

# Hijyenik Koşulların Hemodiyaliz Hastalarında HEV Seroprevalansına Etkisi

İrfan ŞENCAN<sup>1</sup>, İdris ŞAHİN<sup>2</sup>, Şükrü ÖKSÜZ<sup>2</sup>, Mustafa YILDIRIM<sup>1</sup>,  
Oğuz KARABAY<sup>3</sup>, Davut ÖZDEMİR<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

<sup>2</sup> Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, DÜZCE

<sup>3</sup> Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, BOLU

## ÖZET

Hepatit E virüsü (HEV) enterik non-A, non-B hepatite neden olan bir ajandır. HEV geçişi fekal-oral yolla olur fakat kan yoluyla geçişi de mümkündür. Alt yapı ve hijyenik koşulların bozulmasına yol açan Düzce depremi sonrasında Düzce Tıp Fakültesi ve Düzce Devlet Hastanesi'nin hemodiyaliz ünitelerine bağlı 65 kronik hemodiyaliz hastasından ve 66 kişilik sağlıklı kontrol grubundan elde edilen serum örneklerinde anti-HEV IgG antikorları saptandı. Hemodiyaliz hastalarının 7 (%10.8)'sinin ve kontrol grubunun 6 (%9.1)'sinin serum örneklerinde HEV antikorları tekrarlanan testlerde pozitif bulundu ( $p= 0.97$ ). Hemodiyaliz hastalarında HBsAg ve anti-HCV antikorlarının sıklığı sırasıyla %4.6 ve %52.3 olarak bulundu. Anti-HEV antikorları pozitif olan hastalarda karaciğer hasarını gösteren yeni ya da geçmişe ait laboratuvar bulgusuna rastlanmadı. Anti-HEV antikorlarının pozitifliği ile yaş, cinsiyet, kan yoluyla bulaşan hepatit B ve hepatit C gibi hepatitler, transfüzyon sayısı ve hemodiyaliz sayısı arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Anti-HEV antikor pozitifliği yönünden hemodiyaliz hastaları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yoktu. Sonuçlarımız düşük hijyenik koşullarda HEV enfeksiyonu geçirmenin hemodiyaliz uygulaması ve diğer kanla bulaşan hepatit virüs enfeksiyonları için ek bir risk faktörü olmadığını göstermiştir. Hemodiyaliz hastaları ve sağlıklı bireylerde HEV seroprevalansının gelişmiş ülkelere göre daha yüksek olmasının her iki grup için yetersiz hijyenik koşullar ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit E virüsü, hemodiyaliz, HBV, HCV.

## SUMMARY

### Effects of Hygienic Conditions on HEV Seroprevalence in Hemodialysis Patients

Hepatitis E virus (HEV) is the causative agent for enteric non-A, non-B hepatitis. HEV transmission is via fecal-oral route but the possibility of transmission by blood has been raised. Anti-HEV IgG (micro EIA) antibodies were determined in serum samples obtained from 65 chronic hemodialysis patients attending to dialysis units of Düzce State Hospital and Düzce Medical School, and 66 statistically selected healthy control subjects. Serum samples of 7 (10.8%) hemodialysis patients and 6 (9.1%) control subjects were found repeatedly positive for HEV antibodies ( $p= 0.97$ ). The prevalence of HBsAg and anti-HCV antibodies were 4.6% and 52.3% respectively. No anti-HEV antibodies positive patient showed past or current biochemical signs of liver damage. There was no significant association between anti-HEV antibody reactivity and age, sexuality, blood-borne (HBV and HCV) infections, number of transfusion and time on hemodialysis. No significant differences were found between hemodialysis patients and



control group according to anti-HEV antibody reactivity. Our results suggested that it was thought that HEV infections was not associated with hemodialysis applications in bad hygienic conditions, and other blood-borne hepatitis virus seroprevalence. HEV seroprevalence in hemodialysis patients and healthy subjects were found high according to developed countries. These results may be related to insufficient sanitary conditions in the two groups.

**Key Words:** Hepatitis E virus, hemodialysis, HBV, HCV.

## GİRİŞ

Hepatit E virüsü (HEV) zarfsız, Calcivirus benzeri bir RNA virüsüdür ve enterik olarak geçen non-A, non-B hepatitinin başlıca etyolojik ajanı olduğu gösterilmiştir (1). HEV birçok ülkede meydana gelen sporadik hepatit E olgularından ve su kaynaklı salgınlardan büyük ölçüde sorumludur. Asya, Afrika ve Latin Amerika'da büyük çaplı epidemiler bildirilmiştir (2-4).

