

TC ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**TEMİZLİK İŞÇİLERİNDE HEPATİT E SEROPREVALANSI VE RİSK  
FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Özlem Çakmak Topfedaisi

**TEZ DANIŞMANI**

Doç. Dr. Alper Şener

Çanakkale/2018

TC ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TEMİZLİK İŞÇİLERİNDE HEPATİT E SEROPREVALANSI VE RİSK  
FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

Dr. Özlem Çakmak Topfedaisi

**TEZ DANIŞMANI**

Doç. Dr. Alper Şener

Çanakkale/2018

Bu araştırma Abdi İbrahim ve Viral Hepatit Savaşım Derneği tarafından desteklenmiştir.

T.C.  
**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanlık çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Dr. Özlem ÇAKMAK TOPFEDAİSİ'nin **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 23.03.2018

**TEZ KONU BAŞLIĞI**

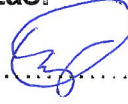
Temizlik işçilerinde Hepatit E Seroprevelansı ve Risk Faktörlerinin Araştırılması

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Alper ŞENER

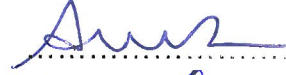
**Tez Jürisi Üyeleri:**  
**Adı Soyadı**

**İmzası:**

Prof.Dr. Ali Metin OTKUN

.....  


Doç.Dr. Alper ŞENER

.....  


Yrd.Doç.Dr. Yeşim ALPAY

.....  


**ONAY:**

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun 05.104.12018 tarih ve 1...14.1..5... sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tamer DEMİR  
Dekan V.

Dekan

.....  


## TEŞEKKÜR

İhtisas dönemin başlamasından bu yana klinik tecrübelerini, bilgi ve deneyimlerini bizlerle çekinmeden paylaşarak yanımızda olan tez danışmanı hocam sayın Doç.Dr.Alper Şener'e, uzmanlık hayatımın şekillenmesinde büyük emekleri geçen anabilim dalı başkanımız sayın Prof.Dr.Ali Metin Otkun'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu süre zarfında desteklerini esirgemeyen ve özellikle Klinik Mikrobiyoloji rotasyonunda büyük özveri ile gelişimime katkısı olan başta Prof.Dr.Müşerref Tatman Otkun ve Doç.Dr.Alper Akçalı olmak üzere tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Asistanlık döneminde en samimi ve içten şekilde yol arkadaşı olan başta Dr.M.Rıdvan Dumlu ve Dr.Ebru Doğan olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, uzmanlık eğitimimde bilgi ve deneyimleri ile her zaman desteğini gördüğüm kıdemlim ve ablam Dr. Özlem Zanalıoğlu Gazel'e, kliniğimizde özveri ile çalışan tüm hemşire ve personele ve de her zaman yardımlarını gördüğüm Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı çalışanlarına çok teşekkür ederim.

Çalışmamın istatistik değerlendirmelerinde yardımlarını sunan sayın hocam Doç.Dr.Coşkun Bakar ve asistan Dr.Özgür Özerdoğan'a teşekkür ederim.

Benim bu günlere gelmemi sağlayan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, hayatım boyunca özellikle eğitim hayatımda nice fedakarlıklarla desteğini esirgemeyen anneme, babama sonsuz teşekkür ederim.

İyi ve kötü günümde hep yanımda olan, hayatımı paylaştığım eşim Dr.Hasan Topfedaisi'ne ve O'nun doğumu ile hayatımın gerçek anlamına kavuştuğu biricik canımdan çok sevdiğim oğlum Ahmet Yiğit'e teşekkür ederim.

Dr.Özlem Çakmak Topfedaisi

## ÖZET

### TEMİZLİK İŞÇİLERİNDE HEPATİT E SEROPREVALANSI VE RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Hepatit E virüsü, küçük, tek sarmallı, zarfsız RNA virüsüdür. Virüs geliştirmekte olan ülkelerde özellikle Asya, Afrika ve de Güney Amerika'da su kaynaklı akut hepatit E salgınlarına neden olmaktadır. Bulaş daha çok fekal oral yoldan kontamine içme suyu ile olmaktadır. Kişiden kişiye temas, önemli bir bulaş yolu olarak değerlendirilmemektedir. Gıda kaynaklı enfekte hayvan ürünlerinin (iyi pişmemiş domuz eti vs) tüketilmesi bulaşta rol oynamaktadır. Kan transfüzyonu ile geçiş önemli bir bulaş yolu değildir. Gebelerde %20 fulminan seyrederek HEV enfeksiyonunun sık görülmesi coğrafik bölge, sosyoekonomik düzey, yaş ve farklı risk faktörlerine bağlı olarak büyük ölçüde değişir. En sık orta yaş grubunda görülmektedir. Ülkemiz HEV açısından endemik bölgeler arasındadır. Türkiye'nin 3 farklı bölgesinde yapılan bir çalışmada anti-HEV pozitifliği %6,3 bulunmuştur. 2001-2011 yılları arasında yapılan prevalans çalışmalarında erişkinlerde anti-HEV IgG pozitifliği bölgeler ve çalışma grupları arasında farklılık göstermekle birlikte %2-34 arasında bildirilmiştir.

**AMAÇ:** Temizlik işçileri insan dışkıları ile kontamine olmuş su ve toprakla temas etme ihtimali yüksek olan, su ile en çok çalışan meslek gruplarındandır. Çanakkale ilinde daha önce yapılmış Hepatit E ile ilgili bir çalışma yoktur. Bu çalışma ile Çanakkale Onsekiz Mart Üniversite hastanesi temizlik personellerinde HEV antikor yaygınlığını saptayarak, Hepatit E için risk faktörü oluşturabilecek durumları araştırmayı ve ülkemizin seroepidemiolojik verilerine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

**YÖNTEM-BULGULAR:** Çalışmamıza Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi hastanesinde çalışan 18-65 yaş arası 90 temizlik personeli ve kontrol grubu olarak 90 adet idari personel ve enfeksiyon hastalıkları poliklinik hastaları alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm örnekleme HEV'e özgül IgG ve

IgM antikor varlığı araştırılıp ve IgG sonucu pozitif çıkan serumlar, HEV-RNA açısından test edildi. Katılımcılara çalışma hakkında bilgi verilip ve onam formunu imzalayan katılımcılara Hepatit E için risk faktörlerini belirlemeye yönelik anket yapıldı.

Çalışmamız Çanakkale ilindeki ilk seroprevelans çalışması olup, çalışma sonucunda mikroelisa yöntemiyle Anti-HEV IgG 13 kişide pozitif bulunup, anti-HEV IgG seropozitifliği %7,2 olarak saptandı. Bu oran ülkemizin ortalaması ile uyumlu, batı bölgelerine göre yüksekti. Hiçbir olguda Anti-HEV IgM pozitifliği saptanmadı. Seropozitif olan hiçbir olguda HEV RNA pozitifliği saptanmadı. Anti-HEV seropozitifliği yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 45 yaş ve üzeri kişilerde anti-HEV IgG seropozitifliği diğer yaş gruplarından daha yüksek (%21,7) bulundu. 5'ten fazla kardeşi olanlarda anti-HEV seropozitifliği %25 gibi yüksek bir oranda bulundu. Kardeş sayısı arttıkça seropozitifliğin de arttığı görüldü. Evin oda sayısı ile anti-HEV seropozitifliği değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Erkeklerde %11,6, kadınlarda ise %4,5 seropozitiflik bulundu, fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Temizlik işçilerinde 7 kişide anti-HEV IgG pozitifliği (%7,8), diğer meslek gruplarında ise 6 kişide (%6,7) seropozitiflik saptandı. İçme suyu kaynağına göre seropozitiflik karşılaştırıldığında şebeke suyu, hazır su veya kaynak suyu kullananlarda sırasıyla seropozitiflik %5,6, %9,4 ve de %4,1 olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sosyoekonomik durumu kötü olan grupta %18 gibi yüksek bir seropozitiflik oranı olmasına rağmen, diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek değildi. Çalışmamızın sonunda cinsiyet, meslek, sosyoekonomik durum, evin durumu, yerleşim yeri, tuvalet tipi, sarılık öyküsü, kullanılan su ile seroprevelans arasında anlamlı ilişki saptanamadı. Parenteral ve cinsel temas ile zoonotik bulaşın HEV yayılımında önemli bir risk oluşturmadığı görüldü.

**SONUÇ:** Erişkin yaşta olmak, kalabalık ortamda yaşamak, evin oda sayısının az olması, sosyoekonomik düzeyin düşük olması Hepatit E enfeksiyonu riskini artırmaktadır. HEV gerek toplum sağlığı, gerekse yüksek

riskli, çocuk, yaşı, gebe ve immunitesi zayıf hastalar için büyük önem arz etmekte ve mortalite ve morbidite nedeni olabilmektedir. Bu nedenle HEV bulaşını engellemek için risk faktörlerini belirleyip halkı bilinçlendirilmesi, hijyen kurallarına uyumu sağlayıp, temel alt yapı koşullarını düzeltilmesi, temiz içme ve kullanma suyu temini sağlanmalıdır.

**ANAHTAR KELİMELELER:** Hepatit E virüsü, seroprevelans



## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF HEPATITIS E SEROPREVALENCE IN CLEANERS AND RISK FACTORS

Hepatitis E virus is a small, single-stranded, enveloped RNA virus. The virus causes waterborne viral hepatitis E epidemics in developing countries, especially in Asia, Africa and South America. Mostly occurs fecal-oral transmission through contaminated drinking water. Individual contact is not considered an important way of transmission. Consumption of infected animal food products (etc poorly cooked pork) plays a contaminant role. Blood transfusion is not an important way of transmission. Hepatitis e have been reported 20% fulminant among pregnancies. The frequent occurrence of HEV infection varies greatly depending on geographical region, socioeconomic level, age and different risk factors. Most commonly seen in middle aged group. Our country is among the endemic regions in terms of HEV. In prevalence studies conducted between 2001 and 2011, the incidence of anti-HEV IgG positivity in adults was reported to be between 2-34%, varying between regions and study groups.

**OBJECTIVES:** Cleaners are probably biggest working group on highly risk of contact with contaminated water and soil with human feces. There is no previous study on hepatitis E in Çanakkale city. Investigate the possible risk factors for hepatitis E by detecting HEV antibody prevalence in COMU cleaners and contribute to the seroepidemiological data of our country is aimed at with this study.

**METHODS:** 90 cleaning staff between 18-65 years working in COMU hospital and 90 administrative staff and policlinic patients as control group were included in the study. For every person involved in the study HEV specific IgG and IgM antibody positivity were investigated. Serums with IgG positive were



tested for HEV-RNA. Each person was informed about the study and a survey was conducted to determine the risk factors for hepatitis E to the persons who signs the consent form.

**RESULTS:** Our study might be the first seroprevalence study in Çanakkale and in the results of study; anti-HEV IgG was positive on 13 people and the seropositivity of anti-HEV IgG was found to 7,2%. This ratio was higher than the western regions, close to the average of our country. Anti-HEV Ig M positivity was not detected in any case. None of the seropositive cases had HEV RNA positivity. When the anti-HEV seropositivity was evaluated according to age groups, the seropositivity of anti-HEV IgG over 45 years old was higher (45,7%) than the other age groups (21,7%). Anti-HEV seropositivity was found as high as 25% at participants with more than 5 siblings. Increased seropositivity was seen with the increase in sibling numbers. A statistically significant difference was found when the number of rooms and anti-HEV seropositivity were evaluated.

Seropositivity was 11,6% in males and 4,5% in females, but the difference was not statistically significant. In 7 cleaners (%7,8) and 6 other person (%6,7) were found anti HEV IgG seropositivity. When the network water, branded water and spring water users anti HEV IgG seropositivity compared; results were found respectively %5,6; %9,4 and %4,1. There was no statistically significant difference between the groups. In poor socioeconomic status group IgG seropositivity was found high as %18 however statistically difference than other groups was not significant. As a result of our study, there was no significant relationship between seroprevalance and gender, occupation, socioeconomic status, house status, settlement area, toilet type, jaundice story, drinking water type. Parenteral intake, sexual contact and zoonotic transmission has no seen as an important risk factor of HEV spread.

**CONCLUSIONS:** Being an adult, living in a crowded place, being in poor socioeconomic status and having low number of house room increases the risk of hepatitis E infection. HEV infection has great importance for community health, especially for high risk groups like child, elderly, pregnant and

immunocompetent patients and possibly cause mortality and morbidity. Therefore, to prevent HEV infection; determining risk factors, ensure public awareness, obeying the rules of hygiene, corrections of basis infrastructure systems, supplying of clean usage and drinking water must be provided.

**KEYWORDS:** hepatitis E virus, seroprevalence.



## İÇİNDEKİLER

İç kapak.....	i
Kabul-onay sayfası.....	ii
Teşekkür.....	iii
Özet ve anahtar sözcükler.....	iv
Abstract and key words.....	vii
İçindekiler.....	x
Kısaltmalar ve simgeler dizini.....	xiii
Şekiller dizini.....	xiv
Tablolar dizini.....	xv
Giriş ve Amaç.....	1
Genel Bilgiler.....	3
2.1. Hepatit E Virüsü.....	3
2.1.1. Hepatit E Virüsü Tarihçesi.....	3
2.1.2. Hepatit E Virüsünün Morfolojik Sınıflandırılması.....	5
2.1.3. HEV'nun genotipleri.....	7
2.1.4. Hepatit E Virüsünün Genomu.....	8
2.1.4.1. Open Reading Frame 1 (ORF 1).....	9
2.1.4.2. Open Reading Frame 2 (ORF 2).....	9
2.1.4.3. Open Reading Frame (ORF 3).....	10
2.1.5. Hepatit E Virüsünün Replikasyonu.....	10
2.1.6. HEV' in Antijenik Yapısı.....	12

2.2. Patogenez.....	12
2.3. Epidemiyoloji.....	16
2.3.1. Ülkemizdeki Durum.....	20
2.3.2. Bulaş Yolları.....	22
2.3.3. Zoonotik Enfeksiyon.....	24
2.3.4. Gebelerde HEV.....	25
2.4. Klinik.....	26
2.4.1. Endemik bölgelerde.....	27
2.4.2. Non-Endemik Bölgelerde.....	28
2.5. Kronik Hepatit E.....	28
2.6. Tanı.....	29
2.7. Tedavi.....	34
2.8. Komplikasyonlar.....	37
2.9. Korunma.....	37
<b>MATERYAL-METOD.....</b>	<b>41</b>
3.1. HEV-IgG Antikorlarının mikro ELISA Yöntemi ile Araştırılması.....	42
3.2. HEV-IgM Antikorlarının mikro ELISA Yöntemi ile Araştırılması.....	44
3.3. HEV RNA'nın Araştırılması.....	45
3.4. İstatistiksel Değerlendirme.....	45
<b>BULGULAR.....</b>	<b>47</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>55</b>
<b>SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>75</b>

<b>KAYNAKÇA.....</b>	<b>77</b>
<b>EK-1: Etik Kurul Onayı.....</b>	<b>93</b>
<b>EK-2: Aydınlatılmış Onam Formu.....</b>	<b>94</b>
<b>EK-3: Hepatit E risk faktörleri tarama anketi.....</b>	<b>98</b>



## KISALTMALAR VE SİMGELER

<b>ALT</b>	<b>: Alanin aminotransferaz</b>
<b>AST</b>	<b>: Aspartat aminotransferaz</b>
<b>DNA</b>	<b>: Deoksiribonükleik asit</b>
<b>ELISA</b>	<b>: Enzyme linked immunosorbent assay</b>
<b>HAV</b>	<b>: Hepatit A virüsü</b>
<b>HBV</b>	<b>: Hepatit B virüsü</b>
<b>HCV</b>	<b>: Hepatit C virüsü</b>
<b>HEV</b>	<b>: Hepatit E virüsü</b>
<b>HIV</b>	<b>: İnsan immün yetmezlik virüsü</b>
<b>NANBH</b>	<b>: Non A – Non B hepatiti</b>
<b>RNA</b>	<b>: Ribonükleik asit</b>
<b>RT-PCR</b>	<b>: Reverse transcription polymerase chain reaction</b>
<b>VLP</b>	<b>: Virus like particles</b>
<b>ORF</b>	<b>: Open reading frames</b>
<b>IgM</b>	<b>: Immunoglobulin M</b>
<b>IgG</b>	<b>: Immunoglobulin G</b>
<b>µl</b>	<b>: Mikrolitre</b>
<b>nm</b>	<b>: Nanometre</b>
<b>kDa</b>	<b>: Kilodalton</b>
<b>OD</b>	<b>: Optik dansite</b>
<b>S/CO</b>	<b>: Sinyal/ Cut-off</b>

## ŞEKİLLER

Şekil 2.1.1.: HEV' nun şematik gösterimi.....	6
Şekil 2.1.2.: HEV virüsünün elektron mikroskopik görüntüsü.....	6
Şekil 2.1.3.: HEV'in genomik organizasyonu.....	9
Şekil 2.1.4.: HEV'in replikasyonu.....	12
Şekil 2.2.1.: HEV patogenezi.....	14
Şekil 2.3.1.: HEV için yüksek epidemik bölgeler.....	17
Şekil 2.6.1.: Akut hepatit E'de laboratuvar bulguları.....	33
Şekil 2.6.2.: Kronik hepatit E'de laboratuvar bulguları.....	33
Şekil 2.7.1.: Solid organ transplantasyonu sonrası HEV enfeksiyonunda önerilen tedavi algoritması.....	36

## TABLolar

<b>Tablo 2.3.1.: HEV'in epidemiyolojik özellikleri.....</b>	<b>19</b>
<b>Tablo 2.3.2.: Türkiye'de HEV prevalansı.....</b>	<b>21</b>
<b>Tablo 4.1. : Yaş, cinsiyet, meslek, adres ve eğitim seviyesi değişkenlerinin tüm çalışma grubundaki dağılımı ve anti HEV sonucu ile ilişkisi.....</b>	<b>48</b>
<b>Tablo 4.2. : Sosyoekonomik durum, kardeş sayısı, ev tipi, ev oda sayısı, evdeki kişi sayısı, ortak eşya kullanımı, içme suyu türü değişkenlerinin tüm çalışma grubundaki dağılımı ve anti HEV sonucu ile ilişkisi.....</b>	<b>50</b>
<b>Tablo 4.3.: Tıbbi özgeçmiş ve soygeçmiş değişkenlerinin tüm çalışma grubundaki dağılımı ve anti HEV sonucu ile ilişkisi.....</b>	<b>52</b>



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Viral hepatitler primer olarak hepatositleri etkileyen sistemik hastalıklardır. Hepatit E virüsü, Hepeviridae ailesinde yer alan Hepevirüs genusundan zarfsız, tek sarmallı pozitif polariteli bir RNA virüsüdür. Fekal oral yolla bulaşır. Dünyanın birçok bölgesinde, özellikle de tropikal ve subtropikal bölgelerde akut hepatit tablosu ile seyreden salgınlara yol açtığından önemli bir halk sağlığı problemidir (1). Hindistan, Mısır ve Çin yüksek endemik bölgeler olup, akut hepatitlerin en sık nedenidir. Mülteci kampları, askeri kamplar gibi toplu yaşanan veya sanitasyonun sağlanamadığı durumlar epidemi için zemin hazırlamaktadır. Yüksek endemik ülkelerden olan Çin ve Hindistan'da HEV seroprevalansı genel popülasyonda %25'in üzerinde bildirilirken, bu oran Avrupa'da yaklaşık %2, Amerika'da ise yaklaşık %3 olarak rapor edilmektedir (2).

HEV'in 4 genotipi vardır. Genotip 1 gelişmekte olan ülkelerde salgınlar yapar ve daha çok su kaynaklı bulaşlardan sorumlu. Genotip 3, 4 gelişmiş ülkelerde, sporadik olarak görülür (3). Genelde hepatit tablosuyla seyreden, kendini sınırlayan ve daha önceden kronik hepatit oluşturmadığı bilinen Hepatit E nin transplant hastalarında kronik enfeksiyon oluşturduğu gösterilmiştir. Genel popülasyonda Hepatit E nin mortalite oranı %0,2-1 arasındadır. Kronik karaciğer hastalığı olanlarda HEV süperenfeksiyonu morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Gebelerde daha şiddetli enfeksiyona neden olan HEV nun özellikle üçüncü trimesterde mortalite oranı %20'ye yükselmektedir (4, 5).

Hindistan, Çin, Güneydoğu ve Orta Asya, Orta Doğu, Afrika'nın kuzeyi ve batısındaki bazı ülkeler ve Meksika endemik alanlardır. Salgın sırasında popülasyonun %1-15 arası etkilenmektedir. Enfeksiyon özellikle genç erişkin yaşta sıktır. Çocuklarda daha çok asemptomatik, erişkin yaşta semptomatiktir (4).

Hepatit E enfeksiyonu ülkemizde özellikle Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nden bildirilmektedir. T.C. Sağlık Bakanlığı'na bildirilen akut hepatit E sayıları 2005'te 42 iken, 2011'de 4'e kadar inmiştir. Bunun nedeni sanitasyon ve

hijyenin iyileştirilmesi olabilir. HEV enfeksiyonu ile ilgili ülkemizde sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. 2001-2011 yılları arasında yapılan prevelans çalışmalarında erişkinlerde anti-HEV IgG pozitifliği %2-34 arasında bildirilmiştir (6).

