikte, ANDV, Bayau Virüs (BAYV) ve Black Creek Canal Virüs (BCCV) enfeksiyonunda renal tutulum rapor edilmiştir (19). Bazı hastalarda pankreatik enzimlerde yükseklik ve az sayıda olguda ensefalit gelişimi bildirilmektedir (64).

HKPS'de klinik seyrin ağırlık derecesi ve mortalite oranları coğrafik bölgeler arasında değişkenlik gösterir. SNV, ANDV, Araraquara ve Juguitiba gibi yeni dünya hantavirüslerine bağlı akut enfeksiyon için mortalite oranları %25-40 arasında değişmektedir. Cochlo virüse bağlı Panama kaynaklı olgularda bu oran %10, Laguna Negra virüse bağlı Paraguay kaynaklı olgularda %15 olarak bildirilmiştir. Ancak bu düşük mortalite oranlarının seroprevelansın çok yüksek olduğu bölgelere bağlı olduğu unutulmamalıdır (75).

HKPS'da esasen fulminant respiratuar yetmezlik meydana gelir ve bunu şok takip eder. Genellikle mekanik ventilatör, vazoaktif tedavi ve ekstrakorporeal membran oksijenasyonu gerekir. Hastalığın hızlı başlangıç ve seyri nedeniyle ölümlerin %90'ı hastalığın ilk 48 saattine meydana gelir.

Diğer sistem enfeksiyonlarının seyrinde beliren ARDS tablosunun aksine, HKPS'de gelişen respiratuar yetmezlik birkaç gün içerisinde düzelir ve poliürik faza geçilir. Konvelasan dönem birkaç ay sürebilir (76,77). Hastalarda halsizlik, myalji, dispne gibi hantaviral hastalık semptomları tam olarak düzelmeyerek aylarca sürebilir. Panama olgularının %43'ünde New Mexico olgularının %77'sinde akut enfeksiyon sonrası bir iki yıl devam eden efor dispnesi bildirilmiştir (78).

Tablo 4. HPS dönemleri, süresi ve belirtileri (62).

Dönem	Süre	Belirtiler
Prodrom Dönem	3-6 gün	Baş ve kas ağrısı, ateş, halsizlik, gastrointestinal semptomlar
Kardiyopulmoner Dönem	7-10 gün	Akciğer ödemi, taşikardi, hipotansiyon, öksürük, gastrointestinal semptomlar
Konvelesan Dönem	7-15 gün	Trombositopeni, lökositoz

2.3.1. Laboratuvar

Hantavirus enfeksiyonlarının en önemli laboratuvar bulgularından biri trombositopeni olup, SNV enfeksiyonunda olguların hemen hepsinde saptanmaktadır (2,79). Trombositopeni şiddetinin ve hastada transfüzyon gerekliliğinin mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir (33,80). Bunun dışında hastanın ilk başvurusunda; serum beyaz küre (BK), kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin fosfokinaz (CPK), protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), D-dimer ve INR (International normalized ratio) değerlerinin yüksek olması, prognostik açıdan önemli faktörler olup, mortalite riskini artırmaktadır (33). Bu hastalarda yüksek C-reaktif protein (CRP) ve BK değerlerinin, hastalık sürecinde tetiklenen inflamatuvar yanıtla bağlı olduğu; CPK yüksekliğinin ise hem inflamatuvar süreç, hem de gelişen rabdomiyolizle ilişkili olduğu belirtilmektedir (80). Kostakoğlu ve arkadaşları, ölüm riski açısından bu parametrelerin tanısal sınır değerlerini (cut-off); BK: 16.000 /mm³, trombosit: 30.000 /mm³, PT: 19.7 s, aPTT: 36 s, INR: 1.2, D-dimer: 9.3 µg/ml, CPK: 600 U/L, BUN: 47 mg/dl ve CRP: 13.4 mg/dl olarak bildirmişlerdir. Bir viral enfeksiyon olmasına rağmen, bu olgularda CRP yüksek olup, bahsedilen sınır değeri dikkate alındığında, mortalite öngörüsü için duyarlılığın %100, özgüllüğün %87.5 olduğu bulunmuş; bu oranlar CPK için sırasıyla %60 ve %88.2 olarak saptanmıştır (80).

Hantavirüs hastalarında ağır klinik seyir için yeni belirteçler :

PUUV-RSKA olgularında plazmada yüksek IL-6 (interlökin-6) düzeylerinin ağır böbrek yetmezliği ve trombositopeni ile birlikteği gösterilmiş olup bu belirtiler hastalığın ağırlık derecesinin saptanmasında kullanılabilir (81). Akut faz proteinlerinden olan pentraksinlerden yüksek plazma pentraksin-3 düzeyleri PUUV-RSKA olgularında genel klinik ağırlık derecesi ile ilişkili bulunmuştur. Trombositopeni patogeneğinde de rol oynayabileceği belirtilmektedir (82). Aktive makrofajlarca salınan immunomodülatuar bir enzim olan indotamin 2, 3 - dioksijenaz (IDO) interferon-gama tarafından indüklenir. Yüksek serum IDO düzeylerinin ağır klinik seyir ve PUUV efeksiyonunda böbrek yetmezliği ile ilişkili olduğu saptanmıştır (83).

PUUV-RSKA akut döneminde lökositozun derecesi ve üriner hücrelerde GATA-3 mRNA ağır böbrek hasarı için risk faktörü olarak bildirilmektedir (84). GATA ailesine ait transkripsiyon faktörleri hematopoezde bir çok hücre serisi üzerinde özellikle de T hücreleri üzerinde önemli rol oynar. PUUV ile enfekte böbrekte idrar sedimentinde yüksek GATA-3 mRNA düzeyleri distal tübüler veya toplayıcı kanal hücrelerinde böbrek hasarının göstergesi olabilir (84). Hantavirüsler MAC-2 bağlayıcı proteine bağlanırlar, artmış MAC-2 bağlayıcı protein (tümör ilişkili antijen 90K veya galaektin-3 bağlayıcı protein olarakta bilinir) düzeylerinin PUUV-RSKA akut döneminde hastalık ağırlık derecesi ve artmış kompleman aktivasyonu ile ilişkisi bildirilmiştir. Bu durum MAC-2 bağlayıcı proteinin virüsün tanımlanmasında innate immun yanıtın aktivasyonunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

2.4. Hantavirus Tanısı

Hantavirus enfeksiyonlarının tanısında tercih edilen yöntem, serolojik testlerdir. Hantavirüsler arasında NAg epitopları büyük oranda korunmuştur. Bu da farklı hantavirüs suşları arasında ayırım yapılamamasına neden olmaktadır. Serolojik yöntemlerin sensivitesi ve spesifitesi capture antijeni olarak kullanılan virüs NAg'ine göre, bölgeler arasında değişiklik gösterebilir. Klinik önemi olan eski ve yeni dünya hantavirüsleri için eş zamanlı antikor tayini testleri de geliştirilmiştir. Ayrıca spesifik

bölgelerde bulunan virüslere yönelik homolog antijen kullanan testler de bulunmaktadır (41). Bu testlerin çoğunda rekombinant nükleokapsit proteini kullanılmıştır ve çoğunluğu ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay), İndirekt immunfloresan veya strip immunoblot yöntemlerine dayalıdır. Akut fazda, vasküler kaçak semptomlarının ortaya çıktığı dönemde hastaların %100'e yakınında IgM ve IgG antikorları saptanmaktadır. Ancak prodromal dönemde bu antikorların saptanmasının duyarlılığı düşük olabilir bu da erken tanı konulamamasına neden olur. Gn, Gc glikoproteinleri farklı suşlar arasında daha az korunmuş olduklarından ve bunlara karşı gelişen antikor yanıtı enfeksiyonun geç döneminde belirlediğindenpek fazla tanısal önem taşımamaktadır. Avrupa ve ABD'de seroprevelansın düşük olması nedeniyle tanı hantavirüs NAg'e karşı gelişmiş IgG/M antikorların varlığı saptanarak konulur (25).

2.4.1. Serolojik testler

2.4.1.1. Immunfloresans Antikor Testi (IFAT)

Serolojik testler içerisinde immunfloresans antikor testi (IFAT) tarihi açıdan en eski yöntemlerden biri olup, hantavirus tanısı için, antijen olarak virus epitoplarını içeren virus ile enfekte hücreleri kullandığı için en duyarlı testlerden biri olarak kabul görür ve bu sebeple altın standart yöntem olarak adlandırılır (85). Bu nedenle IFAT, laboratuvar hayvanlarında hantavirus varlığı taranması amacıyla kullanılmaktadır (87). IFAT, direkt ve indirekt olarak ikiye ayrılır. Direkt IFAT antijen tespiti için kullanılır. Bilinmeyen antijen lam üzerine fikse edilir. Şüphelenilen antijene karşı, floresan işaretli, bilinen antikor eklenir. Belirli bir inkübasyon sonrası yıkama yapılır ve floresan mikroskobunda gözlem yapılır. İndirekt IFAT ise antikor tespiti için kullanılır. Bilinen antijen lam üzerine yayılır. İçinde şüphelenilen antikoru içeren örnek bu lama uygulanır ve inkübe edilir. Yıkama sonrası floresans işaretli anti-anti Ig'lerle inkübe edilir ve floresan mikroskopta incelenir (88). E6 hücre hattında çoğalmış doğal virusun kullanıldığı indirekt immunfloresans yöntemi, duyarlı ve grup spesifik bir test olması ve hem IgG hem de IgM antikorlarını tespit edebildiği için serolojik yöntemler içinde en çok kullanılan yöntemdir (85).

2.4.1.2. ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

ELISA yöntemi, hem IgM antikorlarını, hem de IgG antikorlarını tespit etmeye yönelik kullanılabilir. Bir çalışmada ELISA, SNV N-proteinine karşı oluşturulan IgG antikorlarını belirlemek için kullanılmıştır. Belirli bağlı antikor, anti-insan IgG (ağır ve hafif zincirler) peroksidaz-bağlı keçi IgG'si ile belirlenmiştir. Renk, 2,29-azinobis-3-ethylbenzthiozoline sulfonic acid (ABTS) substratı eklenerek gözlenmiştir. 1:100 IgG titresini geçmiş örnekler hantavirus enfeksiyon bulgusu olarak yorumlanmıştır (89). Akut hantavirus hastalarının hızlı tanısı için IgM ELISA yöntemi daha başarılı sonuçlar vermektedir (90). Hantavirusun nükleokapsit proteini, erken insan antikor cevabı için baskın antijenik hedef olduğu için ve yüksek seviyede N-spesifik IgM hastalığın akut fazında üretildiğinden, nükleokapsit proteini (Np) ELISA yöntemi için en etkili ve en elverişli proteindir (91)

2.4.1.3. Strip Immünblotlama Testi (SIT)

Özellikle SNV N- antijenine karşı oluşturulan antikorların belirlenmesine yönelik çalışmalarda sıklıkla, ticari bir kit olan SIT kullanılır. Bantlar 4 farklı SNV antijeni ve Seoul virus için rekombinant nükleokapsit proteini içermektedir. Bu striplere şüphelenilen hasta serumu uygulanmaktadır. Hasta serumunda antikor varsa strip üzerine bağlanmaktadır ve bu bağlı antikorlar *bayırturpu peroksidazilebağlı* keçi anti-insan ağır ve hafif zincir antikoruyla belirlenmektedir (92,93,94). Strip immunoblotlama yöntemi, PUUV ve SNV tanısı için hem duyarlı hem de hızlı bir test olmasına karşın, HTNV ve SEOV enfeksiyonlarının tanısı için duyarlılığı düşüktür (95).

2.4.1.4. Western Blotlama (WB)

Western blotlama; elektroforez işlemiyle poliakrilamid jelde göç ettirilen proteinlerin, destek membrana transferi ve membrandaki proteinlerin immünolojik metotlarla gösterilmesidir. Blotlamadan önce, çalışılan örnekteki proteinler elektriksel ortamda jel üzerinde göç ettirilmektedir. Proteinlerin elektroforezi sodyum dodesil sülfat-poliakrilamid jelde (SDS-PAGE) gerçekleştirilir. SDS-PAGE, proteinlerin ayrıştırılması ve saflaştırılmasında kullanılan temel biyokimyasal

yöntemlerden biridir (96). Enfekte Vero E6 hücreleri SDS-PAGE kullanılarak ayrılmış ve nitrosellüloz membrana aktarılmışlardır.

Escherichia coli'de eksprese edilmiş rekombinant N antijenleri (rN) ile bağışıklanmış olan tavşan serumu belirleyici antikor olarak kullanılmıştır. Böylece membranda tutulmuş olan antijenler belirlenmiştir. Bağlı antikorlar ise bayırturpu peroksidaz-bağlı protein A ve substrat olarak 4-klor-1-naftol ile belirlenmiştir (97).