HEV genellikle akut, ikterik ve kronik sekellerin oluşmadığı kendi kendini sınırlayan bir hastalığa neden olur. E tipi hepatit genellikle genç erişkinlerde meydana gelir ve hamileliğin son üç ayında enfekte olan hamile kadınlarda yüksek bir mortalite hızına (%20) sahip olduğu gösterilmiştir. HEV bulaşı sıklıkla dışkı ile kontamine olan içme sularıyla veya yetersiz hijyen koşullarıyla ilişkilidir (5).

Hemodiyaliz hastaları özellikle kan transfüzyonu, tekrarlayan ekstrakorporeal hemosirkülasyon ve üremi ile ilişkili kısmi immün defekte bağlı olarak hepatit B ve hepatit C gibi parenteral viral hepatitler için yüksek risk altındadır.

HEV geçişi için başlıca fekal-oral yolun yanı sıra transplasental geçişi ve sık kan transfüzyonu olan hastalarda transfüzyonel bulaşında olduğu bildirilmiştir. Bunun aksine bazı araştırmacılar hemodiyaliz hastalarında anti-HEV antikorlarının daha düşük oranda pozitif olduğunu göstermiştir (6). Hemodiyaliz hastaları özellikle hepatit B, hepatit C ve diğer transfüzyona bağlı birçok bakteriyel ve viral infeksiyon için risk altındadır (7). Üremik hastaların infeksiyona duyarlılığı artmıştır, bu muhtemelen lökosit fonksiyonlarının bozukluğuna bağlıdır. Kronik böbrek yetmezlikli hastaların değişik derecelerde humoral yetmezliği vardır. Viral etkenlere karşı antikor yanıtı azalabilir. Dahası diyaliz hastalarında hem T-hücre bağımlı hem de T-hücre bağımsız B hücrelerin proliferasyonu azalmıştır (8,9). Deprem, 12 Kasım 1999 tarihinde Kaynaşlı ve Düzce'de 845 kişinin ölmesine, 4948 kişinin yaralanmasına, 40.000 evin çökmesine, bölgede alt yapı ve kanalizasyon sisteminin harap olmasına yol açmıştır (10).

Deprem sonrasında Düzce'de HEV seroprevalansı oranları sağlık koşulları yetersiz olan alanlarda yaşayan sağlıklı çocuklarda daha yüksek bulundu (%4.7'ye karşılık %17.2) (11). Bu çalışmanın amacı; kronik hemodiyalizin HEV geçişi için ek bir risk faktörü olup olmadığını değerlendirilmesi ve hemodiyaliz hastalarında HEV geçişi ile transfüzyon, hemodiyaliz sayısı, HBV ve HCV seropozitifliği ilişkisinin araştırılması idi.

## HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışmada, 1990-2001 yılları arasında iki hemodiyaliz ünitesine bağlı hastalarda anti-HEV antikorları belirlendi. Düzce Devlet Hastanesi ve Düzce Tıp Fakültesi Hastanesi diyaliz ünitelerinden toplam 65 hemodiyaliz hastasına ait kan örnekleri alındı. Hemodiyaliz hastalarından 41'i erkek, 24'ü kadındı ve ortalama yaş 50 (19-80) idi. Yaş, cinsiyet, toplam hemodiyaliz süresi, haftalık diyaliz sayısı, transfüzyon uygulaması hemodiyaliz ünitelerinin kayıtlarından elde edildi. Kontrol grubu 50 erkek, 16 sağlıklı kadından oluşturuldu. Kontrol grubunun yaş ortalaması 48 (20-66) idi. Hemodiyaliz hastalarının ve kontrol grubunun serum örnekleri spesifik anti-HEV antikorları (Giuliana Diagnostica S.r.l., Italy) yönünden mikro enzim immünassay (EIA) ile test edildi. Bu test sonucu "cut-off" değerinin iki katından büyük ya da eşit olduğunda pozitif, "cut-off" değerinin altında olduğunda negatif kabul edildi. "Cut-off" değeri ile "cut-off" değerinin iki katına kadar olan değerler şüpheli olarak kabul edilerek test tekrarlandı. Hemodiyaliz hastalarının serum örnekleri anti-HCV, HBsAg, anti-HBc IgG ve anti-HBs antikorları için EIA testi kullanıldı (AxSYM-Abbott). Hastaların serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri ölçüldü. ALT'nin üst limiti 40 U/L olarak kabul edildi.