HEV, fekal oral yolla bulaşır. Bildirilen çoğu epidemiler kontamine içme suyu ile ilişkilendirilmiştir. Kişiden kişiye temas, önemli bir bulaş yolu olarak değerlendirilmemektedir (4). Gıda kaynaklı infekte hayvan ürünlerinin (çiğ ya da iyi pişmemiş domuz eti vs) tüketilmesi, çiğ ya da pişmemiş kabuklu deniz ürünü yenmesi bulaşta rol oynamaktadır (4, 7). Kan transfüzyonu ile geçiş önemli bir bulaş yolu değildir (8).

Kalabalık yaşam koşullarında güvenli, sağlıklı su temininin zor olması, insan dışkısının yöntemine uygun olarak ortadan kaldırılamaması, kişisel temizlik eksikliği hepatit E virüsünün yayılımına ve salgınlara neden olmaktadır. Sporadik olgular dışkı ile HEV yayılımına neden olmaktadır. Temizlik işçileri de insan dışkıları ile kontamine olmuş su ve toprakla temas etme ihtimali yüksek olan, su ile en çok çalışan meslek gruplarından. Yapılan bazı çalışmalarda çöp toplayan temizlik işçilerinde HEV IgG pozitifliğinin normal popülasyona göre daha yüksek olduğu görülmüştür (9). Fekal oral bulaşan diğer etkenler gibi hepatit E nin de temizlik işçilerinde araştırılması gerekmektedir.

Ülkemiz HEV açısından endemik bölgeler ve endemik olmayan bölgeler arasında bir köprüdür. Çanakkale ilinde daha önce yapılmış Hepatit E ile ilgili bir çalışma yoktur. Biz bu çalışmamızda Çanakkale Onsekiz Mart Üniversite hastanesi temizlik personellerinde anti HEV pozitifliğini ve de Hepatit E için risk faktörü oluşturabilecek durumları araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Hepatit E Virüsü

#### 2.1.1. Hepatit E Virüsü Tarihçesi

Viral hepatitler insanlık tarihinin en eski hastalıklarındandır ve de tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmuştur. Akut hepatit kliniğine neden olup serolojik olarak HAV ve HBV açısından negatif olan vakalar non-A, non-B hepatiti (NANBH) adı ile anılmaya başlanmış ve bu grupta farklı şekilde bulaşan en az iki grubun bulunması gerektiği anlaşılmıştır. Bunlardan birinin hepatit B ye benzer biçimde kan ve kan ürünleriyle parenteral olarak bulaşan hepatit C virüsü olduğu gösterilmiştir. Diğerinin ise hepatit A ya benzer kontamine su ve besinlerle sindirim yoluyla bulaşan enterik non-A non-B hepatit (ET-NANBH) olduğu gösterilmiştir. Gelişmekte olan ülkelerdeki hepatitlerin %50'den fazlasını NANBH'leri oluşturmaktadır (10, 11).

Hepatit E'ye ait dünyadaki ilk yayınlar sosyoekonomik düzeyi düşük, altyapı tesisleri yetersiz, şehir içme suları ile kanalizasyon sularının kontaminasyonu pek önlenemeyen Hindistan ve Hindistan yarımadası ülkelerinde bildirilmiştir. Tarihteki ilk salgın 1955-1956 kış mevsiminde Yeni Delhi'de (Hindistan) şehrin içme suyunun dışkı ile kontaminasyonunu takiben gelişen ve 29.000 ikterik hepatit olgusuyla sonuçlanan büyük viral hepatit E epidemisi (12-14). Benzer bir epidemi Aralık 1975-Ocak 1976 tarihleri arasında Ahmedabat'ta (Hindistan) yine aynı sebepten kontamine olmuş su kaynağı nedeniyle meydana gelmiştir (15). Her iki salgına da ilk başlarda HAV'ın sebep olduğu sanılmıştır.

Hindistan'da 1979 yılında Kaşmir Vadisi'nde ortaya çıkan su kaynaklı hepatit salgınında yaklaşık 52.000 sarılıklı hepatit olgusu ortaya çıkmış ve yaklaşık 1.700 kişi hayatını kaybetmiştir. Bu salgından sonra ilk defa Hepatit A virüsü için özgüllük ve duyarlılığı daha yüksek olan serolojik tanı testlerinin kullanılması ile bu epideminin HAV tarafından oluşturulmadığı belirlenmiştir (16, 17). Daha sonra Sovyetler'in Afganistan'ı işgali sırasında, 1980 lerde askeri kamplarda açıklanamayan hepatit tabloloları ile ortaya çıkmıştır (18).

Son zamanlarda büyük salgınlardan biri de Doğu Sudan'da kamp yapan Etiyopyalı mültecilerde meydana gelmiştir. Ağustos–Eylül 1985 tarihleri arasında 2.000 den fazla mülteciye görülen bu ikterik hepatitte, diğer salgınlarda olduğu gibi dışkı ile kontamine olmuş su kullanımının neden olduğu belirlenmiştir (19).

Su kaynaklı farklı bir hepatit etkeninin var olduğunu gösteren önemli bir çalışma Balayan ve ark tarafından 1983 yılında yapılmıştır (20, 21). Balayan, Taşkent–Özbekistan'da Hepatit A benzeri hastalığı olan kişilerden gönüllü olan kişilere fekal oral yolla bulaş olduğunu göstermiştir. Gönüllü kişilerde bulaştan yaklaşık 36 gün sonra hepatit tablosu oluşmuştur. Bulaştan sonra toplanan dışkı örneklerinde 28-45 günde dışkılarında virüs benzeri partiküller belirlenmiştir. Daha önce hepatit A enfeksiyonu geçirmiş olduğu serolojik olarak kanıtlanmış olan bu gönüllülerin HAV ya da HBV virüsüne karşı akut serolojik yanıt geliştirmeyen bu hastaların, feçeslerinden izole edilen bu 28-30 nm çapında virüs benzeri partiküllere karşı serolojik bir cevap geliştirdikleri belirlenmiştir. Ayrıca Balayan saptadığı bu virüs benzeri partiküller ile maymunları da (*cynomolgus macaque*) infekte edip onların dışkısında da aynı partikülleri saptamıştır. Bu virüs benzeri partiküller epidemik non-A non-B hepatit veya enterik non-A non-B hepatit (ET-NANBH) olarak tanımlanmıştır (22). Daha sonra yapılan çalışmalar ile hastalığın epidemik ve sporadik formları gösterilmiş olup, esas olarak kaynağın dışkı ile kontamine olan suların olduğu ve özellikle hijyenik koşulları bozuk gelişmekte olan ülkelerde salgınlara neden olduğu bildirilmiştir.

Reyes ve ark 1990'lı yıllarda yine enfekte *cynomolgus* maymunlarının safrasından virüsün bir bölümünün rekombinant DNA yöntemi ile klonlamasını ve dizilemeyi gerçekleştirmişlerdir (23, 24). Böylece genetik yapı ve özellikleri belirlenebilmiş, teşhise yönelik testler geliştirilebilmiş ve seroepidemiolojik çalışmalar başlamıştır. İlerleyen yıllarda alınan gayta örneklerinde bu virüs elektron mikroskopuyla tanımlanmıştır.

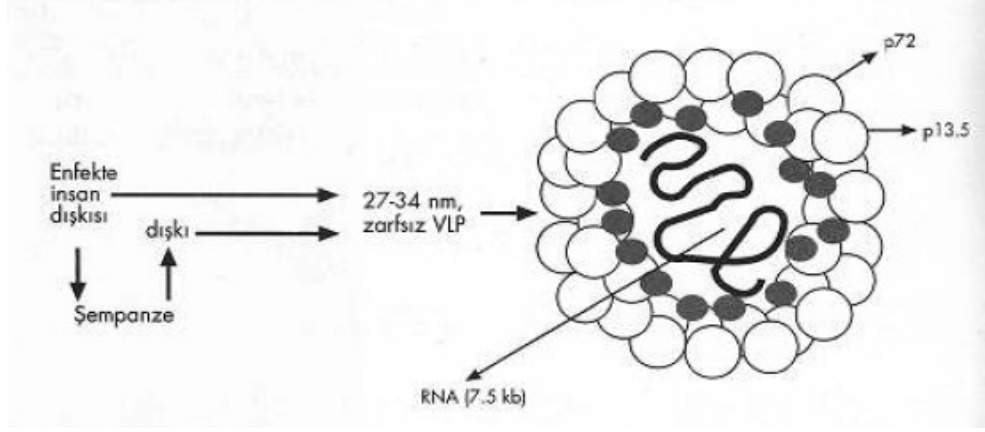
Bilinen ilk salgın 1955-1956 Yeni Delhi salgını olarak rapor edilse de hastalığın daha eski dönemlere dayandığı ve tüm dünyada yaygın olduğu

düşünülmektedir. Yaşam şartlarının daha gelişmesi ile yakın zamanlarda sosyoekonomik düzeyi düşük belli bölgelerde sınırlı kaldığı kabul edilmektedir. Başlangıçta bu enfeksiyonun gelişmiş ülkelerde ortaya çıkmadığı düşünülmüşse de, daha sonra bu düşüncenin yanlış olduğu gösterilmiştir (25, 26).

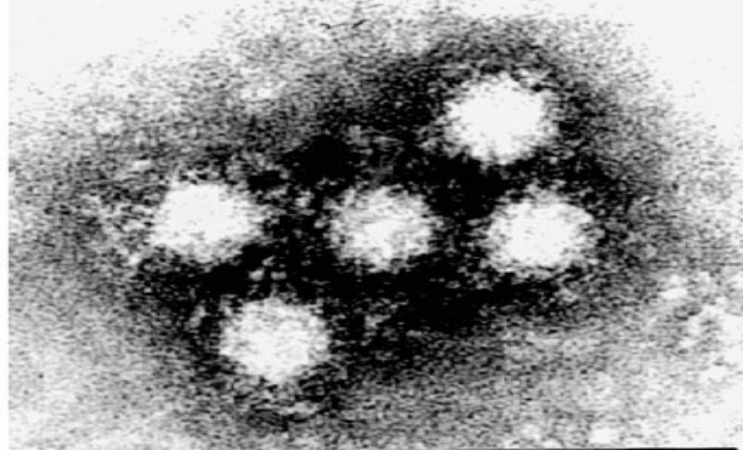
### **2.1.2. Hepatit E Virüsünün Morfolojik Sınıflandırılması**

HEV virionları 27-34 nm boyutlarında, pozitif polariteli, segmentsiz, küre şeklindedir. Zarfsız, küçük, viral kapsidi ikozahedral simetrik, tek sarmallı bir RNA virüsüdür (Şekil 2.1.1.). HEV, enfekte kişilerin dışkıında daha küçük boyutta görünmektedir. Bunun nedeni olarak defektif virüs partikülleri ve de çevresel faktörler ve proteazların etkisi olduğu öne sürülmüştür (27, 28). Virüsün zarfı olmadığından eter, kloroform ve deterjanlara dayanıklıdır. Dışkı örnekleri ve karaciğer biyopsilerinden elde edilmiş olan viral partiküllerin boyutları farklı olup yüzeylerinde immünelektron mikroskopu (IEM) ile dikensi çıkıntılar ve çukurcuklar gözlenmektedir (Şekil 2.1.2.) (29).

2004'te Emerson ve arkadaşları tarafından Hepeviridae ailesinin Hepevirüs cinsinde sınıflandırılmıştır (27, 30). Fakat son yıllarda Hepevirüs genusunun iki türden oluştuğu gösterilmiştir. Birincisi insanlarda ve bazı domuzlarda hastalığa yol açan memelilerde görülen türdür. İkincisi ise kuşlarda büyük karaciğer ve dalağa neden olduğu gösterilen ve hindi gibi diğer kanatlıları da enfekte ettiği bilinen avian HEV türüdür (31).



Şekil 2.1.1.: HEV' nun şematik gösterimi (32).



Şekil 2.1.2.: HEV virüsünün elektron mikroskopik görüntüsü (33).

Hepatit E virüsü dışkı ve de daha çok olmak üzere safrada bulunur. Dışkıda virüs miktarı hepatit A virüsüne göre daha azdır. Sıvı nitrojen içerisinde kapsit yapısı korunarak uzun süre canlı kalır. Soğukta (+4 ile -20 °C arası) virusun yapısı bozulur ve genom içermeyen virüs benzeri parçacıklar oluşur. Virüsün infektivitesi dondurulup çözme ve de 100°C'ye kadar ısıtmaya oldukça duyarlıdır (34, 35). Diyaliz ve yüksek tuz solüsyonları ile inaktive olur. Sedimentasyon gibi rutin laboratuvar uygulamalarıyla bütünlüğü kolayca bozulabilir. Elverişsiz faktörlerin bulunduğu (güneş ışığı, düşük osmotik basınç, yüksek sıcaklık gibi) ortamlarda stabil kalabilmektedir (2, 36).

Gelişmiş ülkelerde sporadik vakalar bildirilmekle beraber, HEV gelişmekte olan ülkelerde enterik yolla bulaşan epidemik hepatit etkeni olarak kabul edilmiştir. Hindistan, Mısır ve Çin yüksek endemik olup, bu bölgelerde akut hepatitin en sık nedenidir. Mülteci kampları, askeri kamplar gibi toplu yaşanan ve sanitasyonun yeterince sağlanamadığı durumlar salgınlara zemin hazırlamaktadır (2). Virüs dışkı yoluyla vücuttan atılır ve de fekal oral bir rotayı takip edip kontamine kirli sularla insanlara bulaşır. Kişiden kişiye bulaşması enderdir. Son zamanlarda HEV taşıyıp da klinik bulgu göstermeyen insan ve hayvanların HEV için rezervuar olduğu yönünde görüşler vardır (37).

### **2.1.3. HEV'nun genotipleri**

Aynı coğrafik bölgelerden izole edilen HEV suşları genetik olarak benzerlik göstermektedir. HEV suşlarının Asya ve Afrika bölgesindeki suşlarda nükleotid dizileri benzer olmakla birlikte batı yarıküredeki suşlarda genetik varyasyonlar saptanmıştır. Karşılaştırmalı genom dizi analizleri HEV genotiplerinin sınıflandırılmasını sağlamaktadır. Elde edilen son verilere göre HEV'in filogenetik olarak beş genotipi tanımlanmıştır (genotip 1-4 insanlarda, 3. ve 4. genotipler domuzlarda enfeksiyona sebep olmaktadır). HEV'in 24 subtipi vardır. Genotip 1 beş subtip (genotip 1 a–e), genotip 2 iki subtip (genotip 2 a–b), genotip 3 on (genotip 3 a–j) ve genotip 4 yedi subtip (genotip 4 a–g) ayrılmıştır (18, 31, 38). Genotip 3 ve 4'ün daha fazla subgrup içermesinin nedeni bu suşların zoonotik orjinlerinden kaynaklanıyor olabilir (31).

Genotip 1 ve 2 insanlarda enfeksiyona neden olmaktadır ve hayvan rezervuarları bilinmemektedir. Enterik yolla bulaşan genotip 1 ve 2 su kaynaklı epidemik ve sporadik HEV enfeksiyonlarından sorumludur. Genotip 3 ve 4 insanlardan izole edilmekle birlikte, domuz, tavşan, geyik ve farelerden de izole edildiği için zoonotik enfeksiyon olarak da düşünülmektedir. Genotip 1 Asya, Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da yaygındır ve sporadik vakalara ve salgınlara yol açabilmektedir. Yolculardaki enfeksiyonların kaynağıdır. Genotip 2 dizisi genotip 1'e benzer ve de Meksika, Namibia, Batı Afrika ve Nijerya'da izole edilmiştir.

Genotip 3 insanlardan Kuzey ve Güney Amerika, Batı Avrupa, İngiltere, Fransa, Yunanistan, İtalya, Arjantin, Avustralya ve Japonya'dan; geyik ve domuzlardan ise Kuzey Amerika, Asya, Avrupa ve Yeni Zellanda'dan izole edilmiştir. Genotip 4 hem insanlardan hem de domuzlardan Doğu Asya'da, Çin, Tayvan ve Vietnam'da izole edilmiştir. Genotip 1 ve 2 en sık genç erişkinlerde görülmekte ve salgınlara yol açmaktadır. Sporadik vakalar gelişmekte olan ülkelerde görülür. Genotip 3 ve 4 ise en sık 50 yaş üstü kişilerde görülmektedir (2, 3, 18, 31).

Anti HEV antikorlarının bakılması ile birlikte Hepatit E virüsü bazı hayvan türlerinde de tanımlanmıştır. Amerika'da domuzlarda HEV gösterilerek hayvanlarda da HEV varlığı kanıtlanmıştır (39). Domuzlardan izole edilen HEV sekansları ile Amerika'daki insanlardan alınan HEV sekanslarının benzer olması HEV'in domuzlar ile insanlar arasında geçiş yapabileceğini düşündürmüştür. HEV'in zoonotik yapısı vahşi domuz ve de geyik eti tüketen kişilerde de HEV bulaşının olması ile kanıtlanmıştır (40). Bu zoonotik özellik Hepatit E virüsünü diğer enterik yolla bulaşan etkenlerde daha farklı kılmaktadır.

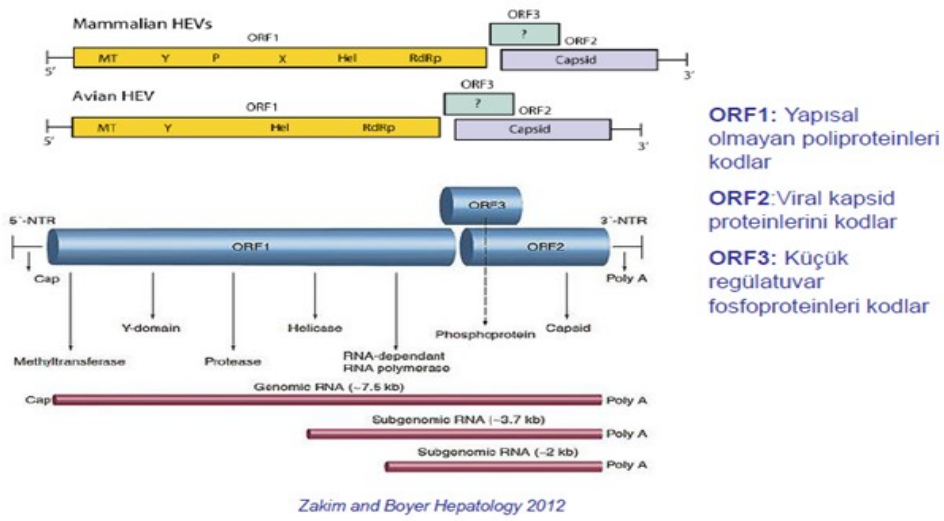
HEV serolojik olarak tek tiptir. Konvansiyonel serolojik testlerle HEV partikülleri ve rekombinant antijenleri, virüsün veya serumların coğrafik orjininden bağımsız olarak reaksiyon vermektedir. Farklı bir bölgede HEV ile enfekte olan maymunlar başka yerlerdeki HEV izolatlarına karşı da dirençli bulunmuştur. Bu nedenle insan serumunda anti-HEV antikorlarının gösterilmesi oldukça önemlidir (13, 41).

#### **2.1.4. Hepatit E Virüsünün Genomu**

HEV genomu, tek bir proteinden yapılmış ikozahedral yapıda kapsid protein ve pozitif polariteli RNA'dan oluşmaktadır. Viral genom tek sarmallı, pozitif polariteli 3' ucunda çok sayıda adenin (poly- A) içeren HEV genomu poly-A hariç yaklaşık olarak 7,2 kilobaz (kb) uzunluğundadır. Genomun 5' ucu (N terminal bölge) 27-35 nükleotidden oluşan 7-metilguanozin cap taşır. RNA'da ORF-1 (open reading frame), ORF-2, ORF-3 olmak üzere üç polipeptid



kodlayan açık okuma bölgesi vardır (Şekil 2.1.3.). ORF-3, bir nükleotidle ORF-1'e ve kalan nükleotidleri ile ORF-2'nin üzerine bağlanmıştır. ORF-3'ün N- ucu HEV RNA'ya bağlanır ve viral kapsid proteini ile bir kompleks oluştururlar. ORF proteinin C- ucu multifonksiyoneldir ve virionun morfolojisi ve patogenezi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Enfekte karaciğerde bulunan subgenomik RNA'nın ORF-2 ve ORF-3 proteinlerinin translasyonu için mRNA fonksiyonu gören tek subgenomik RNA olduğu belirlenmiştir (3, 30, 35).



Şekil 2.1.3.: HEV'in genomik organizasyonu (42).

#### 2.1.4.1. Open Reading Frame 1 (ORF 1)

ORF-1 genomun N terminal 5' ucunda yer alıp, virus replikasyonu için gerekli metil transferaz, papain benzeri sistein proteaz, helikaz ve RNA'ya bağımlı RNA polimeraz gibi yaklaşık 1.690 aa'lık yapısal olmayan polipeptitleri kodlar. Yedi domain ve 67-68 nükleotid içerir (2, 36).