2.4.1.5. Fokus Redüksiyon Nötralizasyon Testi (FRNT)

FRNT; geniş çapta, plak indirgeme nötralizasyon testine alternatif olarak hantavirus nötralizasyon cevap çalışmaları için kullanılır. Çünkü bazı hantaviruslar hücre monolayerlerinde tutarlı plaklar oluşturamazlar (92). Hasta serumu seri dilüsyonlara uğratılır ve eşit miktarlarda hantavirusun ilgili suşunun odak oluşturan ünitesiyle (ffu) karıştırılır ve inkübasyona bırakılır. Bu karışım, hücre kültür plaklarının gözlerine eklenir ve inkübasyona bırakılır. Daha sonra Tavşan anti-hantavirus serumu ve bunu takiben peroksidaz bağlı keçi anti-tavşan IgG eklenir. Substrat ilavesinden sonra gözlem yapılır. Virüs nötralizasyon titresi olarak ise genelde odak numarasının %80 redüksiyonu kabul edilir (93). Daha yüksek duyarlılık ve daha kısa inkübasyon süresi ile avantaj sağlayan kemilüminesans fokus redüksiyon nötralizasyon testi, klasik FRNT' nin önüne geçmektedir. Bu yöntemde, Hantavirusların Vero E6 monolayerinde detekt edilebilir seviyeye ulaşması için, kullanılan hantavirüs türüne bağlı olarak 5-11 gün çoğalma için beklenir. Hücreler metanol ile fikse edilir. Üzerine primer antikor eklenerek inkübe edilir, daha sonra bayırturpu peroksidazı bağlı sekonder antikor eklenerek inkübe edilir. Kemilüminesans substratın ilavesinden sonra enfekte hücre odakları direkt olarak otoradyografi ile görüntülenebilir (98)

2.4.2. Hantavirus Moleküler Tanısı

Moleküler yöntemlerin duyarlılığı serolojik yöntemlere göre daha düşük olmasına rağmen daha hızlı olmaları nedeniyle tercih edilmektedirler. Özellikle HKPS'nin hızlı ilerlemesi ve mortalite oranının yüksek olması nedeniyle önem kazanmaktadır. Hızlı tanı, bu hastalar için esastır. Ters ("reverse") transkripsiyon-

polimeraz zincir tepkimesi (RT-PZT) ile hasta örneklerinde viral genomun varlığı bir gün içerisinde gösterilebilmektedir(48). RT-PCR ile hem viral genomun direkt saptanması hem de sorumlu hantavirüs genotip tayini saptanabilir, böylelikle serolojik testlerdeki kısıtlılık ortadan kalmış olur. Ancak daha kompleks bir yöntem olması ve her merkezde bulunmaması, vireminin kısa süreli olması ve viremi düzeyinin *Bunyaviridae* ailesinin diğer üyeleriyle olandan daha düşük olması nedeniyle duyarlılığının serolojik testlere göre daha düşük olması dezavantajlarıdır.

RT-PCR yönteminde, örnek olarak serum yerine tam kan örneklerinin kullanılması daha avantajlı olabilir. Ferre ve ark. tarafından ANDV ile enfekte indeks olguların ev temaslıları üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada tam kan örneklerinin kantitatif PCR'ı ile ortalama 11 gün (5-15 gün) içerisinde, serolojik tanısal yöntemlerden önce, HKPS başlangıcında pozitiflik yakalanabilmiştir. Seropozitiflik ise klinik semptomlarla eş zamanlı gelişmiştir (25). Bu nedenle yüksek olasılıklı olgularda (indeks olguyla temas öyküsü varlığı, dökümante edilmiş temas varlığı gibi) çekirdekli periferik kan hücrelerinin kantitatif RT-PCR ile test edilmesi, antikor saptanmasından daha uygun bir tanı yöntemi olabilir.

2.5. Hantavirus İnfeksiyonlarında Tedavi

Hantavirus tedavisinde temel amaç, hastada organ ve dokularda yeterli perfüzyonun devam ettirilebilmesidir. Bu amaçla hastalarda hipotansiyon ve şoka karşı gerekli sıvı replasmanının sağlanması, oligürük-anürük olguların hemodiyaliz açısından değerlendirilmesi, hastaların kanama, solunum yetmezliği, hipotansiyon, şok, elektrolit bozuklukları bakımından yakından takip edilmeleri gereklidir. Ciddi trombositopeni varlığında trombosit replasmanı gerekli olabilmektedir (99).

Bazı hayvan ve insan çalışmalarında, ribavirinin RSKA'nın şiddetini, hemodiyaliz gereksinimini ve mortaliteyi azalttığı bildirilmekle birlikte, HKPS için etkinliği gösterilmemiştir (2).

Literatürde çeşitli çalışmalarda ribavirinin SNV ve ANDV'ü invitro olarak ve invivo modellerde inhibe ettiği gösterilmiştir. Randomize bir çalışmada ribavirinin RSKA'lı hastalarda morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiş (100), ancak SNV

ile akut enfeksiyonu olan olgular ribavirin tedavisinden yarar görmemişlerdir (101). Bu durum, yakın zamanda yapılan bir başka çalışma sonucu ile de uyumludur. Bu çalışmada ribavirinin, kobaylar enfekte olmadan önce veya enfekte olduktan sonraki ilk 3 gün içerisinde verildiği takdirde ANDV ile akut enfeksiyonlu Suriyeli kobayların %100'ünde koruyuculuk sağladığı, ancak enfeksiyondan 5-7 gün sonra verilecek olursa koruyuculuğun beligin olarak azaldığı gösterilmiştir (9). HKPS klinik seyri ve dolayısıyla buna bağlı olarak ribavirinin en erken verilebileceği zaman göz önünde bulundurulduğunda, bu genellikle enfeksiyondan 1-5 hafta sonra gerçekleşmektedir. Bu da ribavirinin akut HKPS'li olgularda neden etkisiz olduğunu açıklar. Ancak yine de akut HKPS'li indeks olguların ev temaslılarında ribavirin kullanımının faydalı olabileceği speküle edilebilir (9).

Başka kontrollü çalışmalarda da ribavirinin HKPS tedavisinde sonucu etkilemediği, mortalite üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır. ABD'de 1999-2001 yılları arasında yürütülen bir çalışmada şüpheli HKPS olgularına (prodrom veya pulmoner ödem evresinde olan ancak şok olmayan) randomize, çift kör olarak iv ribavirin veya plasebo başlanmıştır. Serolojik olarak doğrulanan HKPS olgularından ribavirin grubundaki 10 olguyla, plasebo grubundaki 13 olgu karşılaştırılmış ve ribavirinin belirgin bir yararı saptanmamıştır (102).

Çin'de 1985-1987 yılları arasında yapılan randomize, çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada serolojik olarak doğrulanmış 242 RSKA olgusuna plasebo veya iv ribavirin (yükleme dozu 33 mg/kg, ilk 4 gün 16 mg/kg her 6 saatte bir, sonraki 3 gün 8 mg/kg her 8 saatte bir) verilmiştir. Bu çalışmada hastalığın ilk 7 günü içerisinde başlanan iv ribavirin tedavisinin mortaliteyi yedi kat azalttığı saptanmıştır (103).

Yakın zamanda Kore'de yapılan bir kohort çalışmasında ise 1987-2005 arasında iv ribavirin alan 33 RSKA olgusu, ribavirin tedavisi almayan tarihsel kontrollerle kıyaslanmıştır (104). Tarihsel veriler Kore'de RSKA olgularının %39-69'unda oliguri geliştiğini ve yaklaşık %40'ında diyaliz gereksinimi ortaya çıktığını göstermektedir. Oysa iv ribavirin alan 33 hastanın yalnızca %3'ünde oligüri gelişmiştir ve hiçbirinde diyaliz gereksinimi ortaya çıkmamıştır. Rusnak ve

arkadaşları bu verilere dayanarak iv ribavirin tedavisinin RSKA olgularında oligüri gelişimini ve böbrek yetmezliğinin şiddetini azalttığını bildirmiştir(104).

Hantavirus infeksiyonlarında ribavirin tedavisinin yerini değerlendirirken, Çin ve Kore'deki RSKA etkeninin çoğunlukla HTNV, Avrupa'da ise PUUV olduğu ve PUUV infeksiyonlarında mortalite ve morbiditenin çok düşük olduğu göz önünde tutulmalıdır.

Yakın zamanda deneysel hayvan modellerinde, bir interferon indükleyicisi olan amiksin ile ribavirin kombinasyonunun RSKA tedavisinde sinerjistik antiviral etkisinin olduğu gösterilmiştir (103).

Daha önce de anlatıldığı gibi patojenik hantavirüsler VE-kaderin VEGFR2 etkileşimini alfaV beta-3 integrinlere bağlanarak VEGF indüklemek yoluyla bozarlar. Buna göre invitro VEGFR2 inhibitörleri veya Src kinaz ANDV'ün indüklediği hiperpermeabilite durumunu engelleyebilir (105). Gelecekte vandetanib veya aflibercept gibi VEGF-VEGFR etkileşimini veya aşağı akış yönünde sinyal iletimini bloke eden küçük veya büyük moleküllerin invitro ve invivo çalışmalarla nasıl bir etki sağlayacağını görmek ilginç olacaktır. Bu modellerde belirgin etki saptanacak olsa bile VEGF-VEGFR2 yolunu ilgilendiren terapötik yaklaşımın semptomatik olan hastalarda klinik düzelme sağlayıp sağlayamayacağı şüphelidir (105).

RSKA ve HKPS patogeneğinde şiddetli immün yanıtın rol oynadığı hipotezine dayanarak ağır HKPS gelişiminin önlenmesinde akut safhada steroid tedavisi de denenmiştir. Ancak yakın zamanda ANDV ile enfekte hastalar üzerinde yapılan randomize bir çalışmada hospitalizasyon ile birlikte yüksek doz metilprednizolon kullanımı yararlı bulunmamıştır ve önerilmemektedir (106). Bu ümit kırıcı sonuçların temeli tam anlaşılacakla birlikte HKPS gelişiminde altta yatan immün mekanizmaların hastalar semptomatik hale geçtiğinde steroidten fayda görebilmek için fazla ilerlemiş olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir (106).

Şiddetli hastalığı olan hantavirus enfeksiyonlu hastalardaki serum antikor titresinin, hafif seyirli enfeksiyonu olanlara göre düşük olması, hastalıktan korunma ve tedavide immünoterapiyi gündeme getirmiştir (92). Nötralizan antikorların hastalık seyri ve klinik sonlanım üzerindeki önemi göz önünde bulundurulduğunda HKPS'li hastalarda pasif immünoterapi bir tedavi seçeneği olabilir.

Günümüzde HKPS ve RSKA tedavisinde immünoterapi ile ilgili olarak yapılmış kontrollü bir klinik çalışma yoktur. Henüz devam etmekte olan bir klinik çalışmada, yüksek NAb düzeylerine sahip konvelesan hastalardan elde edilen serumun akut HKPS'li hastalara transfüzyonunun etkinlik ve güvenirliliği araştırılmaktadır. Kırk hasta civarındaki küçük örnekleme rağmen ön sonuçlar ümit vadeditici olup tedavi grubunda alışılmış %30'lar civarındaki mortalite ile karşılaştırıldığında, mortalite indeksinde belirgin azalma saptanmıştır (107).

Hayvan deneylerinde, pasif immünizasyonun koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bharadwaj ve arkadaşları SNV enfeksiyonundan iyileşmiş hastaların serumlarında uzun süre nötralizan antikorların yüksek düzeyde kaldığını ve hayvan deneylerinde ANDV'un neden olduğu olgularda immünserumun koruyucu etkisinin olduğunu tespit etmişlerdir (92).

HTNV, PUUV ve ANDV ile yapılan kemirici çalışmalarında pasif olarak verilen nötralizan monoklonal antikorların aynı virusla karşılaşan kemiricilerde enfeksiyon gelişmesini önlediği gösterilmiştir (2).

İnterferonların doza bağlı olarak hantavirüs replikasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. İnterferon-beta, virus replikasyonunu en etkin baskılayan interferon olmuştur. Hayvan deneylerinde, enfeksiyon öncesinde interferon-beta ile tedavi edilen farelerde hantavirüs enfeksiyonu sonrasında hayatta kalım oranının % 85-90 olduğu halde, tedavi verilmeyenlerde bu oranın % 20 olduğu bildirilmiştir.

Sonuç olarak, hantavirüs enfeksiyonlarının tedavisinin esasını erken tanı, hızla 3. basamak sağlık merkezine uygun koşullarda transport ve iyi bir destek tedavisi oluşturmaktadır (18).

2.6. Korunma

Hantavirüs enfeksiyonuna yönelik henüz etkili bir aşının olmaması ve tedavisinde spesifik antiviral bir ilacın bulunmaması hastalık ile ilgili korunma önlemlerinin uygulanmasını gerekli kılmaktadır.

Hantaviruslar, rodentler tarafından taşındığından, korunmada en etkili yöntem, rodentlerle etkileşimin en aza indirilmesi ile gerçekleştirilebilir. Özellikle açık hava aktivitelerinde, piknik, kamp gibi doğa ile yakın temasta gerçekleştirilen aktivitelerde, yemek ve sular rodentlerin ulaşamayacağı yerlerde tutulmalıdır. Yaşam alanlarının uygun temizlik yönetiminin gerçekleştirilmesi önemlidir. Arazi çalışanlarının ve temizlik işçilerinin bu konuda daha dikkatli olmaları gerekmektedir. Yerlerin süpürülmesi sırasında yerden kalkan toz partikülleri, hantavirus ile enfekte rodent çıkartıları ile bulaşık olabilmekte, bu da inhalasyonla kişiye geçebilmektedir. Özellikle tehlikeli bölgelerde çalışan kişiler mutlaka maske gibi korunma ekipmanları takarak çalışmalıdır (103).

Hastalığın bulaşında rol alan farelerin evlerden ve insanlardan uzak tutulması sağlanmalıdır. Farelerle mücadele alanında yapılacaklar duruma ve şartlara göre değişmekle birlikte, evde kedi beslenmesi ve hapseden sistemle çalışan kapanların kullanılması Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen yöntemlerdir. Kapanın farenin vücut bütünlüğünü bozmaması önemlidir. Çünkü hantavirüs ile enfekte bir farenin vücut bütünlüğünün bozulması, vücut sekresyonlarının açığa çıkmasına ve insanlara kolayca bulaşmasına neden olmaktadır. Bu nedenle mümkünse bahçede kedi beslenmesi, ancak kedinin ev kaynaklı besinlerle beslenmeyip fare peşinde koşacak şekilde aç bırakılması önerilmektedir. Kapan kullanılan durumlarda da kapanla yakalanan farenin üzerine 1/10'luk çamaşır suyu serpilmeli, ardından da eldiven kullanmak şartıyla kapandan çıkarıp çift poşet içine koyarak çöpe atılmalı veya derince bir çukura gömülmelidir (108).