## İstatistiksel Değerlendirme

Gruplar arası farklar ki-kare testi kullanılarak belirlendi ve  $p < 0.05$  anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Anti-HEV antikorları hemodiyaliz hastalarının 7 (%10.8)'sinde, kontrol grubunun 6 (%9.1)'sında



pozitif bulundu. Hemodiyaliz hastalarının serumlarında HBsAg ve anti-HBs antikorları sırasıyla %4.6 ve %63.1 olarak bulundu. Otuzyedisi (%56.9) hastaya rekombinant hepatit B aşısı uygulanmıştı. Anti-HCV antikorları 34 (%52.3) hastanın serumunda pozitif bulundu. Hemodiyaliz hastaları ve kontrol grubuna ait bazı parametreler Tablo 1'de gösterilmiştir.

HEV seropozitifliği ile yaş, cinsiyet, hemodiyaliz süresi, transfüzyon sayısı, kanla bulaşan hepatitler (HBV ve HCV) arasında ilişki bulunmadı. Anti-HEV pozitif ve negatif hastaların sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir.

### TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı; depremden etkilenmiş ve yetersiz hijyen koşullarında yaşayan hemodiyaliz hastalarında HEV seroprevalansını değerlendirmektir. Hemodiyaliz hastalarında HEV geçişi için immünyetmezliğin bir risk faktörü olup olmadığı bilinmemektedir. Bu çalışmada, hemodiyaliz hastalarının 7 (%10.8)'sinde, kontrol grubunun 6 (%9.1)'sinde HEV antikorları pozitif olarak bulundu. HBsAg ve anti-HCV antikorları sırasıyla %4.6 ve %52.3 olarak bulundu. Anti-HEV pozitif olanlarda geçmişte ya da halen karaciğer hasarına ait biyokimyasal bulgu saptanmadı. HEV seropozitifliği ile yaş, cinsiyet, hemodiyaliz süresi, transfüzyon

sayısı, kanla bulaşan hepatitler (HBV ve HCV) arasında ilişki bulunmadı. Hemodiyaliz hastaları ve kontrol grubunda anti-HEV pozitifliği bakımından anlamlı fark yoktu. HEV genellikle fekal-oral yolla geçer ve kronik taşıyıcılık durumu oluşturmadığından kan yolu HEV geçişi için önemli kabul edilmez. Fakat klinik semptomların başlangıcında geçici olarak vireminin olduğu dönemde deneysel olarak geçtiği gösterilmiş ve bazı hastalarda uzamış viremi bildirilmiştir (12-14). Bu yüzden teorik olarak endemik alanlarda parenteral yolla geçebileceği düşünülmektedir.

Ayoola ve arkadaşları, anti-HEV IgM pozitifliğini hemodiyaliz hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda sırasıyla %4.8 ve %0.3 olarak bulmuşlardır (15). Aynı grupta anti-HEV IgG pozitifliğini %7.2 ve %10.8 olarak bulmuşlar ve hemodiyaliz hastalarının endemik bölgelerde risk altında olduğunu ve koruyucu önlemlerin alınması gerektiğini bildirmişlerdir. Kanalizasyon örneklerinin laboratuvar incelemesinde, tespit edilebilir HEV içerdiği ve primatlarda infeksiyona yol açabileceği gösterilmiştir (16,17). HEV geçişi esas olarak fekal-oral yolla olsa da kan ile bulaşma olasılığı da vardır (6,7). Şencan ve arkadaşları, Düzce depremi sonrası yetersiz alt yapı koşulları oluşan bölgede çocuklarda HEV seroprevalansının (%17.2) diğer bölgelerde yaşayanlara göre (%4.7) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (11). Bu sonuçlar hijyeni yetersiz olan bölgede HEV dolaşımının arttığını düşündürmektedir. Bu çalışmada, deprem etkisiyle alt yapının tahrip olmasından kaynaklanan yetersiz sanitasyon koşullarının, hemodiyaliz hastalarında HEV seroprevalansına etkisini incelemek amaçlanmıştır. Anti-HEV IgG oranlarında hemodiyaliz hastaları (%10.8) ve sağlıklı kontrol grubu (%9.1) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p= 0.97). Hemodiyaliz hastalarında HEV geçişi

**Tablo 1.** Hemodiyaliz hastaları ve kontrol grubunun epidemiyolojik özellikleri.

Parametre	Hemodiyaliz hastaları	Kontrol grubu
Sayı	65	66
Yaş (ortanca)	50 (19-80)	48 (20-66)
Cinsiyet (K/E)	24/41	16/50
HEV (P/N)	7/58	6/60

K/E: Kadın/erkek, P/N: Pozitif/negatif.