#### 2.1.4.2. Open Reading Frame 2 (ORF 2)

ORF-2 yapısal protein gen dizisinin en uzununu olup genomun 3' ucunda yer alır. 662 aa içeren yaklaşık olarak 72-88 kDa büyüklüğünde, virüs-konak hücre iletişiminden sorumlu, immunojenik özelliği olan viral kapsid proteinlerini

kodlar. Proteinin büyük bir kısmı glikozillenmiştir ve stabil değildir. ORF-2 proteini tamamıyla eksprese edildiğinde proteinin C- terminal ucunda çeşitli bölgelerden ve 111 ve 112 aa arasından kırılır ve 56,5 kDa ağırlıkta çözünebilir bir protein oluşur. Kırılan bu proteinlerin bazıları bir araya gelerek virüs benzeri partikülleri oluşturabilmektedir. Bu proteinler insan serumunda anti-HEV antikollarının gösterilmesinde ve immunizasyon çalışmalarında kullanılabileceği konusunda oldukça önemlidir (2, 36, 43).

#### **2.1.4.3. Open Reading Frame (ORF 3)**

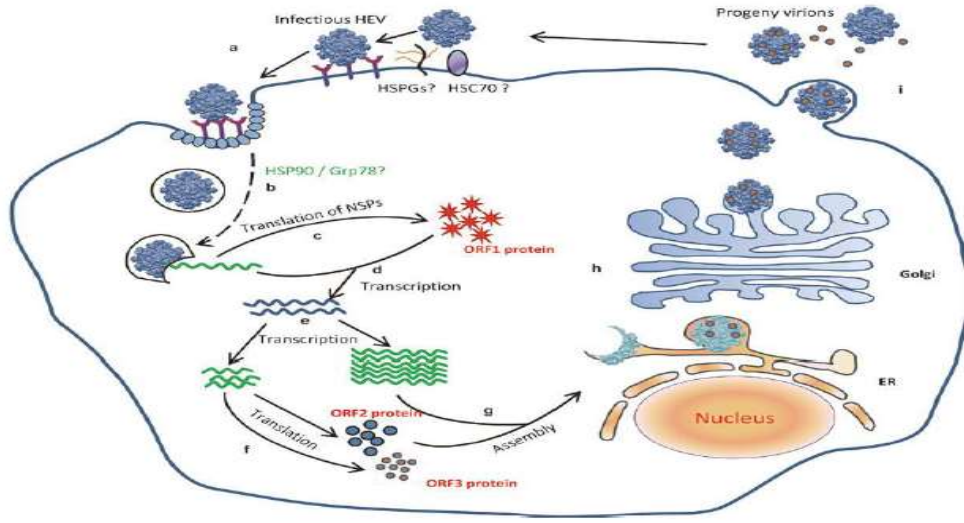
ORF-3 ise fosfoproteinleri kodlar. ORF-3'ün replikasyondaki rolü, replikasyon için gerekli olan spesifik RNA dizisinin ORF-3'te tanımlanması ile kesinleşmiştir. ORF-3 tarafından oluşturulan protein karaciğerde virüsün çoğalabilmesi için hücreden dışarı çıkışında rol oynayan 123 aa'lık 13,5 kDa ağırlığında küçük regülatuar proteindir. Bu protein virüsün vücuttaki etkileşimi ile ilgilidir ve de primatların enfeksiyonu için de gereklidir. ORF-3'ün kodladığı fosfoprotein ORF-2'de olduğu gibi anti-HEV antikoru ile reaksiyon vermektedir. Fakat ORF-2 ile kodlanan antijenik proteinler anti-HEV antikollarını saptamada daha üstün bulunmuştur (2, 18, 30, 44).

#### **2.1.5. Hepatit E Virüsünün Replikasyonu**

HEV replikasyonu, sitoplazmada subgenomik RNA üreten kapsid proteinleri ve tam genomik RNA kodlayan yapısal olmayan proteinlerle gerçekleşmektedir. Son 10 yıl içinde, virionun üç boyutlu yapısı, bulaşıcı cDNA klonlanması, HEV hayvan türlerinin tanımlanması ve hayvan modellerinin gelişmesi ile HEV' in çoğalması ile ilgili ilerlemeler kaydedilmiştir. Daha gelişmiş hücre kültür sistemleri HEV'in moleküler biyolojisinin bilinmesine yardımcı olacaktır (30, 45).

HEV'in replikasyonu řu şekilde gerçekleşmektedir:

- 1- HEV, HSPG ve HSC70 vasıtası ile ya da başka kabul edilen bağlanma reseptörleri yoluyla hücre yüzeyine bağlanır.
- 2- HEV hücre membranını penetre eder ve hücre içine girer.
- 3- HSP90 ve Grp78 bu transporttan sorumlu olabilir.
- 4- Virion sonra hücrenin sitoplazması içine pozitif -sens genomik RNA kılıfını serbest bırakır.
- 5- Pozitif sens RNA viral genomik sitoplazmada ORF1 yapısal olmayan poliproteini (nonstructural protein, NSP) evirmek için şablon olarak hizmet vermektedir.
- 6- Translasyonla oluşan viral RNA polimeraz enzimi pozitif sense genomik RNA dan replikatif negatif sense RNA viral genomları sentezler. Böylece ift iplikçikli bir RNA oluşur.
- 7- Negatif iplikçik kalıp olarak kullanılarak yeni pozitif iplikçikli RNA oluşur.
- 8- Bu kopyalardan bir kısmı mRNA bir kısmı viral genom olarak işlev görür.
- 9- ORF2 ve ORF3 proteinler alt-genomiklerden, pozitif sarmallı RNA ya çevirir.
- 10-En uzun yapısal protein olan ORF2 kapsid proteini genomik viral RNA yı yeni virionları kurar.
- 11-Olgunlaşmamış virionlar hücre zarına taşınmaktadır.
- 12-ORF3 protein leri virion trafiğini kolaylaştırır.
- 13-Olgunlaşmamış virionlar enfekte edilmiş hücrelerden salınırlar.



*Dianjun Cao and Xiang-Jin Meng Molecular biology and replication of hepatitis E virus*

Şekil 2.1.4.: HEV'in replikasyonu (42).

### 2.1.6. HEV'in Antijenik Yapısı

HEV ORF-2 proteini sadece kapsit proteini olmayıp aynı zamanda tanı için kullanılan antijenik yapıyı da oluşturmaktadır. HEV genotiplerinde major koruyucu epitoplara ortaktır. Major nötralizan epitop ORF 2 proteininde 458-607 aa arasında tanımlanmış ve bütün genotiplerle aynı reaksiyonu verir (46). ELISA bu antijen yapısı temel alınarak hazırlanmıştır. Diğer bir ORF 2 protein epitopu ise 349-457 aa bölgesinde tanımlanmıştır. Bu ORF 2 epitopu HEV suşlarında oldukça korunmuş olup total HEV spesifik antikorların %60 kadarını oluşturur (47).

## 2.2. Patogenez

Şempanzeler ve Cynomolgus maymunları gibi primatlarda, gönüllü insan çalışmaları ve Hepatit E'li hastalarda HEV ile yapılan deneysel çalışmalardan virusun patogenezine ilişkin bilgiler sağlanmıştır. Domuz HEV'in bulunması

genotip 3 ve de 4 için alternatif modellerin kullanılmasına olanak sağlamıştır. (48, 49).

Virüsün konağa girişi Hepatit A gibi oral yolla olmaktadır. Karaciğere portal ven yoluyla ulaştığı düşünülmektedir. Primer hedef hücresi hepatositlerdir. Hepatositlerin stoplazmasında replike olur ve oradan safra ve kana geçer. HEV, karaciğerden safra kesesine ve ardından da barsaklara geçip dışkı ile atılmaktadır. Barsaklarda virus replikasyonu bilinmemektedir. Bu nedenle HEV için intestinal taşıyıcılığın olmadığı düşünülmektedir. Semptomların başlamasından önce HEV virüsü gayta ile atılır. İnfeksiyözitesi düşük olduğu için enfeksiyon oluşturması için çok miktarda virüs gereklidir (18).

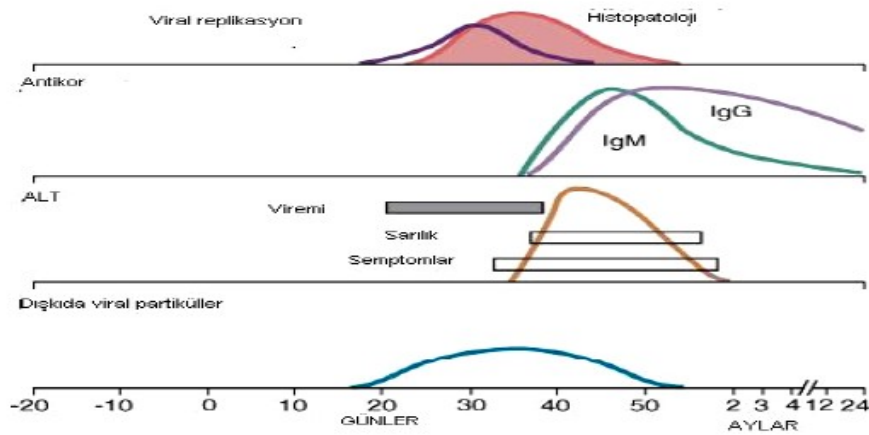
Yapılan hayvan çalışmalarında HEV Ag karaciğer dışı dokularda da saptanmıştır. HEV ile enfekte edilen fare ve domuzlarda ince barsak, dalak ve lenf düğümlerinde de HEV Ag gösterilmiştir (29).

Karaciğerde HEV replikasyonunun başlangıcında kanda alanin aminotransferaz (ALT) enzim yüksekliği ve karaciğerde histolojik hasarın görülmesi HEV'in sitopatik etkisi ve daha da önemlisi immun yanıt nedeniyledir. Daha sonra hepatic HEV antijeni belirlenmez ve bu da viral replikasyonun durduğunu gösterir. Lenfosit infiltrasyonu gibi histolojik değişiklikler sitotoksik immun yanıtın bir bulgusudur (4).

Klinik oluşana kadar geçen inkübasyon süresi 28-40 gündür. Maymunlarda ve insanlarda yapılan deneylerde virüs alındıktan 3-4 hafta sonra karaciğerde histopatolojik değişikliklerle birlikte AST-ALT artışının pik yaptığı gözlemlenmiştir. Maymunlarda yapılan deneysel çalışmalarda intravenöz yol veya yüksek dozda virüs alınması durumunda klinik tablonun 10 gün içinde oluştuğu belirlenmiştir. Maruziyetten 9 gün sonra RT-PCR ile viremi gösterilmiştir. HEV antijenleri ilk kez enfeksiyondan yaklaşık 7 gün sonra hepatositlerde görülmeye başlar ve 3 hafta boyunca enfekte hepatositlerin stoplazmasında tespit edilebilmiştir (36, 48, 50).

HEV, ALT artışından önce ve yükselme döneminde kanda safra ve feçeste mevcuttur. İnsanlarda HEV enfeksiyonunda viremi ve fekal atılım

semptomlardan 1-2 hafta önce başlar ve semptomlardan 2 hafta sonraya kadar sürer. Bu özelliği Hepatit A virüsü ile benzerlik gösterir. Dışkıda HEV atılım süresi 4-11 hafta arasındadır. Dışkıda virüs, inkubasyon periyodunun ve akut hastalık tablosunun erken döneminde en yüksek yoğunlukta. Viremi süresi ise 1 hafta ile 4 ay arasında değişebilir (Şekil 2.2.1.). Vireminin sona ermesinden sonra serokonversiyon meydana gelir (24, 36, 48, 51).



Şekil 2.2.1.: HEV patogenezi (52).

Hastalığın erken döneminde Hepatit E virüsüne karşı immün yanıtla önce IgM, IgA ve sonra da IgG tipinde antikorlar oluşur. IgM antikorları hastalığın akut fazı süresince daha yüksektir ve yaklaşık 2-4 ay içinde kaybolur. Fakat IgG antikorları enfeksiyondan sonra 6-12 ay kadar serumda saptanabilmektedir. Bazı hastalarda IgG' nin 14 yıl sonra bile pozitif kaldığı gösterilmiştir. Yapılan deneylerde, enfeksiyonu geçirenlerde ilk altı aylık süre içinde aynı virüs ile tekrardan enfeksiyon oluşturulamamıştır. Ancak oluşan antikorların reenfeksiyona karşı yaşam boyu koruyuculuk sağlayıp sağlamadığı tam olarak açıklanamamıştır (4, 43).

Viral hepatitler histopatolojik olarak benzer oldukları halde, Hepatit E hastalarının karaciğerlerindeki histolojik değişiklikler karakteristiktir. Hepatit E enfeksiyonunda, histolojik olarak kolestatik tip ve klasik tip hepatit görülebilir. Minimal lökosit infiltrasyonu ile bağlantılı fokal nekroz alanları içermektedir.

Enflamasyon, toksik hepatite benzeyen fokal lezyonlarda polimorfonükleer lökositler ve kupffer hücrelerinden oluşur. Delhi (1962-63) ve Kaşmir (1978-79) salgınlarında vakaların çoğunda parankimde gland benzeri oluşumlar, safra kanallarının proliferasyonu ve kanaliküllerde safra stazı, parankimde yer yer nekroz alanları ile karakterize kolestatik tipte akut hepatit saptanmıştır (25). Karaciğer hücrelerinde dejeneratif değişiklikler, asidofilik cisimler, lenfosit infiltrasyonu tespit edilmiştir. Birçok biyopsi materyalinde, karaciğer hücrelerinde glandüler değişiklikler gözlemlenmiş ve AST-ALT normale döndükten sonra lobuler yapılanma tekrar oluşmuştur (36, 53).

Akut fulminan hepatit E biyopsilerinde safra kanalı proliferasyonu, lobüler dejenerasyon, lenfositik kolanjit, Kupfer hücrelerinin baskınlığı, karaciğer hücre nekrozu görülür. Kanaliküler kolestaz, apoptotik cisimcikler, yalancı rozet formasyonu, steatozis, portal traktta plazma hücre artışı ve interface hepatit görülmüştür. İmmünohistokimyasal yöntemlerle CD8+T hücrelerinin baskın olduğu lenfosit infiltrasyonu görülmüştür. Histolojik olarak makrofajlar, aktif kupffer hücreleri ve lenfositler tarafından oluşturulan intralobuler nekroz mevcuttur. Hepatositlerin balonlaşması, asidofilik inklüzyon cisimciklerinin oluşumu sıklıkla gözlenir. Bu histopatolojik değişiklikler genotiplere göre farklı olabilir. CD8+ lenfositler HEV bağlı karaciğer hasarında çok önemli rol oynar. Bu T hücre yanıtına ORF-2 ve ORF-3 tarafından kodlanan immunojen proteinler neden olmaktadır (36, 51, 54, 55).

Önceki yıllarda kronik enfeksiyon oluşturmadığı bilinen Hepatit E'nin transplantasyon hastalarında ve immünsüpresif hastalarda biyokimyasal ve histolojik olarak kronik Hepatit E oluşturduğu belirlenmiştir. Kronik Hepatit E olguları sadece genotip 3 ile oluşan enfeksiyonlarda gözlemlenmiştir. Organ transplantasyonu yapılan genotip 3 ile enfekte kronik hepatit E hastalarında, kronik hepatit C'de de olduğu gibi yoğun portal infiltratlar piecemeal nekroz ile birlikte görülmektedir (56).

### 2.3. Epidemiyoloji

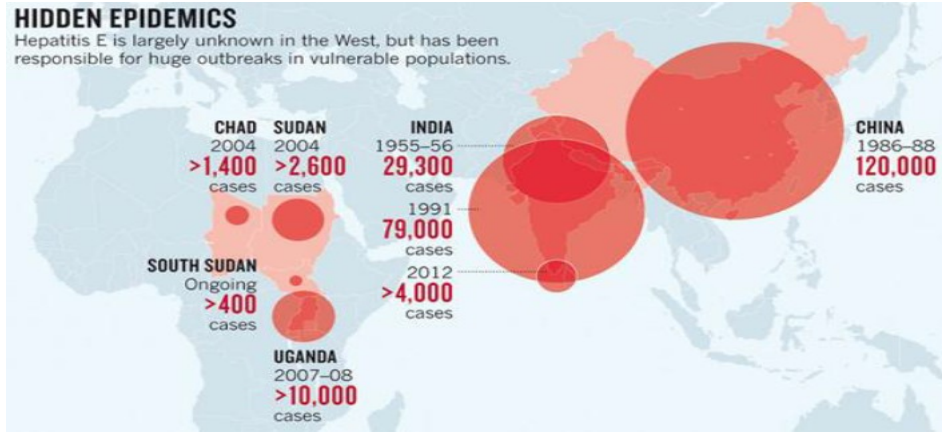
Hepatit E enfeksiyonu yetersiz su temini ve çevre sağlığı yönünden kötü gelişmekte olan ülkelerde görülür. Sosyoekonomik ve alt yapı hijyen koşulları kötü, insan yoğunluğunun fazla olduğu, eğitim düzeyi düşük, şehir şebeke içme suyunun kanalizasyon suyuyla kontaminasyonun önlenemediği birçok tropikal ve subtropikal ülkede akut hepatit salgınları yapabilmektedir. Ova ve vadiler insan yoğunluğu fazla olduğu için dağlık alanlara göre daha fazla etkilenmektedir. İlk salgından günümüze kadar olan salgınların çoğunluğu kontamine su kaynaklıdır (13, 56-58).

Dünyadaki anti-HEV prevalansının tahmini olarak %6-7 olduğu düşünülmektedir. Sekonder atak oranı %0,7-2,2 dir. Akut viral hepatitlerin %4'ünden HEV sorumludur. Hindistan, Burma, Pakistan, Nepal, Çin, Somali, Güneydoğu ve Orta Asya, Vietnam, Kırgızistan, Orta Doğu, Fildişi Sahilleri, Yemen, Afrika'nın kuzeyi ve batısındaki hijyen koşulları iyi olmayan bölgeler Hepatit E enfeksiyonu için epidemiktir (Şekil 2.3.1.) (38, 59, 60). Birkaç yıl arayla salgınlar görülmektedir. Amerika kıtasında endemik olan bölge Meksika'dır. Endemik bölgelerdeki en önemli bulaş yolu fekal oral olarak kontamine suların tüketilmesiyle olmaktadır (23, 61). Fakat 2008 yılında Uganda'da kişiden kişiye bulaş nedeniyle yüz binden fazla kişi Hepatit E'den etkilenmiştir (62).

Hepatit E'nin seroprevalansı, yüksek endemik bölgelerden Çin'de ve Hindistan'da %20'nin üzerinde, Mısır'da %17, Malezya'da kırsal bölgelerde %45 oranındadır. Yine Somali'de %70 ve Suudi Arabistan'da %17 iken Avrupa'da %3 ve de Amerika'da %2 oranındadır (59).

Hepatit E dünya çapında bulunur ve epidemiyolojik açıdan A hepatite benzer. Virusun farklı genotipleri epidemiyolojik farklılıkları belirler. Örneğin; genotip 1, genellikle gelişmekte olan ülkelerde görülür ve salgınlara neden olur. Genotip 3 ise genellikle gelişmiş ülkelerde görülür ve salgınlara neden olmaz. Yüksek seroprevalans oranları bulaşma riskini artırır ve sanitasyon standartları düşük bölgelerde gözlenir (4).





Şekil 2.3.1.: HEV için yüksek epidemik bölgeler (63).

Endemik bölgelerde tüm yaşlarda akut hepatitin en sık nedeni Hepatit E'dir. Salgınlar genelde yağmurlu mevsimlerde görülür. Yağmur sonrası içme sularının kontaminasyonu ile salgın ortaya çıkar. Daha ılıman iklimi olan bölgelerde sonbahar ve erken kış mevsiminde özellikle kasım, aralık, ocak aylarında hepatit E enfeksiyonunda artış görülmektedir (64, 65). Kişisel hijyen şartlarının kötü olması, yetersiz sanitasyon, güvenilir olmayan suların içilmesi, aşırı kalabalık ve kamplarda yaşam salgınlara neden olur. Sporadik olgular, endemik olarak hastalığın devam ettiği ülkelerde sık olarak görülür. Gelişmiş ülkelerde daha az sıklıkta olmasına rağmen endemik ve sporadik olgular halinde görülebilmektedir (Tablo 2.3.1.).

Endemik olmayan bölgelerde büyük salgınlar görülmez ve akut hepatitlerin küçük bir bölümü HEV tarafından oluşturulmaktadır. Çin, Nepal, Hindistan, güneybatı Fransa, kuzey Afrika ülkeleri ve Borneo gibi endemik bölgelere seyahat sonrası gelişmiş ülkelerde sporadik olarak HEV enfeksiyonu görülür. Birkaç yıl öncesine kadar vakaların çoğu endemik bölgelere seyahat ile ilişkilendirilmiştir. Fakat Amerika, Fransa, İngiltere, Hollanda, İspanya, Japonya, Avustralya gibi gelişmiş ülkelerde de küçük serili HEV enfeksiyonları bildirilmiştir. Endemik olmayan ülkelerdeki bu vakalarda iyi pişmemiş geyik ve domuz etiyle gıda kaynaklı bulaş görülmektedir (Tablo 2.3.1.) (6).