Ev içinde farelerin bulunması açısından riskli alanlar vardır. Bunlar; çatı katı, bodrum, kiler, odunluk ve ahır gibi alanlardır. Bu alanların temizliğinde özellikle süpürme gibi toz kaldıracak yöntemlerden uzak durularak 1/100'lük sulandırılmış çamaşır suyu ile ıslatılmış bezlerle silme veya yıkama yöntemlerinin kullanılması

gerekmektedir. Süpürme işlemi; enfekte farenin çıkartılarının tozlaşmasına ve bu tozların insanlar tarafından solunmasına yol açmakta ve insanlara enfeksiyonun bulaşmasına neden olmaktadır. Riskli alanlarda görülen fare çıkartılarının üzerine 1/10'luk çamaşır suyu karışımından serpilmeli, sonrasında da eldiven giyilmesi koşuluyla alınıp çift kat çöp poşeti içine konmalı ve çöpe atılmalıdır. Evlerden farelerin uzak tutulması önemli noktalardan biri olup bu amaçla evlerin duvarlarındaki deliklerin ve çatlakların en kısa sürede tamirinin yapılması, özellikle ahır ve odunlukların boyalı ve badanalı olmaları sağlanmalıdır. Fareleri evlerden uzak tutmanın diğer yöntemleri; mutfaklardaki bulaşıkların akşamdan sabaha bırakılmaması, yiyeceklerin açıkta bırakılmaması, insan ve hayvan gıdalarının ağzı kapaklı kaplarda muhafaza edilmesidir. Genel olarak el temizliğine dikkat edilmeli, canlı veya ölü farelere çıplak elle dokunulmamalı, dokunulduğu takdirde eller bol sabunlu su ile yıkanmalı, tuvaletlerde lağım farelerinin evlere ulaşmasını engelleyecek şekilde tek yönlü tuvalet kapağı kullanımı yaygınlaştırılmalıdır (108,109).

Güney Amerika'da bulunan ANDV dışında hantavirusların insandan insana doğrudan bulaştığına dair bir veri bulunmamaktadır. Ancak hantavirusla enfekte bir hastanın vücut sıvılarıyla mukozal veya perkutan temas sonucu bulaşma gerçekleşebilir. Bu nedenle akut hantavirus enfeksiyonu düşünülen bir hastaya hizmet veren sağlık personelinin uygun koruyucu önlemleri alması gereklidir.

İsvec'te 2007 yılında yapılan bir çalışmada plazmasında PUUV-RNA pozitif olan 14 hastanın 10'unun tükürüğünde de (semptomlar başladıktan 2-9 gün sonra) PUUV-RNA pozitif bulunmuştur. Bu hastaların tükürüğü kemiricilere inokule edilmiş, ancak kemiricilerde serokonversiyon gelişmemiştir. Bu nedenle yazarlar, tükürükte saptanan viral genomun inaktif virusa ait olabileceğini ya da tükürük içindeki antimikrobik yapıların PUUV için inhibitör etki gösterdiğini öne sürmüşlerdir (110).

İsvec'te 2007 yılında ortaya çıkan büyük salgında RSKA tanısı alan iki annenin sütünde PCR ile PUUV-RNA tespit edilmiştir. Bu annelerin bebeklerinde RSKA ile uyumlu bir semptom görülmemiştir; ancak bu bebeklerde serolojik inceleme yapılmamıştır (111).

Hastaların rutin olarak izolasyonu gerekli değildir. Ancak hasta bakımı ile ilgilenen sağlık personelinin standart korunma önlemlerini alması gerekmektedir. Hastaya uygulanan işleme bağlı olarak hasta materyalinin aerosol veya sıçrama yoluyla bulaşma riski varsa; cerrahi maske, gözlük gibi ek koruyucu önlemler alınmalıdır. Karantina gerekli değildir. Hasta örnekleri ile çalışan laboratuvar personeli de standart korunma önlemlerini uygulamalıdır. Yapılan işleme bağlı olarak yine hasta örneğinin aerosol veya sıçrama yoluyla bulaşma riski varsa, solunum maskesi, gözlük gibi koruyucu önlemler alınmalı, tercihen biyogüvenlik kabinleri içinde çalışılmalıdır(108,109).

Hantaviruslar %1 sodyum hipoklorite, %2 glutaraldehite ve %70 alkole ve asidik koşullara (pH<5) duyarlıdır. Altmış derecede 1 saat ısıtmakla inaktive olurlar.

Aşı:

Hantaviral enfeksiyonların tedavisinde kullanılacak etkin bir ajan bulunmadığından, aşı çalışmaları enfeksiyondan korunmada önem taşımaktadır.

Sadece Şili’de 5 milyon insan endemik bölgelerde yaşamaktadır, aşılar için Avrupa’da 10 milyon, Avrasya’da 100 milyondan fazla talep yattığı tahmin edilmektedir (112). Aşı geliştirilirken farklı epidemiyolojik bölgeler ve etken olarak bulunan farklı hantavirüs türleri dikkate alınmalıdır. Ancak HKPS ve RSKA’ya neden olan bütün hantavirüs türlerini kapsayacak pan-hantavirüs aşı geliştirme çalışmaları da söz konusudur (112).

Hantaviruslara karşı koruyucu immunité esas olarak zarf glikoproteinlerine (GN ve GC) karşı oluşan notralizan antikorlarla sağlanmaktadır (113). Hantaviruslar için kemirici beyninde veya hücre kültürlerinde konvansiyonel yöntemlerle elde edilen veya moleküler yöntemler kullanılarak üretilmiş iki tür aşı bulunmaktadır. Fare beyninde üretilen aşılar otoimmün ensefalit riski nedeniyle Batı ülkelerinde tercih edilmemektedir. Kore, Rusya ve Çin Halk Cumhuriyeti’nde lisans almış Hantavax ve formalin-inaktive aşı bulunmaktadır. Bu aşılarda koruyuculuğu çok kısa süreli (t2). Kore’de yavru fare beyninden elde edilmiş olan Hantavax HTNV aşısı

yaklaşık 10 yıldır kullanılmaktadır. Aşıya bağlı ciddi yan etki bildirilmemiştir; ancak nötralizan antikörler aşılanan bireylerin yarısında oluşmaktadır (113). Çin Halk Cumhuriyeti'nde Hantaanvirus (HTNV) ve Seoul virus (SEOV) için inaktive aşılar üretilmiştir. Bu aşılarda etkinliği için yapılan çalışmalarda 100,000 kişi aşılanmıştır, SEOV aşısının yapılan 3 dozun ardından %80 oranında nötralizan antikör sağlandığı, HTNV aşısının ise 2 ya da 3 doz yapıldığında %50 nötralizasyon sağlandığı saptanmıştır. Çin'de ayrıca inaktive bivalent aşı da (hamster böbrek hücrelerinde üretilip, Aşının içeriğinde hem HTNV hem de SEOV vardır.) bulunmaktadır. Etkinlik incelemelerinde 1,100 Çinli'ye 2 hafta arayla yapılan aşılamada sonucunda 3 doz aşı yapılanlarda %92-93 oranında HTNV ve SEOV nötralizan antikör saptanırken, 2 doz aşı yapılanlarda daha düşük oranlar saptanmıştır.

Çin ve Kore'de halen kullanılmakta olan konvansiyonel hantavirus aşıları etkinlik ve güvenilirliği henüz kesin olarak gösterilmediği için Avrupa ve Amerika'da kullanılmamaktadır. Çin Halk Cumhuriyeti ve Kore'de aşı geliştirmesi için gösterilen çaba Avrupa'da Puumalaa virus'un hücre kültüründe üretilme zorluğu ve kemirgen beynindeki üretimin istenen düzeyde bulunmaması nedeniyle yavaş ilerlemektedir (113).

Hantavirus aşlarıyla yapılan hayvan çalışmalarında HTNV, SEOV ve DOBV aşıları arasında çapraz koruyuculuk saptanmış; ancak PUUV ile diğerleri arasında çapraz koruyuculuk saptanmamıştır. Bu nedenle en yaygın görülen RSKA etkenlerinden korunmak için üretilcek aşının hem HTNV (veya SEOV veya DOBV) hem de PUUV içermesi gereklidir. Bu perspektif doğrultusunda ABD tarafından moleküler yöntemle üretilen bivalent (HTNV + PUUV) hantavirus aşısı hayvan çalışmalarında başarılı bulunmuş ve gönüllü insanlar üzerinde deneme çalışmalarına başlanmıştır (113).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 30.10.2012 tarih ve 2012-119-16/10 protokol no'lu Etik Kurul onayı alınarak 13.12.2012 ve 13.12.2014 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezinde yapıldı.

Bülent Ecevit Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniği ile Erişkin Nefroloji polikliniğine başvuran kronik böbrek yetmezliği olan hastalar çalışma grubuna (n: 200), İç Hastalıkları ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniklerine başvuran herhangi bir böbrek hastalığı bulunmayan hastalar ise kontrol grubuna (n: 200) alındı. Onsekiz yaşından küçük hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınan 400 hasta için, hastaların demografik bilgilerini içeren anket formu (Ek: 3) ve onam formu (Ek: 2) dolduruldu.

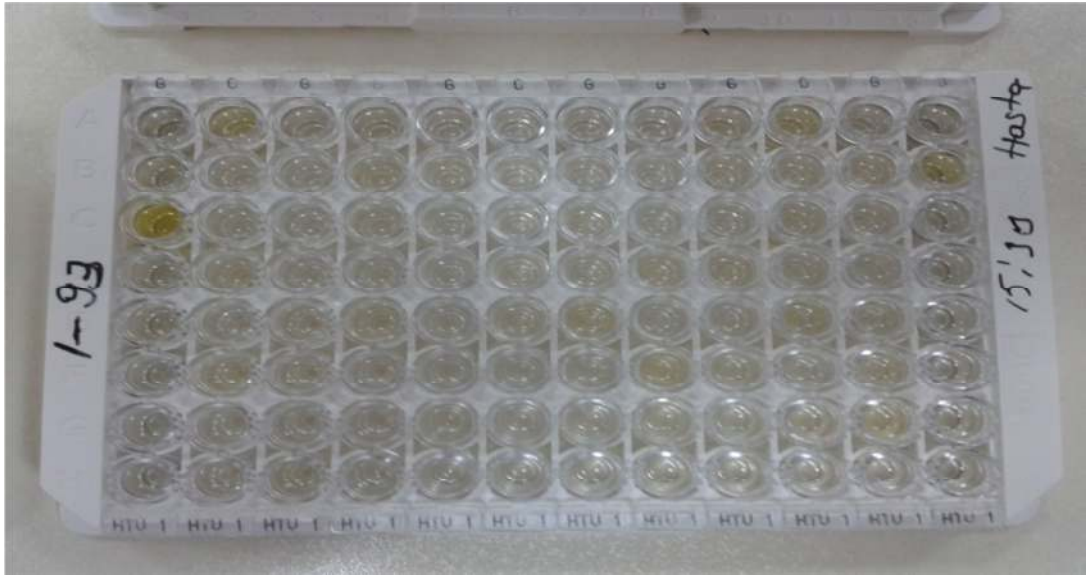
Çalışma ve kontrol grubuna alınan hastalardan elde edilen serum örneklerinden 1ml ayrıldı ve -80 °C derin dondurucuda serolojik inceleme yapılmaya kadar korundu. Elde edilen serum örnekleri soğuk zincir korunacak şekilde Bülent Ecevit Üniversitesi İmmünoloji Laboratuvarına ulaştırıldı, burada Hantavirüse spesifik IgG tipi antikorların varlığı ELİSA yöntemi ile araştırıldı.Çalışmaya uygun olan HTNV, PUUV ve DOBV rekombinant nükleokapsid antijenleri ile kaplı Anti-Hanta Virus Pool 1 ELISA (IgG) plakları (Eurosia) kullanıldı.Söz konusu ELISA kiti Hantaan, Dobrava ve Puumala suşlarına karşı oluşan IgG izotipindeki antikorları saptamaktadır. Test çalışması firmanın önerdiği basamak ve inkübasyon şartlarında aşağıda belirtilen şekilde gerçekleştirildi.

Antijen kaplı çukurlara kalibratörler, kontroller ve örnekler eklenip 100 µl 37°C de 1 saat inkübe edildi. Özel yıkama solüsyonu ile inkübasyon sonrası otomatik yıkayıcıda 300 µl solüsyon kullanılarak yıkama yapıldı. Sonra 100 µl enzim konjugat tüm çukurlara eklendi. 30 dk oda ısısında inkübasyon yapıp sonra 4 kez yıkama işlemi gerçekleştirildi. Tüm çukurlara 100 µl kromojen / substrat solüsyonu eklenip 15 dk oda ısısında beklendi. İnkübasyon sonrası 100 µl stop (durdurma) solüsyonu

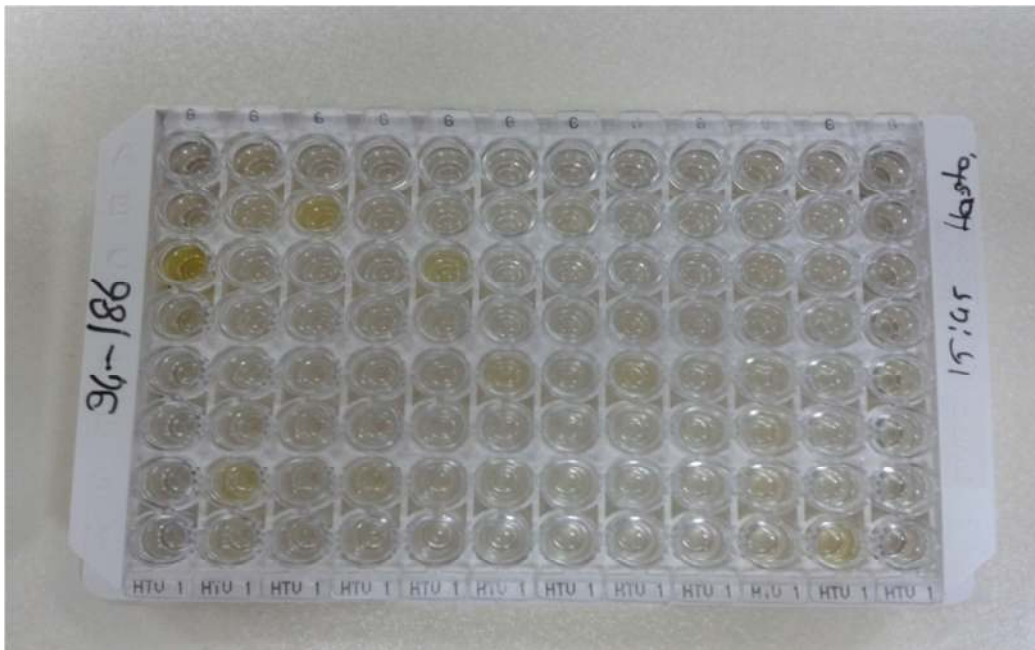
eklenerek beklemeden ELISA okuyucusunda 450 nm filtre kullanılarak okumalar gerçekleştirildi.