**Tablo 2.** Anti-HEV pozitif ve anti-HEV negatif hemodiyaliz hastalarının özellikleri.

Parametre	Anti-HEV pozitif	Anti-HEV negatif	p
Hasta sayısı	7	58	
Cinsiyet (K/E)	2/5	22/36	0.48
Yaş (ortanca)	52 (19-76)	50 (21-80)	0.47
Hemodiyaliz süresi (ay) (ortalama ± SD)	48.3 ± 16.4	34.4 ± 3.9	0.28
Transfüzyon uygulaması (E/H)	4/3	46/12	0.19

K/E: Kadın/erkek, E/H: Evet/hayır.

için immünyetmezliğin bir risk faktörü olup olmadığı bilinmemektedir. Düzce'de yaşayanlarda HEV seroprevalansı deprem sonrası artmış olmasına rağmen hemodiyaliz hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre ayrıca bir artış bulunmadı. Bu durum hemodiyaliz hastalarında parsiyel immünyetmezliğin HEV geçişi için ek bir risk faktörü olmadığını düşündürmektedir. Mateos ve arkadaşları, anti-HEV antikoru pozitiflik oranını kan donörleri ve hemodiyaliz hastalarında %2.8 ve %6.3 olarak bulmuşlardır (16). Anti-HEV IgG pozitifliği ile transfüzyon sayısı, yaş ve hemodiyaliz süresi arasında ilişki belirlememişlerdir. Zaaier ve arkadaşları, HEV infeksiyonu seroprevalansını hemofili hastalarında düşük bulmuşlardır (18). Fabrizi ve arkadaşları, HEV infeksiyonu seroprevalansını hemodiyaliz hastalarında %3 olarak ve HEV infeksiyonu ve diğer kanla bulaşan infeksiyonlar arasında ilişki olmadığını bulmuşlardır (6). Sylvan ve arkadaşları, anti-HEV antikolarını hemodiyaliz hastaları ve kontrol grubunda sırasıyla %1.6 ve %5.2 olarak bulmuşlardır (19). Bu sonuçlara dayanarak kronik hemodiyaliz uygulamasının HEV infeksiyonu için bir risk faktörü olmadığını bildirmişlerdir. Knodler ve arkadaşları, kan donörleri ve hemodiyaliz hastalarında HEV seropozitifliğini sırasıyla %2 ve %3.3 olarak bulmuşlar ve hemodiyaliz HEV geçişi için risk faktörü olmadığını bildirmişlerdir (20). Bu çalışmada anti-HEV pozitifliği ile hemodiyaliz süresi ( $p=0.28$ ), kan transfüzyonu uygulaması ve transfüzyon sayısı ( $p=0.19$ ) arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Aynı şekilde HEV ve HCV infeksiyonu arasında da ilişki bulunmamıştır ( $p=0.55$ ).

Aynı hijyenik şartlarda yaşayan hemodiyaliz hastaları ve kontrol grubu arasında fark bulunmakla beraber hemodiyaliz hastalarında HEV antikoları oranı %10.8 olarak bulunmuştur. Gelişmiş ülkelere bildirilen, hemodiyaliz hastalarında HEV pozitifliği %1.6-3 arasındadır (6,19-21). Hemodiyaliz hastaları ve kontrol grubundaki anti-HEV pozitiflik oranlarının gelişmiş ülkelere göre yüksek olması muhtemelen kötü hijyenik koşullar ile ilgilidir.

Sonuç olarak bu çalışmada, hemodiyaliz hastaları ve kontrol grubu arasında HEV antikoları bakımından fark bulunmadı. Hemodiyaliz hastaları ve sağlıklı bireylerde HEV seroprevalansı gelişmiş ülkelere göre daha yüksek bulunmuştur. Hijyenik koşullar hemodiyaliz hastalarında HEV infeksiyonu için ek bir risk faktörü olmamakla beraber, bu

yüksek oranlar her iki grup için yetersiz hijyenik koşullar ile ilişkili olabilir. Hemodiyaliz hastalarında HEV ve kanla bulaşan hepatitler (HBV, HCV) arasında ilişki bulunmamıştır. Bu bulgulara dayanarak HEV infeksiyonu bulaşma riski ile hemodiyaliz uygulaması ve kanla bulaşan hepatitlerin seroprevalansı arasında ilişki olmadığı düşünülmüştür.