Sporadik olgular hastalığın endemik olduğu bölgelerde oldukça sıktır. Örneğin Hindistan'da sporadik hepatit olgularının %50-70 kadarını hepatit E enfeksiyonu oluşturur (66). Endemik olmayan bölgelerde ise sporadik hepatit E sık değildir. Genellikle endemik bölgelere seyahat ile ilişkilidir. Bununla birlikte Hepatit E enfeksiyonu, sosyoekonomik düzeyi yüksek olan Avustralya, İtalya, Yunanistan, Hollanda gibi ülkelerde, seyahat ilişkisi olmayan kişilerden de bildirilmiştir (67). Amerika'da HEV salgınları bildirilmemiş, sadece endemik bölgeleri seyahat eden veya oradan gelen göçmenler arasında hastalık tespit edilmiştir (67, 68). Bu ülkelerde indeks vakalardan çevreye yayılım pek görülmemektedir. Bunun nedeni hayat standartlarının ve hijyen koşullarının düzgün olması olabilir.

Endemik bölgelerdeki HEV rezervuarı tam olarak açıklanamamakla birlikte vireminin uzaması ve de virüsün uzun bir süre dışkı ile atılması gösterilmektedir. Sublinik hastalar da rezervuar olarak kabul edilir. Rezervuar olarak hayvanların rolü endemik bölgelerde bilinmemektedir. Çeşitli hayvan türlerinde anti-HEV antikorların yüksek bulunması, domuzlardan HEV genomunun izole edilmesi ve bunların insan HEV genomik dizileriyle homoloji göstermesi neeniyle HEV bulaşında zoonotik hipotez de öne sürülmüştür. Bu genomik verilerin çoğu endemik olmayan bölgelerden elde edilmiştir. Fakat Çin'in endemik olan bölgesinde hem hayvanlardan hem de sporadik olarak insanlardan aynı genotip izole edilmiştir (genotip 4). Hindistan'da genotip 4 domuzlardan izole edilirken, insanlarda genotip 1 izole edilmiştir. Endemik olan bölgelerde genotip 1 domuzlardan izole edilememiştir (4, 69).

Karakteristikleri	Genotip 1 ve 2 (epidemik)	Genotip 3 ve 4(yerli)
Coğrafik dağılımı	Gelişmekte olan ülkelerde	Hem gelişmekte olan hemde gelişmiş ülkelerde
Yayıma paterni	Epidemik ve sporadik	Sporadik
ABD de görülme durumu	Seyahat ile ilişkili	Yerli
Sipisivitesi	İnsan	Domuz, insan
Bulaş şekli	Fekal-oral, su kaynaklı	Gıda kaynaklı
2. yayılım	Nadir	Son derece nadir
İkterli hasta oranı	Yüksek	Düşük
Yaş	Adolesan ve genç yetişkinler	İleri yaşlarda oran daha yüksek
Cinsiyet	Kadın erkek oranları birbirine benzer	Hastalık oranları erkeklerde daha yüksek
Mortalite	Kadınlarda daha fazla	Yaşlılarda daha fazla
Ekstrahepatik özellikleri	Birkaç tane	Nörolojik komplikasyonlar
Kronik hepatit	Yok	İmmünsüpre hastalarda fazla
Tedavi	Bilinmiyor	Deneysel olarak PEG İFN,ribavirin
Korunma	Aşı	Aşı

Tablo 2.3.1.: HEV'in epidemiyolojik özellikleri (13).

HEV, yılda yaklaşık olarak 20 milyon kişiyi etkilemekte ve de 3,4 milyon kişide akut hepatit E gelişmektedir. Genelde kontamine sularla olmak üzere fekal oral yolla virus bulaşır. Kişiden kişiye bulaş nadirdir. Salgınlar sırasında atak hızı %1-15 dir. Vakaların büyük bir kısmı 15-40 yaş arasında genç erişkinlerdir. Çocuklarda enfeksiyon asemptomatiktir. Erkekler kadınlara oranla 2-5 kat daha sık enfekte olurlar. Epidemiler sırasında ölüm oranı %0,2-%4, hamilelerde ölüm oranı %10-20 arasındadır. Vakalarla yakın temasta bulunanlarda akut hepatit E hastalığının ortaya çıkma insidansı göreceli olarak daha düşüktür. Kişiden kişiye bulaşı yok denecek kadar az olduğundan, salgın sırasında aynı evde yaşayanlarda sekonder atak hızı %0,7-2,2'dir. Bu oran aynı bulaş yolu olan A hepatitinde %50-75 tir (4). RT-PCR ile dışkı ve safrada RNA'sı gösterilebilen HEV atılımı, klinik olarak hepatitin başlamasından öncedir ve bu hepatit A virüsü ile benzerdir (15).

Serumda anti-HEV IgG varlığı geçirilmiş enfeksiyonu gösterir. Anti-HEV IgG antikorlarının tanısında kullanılan testlerin duyarlılık ve özgüllüklerinin farklılık göstermesi ve anti-HEV IgG'nin serumda kalma zamanının değişkenliği

nedeniyle Hepatit E enfeksiyonunun epidemiyolojik çalışmalarının yorumlanması oldukça güçtür (48). Gelişmekte olan endemik bölgelerde anti-HEV prevalansının yüksek olması beklenirken, seroprevalans çalışmalarında açıklanamaz bir şekilde anti-HEV seropozitifliği anti-HAV seropozitifliğinden çok düşük bulunmuştur. Tam tersi olarak Mısır'da salgınların sık görülmediği kırsal alanda Hepatit E seroprevalansı %70 olarak bildirilmiştir. Sonuç olarak oldukça farklı HEV seroprevalans sonuçlarının bildirilmesi IgG antikörlerinin serumda kalma düzeylerinin farklılığı ile ilişkilendirilebilir (70).

### **2.3.1. Ülkemizdeki Durum**

Hepatit E, ülkemizde %2-20 seroprevalansla sporadik olarak bulunmaktadır. En yüksek atak hızı genç erişkinlerde (%1-15) olup gebelerde fatalite yüksektir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığının son verilerinde HEV enfeksiyonu ile ilgili bilgilere ulaşılammış olup daha çok bölgesel yapılan çalışmalar da anti HEV pozitiflikleri bildirilmektedir (6). Adana (71), Ankara (72), Antalya (73), İzmir (74), Edirne (75), Malatya (76), Diyarbakır ve Trabzon (77) illerinde yapılan serolojik çalışmalarda HEV seroprevalansının %2,4 ile %29 arasında değiştiği tespit edilmiştir. En yüksek prevalans Diyarbakır ilinde saptanmıştır.

Ülkemizde Hepatit E enfeksiyonu özellikle Güneydoğu Anadolu bölgesinde görülmektedir. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde yapılan seroprevalans çalışmalarında %34'e varan pozitiflikler saptanmıştır (78). Güneydoğu Anadolu'da yapılan bir çalışmada akut nonB ve non C hepatitlerin %73'ünde anti HEV IgG pozitifliği tespit edilmiştir (79). Diyarbakır merkezindeki sağlıklı kişilerde %7 (80) anti-HEV IgG pozitifliği dışındaki tüm çalışmalar Güneydoğu Anadolu'da anti-hev seroprevalansının diğer bölgelerden oldukça yüksek olduğunu ve endemik olan bölgelerin sonuçlarına yakın olduğunu göstermektedir.

HEV enfeksiyonu ile ilgili ülkemizde sınırlı çalışmalar bulunmaktadır. 2000 yılından önce yapılan çalışmalarda anti HEV prevalansı erişkin 4.466

olguda %8.03; 1.537 donörde ise %8.06 bulunmuştur. Yine Thomas ve arkadaşlarının 1992 yılında yaptığı bir çalışmada, Türkiye'nin beş ayrı bölgesinden (Güneydoğu hariç) topladıkları serumlar ile Türkiye'deki anti HEV seroprevelansı %5,9 olarak bulunmuştur (81). 2001-2011 yılları arasında yapılan çalışmalarda anti-HEV IgG pozitifliği %2-29 arasında bildirilmiştir. Bölgelere göre ortalama HEV prevelansı %10 dur. Yüksek olan oranlar daha çok Güneydoğu Anadolu Bölgesinden ve bu bölgeden fazla miktarda göç alan Mersin gibi illerimizden bildirilmiştir (6).

Yıl	Şehir	Pozitiflik oranı %	Kimlerde test edildiği
2005	Antalya	2.3	Hepatit şüpheli olgular
2007	Edirne	2.4	Erişkin
2002	Erzurum	8.0	Sağlıklı kadın
2006	Gaziantep	6.7 15.7	Sağlıklı kişi IGM Sağlıklı kişi IG G
2006	Isparta	1.03	Kan donörü
2001	İstanbul	4.0	Kan donörü
2003	İstanbul	4.0	Kan donörü
2010	İstanbul	0.0	Gebe olmayan kadın
2003	İzm/İst/Man	9.8	Erişkin
2003	Ank/Man/Diybak	2.7 3.8 11.7	
2004	İzmir	9.0	Çöp işçileri
2002	Mersin	11.2	Kan donörü

*Mistik R. Viral Hepatit 2013*

Tablo 2.3.2.: Türkiye'de HEV prevelansı (6).

Sonuç olarak ülkemizde akut hepatit E tanısı konan olgu sayısı oldukça azdır. Hepatit E'li olgulara ya tanı konulamamakta ya da bu enfeksiyon hepatit A gibi erken yaşta anikterik asemptomatik olarak geçirilmekte ve tanı alamadan sonuçlanmaktadır. T.C. Sağlık Bakanlığı'na 2005 yılında bildirilen akut hepatit E'li hasta sayısı 42 iken 2011 yılında 4 hasta bildirilmiştir. Tanıdaki sıkıntılardan mı, bildirimdeki sorunlardan mı yoksa yerleşim yerlerindeki hijyen ve sanitasyon koşullarının iyileştirilmesinden mi olduğu hususu net değildir (6).

Total anti-HEV seroprevalansı bazı bölgelerde %10 civarında iken bazı bölge veya gruplarda daha düşük ya da yüksek prevelansı olduğu görülmektedir. İki kıtanın bileştiği çok önemli bir konumda olan Türkiye’de anti-HEV seropozitifliğinin farklılığı çok iyi görülmektedir. Güneydoğu Anadolu bölgesindeki sonuçlar endemik ülkelerle benzer iken diğer bölgelerdeki %3-20 oranındaki sonuçlar daha çok sporadik olarak görülen gelişmiş ülkelerle benzerdir.

### **2.3.2. Bulaş Yolları**

Hepatit E enfeksiyonu sanitasyon eksikliğine bağlı olarak çoğunlukla fekal-oral yolla bulaşmaktadır. Bu bulaş yolu akut hepatit E hastalarının dışkılarının sağlıklı gönüllü kişilere ağız yoluyla verilmesi ile kanıtlanmıştır. Salgınların çoğunluğu, insan çıkartıları ile kontamine içme suyu kullanımı ile ilişkilidir. Salgınlar birkaç haftadan birkaç aya kadar uzayabilmektedir. İçme suyu kaynaklarının kontaminasyonları sel sularının çekilmesi sonucu, nehirlerin yönünü değiştirmesi, sağanak yağışlar ve de sel baskınlarıyla yakından ilişkilidir (13). Bazı salgınlar ise nehirde azalan su akımının kontamine olmasıyla yaz aylarında olmuştur. Ayrıca su temininin aralıklı olduğu yerleşim yerlerinde suyun alınmadığı zamanlardaki negatif basınçla içme sularının kontamine olmasıyla enfeksiyonlar görülmüştür. Kalabalık yaşam şartları, insan dışkısının güvenli bir şekilde uzaklaştırılmaması ve de kişisel hijyen eksikliği, yetersiz eğitim de bulaşta önemlidir (82, 83).

Salgınlar gelişmekte olan ülkelerde daha çok dışkı ile kirlenmiş sularla olurken, gelişmiş ülkelerde sporadik görülen olgular zoonotik veya gıda kaynaklıdır. Gıda kaynaklı salgınlar daha az görülmektedir. Kişiden kişiye temas, salgınlar dışında bulaş için önemli bir yol olarak değerlendirilmez. Kişiden kişiye geçiş oranı diğer enterik geçişli enfeksiyonlara göre daha düşüktür. Örnek olarak, 1981-82 Nepal salgınında Hepatit E vakalarıyla aynı evde yaşayan kişilerin sadece %2,4’ünde akut hepatit gelişmiştir. Sekonder

atak hızı aile içi temasta %0,7 ile %2,2 arasındadır. Oysa Hepatit A enfeksiyonunda bu oran %20 leri bulmaktadır (17, 84).

Bazen gıda kaynaklı infekte hayvanların ürünlerinin, çiğ veya pişmemiş kabuklu deniz ürünleri yenmesiyle de bulaş ve de küçük ölçüde salgınlar olabilmektedir. İnkübasyon periyodunun uzun olması nedeni ile bazı durumlarda hastalığın gıda kanaklı olduğunu göstermek zordur. Geyik, domuz, yaban domuzu ile gıda kaynaklı zoonotik HEV bulaşları bildirilmiştir (85).

HEV'in fekal oral ve gıda kontaminasyonu ile bulaşma dışında kan yoluyla parenteral olarak da bulaşabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada HEV-RNA nın kanda 6-16 haftaya kadar saptanabildiği gösterilmiştir (86). Endemik bölgelerde vireminin olduğu dönemde kan donörleri ile kan alıcılarına bulaştığı bildirilmiştir (87). Özellikle hemodiyaliz hastaları ve de sürekli kan transfüzyonu yapılan kişilere parenteral yolla HEV bulaşabileceği bildirilmektedir. Kan transfüzyonu ile bulaşın önemi asemptomatik fakat viremik kişilerin sıklığına bağlıdır (82). Kliniğin başlangıcında geçici viremi dönemindeki kan donörleri Hepatit E virüsünü parenteral yolla bulaştırabilir (54, 60).

HEV'in nozokomiyal bulaşı da bildirilmiş ve de salgınlar yapabileceği gösterilmiştir. Fulminan hepatik yetmezlikli bir hastayı takip eden 3 sağlık personeline viral hepatit tablosu gelişmiştir. Bunların birinde anti-HEV IgM ve de IgG pozitif bulunmuştur (54, 88).

Hepatit E'nin vertikal geçişi ile ilgili bilgiler azdır. Gebeliğin son trimesterında Hepatit E ile enfekte olan annelerin bebeklerinden doğum sırasında alınan kanlarda HEV-RNA pozitif çıkmış ve HEV'in transplasental bulaşabileceği bildirilmiştir (5). Gebeliğin 3. trimesterında HEV ile enfekte anneden doğan 8 bebekten 6'sında hepatit E enfeksiyonu geliştiği bildirilmiştir. Hepatit E'li gebe kadınlarda abortus ve de intrauterin ölüm yaygındır (27, 89).

HEV'in seksüel yolla geçişi konusunda veri azdır. Homoseksüel geçiş olduğu raporlanmış ve Kuzey Hindistan'da aktif homoseksüel erkekler arasında salgın bildirilmiştir. Bir çalışmada homoseksüel erkekler arasında Anti HEV

pozitifliği %20,4 bulunmuştur (90). Sistemik hastalıklardan herhangi birinin risk faktörü oluşturduğuna dair hiçbir bilgi bulunmamaktadır.

### **2.3.3. Zoonotik Enfeksiyon**

Son yıllarda HEV enfeksiyonu zoonoz olarak tanımlanmaktadır. Domuz, sığır, koyun, keçi, at, kedi, köpek gibi bazı memelilerde HEV enfeksiyonunun serolojik kanıtları ortaya çıkartılmıştır. Yapılan çalışmalar daha çok domuzlarda HEV enfeksiyonunun yaygın olduğunu göstermektedir. Domuz HEV izolatında baskın genotipin 3 ve 4 olduğu saptanmıştır. Domuz HEV izolatları İspanya ve Japonya'da insan HEV izolatları ile yakın benzerlik göstermektedir (31, 91).

Hepatit E ile infekte pişmemiş geyik etinin yenmesi Japonya'da insanlarda akut hepatit E enfeksiyonuna yol açmıştır. Japonya'da ve dünyanın birçok yerinde domuzlar arasında HEV yayılması zoonoz hipotezini desteklemektedir. Hindistandaki çalışmalarda domuz, koyun, keçi, manda ve tavukların HEV için rezervuar olduğu gösterilmiştir. Domuzlarda, kemiricilerde ve primatlarda doğal anti-HEV antikoru tespit edilmiştir. Domuz HEV antikoru insan genotipi ile kros reaksiyon vermektedir (31).

Hayvan kaynaklı sporadik hepatit E vakaları, hem sanayileşmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde rapor edilmiştir. Sanayileşmiş ülkelerdeki hepatitlerin çoğu zoonoz genotipleri 3 ve 4'tür. Sporadik vakalar için risk faktörleri kabuklu deniz ürünleri, kontamine hayvan etleri ve infekte hayvanlarla doğrudan temas sayılabilir (31).

Geyik, domuz, yaban domuzu ile gıda kaynaklı zoonotik HEV bulaşları bildirilmiştir. Pişmemiş domuz geyik eti yemek HEV bulaşı için risk faktörü kabul edilmektedir. Çin'de yapılan bir çalışmada genel popülasyonda anti-HEV IgG pozitifliği domuzlarla temas edenlerde %32, domuzlarla teması nadir olanlarda %21 bulunmuştur. Domuz çiftliklerinde çalışan çiftçiler veya veterinerler HEV açısından risk altındadırlar (92, 93).



#### 2.3.4. Gebelerde HEV

Akut hepatit E nin mortalite oranı düşük olmasına rağmen, ikinci ve de üçüncü trimester gebe kadınlarda ikterik HEV enfeksiyonunda mortalite oranı yüzde 20'lere çıkmaktadır. Bu durumda sıklıkla intrauterin enfeksiyon da gelişmekte, prenatal mortalite ve morbidite artmaktadır. Gebelerde ölüm oranının yüksek olmasının nedeni tam olarak aydınlatılamamakla beraber DIC insidansının yüksek olduğu bilinmektedir. Bildirilen ölüm nedenleri ensefalopati ve yaygın damar içi pıhtılaşma ve renal yetmezliktir (91).

Fulminan hepatit oranı gebelerde normal popülasyona göre daha yüksektir. Gebeliğin her trimesterında bu oran giderek artmaktadır. Yapılan bir çalışmada gebeliğin 1., 2. ve de 3. trimesterinde mortalite oranları sırasıyla %1,5; %8,5 ve de %21 bulunmuştur. Yine başka bir çalışmada maternal neonatal bulaşın 3. trimesterde enfekte olan gebelerde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (94). Gebelerde Hepatit E'nin karaciğer yetmezliğine ilerlemesi immünolojik hasarlanma ile ilgili olabilir. Gebe kadınların immünsüpresyon almadıkları ve immünolojik hasarları olmadığı göz önüne alındığında, viral replikasyonu inhibe etmek için immünolojik yaralanma olabilir. Hamilelerdeki ciddi durum, hamilenin hormonal ve immünolojik özelliklerine bağlıdır. Progesteron ekspresyonlarındaki azalma hamile kadındaki hepatit E'nin öldürücü olması ile ilişkili bulunmuştur (27).

Mortalite oranı erkekler ve de gebe olmayan kadınlarda %1-3 iken, gebelerde bu oran %20'leri bulmaktadır. Hepatit E'li gebe kadınlarda intrauterin enfeksiyon gelişebilmektedir. Ölümler özellikle perinatal dönemde yüksektir. Bu fatal seyir HEV enfeksiyonuna bağlı progesteron reseptörlerinin ekspresyonunun azalması ve de yüksek HEV viral yükü ile yakından ilişkilidir. Gebelerde özellikle 3. trimesterde fulminan hepatit ve de koagülopati nedeniyle ölümler görülmektedir (49, 54).

Jilani ve arkadaşları HEV ile enfekte gebe kadınlarda düşük CD4 sayımı ve daha yüksek CD8 sayımları tespit ettiler. HEV-negatif hastalar veya da sağlıklı gebe kadın kontrol grupları ile karşılaştırdıklarında HEV pozitif gebe

kadınlarda östrojen, progesteron ve  $\beta$ -HCG düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (95).

Yapılan çalışmalarda HEV ile enfekte gebelerin bebeklerinde karaciğer enzim yüksekliği, ağır hepatik nekroz, kord kanında ve postnatal serum örneklerinde HEV RNA pozitifliği saptanmıştır (96). Gebenin HEV enfeksiyonu sonucu, düşük, fetal ölüm, preterm doğum ve maternal veya neonatal ölüm gibi maternal ve fetal komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (97).

Vertikal geçişin bilinmesine rağmen, anne sütü ile bulaş konusunda kesin bir bilgi yoktur.

## **2.4. Klinik**

HEV enfeksiyonunun inkübasyon periyodu 2-9 hafta, ortalama 45 gündür. İnsanlarda deneysel HEV çalışmalarında; virüs alındıktan 42-46 gün sonra karaciğer enzimlerinde artış görülmüştür (13). HEV'in fekal atılımı hastalığın başlangıcından bir hafta önce başlar ve iki hafta daha devam etmektedir. Gönüllülerde ilk vireminin virüs alındıktan 3 hafta sonra geliştiği gösterilmiştir. Primatlarda virüsün IV yolla alındıktan 9 gün sonra viremi geliştiği gözlenmiştir (52).