Firmanın önerisi doğrultusunda örnek absorbans değerleri kalibratör 2'nin absorbans değerine bölünerek oranlar hesaplandı. Sonuç 0,8'den küçük ise negatif, 1,1'den büyük ya da eşit ise pozitif kabul edildi. (Kalibratör 2 : 20 RU/ml)

Resim 1. ELISA çalışma plakları



Resim 2. ELISA çalışma plakları



İstatiksel Yöntemler

İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma, kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından gruplar arasındaki farklılıklar Ki-kare testi ile incelendi. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı ve $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 165'i (% 41) erkek, 235'i (% 59) kadın olmak üzere toplam 400 hasta alındı (Tablo 5). Kronik Böbrek yetmezliği olan 200 hasta, hasta grubuna, bilinen herhangi bir böbrek hastalığı olmayan 200 hasta, kontrol grubuna alındı. Onsekiz yaş altında olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Tablo 5. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Sayı (n)	Yüzde (%)
Kadın	235	59
Erkek	165	41
Toplam	400	100

Hasta grubunda 108 (%54) erkek, 92 (%46) kadın, kontrol grubunda ise 57 (%28,5) erkek, 143 (%71,5) kadın hasta vardı. Cinsiyet dağılımı bakımından hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$). Hasta grubunda erkek hasta sayısı daha fazla iken kontrol grubunda kadın hasta sayısı daha yüksekti. Hastaların gruplara göre cinsiyet dağılımı Tablo 6' da gösterilmiştir.

Tablo 6. Gruplara göre Cinsiyet dağılımı

Grup	Hasta	Kontrol	P
Erkek	108 (%54,0)	57 (%28,5)	<0,001
Kadın	92 (%46,0)	143 (%71,5)	
Toplam	200 (%100)	200 (%100)	

Yaşları 18-91 arasında değişen hastaların yaş ortalamaları 53.78 ± 15.74 idi. Hastalardan 85 hasta 18-40 yaş aralığında, 217 hasta 41-64 yaş aralığında ve 98 hasta 65-91 yaş aralığında saptandı. Hastaların yaş dağılımı Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların yaşa göre dağılımı

Yaş aralığı	Hasta	Kontrol	Toplam
18-40	25 (%12,5)	60 (%30,0)	85 (%21,2)
41-64	100 (%50,0)	117 (%58,5)	217 (%54,3)
65 ve üzeri	75 (%37,5)	23 (%11,5)	98 (%24,5)
Toplam	200 (%100)	200 (%100)	400 (%100)

Hasta ve kontrol grubu yaş bakımından değerlendirildiğinde hasta grubunun yaş ortalaması 59.34±14.44, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 48.22±15.03 olarak saptandı.

Yaş ortalaması açısından hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunun yaş ortalamasının kontrol grubundan daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$). Hasta ve kontrol grubuna ait yaş ortalamaları Tablo 8’ de gösterilmiştir.

Tablo 8. Gruplara göre yaş ortalamaları

Grup	Hasta (n: 200)	Kontrol (n: 200)	Toplam (n: 400)	P
Yaş ortalaması	59,34±14.44	48,22±15.03	53,78±15.74	<0,001

Hantavirüs IgG sonuçları değerlendirildiğinde çalışmaya dahil edilen 400 hastanın 344’ünde (%86) hantavirus IgG negatif olarak saptanırken, 56 (%14) hastada hantavirus IgG pozitif olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu Hantavirüs IgG sonuçları bakımından karşılaştırıldığında, hasta grubunda 38 (%19) hastada pozitiflik saptanırken, kontrol grubunda 18 (%9) hastada hantavirus IgG pozitifliği saptandı. Aradaki fark anlamlıydı ($p=0,004$). Çalışmaya dahil edilen hastalardaki hantavirus IgG sonuçlarının dağılımı Tablo 9’ da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların sonuç dağılımı

Sonuç	Hasta grubu	Kontro grubu	Toplam	P
Pozitif	38 (%19,0)	18 (%9,0)	56 (%14,0)	0,004
Negatif	162 (%81,0)	182 (%91,0)	344 (%86,0)	
Toplam	200 (%100)	200 (%100)	400 (%100)	

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar sonuç – cinsiyet dağılımı bakımından değerlendirildiğinde, hantavirus IgG 165 erkek hastadan 25’inde (%15,2) pozitif, 140’ında (%84,8) negatif saptanırken, 235 kadın hastanın 31’inde (%13,2) pozitif, 204’ünde (%86,8) negatif olarak saptandı (Tablo 10). Çalışmaya alınan tüm hastalarda sonuç – cinsiyet dağılımı karşılaştırıldığında erkek kadın cinsiyet arasında hantavirus IgG pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,682$) (Tablo 10).

Tablo 10. Tüm hastalarda sonuç-cinsiyet dağılımı

Sonuç	Erkek	Kadın	Toplam	P
Negatif	140 (%84,8)	204 (%86,8)	344 (%86,0)	0,682
Pozitif	25 (%15,2)	31 (%13,2)	56 (%14,0)	
Toplam	165 (%100)	235 (%100)	400 (%100)	

Hasta ve kontrol grupları sonuç – cinsiyet dağılımı bakımından değerlendirildiğinde, hantavirus IgG hasta grubundaki 108 erkek hastadan 21’inde (%19,4) pozitif, 87’sinde (%80,6) negatif saptanırken, 92 kadın hastanın 17’sinde (%18,5) pozitif, 75’inde (%81,5) negatif olarak saptandı (Tablo 11). Hasta grubunda sonuç – cinsiyet dağılımı karşılaştırıldığında erkek kadın cinsiyet arasında hantavirus IgG pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmadı ($p= 1,000$) (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta grubundaHantavirus IgG sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı

Sonuç	Erkek	Kadın	Toplam	P
Negatif	87 (%80,6)	75 (%81,5)	162 (%81,0)	1,000
Pozitif	21 (%19,4)	17 (%18,5)	38 (%19,0)	
Toplam	108 (%100)	92 (%100)	200 (%100)	

Hantavirus IgG, kontrol grubundaki ise 57 erkek hastadan 4’ünde (%7) pozitif, 53’ünde (%93) negatif, 143 kadın hastanın 14’ünde (%9,8) pozitif, 129’unda (%90,2) negatifti. Kontrol grubu sonuç – cinsiyet dağılımı bakımından karşılaştırıldığında erkek kadın cinsiyet arasında hantavirus IgG pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmadı ($p= 0,730$) (Tablo 12).

Tablo 12. Kontrol grubundaHantavirus IgG sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı

Sonuç	Erkek	Kadın	Toplam	P
Negatif	53 (%93,0)	129 (%90,2)	182 (%91,0)	0,730
Pozitif	4 (%7,0)	14 (%9,8)	18 (%9,0)	
Toplam	57 (%100)	143 (%100)	200 (%100)	

Çalışmaya dahil edilen 400 hasta sonuç – yaş dağılımı bakımından değerlendirildiğinde yaş grupları arasında seropozitiflik açısından anlamlı fark saptandı (Tablo13). Altmışbeş yaş ve üzeri hastalarda seropozitiflik oranı (%23,5) diğer gruplara göre daha yüksekti (p=0.006).

Tablo 13. Tüm hastalarda (n: 400) sonuç-yaş dağılımı

Yaş aralığı	Pozitif	Negatif	Toplam	P
18-40	7 (%8,2)	78 (%91,8)	85 (%100)	0,006
41-64	26 (%12,0)	191 (%88,0)	217 (%100)	
65 ve üzeri	23 (%23,5)	75 (%76,5)	98 (%100)	

Hasta ve kontrol grupları arasında benzer yaş grupları karşılaştırıldığında seropozitiflik açısından anlamlı fark saptanmadı. Hasta ve kontrol grupları arasında benzer yaş grupları karşılaştırıldığında seropozitiflik açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta ve kontrol gruplarında sonuç-yaş dağılımı

Yaş aralığı	Hasta		Kontrol		P
	Pozitif	Negatif	Pozitif	Negatif	
18-40	3	22	4	56	0,414
41-64	14	86	12	105	0,524
65 ve üzeri	21	54	2	21	0,103

Çalışmaya dahil edilen 400 hastadan, yerleşim yeri bilgileri kaydedilmiş olan 356 hastanın 56'sında Hantavirus IgG pozitif, 300'ünde negatif olarak saptandı. Hantavirus IgG pozitif saptanan 56 olgunun 28'i (%50,0) kentselde, 28'i (%50,0) kırsalda yaşamaktaydı. Hantavirus IgG negatif saptanan 300 olgunun 217'si (%72,3) kentselde, 83'ü (%27,7) kırsalda yaşamaktaydı. Çalışmaya alınan hastalar arasında kırsal bölgede yaşayan hastalarda, kentsel bölgede yaşayan hastalara göre Hantavirus IgG pozitiflik oranı daha yüksekti (%25,2'ye karşı %11,4, p= 0,002) (Tablo 15).

Tablo 15. Çalışmaya alınan hastaların yerleşim yeri dağılımı

Yerleşim yeri	Negatif	Pozitif	Toplam	P
Kentsel	217 (%88,6)	28 (%11,4)	245 (%100)	0,002
Kırsal	83 (%74,8)	28 (%25,2)	111 (%100)	

Sadece hasta grubu ele alındığında, 200 hastadan yerleşim yeri bilgileri kayıtlı olan 177 hastanın 114'ü (%64,4) kentsel bölgede yaşarken, 63'ünün (%35,6) kırsal bölgede yaşadığı saptandı. Hasta grubunda Hantavirus IgG pozitif saptanan 38 hastanın 15'i (%39,5) kentselde, 23'ü (%60,5) kırsalda yaşamaktaydı. Hantavirus IgG negatif saptanan 139 hastanın 98'i (%71,2) kentsel bölgede, 40'ı (%28,8) kırsalda yaşamaktaydı. Hasta grubunda Hantavirus IgG pozitif olgular arasında kırsal yerleşim (%60,5), Hantavirus IgG negatif olgulara göre yüksekti ($p=0,001$) (Tablo 16). Hantavirus IgG pozitif olgularda kırsalda yaşam oranı (%60,5), kentsel yaşam oranından (%39,5) anlamlı yüksekti.

Tablo 16. Hasta grubunda yerleşim yeri dağılımı

Yerleşim yeri	Negatif	Pozitif	P
Kentsel	99 (%71,2)	15 (%39,5)	0,001
Kırsal	40 (%28,8)	23 (%60,5)	
Toplam	139 (%100)	38 (%100)	

Kontrol grubunda ise yerleşim yeri bilgileri kayıtlı 179 hastanın 131'i (%73,2) kentsel bölgede yaşarken, 48 (%26,8) hastanın kırsal bölgede yaşadığı saptandı. Kontrol grubunda Hantavirus IgG pozitif saptanan 18 hastanın 13'ü (%72,2) kentselde, 5'i (%27,8) kırsalda yaşamaktaydı. Hantavirus IgG negatif saptanan 161 hastanın 118'i (%73,3) kentsel bölgede, 43'ü (%26,7) kırsalda yaşamaktaydı. Kontrol grubunda Hantavirus IgG pozitif ve negatif olan olgular arasında yerleşim yeri bakımından fark saptanmadı ($p=1,000$) (Tablo17).

Tablo 17. Kontrol grubunda yerleşim yeri dağılımı

Yerleşim yeri	Negatif	Pozitif	P
Kentsel	118 (%73,3)	13 (%72,2)	1,000
Kırsal	43 (%26,7)	5 (%27,8)	
Toplam	161 (%100)	18 (%100)	

Hantavirus IgG pozitif gelen toplam 56 hasta mesleki grupları bakımından değerlendirildiğinde, 20'si (%35,7) emekli + işçi, 31'i (%55,4) evhanımı, 1'i (%1,8) öğrenci ve 4'ü (%7,1) serbest meslek sahibiydi. Hantavirus IgG pozitif saptanan olguların çoğunluğunu (%91,1) emekli-işçi ve evhanımlarının oluşturduğu görüldü (Tablo 18).

Tablo 18. Hantavirus IgG pozitif hastalarda (n: 56) mesleki dağılım

Meslek	Hasta	Kontrol	Toplam
Emekli+işçi	16 (%42,1)	4 (%22,2)	20 (%35,7)
Ev hanımı	18 (%47,4)	13 (%72,2)	31 (%55,4)
Öğrenci	0 (%0)	1 (%5,6)	1 (%1,8)
Serbest meslek	4 (%10,5)	0 (%0)	4 (%7,1)
Toplam	38 (%100)	18 (%100)	56 (%100)

Hantavirus IgG pozitif gelen toplam 56 hasta fare temas öyküsü bakımından değerlendirildiğinde, 24'ünde (%42,9) bilinen fare teması vardı, 32'sinde (%57,1) ise bilinen fare teması yoktu, aradaki fark anlamlı değildi (p=1,000) (Tablo 19).