#### KAYNAKLAR

1. Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 1990; 247: 1335-9.
2. Bradley DW. Hepatitis E: Epidemiology, etiology and molecular biology. *Rev Med Virol* 1992; 2: 19-28.
3. Fields HA, Favorov MO, Margoli HS. The hepatitis E virus: A review. *J Clin Immunol* 1993; 16: 215-23.
4. Krawczynski K. Hepatitis E. *Hepatology* 1993; 17: 832-41.
5. Skidmore SJ. Hepatitis E. *Br Med J* 1995; 310: 414-5.
6. Fabrizi F, Lunghi G, Bacchini G, Corti M, Paganò A, Locatelli F. Hepatitis E virus infection in haemodialysis patients: A seroepidemiological survey. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 133-6.
7. Doebbeling BN, Wenzel RP. Nosocomial viral hepatitis and infections transmitted by blood and blood products. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995: 2616-32.
8. Roberts LR, Stiehm ER. Antibody (B-cell) immunodeficiency disorders. In: Parslow TG, Stites DP, Terr AI, Imboden JB (eds). *Lange Medical Immunology*. 10th ed. San Francisco: McGraw-Hill, 2001: 299-313.
9. Massry SG. Parathyroid hormone as a uremic toxin. In: Massry SG, Glasscock RJ (eds). *Massry and Glasscock's Textbook of Nephrology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 1221-44.
10. Rees-Gildea P, Eder B. Turkey: Earthquakes. Situation report no: 44, appeal no. 19/99. <http://www.ifrc.org>.
11. Şencan I, Sahin I, Kaya D, Oksuz S, Yıldırım M. Assessment of HAV and HEV Seroprevalence in Children Living in Post-Earthquake Camps from Düzce, Turkey (Abstract). In: Dogancı L, Basustaoglu A (eds). 30th Turkish Microbiology Congress Abstract Books, 2002, Antalya, Turkish Microbiology Society, 2002: 354.



12. Nanda SK, Ansari H, Acharya SK, Jameel S, Panda SK. Protracted viremia during acute sporadic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 1995; 108: 225-30.
13. Schlauder GG, Dawson GJ, Mushahwar IK, et al. Viraemia in Egyptian children with hepatitis E virus infection. *Lancet* 1993; 341: 378.
14. Mannucci PM, Gringeri A, Santagostino E, Romano L, Zanetti A. Low-risk of transmission of hepatitis E virus by large-pool coagulation factor concentrates. *Lancet* 1994; 343: 597-8.
15. Ayoola EA, Want MA, Gadour MO, Al-Hazmi MH, Hamza MK. Hepatitis E virus infection in haemodialysis patients: A case-control study in Saudi Arabia. *J Med Virol* 2002; 66: 329-34.
16. Mateos ML, Camarero C, Lasa E, Teruel JL, Mir N, Baquero F. Hepatitis E virus: Relevance in blood donors and risk groups. *Vox Sang* 1998; 751: 267-9.
17. Krawczynski K, Aggarwal R, Kamili S. Hepatitis E. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14: 669-88.
18. Zaaijer HL, Mauser-Bunschoten EP, ten Veen JH, et al. Hepatitis E virus antibodies among patients with hemophilia, blood donors, and hepatitis patients. *J Med Virol* 1995; 46: 244-6.
19. Sylvan SP, Jacobson SH, Christenson B. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus among hemodialysis patients in Sweden. *J Med Virol* 1998; 54: 38-43.
20. Knodler B, Hiller J, Loliger CC, Kuhn L. Hepatitis E antibodies in blood donors, hemodialysis patients and in normal people. *Beitr Infusionsther Transfusions med* 1994; 32: 124-7.
21. Bernal W, Smith HM, Williams R. A community prevalence study of antibodies to hepatitis A and E in inner-city London. *J Med Virol* 1996; 49: 230-4.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Dr. İrfan ŞENCAN

Abant İzzet Baysal Üniversitesi

Düzce Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

81620, DÜZCE

e-mail: isencan@ibuduzce-tip.edu.tr

isencanibu@yahoo.com