Klinik tablo asemptomatik, ikterik, anikterik, fulminan, kolestatik ve de kronik hepatit şeklindedir. Diğer akut hepatit virüsleri gibi mukozada ve ciltte sarılık, idrar renginde koyulaşma, iştahsızlık, karaciğerde hassasiyet ve büyüme, ALT seviyesinde yükselme, karın ağrısı ve hassasiyet, bulantı, kusma tipik bulgulardır. Fakat çoğunlukla asemptomatik seyredip kendiliğinden iyileşir (98). Çocukluk döneminde genelde asemptomatik geçirilirken, akut ve semptomatik formu daha çok 15-40 yaş arasında görülmektedir. Erişkin yaşta kolestatik hepatit en yaygın olan formdur. Yaşla birlikte hastalığın şiddeti de artmaktadır (99).

Semptomatik formda sarılık başlamadan 1-2 hafta önce halsizlik, bulantı, kusma, iştahsızlık, ishal ve ateş şeklinde prodromal dönem görülebilir. Sklera ve ciltte sararma, idrar renginde koyulaşma, akolik gayta, karın ağrısı,

hepatomegali, karaciğer enzimlerinde, bilirubin düzeylerinde yükselme, tabloya daha sonra eklenir. Sarılık genellikle iki haftada geriler ve bir ay içinde normale döner, fakat bazı vakalarda uzamış bir kolestatik form görülebilir. Kolestatik hepatit; ön planda ateş, kaşıntı, yüksek ALP ve bilirubin düzeyleri ile seyreden, sarılığın 18 haftaya kadar uzayabildiği bir formudur. Flapping tremor, kötü prognoz göstergesidir. Hastalar uykuya meyil, bilinç değişiklikleri, halüsinasyonlar, el yazısında bozulma gibi belirtiler açısından yakın takip edilmelidir ( 54).

Hepatit E'de mortalite oranı Hepatit A'dan daha yüksektir. Mortalite oranı erkekler ve de gebe olmayan kadınlarda %1-3 iken, gebelerde bu oran artmaktadır. Fulminan hepatit gelişebilir ve de vaka fatalite hızı %0,5-3'tür (100).

Gebe kadınlarda sarılık görülme sıklığı gebe olmayanlara oranla daha yüksektir (36). Hepatit E; gebelerde karaciğerde yoğun hücre nekrozuyla seyreden fulminan hepatite ve subakut karaciğer yetmezliğine neden olabilir. Gebelerde %20'ye varan oranda fulminan hepatit riski mevcuttur (54).

Altta yatan kronik karaciğer hastalığı olanlarda HEV prevalansının normal popülasyona oranla daha yüksek olduğu ileri sürülmektedir. Bu hastalarda HEV süperenfeksiyonu hepatik ensefalopati ve komaya kadar gidebilen ciddi hepatik dekompanseasyona ve fulminansiye neden olabilmektedir. Bu da mortalite ve morbiditeyi ciddi oranda artırmaktadır (101).

#### **2.4.1. Endemik bölgelerde**

HEV endemik bölgelerde su kaynaklı salgınlara neden olabilir ya da sporadik olarak görülebilir. Sıklıkla Hepatit A gibi kendi kendini sınırlayan akut ikterik hepatite yol açar. Gebeler enfeksiyona eğilimlidirler. Viral inokulum dozu hastalığın şiddetini belirlemektedir. HEV enfeksiyonunda hastalığın şiddetini arttıran faktörler tanımlanmış değildir. Hastalık genellikle birkaç hafta, kolestatik tutulumlularda daha fazla sürer. Endemik bölgede yaşayanlarda, geçirilmiş akut hepatit veya HEV öyküsü bulunmadığı halde anti-HEV antikoru bulunması,

hastalığın asemptomatik geçirilebildiğini göstermektedir. Endemik bölgelerde kronik karaciğer hastalığı olanlarda HEV enfeksiyonu eklenmesi halinde karaciğer yetmezliği gelişebilmektedir. Karaciğer fatalite oranları %0,5-1 arasındadır (27, 31).

#### **2.4.2. Non-Endemik Bölgelerde**

Açıklanamayan hepatit saptandığında yapılan serolojik testler ile HEV saptanabilir. Endemik bölgede olanlarla benzer klinik seyir gösterir. Sıklıkla orta yaş üstü ve ek hastalığı da olan erkek hastalarda görülür. Bu bölgelerde geçiş genellikle zoonotik kabul edilmektedir ve en sık rastlanan genotipler 3 ve 4'tür. Non endemik gelir düzeyi yüksek çoğu ülkede akut ve kronik HEV enfeksiyonu olarak iki farklı klinik tablo görülmektedir (31, 27, 102).

Ülkemizde Total anti-HEV seroprevelansı bazı bölgelerde %10 civarında iken bazı bölge veya gruplarda daha düşük ya da yüksek prevelansı olduğu görülmektedir. Güneydoğu Anadolu bölgesindeki sonuçlar endemik ülkelerle benzer iken diğer bölgelerdeki %3-20 oranındaki sonuçlar daha çok sporadik olarak görülen gelişmiş ülkelerle benzerdir (6).

#### **2.5. Kronik Hepatit E**

Son yıllara kadar HEV'in sadece akut hepatit yaptığı ve kendi kendini sınırladığı bilinmekteydi. Fakat son zamanlarda persistan Hepatit E enfeksiyonu tanımlanmıştır. 2007 yılında Japonya'da T hücre lenfoması nedeniyle kemoterapi alan bir hastada kronik HEV enfeksiyonu tanımlanmıştır (103).

HEV ile enfekte organ alıcılarında, kronik hepatit gelişme oranının %60'ın üzerinde olduğu belirtilmektedir (104). Bu tip hastalarda, HEV'e özgül T hücre yanıtının bozulduğu; immün süpresif ilaç dozunun azaltılmasıyla iyileşmenin olabileceği ifade edilmektedir (105). Bu nedenle klinisyenlerin, diğer hepatit

etkenlerinin saptanmadığı transplantlı hastalarda, karaciğer enzimlerinde artış olduğunda, HEV RNA'sını araştırması önerilmektedir (106).

Organ transplantasyonu yapılan ve de yoğun immunsupresif alan kronik hepatit E'li hastalarda HEV'e spesifik T hücre yanıtı bozulmuş ve de immunsupresyonda rol oynayan CD2, CD3, CD4 lenfositler daha az sayıda bulunmuştur (107). İmmunsuprese transplant alıcıları dışında immunsupresyon yapan diğer durumlar, hematolojik maligniteler, HIV enfeksiyonu da Kronik HEV enfeksiyona neden olabilir. Ancak bu tip hastalarda kronikleşme oranı transplantlı hastalardan daha düşüktür (108). Kronik HEV olgularının hepsinde genotip 3 tespit edilmiştir (27, 51).

HIV ile enfekte kişilerde HEV antikor pozitifliğinin, HIV ile enfekte olmayan bireylere oranla daha yüksek olduğu görülmüştür. Yine son yıllarda HIV ile ilişkili persistan hepatit E taşıyıcılığı bildirilmiştir (109).

Hepatit E enfeksiyonunun karaciğer hasarı dışında, farklı organlarda da hasara yol açtığı bilinmektedir. Akut pankreatit, hematolojik belirtiler (trombositopeni, hemoliz), otoimmün hastalık (membranöz glomerulonefrit, Henoch-Schonlein purpurası), kas zayıflığı, Guillan-Barre sendromu, poliradikülopati, ensefalit, kraniyal sinir felci rastlanan bulgular arasındadır (109).

## **2.6. Tanı**

Hepatit E vakaları diğer akut viral hepatitlerden klinik olarak ayırt edilemez. ALT, AST, bilirubin ve kolestatik formda alkalin fosfataz düzeyleri yükselir. Akut formda ALT, AST 8-10 kat artar, ALT artışı AST artışından daha fazladır. Karaciğer enzimleri ve bilirubin düzeylerindeki yükseklik ortalama 2-3 hafta, bazı olgularda daha uzun süre devam eder. Değerler ortalama 2 ay içinde normal düzeylere döner. Terminal dönemde ise AST, ALT düzeyleri düşerken bilirubin düzeyleri artış fulminan hepatite gidişin göstergesidir. Bu hastalarda protrombin zamanında uzama prognostik faktördür (99).

Hepatit E virüsü; deneysel çalışmalarda maymunların enfekte karaciğer hücre kültüründe, PLC/PRF/5, HUH7 insan hepatoselüler karsinoma hücrelerinde, Hep-G2, 2BS, akciğer kanseri (A549 gibi epitelyal hc) ve kolon kanseri (Caco-2) hücrelerinde üretilebilmiştir. Fakat hala tam olarak güvenilir bir hücre kültür sistemi oluşturulamamıştır. Bu nedenle de pratikte pek kullanılamamaktadır (110).

Hepatit E enfeksiyonunun tanısında; virüs kültürünün güçlüğü nedeniyle daha çok seroloji (İmmunelektron mikroskopi, Floresan blokan antikör testi, Western blot testi ve Enzim immünassay testleri ile anti-HEV IgM ve anti HEV IgG tespiti) ve moleküler testler (HEV-RNA) kullanılmaktadır (111). En yaygın kullanılan serolojik test Enzim İmmunoassay (EIA)'dir. Farklı genotipler olsa da tüm HEV izolatlarıyla çapraz reaksiyon veren tek bir serotip olması serolojik testler için esas teşkil etmiştir (2, 4). Pozitif ELISA sonuçlarının doğrulanması için immunblot testleri geliştirilmiştir (112). Serolojik testlerde; serumda anti HEV IgM, IgA ve de anti HEV IgG'ler virüsün daha çok ORF-2 (M3-2 ve B3-2) ve de ORF-3 (M4-2 ve B4-2) bölgesini temel alan oldukça immunojen rekombinan antijenler ve sentetik peptidler kullanılarak oluşturulan ELISA yöntemiyle belirlenmektedir (113).

İnkübasyon periyodundan 2-6 hafta sonra HEV'e karşı immün yanıt gelişir. Ant-HEV IgM akut enfeksiyonun başlangıcından 1-4 hafta sonra, ALT yükselmesinden hemen önce, daha çok sarılığın başlangıcındaki günlerde saptanabilir. İlk 4 haftada ALT ile birlikte pik yapıp, akut enfeksiyondan 3 ay sonra %50'ye düşer. Serumda IgM 3-12 ay daha görülebilir. Hatta bir hastada anti-HEV IgM pozitifliğinin 21 ay kadar devam ettiği bildirilmiştir. Belirtiler görülmeye başladıktan sonraki haftada %90 hastada pozitif seroloji görülmüştür. Bu nedenle Anti-HEV IgM akut enfeksiyonda oldukça duyarlı bir belirteçtir. Fakat çeşitli salgınlarda gösterildiği gibi, anti HEV IgM ile hastaların tümü yakalanamamaktadır (%43-76). Ayrıca çocuklarda akut sporadik olgularda yapılan çeşitli çalışmalarda, IgM testinin duyarlılığı %26, özgüllüğü %85 olarak bulunmuştur. Ayrıca akut dönemin başında da yalancı negatif sonuçlar

alınabilir. Yalancı pozitif sonuçlar da otoimmün hepatit ve RF pozitifliğinde görülebilir (26, 30, 102, 110).

Anti HEV IgG ise Anti HEV IgM den kısa bir süre sonra ortaya çıkıp, akut enfeksiyonun başlangıcından 2-4 hafta sonra pik yapmaktadır. Geçirilmiş enfeksiyonu göstermekte olup enfeksiyonun akut fazında hızla yükselip, enfeksiyondan sonra titresi hızla düşmeye başlar. Yüksek titrede anti-HEV IgG yeni geçirilmiş enfeksiyonu gösterir. Anti HEV IgG yıllarca pozitif kalabilmektedir. 6 ay ile 14 yıla kadar farklı sürelerde serumda bulunabilmektedir. Yapılan bir çalışmada 14 yıl önce akut hepatit E geçiren kişilerin %47'sinde antikolar pozitif tespit edilebilmiştir (26, 102). Anti-HEV IgM ve IgG antikolarının hastalıktan koruyucu etkisi bulunmamaktadır.

Akut enfeksiyonda IgM testlerinde karşılaşılan sorunlar nedeniyle Anti-HEV IgA da kullanışlı ek bir belirteç olabilir. Anti-HEV IgA'nın IgM'den daha uzun süre serumda kaldığını ve de daha az yalancı pozitifliği olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Genotip 3 ile enfeksiyonda anti HEV IgA'nın daha düşük düzeyde olduğu gösterilmiştir (114). Kısacası akut enfeksiyonda serum veya gaytada Anti-HEV IgM ve IgA ve de RT-PCR yöntemi ile HEV RNA çalışılarak tanı konulur (26, 115).

Nükleik asit testleri; kan, dışkı, serum, safra ve de karaciğer biyopsisi örneklerinde HEV RNA'nın belirlenmesinde kullanılmaktadır. PCR ile HEV RNA tespiti akut ve kronik hepatit E tanısında altın standart olmakla birlikte özellikle virüsün endemik olduğu alanlarda rutin kullanım için uygun değildir. Real time PCR ile HEV RNA tespiti özellikle serolojik yanıtın belirlenemediği durumlarda veya HEV suşlarının araştırılması amaçlı kullanılabilir. RT-PCR için primer seçiminde bütün HEV varyantlarını tanıyabilecek korunmuş bölgeye ait primerler kullanılmalıdır. HEV RNA serum veya dışkı örneklerinde hastalığın erken fazında (17-48 gün, ortalama 28 gün) , antikoların ortaya çıkmasından önce belirlenebilir. Bu nedenle HEV RNA sublinik enfeksiyonlarda başlangıçta tanıyı koyduran tek belirteçtir (2, 18, 113, 116). Vireminin kısa oluşu (10-30 gün), etkenin dışkıda daha uzun süre bulunması HEV RNA'nın dışkıda aranmasının daha uygun olacağını düşündürmektedir. Fakat dışkıdaki inhibitör

maddelerin yoğun olması ve virüsün labil olması gibi nedenler RT-PCR testinin tanı başarısını düşürmektedir. Antiviral tedaviye yanıtı belirlemede HEV RNA'nın belirlenmesinin yararlı olabileceği düşünülebilir, fakat kalitatif testlerde olduğu gibi kantitatif testlerde de standardizasyon henüz sağlanamamıştır (54).

Akut HEV enfeksiyonunda; inkübasyon periyodunda dışkı ve serumda HEV RNA saptanabilir. Bu süreyi takiben serumda anti-HEV IgM ve IgG antikorları ortaya çıkar. IgM antikorları erken evrede pik yapar ve iyileşme evresinde tespit edilemez değerlere düşer. IgG antikor titresi artarak devam eder ve uzun bir süre kalıcı olur. Klinik belirtilerden (yorgunluk, bulantı ve sarılık) kısa bir süre sonra serum alanin aminotransferaz (ALT) yükselmeye başlar. HEV RNA iyileşme ile serumdan kaybolur ise saptanabilir virüs genellikle dışkı da daha uzun süre devam etmektedir (26).

EIA yöntemiyle yapılan serolojik testlerde, viremi ve de dışkı ile virüs çıkartılarının saptanmasına rağmen antikorların gösterilemediği olgular vardır. Bunun nedeni olarak bu yöntemin saptayamadığı varyant bir HEV suşu ile enfeksiyona bağlı antikorların oluştuğu öne sürülmektedir. Hindistan'daki bir salgında da EIA ile saptanamayan HEV suşları bildirilmiştir. Böyle durumlarda fekal antijenik inceleme tanıya yardımcı olabilmektedir (86).

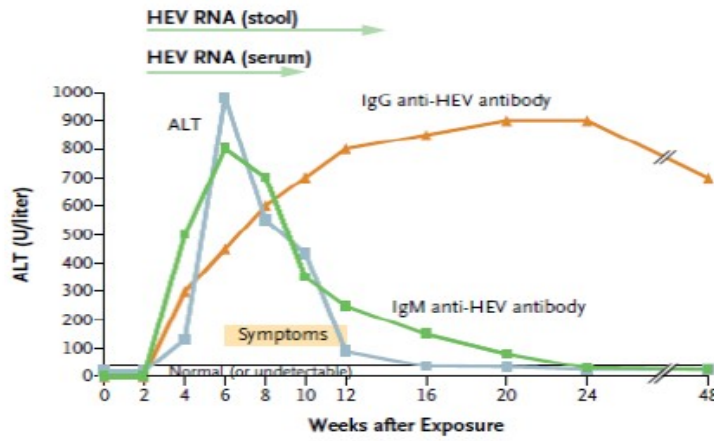
Gelişmiş ülkelerde HEV genotip 3'ün neden olduğu sporadik HEV enfeksiyonunun tanısında ticari IgM ve IgG ELISA kitleri kullanılmaktadır. Fakat bu testlerde HEV genotip 1 ve 2 antijenleri kullanıldığı için genotip 3 ve 4'e karşı IgM ve IgG'ler de sorgulanmalıdır. Bununla birlikte farklı immün durumlardaki gruplarda genotip 1 ve 3'ün neden olduğu enfeksiyonlarda ortaya çıkan antikorların kinetikleri araştırıldığında, sadece genotip 1 ve 2 antijenlerine yönelik rutin ELISA testleri kullanıldığında duyarlılığın sorun olmadığı bildirilmiştir. Ama yine de HEV enfeksiyonunun tanısında kullanılacak ELISA testlerinin o bölgede yaygın olan genotiplere yönelik antijenlerin var olup olmadığının bilinmesi testin duyarlılığı açısından önemli olabilir (117).

İmmün sistemi normal bireylerde HEV için ELISA testleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Fakat kronik HEV enfeksiyonu olan immunsupresif hastalarda

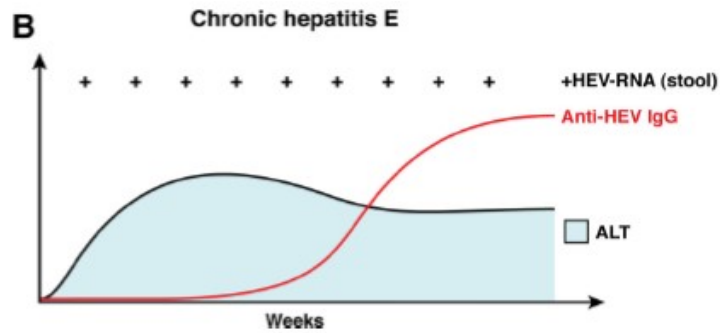


HEV antikorlarının uzun zaman serumda kalabilmesi ve serokonversiyonun gecikmesi nedeniyle mutlaka PCR yöntemi ile HEV RNA araştırılmalıdır (118). HEV enfeksiyonunda atipik serolojik profil olarak immun yetmezlikli hastalarda, solid organ transplant alıcılarında, HIV pozitif bireylerde, hematolojik maligniteli hastalarda anti HEV IgG negatifliği görülebilir. Bu nedenle bu tip hastalarda HEV RNA'nın tespiti primer tanı testi olmalıdır (119). Ayrıca diğer virüsler (EBV, CMV gibi) ile çapraz reaksiyonlar nedeniyle yalancı pozitiflikler görülebilmektedir (120).

Serumda HEV antijeninin saptanmasını sağlayacak bir test yoktur. İmmunfloresan yöntemleri ile deney hayvanlarında başlıca karaciğerde olmak üzere; barsak, dalak ve lenf bezlerinde de HEV antijeni gösterilmiştir (61).



Şekil 2.6.1.: Akut hepatit E'de laboratuvar bulguları (34).



Şekil 2.6.2.: Kronik hepatit E'de laboratuvar bulguları (34).

## 2.7. Tedavi

Akut HEV enfeksiyonu çoğu olguda kendi kendini sınırlayıcı bir hastalıktır ve diğer akut hepatitlerdeki gibi özgül bir tedavisi yoktur. Enzimlerin yüksek olduğu dönemde aktivite kısıtlanabilir; istirahat ve destekleyici tedavi yeterlidir (121). Altta yatan karaciğer hastalığı ve immüsupresyon gibi kötü prognostik faktörleri olan hastalarda; fulminan hepatite, akut ya da kronik karaciğer yetmezliğine yol açabildiği için ribavirin kısa süreli kullanılabilir (122-124). Buna rağmen ribavirin tedavisinin ağır hepatit E'lilerde karaciğer hasarını önlemesini araştıran daha çok prospektif çalışma gereklidir. Halen fulminan karaciğer yetmezliği için transplantasyon tek geçerli tedavidir (123,124).