Tablo 19. Hantavirus IgG pozitif hastalarda fare teması açısından dağılım

Fare teması	Hasta	Kontrol	Toplam	P
Var	16 (%71,2)	8 (%39,5)	24 (%42,9)	1,000
Yok	22 (%28,8)	10 (%60,5)	32 (%57,1)	
Toplam	38 (%100)	18 (%100)	56 (%100)	

Çalışmaya alınan 400 hastadan fare temas bilgisi kayıtlı 356 hasta sonuç - fare temas öyküsü bakımından değerlendirildiğinde ise, 69 (%19,4) hastanın hikayesinde fare temas öyküsü saptanırken, 287 (%80,6) hastanın hikayesinde bilinen fare temas öyküsü saptanmadı. Fare teması olan 69 hastadan 24'ünde (34,8), fare teması olmayanlardan 32'sinde (%11,1) Hantavirus IgG pozitifliği saptandı. Hantavirus IgG pozitifliği fare teması olanlarda daha yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 20).

Tablo 20. Sonuç - fare teması dağılımı

Fare teması	Negatif	Pozitif	Toplam	P
Var	45 (%65,2)	24 (%34,8)	69 (%100)	1,000
Yok	255 (%88,9)	32 (%11,1)	287 (%100)	

Hasta grubunda fare temas bilgisi kayıtlı 177 hastadan Hantavirus IgG pozitif saptanan 38 hastanın ise 22'sinde (%57,9) fare temas öyküsü yokken, 16 (%42,1) hastada ise fare temas öyküsü saptandı. Hasta grubunda Hantavirus IgG negatif saptanan 139 hastadan ise 21 (%15,1) hastada fare temas öyküsü varken, 118 (%84,9) hastada fare temas öyküsü saptanmadı. Hasta grubunda Hantavirus IgG pozitif ve negatif gelen hastalar fare temas öyküsü bakımından karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlıydı (%42,1'e karşı %15,1, $p=0,001$). Hantavirus IgG pozitif hastalarda fare teması daha yüksek olarak bulundu(Tablo 21).

Tablo 21. Hasta grubunda sonuç – fare temas öyküsü bakımından dağılım

Fare temas öyküsü	Sonuç		Toplam	P
	Pozitif	Negatif		
Var	16 (%42,1)	21 (%15,1)	37 (%20,9)	0,001
Yok	22 (%57,9)	118 (%84,9)	140 (%79,1)	
Toplam	38 (%100)	139 (%100)	177 (%100)	

Kontrol grubunda fare temas bilgisi kayıtlı 179 hastadan Hantavirus IgG'si pozitif saptanan 18 hastanın 8'sinde (%44,4) fare temas öyküsü varken, 10'unda (%55,6) fare temas öyküsü yoktu. Kontrol grubunda Hantavirus IgG negatif saptanan 161 hastanın 24'ünde (%14,9) fare temas öyküsü varken, 137 (%85,1) hastada fare

temas öyküsü saptanmadı. Kontrol grubunda Hantavirus IgG pozitif ve negatif gelen hastalar fare temas öyküsü bakımından karşılaştırıldığında Hantavirus IgG pozitif hastalarda, Hantavirus IgG negatif olgulara oranla fare teması daha yüksek olarak bulundu (%44,4'e karşı %14,9, p= 0,005) (tablo 22).

Tablo 22. Kontrol grubunda sonuç – fare temas öyküsü bakımından dağılım

Fare temas öyküsü	Sonuç		Toplam	P
	Pozitif	Negatif		
Var	8 (%44,4)	24 (%14,9)	32 (%17,9)	0,005
Yok	10 (%55,6)	137 (%85,1)	147 (%82,1)	
Toplam	18 (%100)	161 (%100)	179 (%100)	

Çalışmaya alınan, yerleşim yeri ve fare teması bilgilerine ulaşılan 356 hasta, yerleşim yeri ve fare teması öyküsü bakımından değerlendirildiğinde, hasta grubunda, kentsel bölgede yaşayan 114 hastanın 107'sinin (%93,9) öyküsünde fare teması yokken, sadece 7 (%6,1) hastada fare temas öyküsünün olduğu görüldü. Yine hasta grubunda (n: 177) kırsalda yaşayan 63 hastanın 33'ünde (%52,4) fare temas öyküsü saptanamazken, 30 (%47,6) hastada saptandı (Tablo 23). Hasta grubunda fare temas öyküsü bakımından kentsel bölgede yaşayanlar ve kırsal bölgede yaşayanlar karşılaştırıldığında hasta grubunda kırsal bölgede yaşayanlarda fare teması oranı daha yüksekti (p<0,001).

Tablo 23. Hasta grubu yerleşim yeri – fare temas öyküsü dağılımı

Fare teması	Yok	Var	Toplam	P
Kentsel	107 (%93,9)	7 (%6,1)	114 (%100)	<0,001
Kırsal	33 (%52,4)	30 (%47,6)	63 (%100)	

Kontrol grubunda (n: 179) ise kentsel bölgede yaşayan 131 hastanın 115'inin (%87,8) öyküsünde fare teması yokken, 16 (%12,2) hastada fare temas öyküsü saptandı. Kontrol grubunda kırsalda yaşayan 48 hastanın ise 32'sinde (%66,7) fare temas öyküsü saptanamazken, 16 (%33,3) hastada fare teması vardı (Tablo 24).

Kontrol grubunda fare temas öyküsü bakımından kentsel bölgede yaşayanlar ve kırsal bölgede yaşayanlar karşılaştırıldığında kırsal bölgede yaşayanlarda fare teması oranı daha yüksek olarak saptandı (%33,3'e karşı %12,2, p= 0,002).

Tablo 24. Kontrol grubu yerleşim yeri – fare temas öyküsü dağılımı

Fare teması	Yok	Var	Toplam	P
Kentsel	115 (%87,8)	16 (%12,2)	131 (%100)	0,002
Kırsal	32 (%66,7)	16 (%33,3)	48 (%100)	

Hantavirus IgG pozitif gelen toplam 56 hasta meslek grupları ve fare teması açısından değerlendirildiğinde, fare teması olan 24 hastadan 10'unun (%41,7) emekli+işçi, 14'ünün (%58,3) evhanımı olduğu saptandı, fare teması olmayan hastalardan 10'u (%31,3) emekli+işçi, 17'si (%53,1) evhanımı, 1'i (%3,1) öğrenci, 4'ü (%12,5) serbest meslek olarak bulundu. Hantavirus IgG pozitif saptanan 56 hastada, meslek grupları arasında fare teması açısından fark saptanmadı (p= 0.108) (Tablo 25)

Tablo 25. Meslek grubu – fare temas öyküsü dağılımı

Meslek	Var	Yok	Toplam	P
Emekli+işçi	10 (%41,7)	10 (%22,2)	20 (%35,7)	0,108
Ev hanımı	14 (%58,3)	17 (%72,2)	31 (%55,4)	
Öğrenci	0 (%0)	1 (%5,6)	1 (%1,8)	
Serbest meslek	0 (%0)	4 (%0)	4 (%7,1)	
Toplam	24 (%100)	32 (%100)	56 (%100)	

Çalışmaya alınan hastalar RSKA benzeri hastalık tablosu geçirme öyküsü açısından sorgulandığında hiçbirinin öyküsünde RSKA benzeri hastalık geçirme öyküsü saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Hantavirüsler Bunyavirus ailesinden, spesifik rodent türleri ile bulaşan zarflı RNA virüsleridir (115). İnsanlara bulaş genellikle kronik olarak enfekte olan rodentlerin tükürük, idrar ve gaita gibi vücut çıkartılarının inhalasyonu veya nadiren rodent ısırıklarıyla olmaktadır (114). İlk kez 1972’de Kore’de izole edilmiş olup İlk olgunun 1979’da Finlandiya’dan bildirilmesinden sonra Avrupa’da da olgu sayısı giderek artmış, aralıklı salgınlarla karşılaşılmaya başlanmıştır (114). Tanısal testlerin 20. yüzyılın sonunda kullanıma girmesinden dolayı bundan önce de hastalık mevcut olmasına rağmen muhtemelen tanı koyulamadığı düşünülmektedir (11).

Hantavirüsler insanlarda HKPS ve RSKA olarak iki farklı formda hastalığa neden olurlar. İnsanlarda hantavirus enfeksiyonu Türkiye’nin bazı komşularını da içeren dünya üzerindeki geniş bir coğrafik alanda bildirilmektedir. PUUV, DOBV, HTNV ve SAAV RSKA’ya neden olmakta ve bunlardan HTNV Avrupa’da bulunmamaktadır . Kuzey ve Orta Avrupa’da sıklıkla daha hafif seyirli epidemik nefropati tablosuna neden olan PUUV (114), Doğu Avrupa’da ise daha çok DOBV ve SAAV görülmektedir (10).

Türkiye’de de daha önce yapılan az sayıdaki seroprevalans çalışmalarında hantaviruslara karşı IgG tipi antikorların varlığı belirlenmiştir (haznedaroğlu ve kavukçu). Bölgemizde Zonguldak ve Bartın illeri çevresinde hantavirüse bağlı RSKA olguları bildirilmiş, bu olguların çoğunda etken PUUV olarak saptanmıştır (35,36).

Hantavirüslerin akut fulminan renal hastalığa neden olabildiği iyi bilinmekle birlikte hantaviral enfeksiyonun kronik böbrek yetmezliği ile birlikteliği hakkındaki bilgiler sınırlıdır.

Bizim yapmış olduğumuz bu çalışmada bölgemizdeki aralarında hemodiyaliz hastalarında bulunduğu kronik böbrek yetmezlikli hastalarda hantavirüslerle karşı spesifik antikorların varlığının araştırılması amaçlandı. Çalışmaya dahil edilen, kronik böbrek yetmezliği olan 200 hasta ve kontrol grubundaki herhangi bir böbrek hastalığı bulunmayan 200 olgu Hantavirüs IgG sonuçları bakımından karşılaştırıldığında hasta grubundaki seropozitiflik oranının anlamlı olarak daha

yüksek olduğu saptandı (%19'a karşı %9, $p= 0,004$). Hasta ve kontrol grupları arasında benzer yaş grupları karşılaştırıldığında seropozitiflik açısından fark olmamakla birlikte çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarındaki toplam 400 hasta birlikte değerlendirildiğinde altmışbeş yaş ve üzeri hastalarda seropozitiflik oranının (%23,5) diğer gruplara göre daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.006$). Seropozitivite açısından kadın, erkek cinsiyet arasında fark yoktu.

Literatürde yapılan değişik çalışmalarda nedeni açıklanamayan böbrek yetmezliği olgularında ve hemodiyaliz hastalarında hantavirüslerle karşı seropozitiflik bildirilmiş ve bu çalışmalarda hanta virus enfeksiyonlarının kronik böbrek yetmezliği etyolojisinde rol oynayabileceği belirtilmiştir (115). Elisaf ve arkadaşları RSKA sonrasında sağ kalan hastalarda kalıcı böbrek hasarı meydana gelebileceğini bildirmişler, kronik renal fonksiyon bozukluğu gelişiminin akut dönemdeki hastalığın şiddetinden bağımsız olduğu üzerinde durmuşlardır. Grcevska ve arkadaşları ise takip ettikleri RSKA'lı iki olgudan birinde sonrasında poliüri ile giden kronik böbrek yetmezliği geliştiğini bildirmişlerdir (116). Shutov ve arkadaşları da kronik böbrek yetmezlikli bazı hastaların ananmezlerinde hantavirüslerle bağlı RSKA öyküsünün bulunduğunu bildirmişler ve endemik bölgelerde hantaviral RSKA'nın kronik böbrek yetmezliği gelişiminde rolü olduğu sonucuna varmışlardır (117). Bizim çalışmamızla benzer şekilde Tsianos ve arkadaşlarının Yunanistan'dan bildirdikleri çalışmalarında yaşları 14-73 arasında değişen kronik hemodiyaliz hastalarında hantavirüsler için seropozitiflik oranı %13,2 olarak bulunmuştur ve araştırmacılar nedeni bilinmeyen böbrek yetmezlikli hemodiyaliz hastalarında etyolojinin aydınlatılması açısından hantavirus antikor varlığının taranmasını önermişlerdir (115). Dargevicius ve arkadaşları'nın Litvanya'dan bildirdikleri çalışmalarında da, böbrek yetmezliği olan ve hemodiyaliz uygulanan 218 hastanın 16 (%7.4)'sında Dobrova/Hantaan ve Puumala hantavirüslerine karşı IgG pozitifliği saptanmış ve bizimle benzer şekilde seropozitiflik oranının yaşlı hastalarda daha sık olduğu belirlenmiştir (118). George ve arkadaşları'nın İsrail'de 81 hemodiyaliz hastası, 55 hafif ya da orta derecede renal yetmezlik hastası ve 50 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunda yaptığı çalışmada hemodiyaliz hastalarının %12.3'ünde, hafif ya da orta derecede böbrek yetmezliği olanların %9'unda, kontrol grubundakilerin ise %2'sinde Puumala virusuna karşı yüksek IgG antikor titreleri

bildirilmiştir. Hantaanvirus IgG antikorları hemodiyaliz hastalarının %3.7'sinde, hafif ya da orta kronik böbrek yetmezliği olanların %5.5'inde saptanırken, kontrol grubunda saptanmamıştır (119).

Hantaviral enfeksiyonun kronik böbrek yetmezliği gelişiminde rolü olabileceğini düşündüren bizim çalışmamız ve burada bahsedilen diğer çalışmaların yanı sıra Belçika ve Mısır gibi ülkelerden bildirilmiş hantavirus enfeksiyonu ile kronik böbrek yetmezliği gelişimi arasında her hangi bir bağlantının saptanmadığı çalışma sonuçları da bulunmaktadır (120). Türkiye'de yapılan üç çalışmada da kronik böbrek yetmezlikli hastalar ve risk gruplarında hantavirus seroprevalansı araştırılmıştır. Kavukçu ve arkadaşlarının çalışmasında Ege Bölgesi'nde 231 olgudan çeşitli nedenlerle elde edilen serum örneklerinden 82 nefropatili olgunun 6'sının serum örneğinde (%7.3) seropozitivite saptanırken, nefropatisi ve herhangi bir enfeksiyöz hastalığı olmayan 149 olgunun 4'ü (%2.6) sero-pozitif bulunmuştur. Diyaliz tedavisi altındaki nefropatik hastalar arasında seropozitivite oranı ise % 11.7 olarak bildirilmiş, ancak kontrol ve nefropatik olgular arasında seropozitivite sıklığı açısından fark saptanmamıştır ($p>0.2$). Akut ve kronik nefropatili olgular arasında da seropozitivite açısından fark saptanmamıştır ($p>0.3$). Bununla beraber, bizim çalışmamızla benzer şekilde seropozitif olguların hiçbirinde öyküde hemorajik ateş ve renal sendrom ile uyumlu klinik tablo ve/veya benzer seropozitiviteye yol açabilecek herhangi bir enfeksiyöz hastalık öyküsü saptanmamış, pozitif seroloji saptanan nefropatik hastaların klinik ve histopatolojik tanıları da hemorajik ateş ve renal sendrom ile ilişkili olarak bulunmamıştır ve sonuç olarak, Hantavirus Ege Denizi'nin doğu kıyısında yer alan Batı Anadolu'da da bulunan ve abortif enfeksiyonlara neden olabildiği sonucuna varılmıştır (29). Bir başka çalışmada ise Ege Bölgesi'nde akut ve kronik böbrek yetmezlikli 200 hastanın serumunda Dobrova ve Puumala hantaviruslarına karşı IgG tipi antikor araştırılmış; toplam 24 (%12) hastada hantavirus pozitifliği saptanırken, 7'si Western blot testiyle doğrulanmıştır (30). Ankara ve Kırıkkale illerinde yaşayan son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalarda yapılan bir çalışmada da ELISA yöntemiyle hantavirus antikor sıklığı araştırılmış, kronik böbrek yetmezliği olan toplam 125 hasta ile 47 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunda seropozitiflik saptanmamıştır. Seronegatifliğin en olası nedenleri olarak hastaların

anamnezinde kemiriciyle temas, endemik bölgelere seyahat öyküsünün olmaması ve çalışmanın hantavirus enfeksiyonunun görülmediği Ankara ve Kırıkkale illerinde yapılmış olması gösterilmiştir (121).

Bizim çalışmamız ve tüm bu çalışmaların sonuçları topluca değerlendirildiğinde hantavirus enfeksiyonunun kronik böbrek hasarı gelişimindeki rolünün göz ardı edilemeyeceği ve özellikle endemik bölgelerde kronik böbrek yetmezliği gelişiminde rol oynayabileceği sonucuna varılmıştır. Ancak bu konuda daha kesin bir kanıya varabilmesi için kronik böbrek yetmezlikli hastalar üzerinde daha fazla sayıda hasta sayısına sahip, daha geniş çaplı ve daha ayrıntılı çalışmalara gereksinim vardır. Ayrıca karşılaştırma ve yorum yapılabilmesi için ülke genelinde bölgelere göre normal popülasyondaki seropozitivite oranlarının bilinmesi de önem taşımaktadır. Ülkemizde hantavirus enfeksiyonları son yıllarda Zonguldak ve Bartın illerindeki salgınlardan sonra gündeme gelmiş olup normal popülasyondaki seropozitivite oranıyla ilgili veriler de oldukça sınırlı olup bu konuda da geniş çaplı araştırma sonuçlarına gereksinim vardır.

Çalışmamıza alınan yerleşim yeri bilgileri kayıtlı olan hasta (n=177) ve kontrol (n=179) gruplarındaki toplam 356 hasta birlikte değerlendirildiğinde kırsalda yaşayanlardaki seropozitiflik oranının, kentserde yaşayanlardakinden daha yüksek olduğu (%25,2'ye karşı %11,4, $p= 0,002$), hasta grubundaki 177 hasta değerlendirildiğinde, seropozitif olgularda kırsal yerleşim oranının, seronegatif olgulara göre daha yüksek olduğu (%60,5'e karşı %39,5, $p= 0,002$) gözlemlendi. Çalışmaya alınan olgular kemirgen teması açısından sorgulandığında, hem hasta hem de kontrol grubunda seropozitif olgularda, negatif olgulara göre fare teması anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Bu sonuçlar hantavirüs enfeksiyonlarının epidemiyolojisi ve bulaş yolları ile ilgili klasik bilgilerimizle uyumluydu, kırsalda yaşayanların kemirgenlerle temas olasılığının daha yüksek olduğu düşünüldü.

Seropozitif hastaların meslek dağılımlarına bakıldığında ise çoğunluğu işçi (%35,7) ve ev hanımından (%55,4) oluşmaktaydı. Bu durum, maden işçilerinin infekte kemiricilerin idrar, dışkı ve tükürükleri ile temas etme ve/veya canlı ya da ölü taşıyıcı kemiricilerle karşılaşma olasılıklarının daha yüksek olmasıyla, ev hanımlarının da kemiricilerin idrar, dışkı ve tükürükleri ile kontamine bodrum, kiler,

tavan arası ve bahçe gibi yerlerin temizliğini yaparken temas riskinin daha yüksek olmasına bağlandı.

Sonuç olarak, Hantavirus enfeksiyonları ülkemiz için bir gerçektir. Çalışmamıza dahil edilen hasta ve kontrol gruplarındaki toplam 400 olgu genelinde %14, kronik böbrek yetmezlikli hasta grubunda %19, kontrol grubunda ise %9 oranında seropozitivitenin bulunması bölgemizde ve ülkemiz açısından hantavirüs enfeksiyonlarının önemini ortaya koymaktadır. Hasta grubundaki seropozitivitenin kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptanması kronik böbrek hasarı gelişiminde bu enfeksiyonların rol oynayabileceğini düşündürmekle birlikte bu konuda daha geniş çaplı ve daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ülkemizde normal populasyondaki seropozitivite oranlarını ve insanlardaki hastalığın epidemiyolojik karakterini gösterecek geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır. Hantavirus enfeksiyonları ülkemizde özellikle endemik yörelerde kanamalı ateş ile giden renal sendromlu olgularda ve nedeni bilinmeyen böbrek yetmezliği ile gelen olgularda etyolojide akla gelmelidir. Hastalığın bulaş yolları dikkate alındığında enfekte kemiriciler ve çıkartılarıyla temas riski taşıyan işlemler sırasında gerekli koruyucu önlemler alınmalıdır.

6. KAYNAKLAR

- 1- Çelebi G, Sözen M. Hantavirus infections in Turkey. *Flora*, 2009; 14(4): 145-52.
- 2- Jonsson, C., B., Figueiredo, L., T., M., Vapalahti, O. A global perspective on hantavirus ecology, epidemiology and disease. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2010; 23(2):412-441.
- 3- Smadel JE. Epidemic hemorrhagic fever. *Am J Public Health Nations Health*. [Internet]. 1953 Oct [cited 2013 Oct 13];43(10):1327–30.
- 4- Schmaljohn C, Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem. *Emerg Infect Dis*. [Internet]. 1997;3:95–104.
- 5- Nichol ST, Spiropoulou CF, Morzunov S, Rollin PE, Ksiazek TG, Feldmann H, et al. Genetic identification of a hantavirus associated with an outbreak of acute respiratory illness. *Science*. 1993;262:914–7.
- 6- Ksiazek TG, Peters CJ, Rollin PE, Zaki S, Nichol S, Spiropoulou C, et al. Identification of a new North American hantavirus that causes acute pulmonary insufficiency. *Am J Trop Med Hyg*. [Internet]. 1995;52:117–23.
- 7- López N, Padula P, Rossi C, Lázaro ME, Franze-Fernández MT. New hantaviruses causing hantavirus pulmonary syndrome in central Argentina. [Internet]. *Virology*. 1997;349:998–9.
- 8- Padula PJ, Colavecchia SB, Martínez VP, Gonzalez Della Valle MO, Edelstein A, Miguel SDL, et al. Genetic Diversity, Distribution, and Serological Features of Hantavirus Infection in Five Countries in South America. *J Clin Microbiol*. [Internet]. 2000;38:3029–35.
- 9- Vincent MJ, Quiroz E, Gracia F, Sanchez AJ, Ksiazek TG, Kitsutani PT, et al. Hantavirus pulmonary syndrome in Panama: identification of novel hantaviruses and their likely reservoirs. *Virology*. [Internet]. 2000;277:14–9.

- 10- Vapalahti O, Mustonen J, Lundqvist Å, Henttonen H, Plyusnin A, Vaheri A. Hantavirus infections in Europe. *The Lancet Infectious Diseases* 2003; 3: 653–661.
- 11- Heyman P, Vaheri A, Lundqvist Å, Avsic-Zupanc T. Hantavirus infections in Europe: from virus carriers to a major public-health problem. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* 2009; 7: 205–217
- 12- Klempa B, Meisel H, R  th S, Bartel J, Ulrich R, Kr  ger D. Occurrence of renal and pulmonary syndrome in a region of northeast Germany where Tula hantavirus circulates. *Journal of Clinical Microbiology* 2003; 41: 4894–4897.
- 13- Plyusnin, A., Vapalahti, O., Vaheri, A. Hantaviruses: genome structure, expression and evolution. *Journal of General Virology*, 1996; 77: 2677-2687.
- 14- Araujo, J., Pereira, A., Nardi, M., S., Henriques, D., A., ve ark. Detection of hantaviruses in Brazilian rodents by SYBR-green based real time RT-PCR. *Arch. Virol.*, 2011; 156: 1269-1274.
- 15- Vapalahti O, Kallio-Kokko H, N  rv  nen A, Julkunen I ve ark. Human B-cell epitopes of Puumala virus nucleocapsid protein, the major antigen in early serological response. *J Med Virol* 1995; 46(4): 293-303.
- 16- G  tt P, Z  ller L, Darai G, Bautz E. A major antigenic domain of hantaviruses is located on the aminoproximal site of the viral nucleocapsid protein. *Virus Genes* 1997; 14(1): 31-40.
- 17- Mir, M., A. Hantaviruses. *Clin. Lab. Med.*, 2010; 30: 67-91.
- 18- Bi Z, Formenty PB, Roth CE. Hantavirus infection: a review and global update. *J Infect Dev Ctries* 2008; 2(1): 3-23.
- 19- Chandy S, Abraham P and Sridharan. Hantaviruses: An emerging public health threat india? A review. *J Biosci*, 2008; 33(4): 495-504.
- 20- Brummer-Korvenkontio M, Vapalahti O, Henttonen H, Koskela P, Kuusisto P, Vaheri

- A. Epidemiological study of nephropathia epidemica in Finland 1989–1996. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1999; 31: 427–435
- 21- Vapalahti K, Paunio M, BrummerKorvenkontio M, Vaheri A, Vapalahti O. Puumala virus infections in Finland: increased occupational risk for farmers. *American Journal of Epidemiology* 1999; 149: 1142–1151.
- 22- Olsson G, Leirs H, Henttonen H. Hantaviruses and their hosts in Europe: reservoirs here and there, but not everywhere? *Vector Borne and Zoonotic Diseases* 2010; 10: 549–561
- 23- Makary P, Kanerva M, Ollgren J, Virtanen MJ, Vapalahti O, Lyytikäinen O. Disease burden of Puumala virus infections, 1995–2008. *Epidemiology and Infection* 2010; 138: 1484–1492.
- 24- Linard C, Lamarque P, Heyman P, et al. Determinants of the geographic distribution of Puumala virus and Lyme borreliosis infections in Belgium. *International Journal of Health Geographics* 2007; 6: 15. DOI: 10.1186/1476-072X-6-15
- 25- Linard C, Tersago K, Leirs H, Lambin EF. Environmental conditions and Puumala virus transmission in Belgium. *International Journal of Health Geographics* 2007; 6:55. DOI: 10.1186/1476-072X-6-55
- 26- Abu Sin M, Stark K, van Treeck U, et al. Risk factors for hantavirus infection in Germany, 2005. *Emerging Infectious Diseases* 2007; 13: 1364–1366.
- 27- Viel JF, Lefebvre A, Marianneau P, et al. Environmental risk factors for haemorrhagic fever with renal syndrome in a French new epidemic area. *Epidemiology and Infection* 2011; 139: 867–874.
- 28- Haznedaroğlu T, Doğancı L, Gün H, Lee HW. Investigation of Hantavirus seroprevalance in Turkish soldiers by high density particle agglutination method. 26th Congress of Turkish Microbiology Society Abstract Book: p21, 1994, Antalya, Turkey.