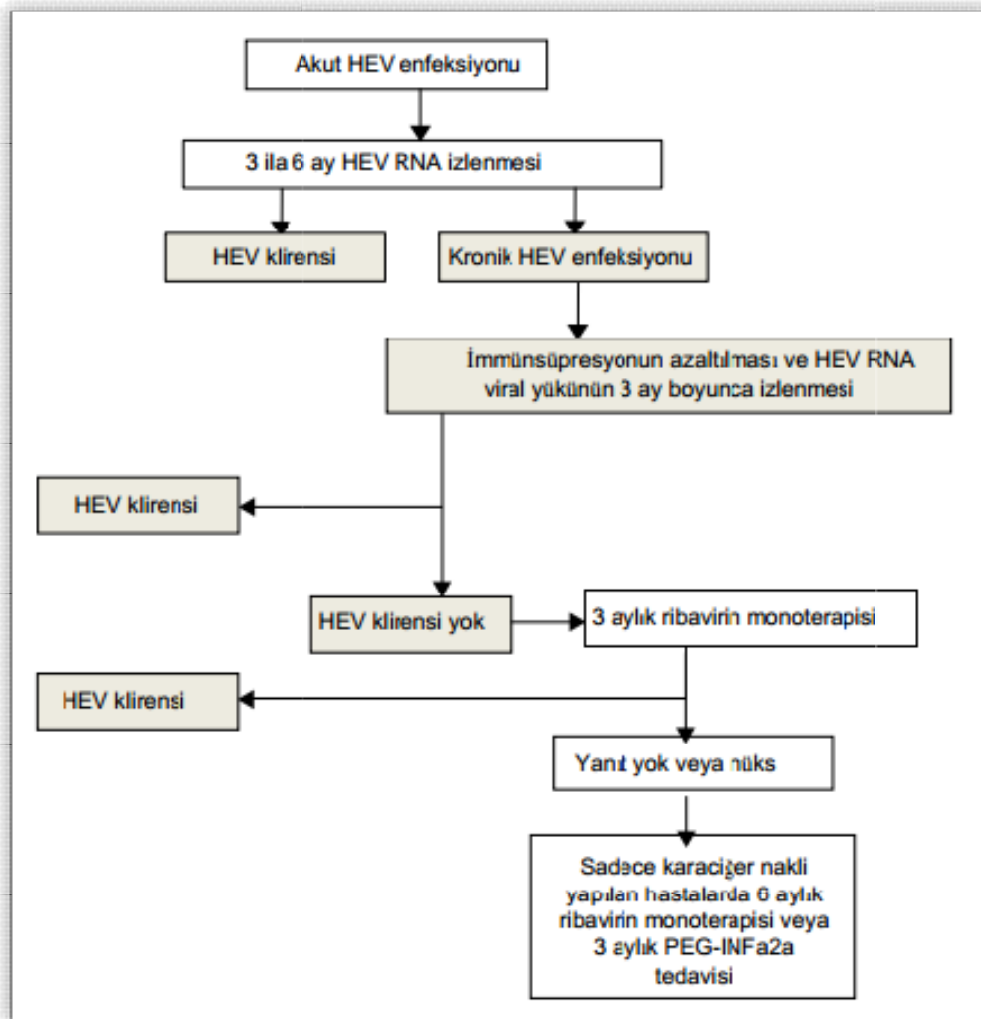
HEV genotip 3 enfeksiyonunun kronik seyri, hematolojik maligniteli, solid organ nakli yapılan hastalarda ve düşük CD4 sayılarına sahip HIV pozitif hastalarda tanımlanmıştır. Kronik HEV enfeksiyonu, zaman zaman karaciğer transplantasyonu gerektirebilen; ilerleyici karaciğer fibrozu, siroz ve de karaciğer yetmezliğine neden olabilir. Bu nedenle, HEV enfeksiyonu olan immun yetmezlikli hastalarda terapötik girişimler düşünülmelidir (122-124).

T hücrelerini hedefleyen immüsupresif ilaç dozlarının (kalsinörin inhibitörleri) azaltılması, transplant hastalarında birinci basamak tedavi yaklaşımı olarak önerilmiştir. Bu yaklaşım hastaların % 30'unda seronegatiflik sağladığı gibi bazı durumlarda organ reddine de neden olmuştur (124, 125). Günümüzde, immüsupresiflerin kısıtlanmasını tolere edemeyen veya kısıtlandığı halde virüsün seronegatifliği sağlanamadığı hastalarda antiviral tedavilere geçilmesi yaygın olarak kabul edilmektedir (126). Bu vakalarda, kronik enfeksiyon için antiviral tedavi, interferon-alfa veya ribavirin ile monoterapi olarak veya ikili kombinasyonu ile genellikle 2-3 aylık bir süre ile yapılır (122-124). Bununla birlikte, bu ilaçların her ikisi de bazı ciddi yan etkilere yol açar. Transplant alıcılarında, interferon-alfa'nın organ reddi riskini arttırdığı gösterilmiş ve ribavirin tedavisi alan hastalarda ciddi hemolitik anemi görülmüştür (122, 123, 126, 127).

PEG-IFN alfa 2a, kronik HEV'li karaciğer transplant alıcıları için monoterapi olarak kullanılmıştır. Küçük bir vaka serisinde, PEG-IFN alfa 2a ile 3 ay tedavi edilen üç hasta dahil edilmiş ve ikisinde tedavi tamamlandıktan 24 ve 20 hafta sonra virolojik yanıtları olmuş, birinde ise akut rejeksiyon gelişmiştir (128, 129). Yakın zamanda Hollanda'dan bir grup, kronik HEV'li iki karaciğer transplant alıcısının PEG-IFN alfa-2b ile tedavi bulgularını ve klinik sonuçlarını bildirmiştir. 1 yıldır tedavi edilen bir hastada 20. haftada karaciğer fonksiyon testleri normale gelmiş ve tam virolojik yanıt alınmıştır. Buna karşılık, ikinci bir hastada virolojik yanıtı ait hiçbir kanıt bulunamamış ve PEG-IFN alfa-2b tedavisi 16. haftada durdurulmuştur. Buna rağmen, immünsüpresyon dozu azaltıldıktan sonra karaciğer enzimleri normale gelmiş ve HEV RNA serumda saptanamamaya başlamıştır (128, 130). Bununla birlikte, interferon tedavisi, karaciğer transplant alıcılarında akut rejeksiyonu tetiklemek için olası bir risk olarak düşünülmüştür ve özellikle böbrek, akciğer ve kalp transplant alıcıları hastalarında klinisyenler tarafından kontrendike kabul edilir (128,129).

Ribavirin ile monoterapi yaklaşımının etkinliğini değerlendirmek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Fransa'da yapılan bir çalışma ile HEV RNA'sı pozitif olan altı böbrek nakli hastasında değerlendirilmiş. 6 aylık tedavi sonrasında, dört hastada kalıcı virolojik yanıt görülüp iki hastada viral relaps gözlenmiştir (131). Almanya'da yapılan prospektif bir çalışmada, posttransplant HEV enfeksiyonu olan 33 solid organ nakil alıcısı 2008-2012 yılları arasında değerlendirilmiş. 33 hastanın 15'inde (% 45) artmış ALT seviyeleri ve 2 aydan uzun bir süre boyunca uzamış HEV viremisi saptanmıştır. İmmünsupresiflerinin azaltılmasıyla 3 hastada viremi düzelmiş. Diğer yandan, ribavirin (600-1000 mg) alan 11 hastanın 9'unda 3-6 hafta sonra HEV RNA negatifleşmiş ve bu hastaların hiçbirinde tedaviden sonra rekürren HEV enfeksiyonu görülmemiştir (129). Bir başka çalışmada, 468 erişkin akciğer transplant alıcısından oluşan bir kohortun 10 HEV RNA+ hastasından oluşan bir grupta, 8 hastada kronik HEV enfeksiyonu geliştiği gösterilmiştir. Daha sonra bu hastalardan 2'si, 4 ay boyunca ribavirin (2\*400 mg) ile tedavi edilmiş ve 2 ay sonra da ALT seviyelerinin hemen hemen normale geldiği ve HEV RNA'nın negatifleştiği gözlenmiştir (127).

Kronik HEV enfeksiyonu olan böbrek, akciğer ve kalp transplant alıcıları için yüksek rejeksiyon riski nedeniyle interferon kontrendikedir. Ribavirin; iyi tolere edilebilen, güvenli ve sürekli virolojik yanıtı indükleyebilmesi görülmesinden bu yana tedavide ilk basamak olarak kullanılabilir (131). Bununla birlikte, halen tedavinin optimal doz ve süresi belirlenmeli ve standardize edilmelidir. Şekil 2.7.1.'de HEV enfeksiyonunun bir yönetim algoritması gösterilmiştir.



Şekil 2.7.1.: Solid organ transplantasyonu sonrası HEV enfeksiyonunda önerilen tedavi algoritması

## 2.8. Komplikasyonlar

Hepatit E'nin komplikasyonları sadece gebelerde görülen ciddi hepatitlerle ilişkilidir. Daha önce de bahsedildiği gibi infekte gebelerde fulminan hepatit ve de mortalite hızı yüksektir. İntrauterin enfeksiyon gelişebilmekte ve perinatal mortalite ve morbiditeye yol açabilmektedir (52). Hindistan'da 10 gebe kadının yer aldığı bir çalışmada, 6 gebede fulminan hepatit gelişmiş ve ikisi ölmüştür. Yine 8 bebekten ikisi ölmüş, ölen bebeklerde de masif karaciğer nekrozu görülmüştür. 5 bebekte de kordon kanında ya da doğum sonrası alınan serum örneklerinde HEV RNA pozitif saptanmıştır (132).

## 2.9. Korunma

Hastalık fekal oral yolla bulaştığı için insan dışkılarının güvenli bir biçimde uzaklaştırılması, besinlerin dışkı ile kontaminasyonunun önlenmesi, kişisel hijyen kurallarına dikkat edilmesi ve de güvenli içme ve kullanma suyu temini korunmada en önemli noktalardır. Ayrıca elde hazırlanan gıdaların temizliğine dikkat edilmesi, çiğ ya da az pişmiş etlerin ve sebzelerin tüketilmemesi önemlidir. Besin kaynaklı epidemilerde çiğ ya da iyi pişmemiş balıklar önemli yer tutmaktadır. Salgın dönemlerinde güvenli, klorlanmış içme suyu temini ya da suların iyice kaynatıldıktan sonra tüketilmesi yeni olgu sayısını azaltabilir. Endemik bölgelere seyahatlerde temiz olduğu bilinmeyen içme suları, pişmemiş sebze ve deniz ürünleri tüketiminden kaçınılmalıdır (26, 31, 48, 55).

Klor, HEV virüsünün protein ve genom yapısını bozan bir dezenfektandır. Meyve, marul, domates gibi sebzelerin 2 dakika boyunca 20 ppm serbest klor içeren suda bekletilmesi veya 100 ppm perasetik asitli suda bekletilmesi virüsü %90 oranında inaktive edebilmektedir. Toplu gıda işlenen fabrikalarda sebze ve meyvelerin 5-10 dakika süreyle 200 ppm klorlu suda bekletilmesi virüsü inaktive etmektedir (133).

HEV enfeksiyonundan korunmada suların dezenfeksiyonu çok önemlidir. Klor, ozon gibi kimyasallar suların dezenfeksiyonunda çok etkilidir. Şebeke suları 0,5-1 ppm klor ile klorlanmalıdır. Suyun UV ile ışınlanması da virüsü inaktive etmektedir. Yine nanoteknoloji ürünü biyojenik gümüş partiküllü filtrelerden içme suyunun süzülmesi de HEV virüsüne karşı dezenfeksiyonda etkili olabilmektedir. Ayrıca yüzme havuzu suları da 1 ppm oranda klorlanmalı, yüzme havuzlarının suları sık değiştirilmelidir. Suya girenlerin de hijyen kurallarına uymaları önemlidir (134).

HEV çiğ sütle de bulaşabilmektedir. Çiğ sütün kısa süreli düşük ısıda (71,5°C'de 15 saniye) pastörizasyonu virüsü yeterli düzeyde inaktive edememektedir. UHT şeklinde pastörizasyon ise (>120°C) virüsün inaktivasyonunda tam etkili olmaktadır (133).

Nonendemik bölgelerde zoonotik yayılım görüldüğü için kontamine deniz ürünlerinin, etlerin hijyen kurallarına uyarak çok iyi pişirilip tüketilmesi, hayvanlarla temas sonrası mutlaka ellerin iyice yıkanması korunmayı sağlayabilmektedir. Özellikle domuz eti yiyen hristiyan ülkelerde hayvanlarla temas sonrasında ellerin bol su ve sabunla yıkanması ya da eldiven giyilmesi HEV bulaş riskini azaltmaktadır. HEV için hayvan çiftliklerinin gübre atıkları önemli bir bulaş kaynağı olduğundan direkt temastan kaçınmak gerekmektedir. Tavuk ve domuz çiftlik gübrelerinin %0,50'lik amonyak kullanılarak 3 gün oda ısısında tutulması ile HEV inaktive olabilmektedir. Tüm besi çiftlik atıklarının kontrol altına alınması ve atıklara uygulanan işlemlerin denetlenmesi gerekmektedir (26, 135).

Hepatit E enfeksiyonundan korunmak için şehirlerin altyapı sorunlarının çözülmesi, fekal atıkların içme suyu kaynaklarına ulaşmasının engellenmesi, şehir sularının ozonlandıktan sonra klorlanarak tüketime sunulması gerekmektedir. Şehir suyu şebekesinin sızdırmaz sağlam malzemelerden yapılması gereklidir. Fekal atıkların sulama yapılan göl ve nehirlere ulaşmasının önüne geçilmelidir. Sağlıklı bir kanalizasyon sistemi uygulaması, çöplerin düzenli toplanması, açık alanların temizliğine özen gösterilmesi gibi düzgün bir

kamusal altyapı gerekmektedir. Temiz su, temiz gıda ve temiz yaşam hastalıktan en önemli koruyucudur.

Defekasyon sonrası el yıkama ve tuvaletlerin dezenfeksiyonu önem taşımaktadır. Tuvalet eğitimi ve hijyen kurallarına uyulması korunmada çok önemlidir. El ile gıdaların ve özellikle su kabuklularının işlenmesinde dikkatli olunmalıdır.

Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalarda anti HEV antikorları virüsü nötralize etmekte ve hastalığı önlemektedir. Ancak insan çalışmalarında anti-HEV ile hastalıktan korunma gösterilememiştir (31).

HEV'in önlenmesinde etkin bir aşıya ihtiyaç vardır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bazı aşilar ön plana çıkmaktadır. Birincisi HEV'in ORF-2 ile kodlanan 56 kDa proteinden oluşmaktadır. Nepal'de yapılan çalışmalarda, 2.000 askerde 0., 1. ve 6. ayda olmak üzere 3 doz şeklinde uygulanmış ve plasebo grupla karşılaştırılmıştır. Askerler 804 gün izlenmiş, aşının iyi tolere edildiği ve HEV'e karşı yüksek oranda immunojenik olduğu ortaya çıkmıştır. Fakat kadınlarda ve çocuklardaki etkinliğinin araştırılması gerekmektedir (38).

İkinci aşı HEV 239 HEV-1 çin suşunun ORF-2'si tarafından kodlanan 26 kDa bir proteinden oluşan, 2 epitopa sahip recombinan bir aşıdır. E.coli tarafından eksprese edilen, inanılmaz bir T hücrelerine bağlı antikor tepkisini teşvik eden 23 nm çapında virüs benzeri bir partiküldür. Çin'de yapılan faz 3 çalışmalarda 56.302 kişiye 3 doz HEV aşısı uygulanmış ve de plasebo olarak hepatit B aşısı yapılan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Katılımcılar 19 ay gözlemlenmiş ve aşının etkinliği %100 olarak rapor edilmiştir. Bu aşı gebelerde de koruyuculuk göstermektedir (115, 136).

HEV 239 aşısı Çin'de ruhsat almış ve kullanıma sunulmuştur. 3 doz rejimi (0, 1 ve 6 aylık) için 30 µg dozlarında pazarlanmıştır (Hecolin®). 4,5 yıllık sürede, aşılardan etkinlik oranı % 86,8'dir. Aşılardan hastaların koruyucu antikor seviyeleri %87, kontrol grubunda ise %9'dur. Aşı, genotip HEV-1 (aşı ürünü) ile HEV-4'e (çalışma alanında yaygın olan enfeksiyon arasında) çapraz koruyucu etkinlidir. HEV-239, HEV-4'ün, düşük endemisinde ile (atak hızı % 0,03) yaygın

olduğu nüfusta son derece etkili bulunmuştur. HEV-1 enfeksiyonunun % 7,36'lık bir atak hızıyla çok yüksek endemisite ile yaygın olduğu Hint alt kıtasında da aşı etkin bulunmuştur (137). Bu aşı endemik ülkelerde epidemileri önleyebilecek etkinlikte görünmektedir. Gelişmiş ülkelerde de yüksek risk gruplarına uygulanması HEV enfeksiyonunu önleyebileceği düşünülmektedir (26, 115).

HEV-239 aşısının global olarak piyasaya sürülmesi için çocuklar, yaşlı hastalar, kronik karaciğer hastalığı, solid organ transplantasyonu, HIV ve bağışıklık sistemi bozukluğu olan hastalarda güvenlik verileri gerekiyor (138). Hamilelerde HEV-239'un güvenliği ile ilgili veriler genişletilmelidir. Diğer aşı ile birlikte kullanıldığında aşı güvenliği düşünülmelidir. Pazarlama sonrası ve uygun maliyetli çalışmalar, diğer ülkelerde bir aşı bulunduğunda gerçekleştirilebilir. Aşıların HEV genotip 1 ve 4'e karşı enfeksiyonda koruyuculuğuna karşın Genotip HEV-3'n yaygın olduğu bölgelerdeki aşı etkinlik çalışmaları da yapılmalıdır (54, 139).

Maruziyet sonrası immunglobulin ile sağlanan pasif immunizasyonun etkinliğine dair kesin bilgi yoktur. Yapılan bir çalışmada, endemik bölgelerde temas öncesi ya da temas sonrası immunglobulin uygulanan kişilerde hastalık oluşumunun azalmadığı görülmüştür (34). Ancak salgınlar sırasında pasif immunoprofilaksi fulminans riski yüksek olan gebelerde yararlı olabilir (36).



### 3. MATERYAL- METOD

Çalışmamız Haziran 2016-Aralık 2016 tarihleri arasında, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesinde çalışan 90 temizlik personeli ve kontrol grubu olarak da idari personel ve enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvuran 90 kişide yapıldı. Öncelikle çalışma için 200'er adet anket ve onam formu hazırlandı. Hastalardan anti-HEV IgM ve IgG çalışmak için 5'er cc venöz kan örnekleri alındı. ELISA tüpüne alınan kan örnekleri 4.000 devirde 15 dakika santrifüj edilip serumlarına ayrıldıktan sonra çalışma gününe kadar -80°C'de derin dondurucuda saklandı. Anti-HEV IgG'si pozitif olan kişilerden tekrardan HEV RNA çalışılması için EDTA' lı tüpe 3'er cc kan alınıp çalışma gününe kadar -20°C'de saklandı.

Etik Kurul Başvuru Dosyası, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na sunulmuş ve 27.04.2016 tarih ve 2016-08 karar no ile değerlendirilerek onaylanmıştır (EK-1).

Serum örnekleri alınan tüm çalışma ve kontrol grubundaki hastalardan etik kurallar gereği "Aydınlatılmış Onam Formu" okunarak bilgilendirildi ve onayları alındı (EK-2).

Tüm çalışma ve kontrol grubu hastalarına "Hepatit E risk faktörleri tarama anketi" yapılarak bulaşta risk oluşturabilecek faktörler araştırıldı (EK-3). Bu formda kişinin kimlik bilgileri, yaş, cinsiyet, meslek ve öğrenim durumunu içeren bilgileri kaydedildi. Çalışmaya alınan bireyin kardeş sayısı, evdeki oda sayısı ve kaç kişinin yaşadığı, sarılıklı biriyle temas öyküsü, önceden sarılık geçirip geçirmediği, kan transfüzyonu, şüpheli cinsel temas öyküsü, hastaneye yatış ve operasyon öyküleri ile dış tedavi ve girişimleri sorularak kaydedildi. Çalışmaya katılan bireylerin tamamına hayvancılık ile uğraşısı, el yıkama alışkanlığı, çiğ sebze ve et tüketimi, sebzeleri yıkama alışkanlıkları gibi beslenme özellikleri, kadınlara ilave olarak gebelikte sarılık geçirme öyküsü, abortus, kürtaj, ölü doğum öyküleri, erkeklere toplu sünnet olup olmadıkları sorularak kaydedildi. Her bir kişi için sosyoekonomik durum (SED) ile ilişkin bilgiler alındı.

Çalışmaya dahil edilen tüm örneklerde HEV'e özgül IgM ve IgG antikor varlığı araştırılıp IgG sonucu pozitif çıkan serumlar, HEV-RNA ve de genotip varlığı açısından test edildi. HEV IgM ve IgG antikorlarının araştırılmasında mikroelisa yöntemi, HEV RNA araştırılması için RT-PCR yöntemi kullanıldı.

### **3.1. HEV-IgG Antikorlarının mikro ELISA Yöntemi ile Araştırılması**

Serum örneklerinde HEV-IgG antikorlarının araştırılması için, standardize edilmiş ticari bir ELISA kiti (HEV IgG, DIA. PRO, Italy) kullanıldı. Çalışmada HEV-IgG ELISA testi, üretici firmanın önerileri doğrultusunda 96 çukurlu mikropaklar kullanılarak aşağıdaki şekilde uygulandı:

1. Test başlamadan yaklaşık 3 saat önce, kitteki bütün malzemeler oda sıcaklığına getirildi ve serum örnekleri çözdürüldü.
2. Kuyucukların numarasına göre mikropate yerleştirildi. Birinci kuyucuk boş bırakıldı.
3. Mikropak çukurlarına sırasıyla; kitin içinde bulunan negatif kontrol 3 kuyucuğa, kalibratör 2 kuyucuğa, pozitif kontrol 1 kuyucuğa pipet yardımıyla 200'er µl eklendi.
4. 200 µl numune seyreltici (DILSPE) kalan her bir kuyucuğa eklendikten sonra üzerlerine 10 µl örnekler doğru tanımlanmış kuyucuklara dağıtıldı. Mikropate hafifçe karıştırıldı. Numune seyreltici rengi örnek ilave edildikten sonra açık yeşilden koyu yeşile döndü.
5. 50 µl Assay diluent (DILAS) tüm kontrol, kalibratör ve örnek kuyucuklarına dağıtıldıktan sonra renk koyu maviye döndü.
6. Mikropaklar, üzerleri sızdırmaz folyo ile kapatılarak 45 dakika 37 derecede inkübe edildi.