- 29- Kavukçu S, Türkmen M, Salman ğ, Soylu A, Çamsan T. Ege Bölgesinde Hantavirüs Ėle ĖliĖkili Nefropati Riski Nedir? Türk Nefroloji, Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi 1997; 3-4: 131-5.
- 30- Öktem MA. Hantavirüs ve kene ile bulaşan ensefalitvirüsü infeksiyonları. Ankem Derg, 2009; 23:245-8.
- 31- Laakkonen J, Kallio-Kokko H, Oktem MA, BlasdelK, Plyusnina A, Niemimaa J, et al. Serological survey for viral pathogens in Turkish rodents. J Wildl Dis, 2006; 42 (3):672-6.
- 32- Oncul O, Atalay Y, Onem Y, Turhan V, Acar A, UyarY, et al. Hantavirus infection in Istanbul, Turkey, Emerg Infect Dis, 2011; 17(2): 303-4.
- 33- Kaya S, Yılmaz G, Erensoy S, Yağçı-Çağlayık D, Uyar Y, Köksal I. Hantavirus infection: Two case reports from a province in the Eastern Blacksea Region, Turkey. Mikrobiyol Bul, 2010; 44(3): 479-87.
- 34- Öngörü P, Yılmaz S, Akıncı E, Özdemir B, But A, Yetkin A, et al. Renal Sendrom ile seyreden iki kanamalı ateş: İki olgu sunumu. Turk Hij Den Biyol Derg, 2011; 68(1): 35-9.
- 35- Celebi G. Hantavirus enfeksiyonları. *Klinik Gelişim Derg.* 2010;23(3): 40-4.
- 36- Oktem MA, Ozkul A, Uyar Y. Seroprevalence of hantavirus infections among the rodent populations in Bartın, Turkey [Abstract]. In: *Abstracts of 12th Rodens et Spatium. The International Conference on Rodent Biology* (19-23 July 2010, Zonguldak, Turkey). Zonguldak: Zonguldak Karaelmas University, 2010: 128.
- 37- Gözalan A, Kalaycioğlu H, Uyar Y, Sevindi DF ve ark. Human Puumala and Dobrava Hantavirus infections in the Black Sea Region of Turkey: a cross-sectional study. Vector Borne Zoonotic Dis 2013; 13(2): 111-8.
- 38- Oktem MA, Ozkul A, Uyar Y. Seroprevalence of hantavirus infections among the rodent populations in Bartın, Turkey [Abstract]. In: *Abstracts of 12th Rodens et*

Spatium. The International Conference on Rodent Biology (19-23 July 2010, Zonguldak, Turkey). Zonguldak: Zonguldak Karaelmas University, 2010: 128.

39- Uyar Y. Hantavirus enfeksiyonu laboratuvar tanısında Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı deneyimleri. *Türk Hij Den Biyol Derg.* 2011; 68(Suppl. 1): 51-6.

40- Demirsoy A, ed. *Rodents of Türkiye: Türkiye Kemiricileri.* Ankara: Meteksan, 2006: 1-111

41- Mori M, Rothman AL, Kurane I, Montoya JM, Nolte KB, Norman JE, et al. High levels of cytokine-producing cells in the lung tissues of patients with fatal hantavirus pulmonary syndrome. *J Infect Dis* [Internet]. 1999 Feb [cited 2013 Oct 13];179(2):295–302.

42- Gupta S, Braun M, Tischler ND, Stoltz M, Sundström KB, Björkström NK, et al. Hantavirus-infection confers resistance to cytotoxic lymphocyte-mediated apoptosis. *PLoS Pathog* [Internet]. 2013 Mar [cited 2013 Oct 13];9(3):e1003272.

43- Koster F, Vigil J, Olson D, Terajima M, Ennis F, Al. E. *Am J Trop Med* 65: (Abstr.). Cl I, II III HLA alleles Assoc with Sev hantavirus Cardiopulm Syndr southwest US. 2001.

44- Manigold T, Martinez J, Lazcano X, Ye C, Schwartz S, Cuiza A, et al. Case report: T-cell responses during clearance of Andes virus from blood cells 2 months after severe hantavirus cardiopulmonary syndrome.[Internet]. *J. Med. Virol.* 2008. p. 1947–51.

45- Korva M, Saksida A, Kunilo S, Vidan Jeras B, Avsic-Zupanc T. HLA-associated hemorrhagic fever with renal syndrome disease progression in Slovenian patients. *Clinical and Vaccine Immunology* 2011; 18: 1435–1440.

46- Terajima M, Hayasaka D, Maeda K, Ennis FA. Immunopathogenesis of hantavirus pulmonary syndrome and hemorrhagic fever with renal syndrome: do CB8+ T cells trigger capillary leakage in viral hemorrhagic fevers? *Immunology Letters* 2007; 113: 117–120.

- 47- Ferrer C P, Vial C PA, Ferrés G M, Godoy M P, Culza V A, Marco C C, et al. Genetic susceptibility to Andes Hantavirus: Association between severity of disease and HLA alleles in Chilean patients. *Rev Chil Infectol organo Of la Soc Chil Infectol* [Internet]. 2007;24:351–9.
- 48- Manigold T, Mori A, Graumann R, Llop E, Simon V, Ferrés M, et al. Highly Differentiated, Resting Gn-Specific Memory CD8⁺ T Cells Persist Years after Infection by Andes Hantavirus. *PLoS Pathog* [Internet]. 2010;6:16.
- 49- Hammerbeck CD, Hooper JW. T cells are not required for pathogenesis in the Syrian hamster model of hantavirus pulmonary syndrome. *J Virol* [Internet]. 2011 Oct [cited 2013 Oct 13];85(19):9929–44.
- 50- Prescott J, Safronetz D, Haddock E, Robertson S, Scott D, Feldmann H. The adaptive immune response does not influence hantavirus disease or persistence in the Syrian hamster. *Immunology* [Internet]. 2013 Oct [cited 2013 Oct 13];140(2):168–78.
- 51- Kiss J, Yegutkin GG, Koskinen K, Savunen T, Jalkanen S, Salmi M. IFN-beta protects from vascular leakage via up-regulation of CD73. *Eur J Immunol* [Internet]. 2007 Dec [cited 2013 Oct 13];37(12):3334–8.
- 52- Mackow ER, Gavrilovskaya IN. Cellular receptors and hantavirus pathogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol* [Internet]. 2001 Jan [cited 2013 Oct 13];256:91–115.
- 53- Gavrilovskaya IN, Brown EJ, Ginsberg MH, Mackow ER. Cellular entry of hantaviruses which cause hemorrhagic fever with renal syndrome is mediated by beta3 integrins. *J Virol* [Internet]. 1999 May [cited 2013 Oct 13];73(5):3951–9.
- 54- Ma Y-Q, Qin J, Plow EF. Platelet integrin alpha(IIb)beta(3): activation mechanisms. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2007 Jul [cited 2013 Sep 22];5(7):1345–52
- 55- Paakkala A, Mustonen J, Viander M, Huhtala H, Pasternack A. Complement activation in nephropathia epidemica caused by Puumala hantavirus. *Clinical Nephrology* 2000; 53: 424–431

- 56- Sane J, Laine O, Mäkelä S, et al. Complement activation in Puumala hantavirus infection correlates with disease severity. *Annals of Medicine* 2011
- 57- Bharadwaj M, Nofchissey R, Goade D, Koster F, Hjelle B. Humoral immune responses in the hantavirus cardiopulmonary syndrome. *J Infect Dis* [Internet]. 2000 Jul [cited 2013 Oct 13];182(1):43–8.
- 58- Custer DM, Thompson E, Schmaljohn CS, Ksiazek TG, Hooper JW. Active and Passive Vaccination against Hantavirus Pulmonary Syndrome with Andes Virus M Genome Segment-Based DNA Vaccine Active and Passive Vaccination against Hantavirus Pulmonary Syndrome with Andes Virus M Genome Segment-Based DNA Vaccine. 2003;
- 59- Pinschewer DD, Perez M, Jeetendra E, Bächli T, Horvath E, Hengartner H, et al. Kinetics of protective antibodies are determined by the viral surface antigen. *J Clin Invest* [Internet]. 2004 Oct [cited 2013 Oct 13];114(7):988–93.
- 60- Ma Y, Wang J, Yuan B, Wang M, Zhang Y, Xu Z, et al. HLA-A2 and B35 restricted hantaan virus nucleoprotein CD8⁺ T-cell epitopespecific immune response correlates with milder disease in hemorrhagic fever with renal syndrome
- 61- Martinez VP, Padula PJ. Induction of Protective Immunity in a Syrian Hamster Model Against a Cytopathogenic Strain of Andes Virus. *Cell*. 2012;95:87–95
- 62- Karakaş A, Babayigit MA. Hantaviral Enfeksiyonlar: Türkiye gündemine yeni giren eski bir zoonoz. *TAF Prev Med Bull* 2011; 10(1): 77-86.
- 63- Lednicky JA. Hantaviruses. a short review. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2003 Jan [cited 2013 Oct 13];127(1):30–5
- 64- Talamonti L, Padula PJ, Canteli MS, Posner F, Marczeski FP, Weller C. Hantavirus pulmonary syndrome: encephalitis caused by virus Andes. *J Neurovirol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2013 Oct 13];17(2):189–92
- 65- Cerar D, Zupanc TA, Jereb M, Strle F. Case report: Severe neurological manifestation of dobrava hantavirus infection. *J Med Virol*, 2007; 79(12):1841-3.

- 66- Baek S, Shin D, Lee H, Lee S, Kim H, Shin K, et al. Reversible splenium lesion of the corpus callosum in hemorrhagic fever with renal failure syndrome. *J Korean Med Sci*, 2010; 25: 1244-6.
- 67- Hautala T, Sironen T, Vapalahti O, et al. Hypophyseal hemorrhage and panhypopituitarism during Puumala virus infection: magnetic resonance imaging and detection of viral antigen in the hypophysis. *Clinical Infectious Diseases* 2002; 35: 96–101
- 68- Mäkelä S, Jaatinen P, Miettinen M, et al. Hormonal deficiencies during and after Puumala hantavirus infection. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2010; 29: 705–713
- 69- Miettinen MH, Mäkelä SM, Ala-Houhala IO, et al. Ten-year prognosis of Puumala hantavirus-induced acute interstitial nephritis. *Kidney International* 2006; 69: 2043–2048.
- 70- Nichol ST. Bunyaviruses. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Field's Virol Vol 2*, 4th ed Philadelphia, Pa Lippincott Williams Wilkins. 2001. p. 1603–33.
- 71- Vaheri A, Strandin T, Hepojoki J, Sironen T, Henttonen H, Mäkelä S, et al. Uncovering the mysteries of hantavirus infections. *Nat Rev Microbiol* [Internet]. 2013 Aug [cited 2013 Oct 13];11(8):539–50.
- 72- Vial PA, Valdivieso F, Mertz G, Castillo C, Belmar E, Delgado I, et al. Incubation period of hantavirus cardiopulmonary syndrome. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2006 Aug [cited 2013 Oct 13];12(8):1271–3.
- 73- Riquelme R, Riquelme M, Torres A, Rioseco ML, Vergara JA, ScholzL, et al. Hantavirus pulmonary syndrome, southern Chile. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2003 Nov [cited 2013 Oct 13];9(11):1438–43
- 74- Castillo C, Naranjo J, Sepúlveda A, Ossa G, Levy H. Hantavirus pulmonary syndrome due to Andes virus in Temuco, Chile: clinical experience with 16 adults. *Chest* [Internet]. 2001 Aug [cited 2013 Oct 13];120(2):548–54.

- 75- Armien B, Pascale JM, Muñoz C, Mariñas J, Núñez H, Herrera M, et al. Hantavirus fever without pulmonary syndrome in Panama. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2013 Sep [cited 2014 Jan 1];89(3):489–94
- 76- Hjelle B. Epidemiology and diagnosis of hantavirus infections [Internet].
- 77- Simpson SQ, Spikes L, Patel S, Faruqi I. Hantavirus pulmonary syndrome. *Infect Dis Clin North Am*. 2010; 24(1): 159-73.
- 78- Gracia F, Armien B, Simpson SQ, Munoz C, Broce C, Pascale JM, et al. Convalescent pulmonary dysfunction following hantavirus pulmonary syndrome in Panama and the United States. *Lung* [Internet]. 2010 Oct [cited 2013 Oct 13];188(5):387–91.
- 79- Kaya S, Çağlayık DY, Uyar Y, et al. Can Hantavirus infections be predicted on admission to hospital? *J Med Virol* 2012; 84(11): 1790-6.
- 80- Kostakoglu U, Yılmaz G, Volkan S, Sökel SK, Kaya S, Köksal I. Evaluation of clinical and laboratory predictors of fatality in patients with Hantavirus infection. *J Microbiol Infect Dis* 2012; 2(4): 155-9.
- 81- Outinen TK, Mäkelä SM, Ala-Houhala IO, et al. The severity of Puumala hantavirus induced nephropathia epidemica can be better evaluated using plasma interleukin-6 than C-reactive protein determinations. *BMC Infectious Diseases* 2010;
- 82- Outinen T, Mäkelä S, Huhtala H, et al. High pentraxin-3 plasma levels associate with thrombocytopenia in acute Puumala hantavirus induced nephropathia epidemica. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2012; 31: 957–963.
- 83- Outinen TK, Mäkelä SM, Ala-Houhala IO, et al. High activity of indoleamine 2,3-dioxygenase is associated with renal insufficiency in Puumala hantavirus induced nephropathia epidemica. *Journal of Medical Virology* 2011; 83: 731–737.
- 84- Libraty DH, Mäkelä S, Vik J, et al. The degree of leukocytosis and urinary sediment Gata-3 mRNA levels are risk factors for severe acute kidney injury in

Puumala virus nephropathia epidemica. PLoS One 2012; 7(4): e35402. DOI: 10.1371/journal.pone.0035402

85- Lee, H., W., Lee, P., W., Johnson, K., M. Isolation of the etiologic agent of Korean hemorrhagic fever. J. Infect. Dis., 1978; 137: 298-308.

86- Mertens, M., Wölfel, R., Ulrich, K., Yoshimatsu, K., ve ark. Seroepidemiological study in a *puumala virus* outbreak area in South-East Germany. Med. Microbiol. Immunol., 2009; 198: 83-91.

87- Simmons, J., H., Riley, L., K. Hantaviruses: an overview. Comparative Medicine, 2002; 52(2): 97-110.

88- http://student.ccbcmd.edu/courses/bio141/labmanua/lab17/dfaby_flash.html (02.04.2013)

89- Ferrer, J., F., Jonsson, C., B., Esteban, E., Galligan, D., ve ark. High prevalence of hantavirus infection in Indian communities of the Paraguayan and Argentinean Gran Chaco. Am. J. Trop. Med. Hyg. , 1998; 59(3): 438-444.

90- Papa, A., Johnson, A., M., Stockton, P., C., Bowen, M., D., ve ark. Retrospective serological and genetic study of the distribution of hantaviruses in Greece. Journal of Medical Virology, 1998; 55: 321-327.

91- Sjölander, K., B., Lundkvist, A. Dobrava virus infection: serological diagnosis and cross-reactions to other hantaviruses. Journal of Virological Methods, 1999; 80: 137-143.

92- Bharadwaj, M., Nofchissey, R., Goade, D., Koster, F. ve ark. Humoral immune responses in the hantavirus cardiopulmonary syndrome. The Journal of Infectious Diseases, 2000; 182: 43-48.

93- Botten, J., Mirowsky, K., Kusewitt, D., Bharadwaj, M. Experimental infection model for Sin Nombre hantavirus in the deer Mouse (*Peromyscus maniculatus*). PNAS, 2000; 97(19): 10578-10583.

- 94- Hjelle, B., Jenison, S., Martinez, N., T., Herring, B., ve ark. Rapid and specific detection of sin nombre virus antibodies in patients with hantavirus pulmonary syndrome by a strip immunoblot assay suitable for field diagnosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 1997; 35(3): 600-608.
- 95- <http://web.inonu.edu.tr/iozerol/rdurmaz/UygMolMikr/123.pdf> (10.04.2013)
- 96- Okumura, M., Yoshimatsu, K., Kumperasart, S., Nakamura, I., ve ark. Development of serological assays for Thottapalayam virus, an insectivore-borne hantavirus. *Clinical and Vaccine Immunology*, 2007; 14(2): 173-181.
- 97- Heider, H., Ziaja, B., Priemer, C., Lundkvist, A., ve ark. A chemiluminescence detection method of hantaviral antigens in neutralisation assays and inhibitor studies. *Journal of Virological Methods*, 2001; 96: 17-23.
- 98- Aitichou, M., Saleh, S., S., McElroy, A., K., Schmaljohn, C., ve ark. Identification of dobrava, hantaan, seoul and puumala viruses by one step real time RT-PCR. *Journal of Virological Methods*, 2005; 124: 21-26.
- 99- Appel GB, Mustonen J. Renal involvement with hantavirus infection (hemorrhagic fever with renal syndrome).
- 100- Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, Guang MY, Smith JI, Wu ZO, et al. Prospective, double-blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* [Internet]. 1991 Dec [cited 2013 Oct13];164(6):1119-27.
- 101- Chapman LE, Ellis BA, Koster FT, Sotir M, Ksiazek TG, Mertz GJ, et al. Discriminators between hantavirus-infected and -uninfected persons enrolled in a trial of intravenous ribavirin for presumptive hantavirus pulmonary syndrome. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2002 Feb 1 [cited 2013 Oct 13];34(3):293-304.
- 102- Mertz GJ, Miedzinski L, Goade D, 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(9): 1307-13.

- 103- Huggins JW, Hsiang CM, Cosgriff TM, et al. Prospective, double blind, concurrent, placebo-controlled clinical trial of intravenous ribavirin therapy of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 1991; 164(6): 1119-27.
- 104- Rusnak JM, Byrne WR, Chung KN, et al. Experience with intravenous ribavirin in the treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome in Korea. *Antiviral Res* 2009; 81(1): 68-76.
- 105- Gorbunova EE, Gavrilovskaya IN, Pepini T, Mackow ER. VEGFR2 and Src kinase inhibitors suppress Andes virus-induced endothelial cell permeability. *J Virol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2013 Oct 13];85(5):2296–303.
- 106- Vial PA, Valdivieso F, Ferres M, Riquelme R, Rioseco ML, Calvo M, et al. High-dose intravenous methylprednisolone for hantavirus cardiopulmonary syndrome in Chile: a double-blind, randomized controlled clinical trial. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013 Oct [cited 2013 Oct 13];57(7):943–51.
- 107- Vial P et al. Treatment of hantavirus cardiopulmonary syndrome with human immune plasma. Submiss Prep.
- 108- Mandell GI, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Sixth edition, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005.
- 109- Zhenqiang B, Formenty PBH, Roth CE. Hantavirus Infection: a review and global update
- 110- Pettersson L, Klingstrom J, Hardestam J, Lundkvist A, Ahlm C, Evander M. Hantavirus RNA in saliva from patients with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(3): 406-11.
- 111- Pettersson L, Boman J, Juto P, Evander M, Ahlm C. Outbreak of Puumala virus infection, Sweden. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14(5): 808-10.
- 112- Hjelle B. Vaccines against hantaviruses. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2002 Oct [cited 2013 Oct 13];1(3):373–84.

- 113- Schmaljohn C. Vaccines for hantaviruses. *Vaccine*. 2009; 27(Suppl. 4): D61-4.
- 114- Courouble P, Vanpee D, Delgrange E, Donckier J, Pochet JM, Gillet JB. Hantavirus infections: Clinical presentation in the emergency room. *Eur J Emerg Med*, 2001; 8(1):17-20.
- 115- Tsianos, E. V., Dalekos, G.N., Elisaf, M., Zervou, E. Et al. High frequency of antibodies to Hantaan virus and hepatitis C virus in chronic haemodialysis patients – coincidence or cross reaction. *J Intern Med*, 1993, 234, 607-610
- 116- Grcevska, L., Polenakovic, M., Oncevski, A., Zgrafski, O. et al. Different patohistological presentations of acute renal involvement in Hantaan virus infection: report of two cases. *Clin nephrol*, 1990, 34, 197-201
- 117- Shutov, A., Maximova, E., Potrashkova, K., Bruzgacheva, O. Haemorrhagic fever with renal syndrenal and chronic chronic renal failure. *Lancet*, 1996, 348, 1594-1595
- 118- 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.
- 119- George J, Patnaik M, Bakshi E, *et al*. Hantavirus seropositivity in Israeli patients with renal failure. *Viral Immunol*. 1998; 11(2): 103-8. **[CrossRef]**
- 120- 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.
- 121- Salih Cesur, Selman Ünverdi, Aydın Çiftçi, Hatice Akay, Coşkun Kaya, Hasan Irmak, Mustafa Altay, Murat Duranay Ankara ve Kırıkkale İllerindeki Kronik Böbrek Yetmezliği Hastalarında Hantavirus Seroprevalansının Araştırılması *Klinik Dergisi* 2012; 25(3):103-6

7. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı

Ek 2 : Onam Formu

Sayın.....

Sizi Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından yürütülen “ ***Kronik böbrek yetmezliği hastalarında Hantavirüs seroprevalansı*** ” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin ve nasıl yapılacağını, bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkında sahipsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Araştırma Sorumlusu

PROF.DR.Ş.DENİZ ATAKENT

İmza:

Katılma ve Çıkma:

Bu araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkına sahipsiniz. Ayrıca sorumlu araştırmacı gerek duyarsa sizi çalışma dışı bırakabilir. Çalışmaya katılmama, çalışmadan çıkma veya çıkarılma durumlarında bir ceza veya tedaviniz ve klinik izleminizde hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Gizlilik:

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Bakanlık ve diğer ilgili sağlık otoritelerinin tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişimleri bulunabilmektedir; ancak kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır ve bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

Herhangi bir zararlanma durumunda yükümlülük/sorumluluk:

Bu çalışma kronik böbrek yetmezliği hastalarında Hantavirüs enfeksiyonu yaygınlığı ve kronik böbrek yetmezliği etyolojisinde bu enfeksiyonun rolünün araştırılması ile ilgili olup, çalışma kapsamında kolunuzdan oturur pozisyonda, 5 cc venöz kan alınacaktır. Bu işlem esnasında beklenen herhangi bir maddi zarar yoktur.

Araştırmanın amacı:

Bölgemizdeki kronik böbrek yetmezliği hastalarında Hantavirüs enfeksiyonu yaygınlığının ve kronik böbrek yetmezliği etyolojisinde Hantavirüs enfeksiyonun rolünün saptanması amaçlanmaktadır.

İzlenecek Olan Yöntem ve Yapılacak İşlemler:

Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji ve erişkin nefroloji polikliniğine başvuran kronik böbrek yetmezliği olgularından 5cc venöz kan alınacak ve anket formu doldurulacaktır.

Araştırmanın Yapılacağı Yerler:

- 1- Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
- 2- Bülent Ecevit Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Anabilim Dalı
- 3- Bülent Ecevit Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı
- 4- Bülent Ecevit Üniversitesi Üniversitesi Tıp Fakültesi immünoloji Anabilim Dalı

Araştırmaya Katılan Araştırmacılar:

Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. Ş.Deniz ATAKENT

Yardımcı Araştırmacılar: Araş. Gör.Dr. Ragıp SARIİSMAİLOĞLU

Doç.Dr. İshak Özel TEKİN

Uzm.Dr. Ender HÜR

Öğretim Üyesi Fûrûzan KÖKTÜRK

Doç. Dr. Nihal PİŞKİN

Doç. Dr. Hande AYDEMİR

Prof. .Dr. Güven ÇELEBİ

Araştırmanın Süresi: 2 yıl (20 Ekim 2012 - 20 Ekim 2014 tarihleri arasında)

Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 400

Size Getirebileceği Olası Faydalar:

Size Getirebileceği Ek Risk ve Rahatsızlıklar:

Kan alınması güvenli bir işlemdir. Bazen işlem sırasında cilt altına kan kaçması sonucu, kan alma yerinde geçici bir morarma oluşabilir.

Masraflar:

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

İletişim Kurulacak Kişi:

Araştırma hakkında, kendi haklarınız hakkında veya araştırmayla ilgili daha fazla bilgi temin edebilmeniz veya meydana gelebilecek herhangi bir olumsuz durum için ***günün 24 saatinde 0 506 318 21 90 nolu telefondan Dr. Ragıp SARIİSMAİLOĞLU'na*** ulaşabilirsiniz.

Araştırma konusuyla ilgili ve araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya yasal temsilcisinin zamanında bilgilendirilebileceksiniz.

Ben,.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)]

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum.Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurumkuruluşların erişebilmesine,
- Çalışmada elde edilen bilgilerin (*kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile*) yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

“kronik böbrek yetmezliği hastalarında hanta virüs seroprevalansı” çalışması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan.); (Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)

- Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum
- İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../....

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı Soyadı:

İmzası:

Adresi:

Varsa Telefon No, Faks No:

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

Açıklamaları Yapan Kişinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):.../.../.....

NOT: Bu formun bir kopyası gönüllüde kalacak, diğer kopyası ise hasta dosyasına yerleştirilecektir. Hasta dosyası veya protokol numarası olmayan sağlıklı gönüllülerden alınacak onam formunun bir kopyası mutlaka sorumlu araştırmacı tarafından saklanacaktır.

Ek 3: Anket Formu

Form No:

BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ENFEKSİYON HASTALIKLARI
VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI TARAFINDAN ZONGULDAK
BÖLGESİNDE KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ HASTALARINDA HANTA VİRÜS
YAYGINLIĞININ ARAŞTIRILMASI AMACIYLA YAPILAN

ANKET FORMU

1. Adınız – Soyadınız :

2. Yaşınız :

3. Ev Adresiniz :

.....

.....

(1) Köy:

(2) İlçe :

(3) Merkez:

4. Telefon Numaralarınız : Ev:

Cep:

5. Mesleğiniz ?

6. Kaç yıldır kronik böbrek yetmezliği hastasıınız ? :

7. Haftada kaç sefer diyalize giriyorsunuz ? :

8. Kronik başka bir hastalığınız var mı ?

1 () Evet

2 () Hayır

9. Hangi kronik hastalığınız var ?:

1. () Hipertansiyon

2. () Diyabetes Mellitus (Şeker Hastalığı)

3. () Kronik Karaciğer Hastalığı

4. () Kronik Akciğer Hastalığı

5. () Diğer

10. Oturduğunuz hanenin yapısı ?

- 1. () Betonarme
- 2. () Kerpiç
- 3. () Ahşap
- 4. () Diğer (.....)

11. Hanede fare görüyor musunuz ? :

- 1 () Evet
- 2 () Hayır

12. Hanede fare görüyorsanız, hangi sıklıkla görüyorsunuz ? :

- 1 () Hergün
- 2 () Haftada bir
- 3 () Nadiren

13. Hanede fare pisliği görüyor musunuz ? :

- 1 () Evet
- 2 () Hayır

14. Hanede eşyalarda fare yeniği görüyor musunuz ? :

- 1 () Evet
- 2 () Hayır

15. Hanede kullanılan su kaynağı / kaynakları neler ?

- 1 () Ağız kapaklı kaplar içinde
- 2 () Poşet /kese kağıdı içinde
- 3 () Ambalajsız / korunmasız

16. Farenin yiyecekleriniz ve içecekleriniz ile teması oluyor mu ? :

(Doğrudan farenin temasının görülmesi, farenin pisliğinin görülmesi, fare yeniğinin görülmesi)

- 1 () Evet
- 2 () Hayır
- 3 () Bilmiyorum

17. Evinizin orman alanına uzaklığı ne kadar ?

1 () Bitişik

2 () 0-100 metre

3 () 101-500 metre

4 () 500 metreden fazla

18. Evinizdeki tuvaletin türü ?

1 () Yok

2 () Kuru çukur

3 () Foseptik

4 () Kanalisasyon

19. Eve ait ek yapılardan hangisi mevcut ?

1 () Tavan arası

2 () Bodrum

3 () Depo

4 () Kalorifer dairesi

20.Evin içinde hayvan besliyormusunuz ?

1 () Evet

2 () Hayır

*Anketimize katıldığınız için teşekkür ederiz .