7. Bu süreçte, yıkama için kullanılacak olan solüsyon hazırlandı. Bu amaçla, kit içinde bulunan yıkama tampon solüsyonu (WASHBUFFER), 19 birim distile suya 1 birim olacak şekilde eklendi ve sulandırıldı.
8. İnkübasyon süresi sonunda mikropalak çukurları yıkama tampon solüsyonu ile 6 kez otomatik sistemde (BioTek Washer, EL\*50, made in U.S.A.) yıkandı. Mikroplaklar, kurutma kağıdı üzerine ters çevrilerek fazla suyu giderildi.
9. Birinci hariç tüm kuyucuklara 100'er µl konjugat pipetlendi.
10. Mikroplaklar, üzerleri sızdırmaz folyo ile kapatılarak 45 dakika daha 37°C'de inkübe edildi.
11. İnkübasyon sonrası, mikropalak çukurları yıkama tampon solüsyonu ile 6'şar kez otomatik sistemde yıkandı ve kurutma kağıdı üzerine ters çevrilerek fazla suyu giderildi.
12. Tüm çukurlara, kit içinde bulunan kromojen-substrat solüsyonundan 100'er µl eklendi. Pozitif kontrol ve pozitif olan örnekler mavi renge dönmeye başladı.
13. Mikroplaklar, üzerleri kapatılarak, gün ışığı ile temas etmeyecek şekilde, 15 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.
14. İnkübasyon sonrası tüm çukurlara 100'er µl sülfürik asit solüsyonu eklenince pozitif kontrol ve pozitif örnekler mavi renkten sarıya döndü.
15. 20 dakika içinde çukurlardaki renk değişiminin absorbans değerleri, 450 nm'de (referans dalga boyu 620-650 nm) spektrofotometrik olarak okutuldu.
16. Sonuçlar; pozitif kontrol, negatif kontrol ve kalibratör absorbans değerlerinin (optik dansite; OD), kit tarafından önerilen geçerli aralıkta olması halinde değerlendirildi. Serum örneklerinden elde edilen OD değerlerinin, "cut-off" kalibratör OD değerine oranlanması ile yarı-kantitatif sonuçlar (S/CO) elde edildi. Buna göre; S/CO>1,1 ise pozitif; 0,9-1,1 arası ise sınırda pozitif (borderline); S/CO<0,9 ise negatif olarak kabul edildi.

17. Çalışmada, sınırda pozitif sonuç veren tüm serum örnekleri ikinci kez test edilerek sonuçlar doğrulandı.

### **3.2. HEV-IgM Antikorlarının mikro ELISA Yöntemi ile Araştırılması**

Serum örneklerinde HEV-IgM antikorlarının araştırılması için, standardize edilmiş ticari bir ELISA kiti (HEV IgM, DIA.PRO, Italy) kullanıldı. Çalışmada HEV-IgM ELISA testi, üretici firmanın önerileri doğrultusunda 96 çukurlu mikrolaklar kullanılarak aşağıdaki şekilde uygulandı:

1. Test başlamadan yaklaşık 3 saat önce, kitteki bütün malzemeler oda sıcaklığına getirildi ve serum örnekleri çözdürüldü.
2. Kuyucukların numarasına göre mikrolate yerleştirildi. Birinci kuyucuk boş bırakıldı.
3. Mikrolak çukurlarına sırasıyla; kitin içinde bulunan negatif kontrol 3 kuyucuğa, kalibratör 2 kuyucuğa, pozitif kontrol 1 kuyucuğa pipet yardımıyla 200'er µl eklendi.
4. 200 µl numune seyreltici (DILSPE) kalan her bir kuyucuğa eklendikten sonra üzerlerine 10 µl örnekler doğru tanımlanmış kuyucuklara dağıtıldı. Mikrolate hafifçe karıştırıldı. Numune seyreltici rengi örnek ilave edildikten sonra açık yeşilden koyu yeşile döndü.
5. 50 µl assay diluent (DILAS) tüm kontrol, kalibratör ve örnek kuyucuklarına dağıtıldıktan sonra renk koyu maviye döndü.
6. Mikrolaklar, üzerleri sızdırmaz folyo ile kapatılarak 45 dakika 37°C'de inkübe edildi.
7. Bu süreçte, yıkama için kullanılacak olan solüsyon hazırlandı. Bu amaçla, kit içinde bulunan yıkama tampon solüsyonu (WASHBUFFER), 19 birim distile suya 1 birim olacak şekilde eklendi ve sulandırıldı.
8. İnkübasyon süresi sonunda mikrolak çukurları yıkama tampon solüsyonu ile 6 kez otomatik sistemde (BioTek Washer, EL\*50, made in U.S.A) yıkandı. Mikrolaklar, kurutma kağıdı üzerine ters çevrilerek fazla suyu giderildi.
9. Birinci hariç tüm kuyucuklara 100'er µl konjugat pipetlendi.

10. Mikroplaklar, üzerleri sızdırmaz folyo ile kapatılarak 45 dakika daha 37°C'de inkübe edildi.
11. İnkübasyon sonrası, mikroplak çukurları yıkama tampon solüsyonu ile 6'şar kez otomatik sistemde yıkandı ve kurutma kağıdı üzerine ters çevrilerek fazla suyu giderildi.
12. Tüm çukurlara, kit içinde bulunan kromojen-substrat solüsyonundan 100'er µl eklendi. Pozitif kontrol ve pozitif olan örnekler mavi renge dönmeye başladı.
13. Mikroplaklar, üzerleri kapatılarak, gün ışığı ile temas etmeyecek şekilde, 15 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.
14. İnkübasyon sonrası tüm çukurlara 100'er µl sülfürik asit solüsyonu eklenince pozitif kontrol ve pozitif örnekler mavi renkten sarıya döndü.
15. 20 dakika içinde çukurlardaki renk değişiminin absorbans değerleri, 450 nm'de (referans dalga boyu 620-650 nm) spektrofotometrik olarak okutuldu.
16. Sonuçlar; pozitif kontrol, negatif kontrol ve kalibratör absorbans değerlerinin (optik dansite; OD), kit tarafından önerilen geçerli aralıkta olması halinde değerlendirildi. Serum örneklerinden elde edilen OD değerlerinin, "cut-off" kalibratör OD değerine oranlanması ile yarı-kantitatif sonuçlar (S/CO) elde edildi. Buna göre; S/CO>1,1 ise pozitif; 0,9-1,1 arası ise sınırda pozitif (borderline); S/CO<0,9 ise negatif olarak kabul edildi.
17. Çalışmada, sınırda pozitif sonuç veren tüm serum örnekleri ikinci kez test edilerek sonuçlar doğrulandı.

### **3.3. HEV RNA'nın Araştırılması**

Hastalardan alınan plazma örnekleri İstanbul Acıbadem LABMED laboratuvarında FTD Hepatitis E RNA kiti kullanılarak, RNA izolasyonu sonrası Rotor Gene Q cihazında Real Time PCR olarak çalışıldı.

### **3.4. İstatistiksel Değerlendirme**

Çalışmanın verileri istatistik paket programı SPSS 20.0 sürümü ile analiz edildi. Çalışmaya alınan kişiler öncelikle çalışma ve kontrol grubu olarak, risk faktörleri araştırmak için ise anti HEV IgG sonucu pozitif ve negatif olanlar

olarak iki gruba ayrıldı. Tanımlayıcı verilerin sunumunda sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum değerleri kullanıldı. Çalışma anket formunda bulunan verilere göre iki grup arasında karşılaştırma yapıldı. Kategorik verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk testi sonuçlarına göre parametrik test olarak iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ve nonparametrik test olarak da Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatiksel anlamlılık için  $p < 0,05$  kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışmamız Haziran 2016- Aralık 2016 tarihleri arasında, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Hastanesinde çalışan 90 temizlik personeli ve kontrol grubu olarak da idari personel ve enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvuran 90 kişide yapıldı. Çalışmaya alınan 180 kişi incelendiğinde yaş ortalaması  $36,6 \pm 10,7$  (17-73 yaş arası) olarak saptandı. Anti-HEV IgG 13 kişide pozitif bulundu. Hiçbir katılımcıda anti-HEV IgM ve de HEV RNA pozitifliği saptanmadı. Çalışmamızdaki anti-HEV IgG seropozitifliği %7,2 olarak saptandı. Tüm örneklem grubunun 111'i kadın (%61,7); 69'u erkekti (%38,3). Çalışma grubu 90 adet temizlik işçisi, kontrol grubu da 90 kişi diğer meslek gruplarından (Tablo 4.1.).

Çalışmaya alınan 180 kişinin 26 tanesi (%14,4) 25 yaş altı, 60 tanesi (%33,3) 26-35 yaş, 62 tanesi (%34,4) 36-45 yaş, 32 tanesi (%17,8) ise 45 yaş üzeriydi. Yaş gruplarına göre anti-HEV IgG pozitifliği dağılımı değerlendirildiğinde 0-25 yaş anti-HEV IgG pozitifliği %0 (n:0), 26-35 yaş anti-HEV IgG pozitifliği %6,7 (n:4), 36-45 yaş arası %3,2 (n:2), 45 yaş ve üzeri %21,7 (n:7) bulundu. Yaşa göre anti-HEV IgG pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,005). 45 yaş üzeri kişiler çıkarılıp tekrar ki-kare testi yapıldıktan sonra istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Buna göre farkın 45 yaş üzeri popülasyonda olduğu gözlemlendi. 45 yaş üzeri grupta anti-HEV IgG pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı ve diğer yaş gruplarından daha yüksek bulundu (Tablo 4.1.).

Seropozitif olan 13 olgunun 8'i erkek, 5'i kadındı. Erkeklerde %11,6; kadınlarda ise %4,5 seropozitiflik saptandı. Erkeklerde daha yüksek oran saptanmış olmasına rağmen cinsiyete göre anti-HEV IgG pozitifliği değerlendirildiğinde cinsler arası anlamlı fark saptanmadı (p:0,084) (Tablo 4.1.).

Çalışma grubu olarak temizlik işçileri, kontrol grubu olarak da diğer meslek dalında çalışan kişiler çalışmaya alındı. Meslek gruplarına göre seropozitiflik değerlendirildiğinde temizlik işçilerinde 7 kişide anti-HEV IgG pozitifliği (%7,8), diğer meslek gruplarında ise 6 kişide (%6,7) seropozitiflik

saptandı (Tablo 4.1.). Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:1,000).

Katılımcılara yaşadıkları yer soruldu ve merkez ve ilçe olarak gruplandırıldı. 155 kişi Çanakkale merkezde, 25 kişi ise ilçede oturduklarını beyan ettiler. Merkezde oturanların %5,8'i (n:9), ilçede oturanların %16'sında (n:4) anti-HEV IgG pozitifliği saptandı. Yerleşim yeri ile seropozitiflik değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p:0,087) (Tablo 4.1.).

DEĞİŞKENLER	N	%	Anti-HEV IgG	Anti-HEV IgG	P
			Pozitif	Negatif	
			n (%)	n (%)	
<b>Yaş</b>					<b>0,005</b>
0-25	26	14,4	0 (%0,0)	26 (%100,0)	
26-35	60	33,3	4 (%6,7)	56 (%93,3)	
36-45	62	34,4	2 (%3,2)	60 (%96,8)	
≥45	32	17,8	7 (%21,9)	25 (%78,1)	
<b>Cinsiyet</b>					0,084
Kadın	111	61,7	5 (%4,5)	106 (%95,5)	
Erkek	69	38,3	8 (%11,6)	61 (%88,4)	
<b>Meslek</b>					1,000
Temizlik işçisi	90	50,0	7 (%7,8)	83 (%92,2)	
Diğer	90	50,0	6 (%6,7)	84 (%93,3)	
<b>Adres</b>					0,087
Merkez	155	86,1	9 (%5,8)	146 (%94,2)	
İlçe	25	13,9	4 (%16,0)	21 (%84,0)	
<b>Eğitim seviyesi</b>					0,467
İlköğretim	73	40,6	7 (%9,6)	66 (%90,4)	
Lise	31	17,2	1 (%3,2)	30 (%96,8)	
Üniversite	76	42,2	5 (%6,6)	71 (%93,4)	

Tablo 4.1.: Yaş, cinsiyet, meslek, adres ve eğitim seviyesi değişkenlerinin tüm çalışma grubundaki dağılımı ve anti HEV sonucu ile ilişkisi (n: sayı, %: satır yüzdesi, p: ki-kare testi).

Eğitim seviyesinin HEV bulaşında önemli olabileceği düşünülerek katılımcıların eğitim düzeyi de sorgulandı. 180 kişinin 73 tanesi (%40)



ilköğretim, 31 tanesi (%17) lise, 76 tanesi (%43) ise üniversite mezunuydu. Anti-HEV IgG pozitifliği ilköğretim mezunu olanlarda %9,6 (7 kişi), lise mezunu olanlarda %3,2 (1 kişi), üniversite mezunu olanlarda ise %6,6 (5 kişi) olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,467) (Tablo 4.1.).

Hepatit E'nin yaygınlığı sosyoekonomik durum ile yakından ilgilidir. Ekonomik duruma göre seropozitiflik değerlendirildiğinde; anti-HEV IgG pozitifliği sosyoekonomik durumu iyi olan grupta % 4,3; orta olan grupta % 6,4; kötü olan grupta ise % 18,8 olarak bulundu. Sosyoekonomik durumu kötü olan grupta seropozitiflik oranı daha yüksek olmasına rağmen, diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek değildi (p:0,252) (Tablo 4.2.).

Kardeş sayısı arttıkça anti-HEV IgG pozitifliği de artmaktadır. Katılımcılarımızın ortalama kardeş sayısı 2,6 (minimum:0, maximum:7) olarak saptandı. Çalışmamızda en fazla 2 kardeşi olanlarda %4; 3-4 kardeş olanlarda %3,9 bulunurken, 5 veya daha fazla sayıda kardeşi olanlarda %25 gibi yüksek oranda seropozitiflik bulundu. Bu özellik istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,003) (Tablo 4.2.).

Katılımcılara oturdukları evin müstakil mi, apartman dairesi mi yoksa gecekondu mu olduğu soruldu. Katılımcıların %72,2'si (130 kişi) apartman dairesinde oturmaktaydı. Apartman dairesinde oturanların %5,4'ünde, müstakil evde oturanların %12,2'sinde seropozitiflik saptandı. Gecekonduda oturan yalnızca bir kişi vardı onda da HEV seropozitifliği saptanmadı. Müstakil evde oturanlarda daha yüksek oranda seropozitiflik saptanmış olsa da evin durumu ile anti-HEV IgG pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,299) (Tablo 4.2.).

Evin oda sayısı ile anti-HEV seropozitifliği değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p:0,049). Anti-HEV seropozitifliği saptanan 13 kişinin hepsi 3-4 odalı evlerde kalıyordu (Tablo 4.2.).

			Anti-HEV IgG Pozitif	Anti-HEV IgG Negatif	P
DEĞİŞKENLER	N	%	n (%)	n (%)	
<b>Sosyoekonomik durum</b>					0,252
İyi	23	12,8	1 (%4,3)	22 (%95,7)	
Orta	141	78,3	9 (%6,4)	132 (%93,6)	
Kötü	16	8,9	3 (%18,8)	13 (%81,2)	
<b>Kardeş Sayısı</b>					<b>0,003</b>
0-1-2	101	56,1	4 (%4,0)	97 (%96)	
3-4	51	28,3	2 (%3,9)	49 (%96,1)	
≥5	28	15,6	7 (%25)	21 (%75)	
<b>Ev tipi</b>					0,299
Apartman dairesi	130	72,2	7 (%5,4)	123 (%94,6)	
Müstakil ev	49	27,2	6 (%12,2)	43 (%87,8)	
Gecekondu	1	0,6	0 (%0,0)	1 (%100)	
<b>Ev oda sayısı</b>					<b>0,049</b>
1-2	28	15,6	0 (%0)	28 (%100)	
3-4	144	80	13 (%9)	131 (%91)	
≥5	8	4,4	0 (%0)	8 (%100)	
<b>Evdeki kişi sayısı</b>					0,118
1-2	53	29,4	6 (%11,3)	47 (%88,7)	
3-4	116	64,5	5 (%4,3)	111 (%95,7)	
≥5	11	6,1	2 (%18,2)	9 (%81,8)	
<b>Ortak eşya kullanımı</b>					0,762
Havlu	137	76,1	9 (%6,6)	128 (%93,4)	
Tıraş malzemesi	1	0,6	0 (%0)	1 (%100)	
Yok	42	23,3	4 (%9,5)	38 (%90,5)	
<b>İçme suyu türü</b>					0,539
Şebeke	71	39,4	4 (%5,6)	67 (%94,4)	
Hazır	85	47,2	8 (%9,4)	77 (%90,6)	
Kaynak	24	13,3	1 (%4,2)	23 (%95,8)	

Tablo 4.2.: Sosyoekonomik durum, kardeş sayısı, ev tipi, ev oda sayısı, evdeki kişi sayısı, ortak eşya kullanımı, içme suyu türü değişkenlerinin tüm çalışma grubundaki dağılımı ve anti HEV sonucu ile ilişkisi (n: sayı, %: satır yüzdesi, p: ki-kare testi).

Kalabalık yaşam koşulları fekal oral yolla bulaşan etkenlerde olduğu gibi HEV bulaşında da etkili olabilmektedir. Biz de çalışmamızda katılımcıların

evlerinde yaşıyan kişi sayısını sorguladık. Evde 2 ve daha az kişi yaşıyanlarda %11,3; 3-4 kişi yaşıyanlarda % 4,3; 5 ve daha fazla kişi yaşıyanlarda % 18,2; seropozitiflik saptandı. Fakat evde yaşıyan kişi sayısı ile anti HEV seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,118) (Tablo 4.2.).

Olası bulaş yolları açısından katılımcılara evde havlu, diş fırçası, tıraş malzemesi gibi ortak kullanılan malzeme olup olmadığı soruldu. Katılımcıların %76'sı havlunun ortak kullanıldığını, %23'ü ise hiçbir malzemenin ortak kullanılmadığını belirtti. Sadece 1 kişi tıraş malzemesinin ortak kullandığını ifade etti, o kişide de anti-HEV pozitifliği saptanmadı. Havluyu ortak kullananların %6,6'sında (n:9), hiçbir malzemeyi ortak kullanmayanların %9,5'inde (n:4) anti-HEV IgG pozitifliği saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,762) (Tablo 4.2.).

HEV esas olarak fekal oral yolla bulaşan bir etken olduğu için anketimizde her iki gruba da içme suyu temini sorgulandı. 71 kişi (%39,4) evin şebeke suyunu, 85 kişi (%47,2) hazır su, 24 kişi (%13,3) de köy çeşmesi veya kaynak suyu kullanmaktaydı (Tablo 4.2.). Katılımcılar daha çok güvenli olduğunu düşündükleri hazır su veya damacana kullanımını tercih ettikleri görüldü. İçme suyu kaynağına göre seropozitiflik karşılaştırıldığında şebeke suyu, hazır su veya kaynak suyu kullananlarda sırasıyla seropozitiflik %5,6; %9,4 ve de %4,1 olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,539) (Tablo 4.2.).

Tüm gruplara kendilerinde ve ailelerinde geçirilmiş sarılık öyküsü sorgulandı. Katılımcıların çoğunluğunun anamnezinde sarılık, karaciğer hastalığı, hepatik ve HEV enfeksiyonunu düşündürecek herhangi bir semptom ve bulgu bulunmamaktaydı. 11 kişide geçirilmiş sarılık öyküsü (%6,1); 17 (%9,4) kişinin de ailesinde geçirilmiş sarılık öyküsü mevcuttu. Öncesinde sarılık geçirenlerin %18,2'sinde (n:2), sarılık öyküsü olmayanların %6,5'inde (n:11) anti-HEV IgG pozitifliği saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p:0,183). Anti HEV IgG pozitifliği olan 13 kişinin sadece birinde ailede sarılık öyküsü mevcuttu (Tablo 4.3.).

DEĞİŞKENLER	N	%	Anti-HEV IgG Pozitif n (%)	Anti-HEV IgG Negatif n (%)	P
<b>Sarılık öyküsü</b>					0,183
Var	11	6,1	2 (%18,2)	9 (%81,8)	
Yok	169	93,9	11 (%6,5)	158 (%93,5)	
<b>Ailede sarılık öyküsü</b>					1,000
Var	17	9,4	1 (%5,9)	16 (%94,1)	
Yok	163	90,6	12 (%7,4)	151 (%92,6)	
<b>Kan transfüzyon öyküsü</b>					1,000
Var	5	2,8	0 (%0)	5 (%100)	
Yok	175	97,2	13 (%7,4)	162 (%92,6)	
<b>Hemofili talasemi gibi kan hastalığı öyküsü</b>					1,000
Var	3	1,7	0 (%0)	3 (%100)	
Yok	177	98,3	13 (%7,3)	164 (%92,7)	
<b>İmmüsupresif ilaç kullanımı</b>					1,000
Var	3	1,7	0 (%0)	3 (%100)	
Yok	177	98,3	13 (%7,3)	164 (%92,7)	
<b>Operasyon öyküsü</b>					1,000
Var	48	26,7	3 (%6,2)	45 (%93,8)	
Yok	132	73,3	10 (%7,6)	122 (%92,4)	
<b>Diş tedavisi diş çekim öyküsü</b>					0,404
Var	113	66,5	9 (%8)	104 (%92)	
Yok	67	33,5	3 (%4,5)	63 (%95,5)	

Tablo 4.3.: Tıbbi özgeçmiş ve soygeçmiş değişkenlerinin tüm çalışma grubundaki dağılımı ve anti HEV sonucu ile ilişkisi (n: sayı, %: satır yüzdesi, p: ki-kare testi).

Hepatit E'nin nadir de olsa parenteral yolla da bulaşabildiğine dair yayınlar mevcuttur. Biz de bu nedenle katılımcılara kan transfüzyon ve operasyon öyküsü, hemofili vb. kan hastalığı, intravenöz ilaç kullanımı, diş tedavisi veya diş çekimi öyküsü gibi parenteral bulaş yollarını içeren sorular sorduk. Anti-HEV IgG si pozitif olan 13 kişinin hiçbirinde kan transfüzyon, IV ilaç kullanım ve kan hastalığı öyküsü yoktu (p1,2,3: 1,000). Operasyon öyküsü ve anti-HEV IgG sonucu değerlendirildiğinde operasyon öyküsü olanların %6,2

sinde (n:3), olmayanların %7,6 sında (n:10) seropozitiflik saptandı (p:1,000). Yine dış çekim öyküsü olanların %8' inde (9 kişi), olmayanların %4,5'inde (4 kişi) anti-HEV IgG pozitifliği saptandı (p: 0,404). Bu özellikler ile anti-HEV IgG pozitifliği arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı (Tablo 4.3.).

HEV' in en önemli bulaş yolu kontamine suyla temasıdır. Bu yüzden biz de katılımcılara kontamine suyla temas öyküsünü (dere, göl vb), tarımla uğraşanlara sulamada arıtılmamış atık su kullanım öykülerini sorduk. Bu özellikler ile anti-HEV IgG pozitifliği arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p1,2: 1,000) (Tablo 4.4.).

			Anti-HEV IgG Pozitif	Anti-HEV IgG Negatif	P
DEĞİŞKENLER	N	%	n (%)	n (%)	
<b>Kontamine su ile temas öyküsü</b>					1,000
Var	23	12,8	1 (%4,3)	22 (%95,7)	
Yok	157	87,2	12 (%7,6)	145 (%92,4)	
<b>Avcılık öyküsü</b>					0,458
Var	8	4,4	1 (%12,5)	7 (%87,5)	
Yok	172	95,6	12 (%7)	160 (%93)	
<b>Çiğ et tüketimi</b>					0,368
Var	18	10	0 (%0)	18 (%100)	
Yok	162	90	13 (%8)	149 (%82)	
<b>Domuz eti tüketimi</b>					1,000
Var	2	1,1	0 (%0)	2 (%100)	
Yok	178	98,9	13 (%7,3)	165 (%92,7)	

Tablo 4.4.: Kontamine su ile temas, avcılık, çiğ et ve domuz eti tüketimi öyküsü değişkenlerinin tüm çalışma grubundaki dağılımı ve anti HEV sonucu ile ilişkisi (n: sayı, %: satır yüzdesi, p: ki-kare testi).

Son yıllarda hepatit E'nin zoonotik bulaşı gündemdeki bir konudur. Özellikle genotip 3 enfeksiyonu için domuzlar bu bulaşta oldukça önemli görünmekte. Biz de bu nedenle katılımcıların beslenme alışkanlıklarını irdeleyip, çiğ et tüketim, domuz eti tüketimi ve avcılık öykülerini sorduk. Katılımcıların %10' unda (18 kişide) çiğ et tüketimi vardı, fakat seropozitif olan 13 kişinin hiçbirinde çiğ et tüketimi mevcut değildi (p: 0,368). Avcılık öyküsü olan 8 kişinin

sadece birinde anti-HEV IgG pozitifliği saptandı (p: 0,458). Katılımcılardan sadece 2 kişide domuz eti tüketimi vardı ve ikisinde de anti-HEV IgG pozitifliği saptanmadı (p: 1,000). Çiğ et tüketimi, avcılık öyküsü ve domuz eti tüketimi ile anti-HEV seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.4.).



## 5. TARTIŞMA

Viral hepatitler önemli halk sağlığı sorunlarından biridir. Hepatit E virusu (HEV), tıpkı hepatit A virüsü gibi fekal oral yolla bulaşabilen, insan yoğunluğunun fazla olduğu ve hijyen koşulları iyi olmayan tropikal ve subtropikal ülkelerde su kaynaklı salgınlara neden olabilen akut ve kronik viral hepatit etkenidir. Başlıca bulaş kaynağı dışkı ile kontamine olmuş sular olan HEV'in seroprevelansı coğrafik bölge, yaş grupları ve çeşitli risk faktörlerine bağlı olarak değişiklikler göstermektedir (121, 140).

Hepatit E virusu, çevresel sanitasyonun ve hijyen koşullarının yetersiz olduğu ülkeler başta olmak üzere dünyanın birçok bölgesinde epidemilere ve de sporadik olgulara neden olmaktadır. Hastalığın prevalansı sosyoekonomik düzeye ve coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir (31, 141). Özellikle sağlıklı su kaynaklarına sahip olmayan, sanitasyonu yetersiz, içme suları dışkı ile kontamine olan kalabalık, eğitim düzeyi ve sosyoekonomik düzeyi düşük, kişisel hijyen kurallarına uyulamayan bölgelerde daha sık görülmektedir. HEV Asya, Afrika ve Orta Amerika'nın tropikal ve sub-tropikal bölgelerinde endemik olarak görülmektedir. Yüksek endemik olan gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde HEV seroprevalansı; Mısır'da %17,2, Suudi Arabistan'da %8,4, Yemen'de %33, Tayland'da 15,7, Hindistan'da %50, Nepal'de %16-31, Somali'de %78, Kore'de %23,1 olarak bildirilmektedir ( 141, 142).

Gelişmiş ülkelerde Anti-HEV antikor prevalansı daha düşük olup, prevalansın %1 ile %20 arasında değiştiği bildirilmektedir. Sosyoekonomik düzeyi yüksek, altyapı tesisleri gelişmiş batı bölgelerinde hastalık daha çok endemik bölgelere seyahat sonrası sporadik olarak ya da göçmenlerde görülmektedir. ABD'de %2,1, Avusturalya'da %0,4, İngiltere'de %3,9, İspanya'da %5,5 ve Yunanistan'da %2,2 oranlarında rapor edilmektedir ( 116, 143).

Ülkemizde ise yapılan çalışmalarda anti-HEV antikor pozitifliği bölgelere göre anlamlı farklılıklar göstermektedir. Batıdan doğuya doğru gidildikçe HEV seroprevelansının arttığı görülmektedir. Total anti-HEV seroprevelansı bazı bölgelerde %5-8 civarında iken bazı bölge veya gruplarda daha düşük ya da yüksek prevalansı olduğu görülmektedir. Sağlıklı gruplarda yapılan çalışmalarda

anti-HEV seroprevalansı batı ve kuzey bölgelerinde %3-11 oranlarında saptanırken, güneydoğu Anadolu Bölgesinde %25 civarında bildirilmektedir. Asya ve Avrupa kıtalarının bileştiği çok önemli bir konumda olan Türkiye’de anti-HEV seropozitifliğinin farklılığı çok iyi görülmektedir. Güneydoğu Anadolu bölgesi kaynaklı çalışmalarda sonuçlar endemik ülkelerle benzer iken diğer bölgelerdeki %3-20 oranındaki sonuçlar daha çok sporadik olarak görülen gelişmiş ülkelerle benzerdir. Bu farklılıklar temiz içme suyu kaynaklarına ve hijyen koşullarına, sosyoekonomik, kültürel, eğitim ve alt yapı yetersizliğine, göç durumları ve hızlı gecekondulaşmaya bağlı olarak değişmektedir. HEV seroprevalansı ile ilgili çalışmalarda genel seropozitiflik oranı yaklaşık %6 olarak verilmektedir. Güneydoğu Anadolu Bölgesi kaynaklı yayınlarda %25-37 olmakla birlikte, çalışmanın yapıldığı bölgelere, yaş gruplarına ve olgu gruplarına göre değişmek üzere %0-73 arasında oranlar bildirilmektedir (6).

1990’lı yılların başında Thomas ve arkadaşları Güneydoğu Anadolu Bölgesi hariç Türkiye’deki 5 farklı ilde yaptıkları çalışmada HEV seroprevalansını %5,9 olarak saptamış olup, sıcak bölgelerde ve 30 yaş üzeri erişkinlerde daha yaygın olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada anti HEV seroprevalansı İstanbul’da %3, Aydın’da %6,4, Adana’da %10,4, Ayvalık’ta %4,5 ve Trabzon’da %4,5 olarak tespit edilmiştir (81). Bu sonuca göre de Türkiye’yi HEV’in endemik bulunduğu bölgeler arasında değerlendirmişlerdir. Ülkemizde yapılan, ulaşılabilen tüm çalışmalar genel olarak özetlendiğinde, normal erişkin popülasyonda HEV-IgG seropozitifliğinin %2-20 arasında değiştiği; bu oranın çocuk yaş gruplarında daha düşük olduğu (%0-6) ve orta erişkin yaşta arttığı; gebelerdeki seropozitifliğin normal popülasyona benzerlik gösterdiği; doğu ve güneydoğu illerimizde ise daha yüksek oranların (%13-30) saptandığı görülmektedir (6).

Türkiyedeki HEV seroprevalansı Karslıgil ve arkadaşlarının (32) yaptıkları bir çalışmada %20, Ceylan ve arkadaşlarının (144) yaptıkları çalışmada %34, Kaleli ve arkadaşlarının çocuk yuvası ve huzur evlerinde yaptıkları bir çalışmada da (145) %11,34 bulmuşlardır. Badur ve arkadaşlarının ülke genelinde yaptıkları bir çalışmada akut non-A non-B hepatitlerinde anti-HEV seropozitifliği %9,4 oranında bildirilmiştir (146). Bir derleme yayında



yurdumuzdaki farklı illerdeki sağlıklı kan donörlerinde HEV seropozitifliğinin %7,6-11 arasında olduğu bildirilmiştir (21). Yine İzmir'de sağlık çalışanlarında yapılan bir çalışmada anti-HEV pozitifliği %3,5 (74), İstanbul'daki başka bir çalışmada %5,3 (147) bulunmuştur. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde HEV'in endemik olarak bulunduğu ve zaman zaman salgınlar yapabildiği bilinmektedir. Bu farklılık düşük sosyoekonomik durum, yetersiz hijyen şartları ve komşu ülkelerden yoğun göçe maruz kalmış kenar semtlerinde hızlı gecekondulaşma nedeniyle altyapı koşullarının yetersiz olmasıyla açıklanabilir. Güneydoğu Anadolu'da yapılan bir çalışmada akut Non B ve Non C hepatitlerin %73'ünde anti HEV IgG pozitifliği tespit edilmiştir (79). Diyarbakır'da 120 akut viral hepatit olgusu incelenmiş ve anti HEV seropozitifliği %25,8 olarak bulunmuştur (148). Yine Ceylan ve arkadaşları(144) 2003 yılında Diyarbakır'da yaptıkları bir çalışmada anti HEV pozitifliğini %34 bulmuşlardır. Aydın ve arkadaşlarının Diyarbakır merkezli Güneydoğu Anadolu'da yaptıkları bir çalışmada serumlarda %29 oranında anti HEV seropozitifliği bildirmişlerdir (77). Yine Ayaz ve arkadaşları Diyarbakır Bağlar semtinde sosyoekonomik düzeyi düşük doğurganlık çağındaki kadınlarda %34 (149), Hoşoğlu ve arkadaşları laboratuvar çalışanlarında %20 (150), Yükselen ve arkadaşları %34 (78) anti-HEV seropozitifliği bulmuşlardır. Diyarbakır merkezindeki sağlıklı kişilerde %7 (80) anti-HEV IgG pozitifliği dışındaki tüm çalışmalar Güneydoğu Anadolu'da anti-HEV seroprevalansının diğer bölgelerden oldukça yüksek olduğunu ve endemik olan bölgelerin sonuçlarına yakın olduğunu göstermektedir. Bunun nedeni o bölgedeki yetersiz hijyen koşulları ve düşük sosyoekonomik duruma olabilir.

2003 yılında Ertek ve arkadaşlarının Erzurum'da yaptıkları bir çalışmada HEV seroprevalansı %10,3 olarak bulunmuş ve yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum ile HEV seropozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre Erzurum'un sosyoekonomik yönden daha az gelişmiş olmasından ötürü seroprevalansın endemik bölgelerdeki gibi yüksek olduğu düşünülmüştür (151). Aynı yıl Van'da hastaneye başvuran 700 kişide anti-HEV seropozitifliği %7,5 saptanmıştır (152). Elazığ'da Kılıç ve arkadaşlarının 707 sağlıklı gönüllüde yaptığı çalışmada anti-HEV seropozitifliği

%11,6 bulunmuştur. Bu oranın yaşla birlikte arttığı, toprak evde oturanlarda, eğitim düzeyi düşük olanlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir (153).

Hepatit E ülkemizde %2-20 prevalansla sporadik olarak bulunmaktadır. Ülkemizin 3 farklı coğrafi ilinden; Manisa, Ankara (Elmadağ) ve Diyarbakır'dan yapılan bir çalışmada, rastgele seçilen kişilerde toplam anti-HEV seroprevalansı %6,3 tespit edilmiştir. Elmadağ'da %2,7, Manisa'da %3,8 seropozitiflik saptanırken, Diyarbakır'da (%11,7) her iki bölgeden daha yüksek prevalans tespit edilmiştir. Manisa ve Ankara Elmadağ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (154).

Ankara'da yapılmış olan bir çalışmada 15-75 yaş arası 1046 kişiden 40 (%3,8)'ında anti-HEV pozitif tespit edilmiş ve seropozitiflik en yüksek 30-60 yaşta görülmüştür (72). İstanbul'da 1996 yılında Aldeniz ve arkadaşları (147) %4,8, Aydın ve ark (155) 2000 yılında %4 oranında anti HEV seropozitifliği saptamışlardır. Edirne'de gerçekleştirilen çalışmada ise %2,4 oranında ülke ortalamasından düşük, orta ve batı kesiminde yer alan oranlara yakın bir seroprevalans saptanmıştır (75). Yine İzmir'de (156) çöp işçilerinde anti HEV IgG seroprevalansı %9, Antalya'da (73) sağlık çalışanlarında %2,3 bulunmuştur.

Biz bu çalışmamızda anti HEV IgG pozitifliğini %7,2 (13/180) bulduk. Bu değer ülkemiz ve dünya ortalaması ile uyumlu, doğu ve güneydoğu Anadolu bölgelerinden daha düşük, fakat batı bölgelerindeki prevalansa göre daha yüksek bulunmuştur. Bu seroprevalansın batı bölgelerinden yüksekliği; halkın hijyen ve sağlıklı su tüketimi konusunda yeterince bilinçli olmaması, çalışmanın hastane gibi risk faktörlerine maruziyeti yüksek olabilen bir yerde yapılması, katılımcıların sosyoekonomik düzeyinin görece olarak düşük olması, katılımcıların çoğunun tuvalet temizliği de yapan temizlik işçilerinin olması ve de Çanakkale'nin doğu bölgelerinden göç alan bir şehir olmasına bağlı olabilir. Şehrimizin su ve kanalizasyon sistemleri gibi alt yapı tesislerinin Güneydoğu'ya oranla daha iyi olması ve de gelişmişlik seviyesi nedeniyle seroprevalans Güneydoğu Anadolu Bölgesi kadar yüksek değildir.

Bulaşma yolları açısından Hepatit A virüsüne benzese de Hepatit A'nın HEV'e oranla toplumda daha sık olduğu ve HAV ile karşılaşmanın küçük

yaşlarda daha sık olduğu, buna karşın HEV enfeksiyonunun kazanılma yaşının ergenlik ve erken erişkinlik yaşlarına doğru kaydığı görülmektedir. Anti HEV seroprevelansının yaşa göre dağılımı incelendiğinde Hepatit E ile enfekte vakaların hemen hemen her yaşta görülmesine rağmen büyük bir çoğunluğunun 15-40 yaş arası genç erişkin yaşta olduğu görülmektedir. Çocuk ve yaşlılarda ise daha nadir görülmektedir. Nepal'de yapılan bir çalışmada 12-48 yaş arası 757 sağlıklı kişide HEV IgG seroprevelansı %16 ile %31 arasında saptanmış, seropozitiflik oranı yaşla birlikte artış göstermiştir (142). Endemik bölgelerde HEV adölozan ve genç erişkinlerde önemli bir halk sağlığı sorunu olarak bildirilmiştir. Tayvan'da yapılmış olan bir çalışmada anti HEV seropozitifliği 13-20 yaşta %6, 30-40 yaşta %13, 40-50 yaşta %20 olarak bildirilmiştir (157). Yine endemik bir bölge olan Honkong'ta sağlıklı bireylerde anti HEV seropozitifliği 1-10 yaş arası %3, 1-20 yaş arasında %6, 21-30 yaş arasında %21, 31-40 yaş arasında %24, 41-50 yaş arası %30 ve 50 yaş üzerinde %29 olarak saptanmıştır (158).

Ülkemizde ise değişik şehirlerden bildirilen yaş gruplarındaki anti-HEV seroprevelansı farklılıklar göstermektedir. Diğer çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde HEV enfeksiyonu çocukluk çağından gençlik ve erişkin çağına doğru kayma göstermektedir. Bunun nedeni HAV'ın aksine HEV enfeksiyonunda kişisel temasla bulaşmanın sık olmaması olarak bildirilmiştir. Türkiye'de yapılan ilk çalışmalarda çocukluk yaş grubunda seropozitiflik saptanmazken (146), daha sonraki yıllarda Aydın ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada çocuklarda %1,1-26 arasında bir seropozitiflik bildirilmiştir (159). 1999 yılındaki deprem felaketinden sonra Düzce'de yaşayan çocuklarda yapılan bir çalışmada Hepatit A seroprevelansı %63 bulunurken, Hepatit E seroprevelansı %0,3 olarak tespit edilmiştir (160). Denizli'de 7-14 yaş arası çocuklarda yapılan bir başka çalışmada seropozitiflik %12,4 bulunmuştur. Gaziantep'te Karslıgil ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada hepatit ön tanısı ile gelen 489 hastanın %11,2'sinde anti-HEV IgG pozitif bulunmuş ve en yüksek seropozitiflik 25-44 yaş arasında tespit edilmiştir. Bu çalışmada anti HEV seropozitifliği 5-9 yaşta %14,3, 10-14 yaşta %16,6, 15-24 yaşta %24, 25-44 yaşta %26,8, 45 yaş üstü %15 bulunmuştur (32).

Ülkemizin üç farklı ilinde (Manisa, Ankara ve Diyarbakır) Olcay ve arkadaşlarının 910 vakada yaptıkları bir çalışmada anti HEV seropozitifliğinin yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (154). Thomas ve arkadaşlarının Türkiye'deki beş farklı ilde yaptıkları çalışmada anti-HEV seropozitifliğini 26 yaşın altında %2,3, 26-54 yaş arasında %6,2 ve 54 yaş üzerinde %8,5 bulmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (81). Yükselen ve arkadaşlarının Diyarbakır'da yaptıkları çalışmada anti-HEV seropozitifliği 0-15 yaş çocuklarda %4,7, 15 yaş ve üzerindeki bireylerde %23,5 olarak saptanmıştır (78). Malatya'da farklı yaş gruplarında yapılan bir başka çalışmada 15-50 yaş grubunda %13, 8-15 yaş grubunda %3 seropozitiflik bildirilmiştir (161). Malatya'da yapılan bir başka çalışmada 11-20 yaş arası antiHEV seropozitifliği diğer yaş gruplarından yüksek bulunmuştur (76). Ankara'da yaşları 15-75 arasında değişen 1046 kişide yapılan bir çalışmada da 15-30 yaş arası antiHEV seropozitifliği saptanmazken, 30-60 yaş arasında en yüksek seropozitiflik saptanmıştır (72). Edirne'de yapılan çalışmada hijyen kurallarına uyum ve halkın bu konuda bilinçli olması, çevresel sanitasyon koşullarının daha iyi olması, sağlık hizmeti koşullarının daha iyi olması gibi nedenlerle seropozitifliğin ileri yaşlara kaydığı düşünülmüştür (75). Yine İstanbul'da yapılan bir çalışmada; yaş gruplarına göre antiHEV IgG pozitifliği 6-15 yaş arasında antiHEV IgG(+) %7, 16-25 yaş arasında antiHEV IgG(+) %10, 26-35 yaş arasında antiHEV IgG(+) %30 ve de 36-50 yaş arasında %16 bulunmuş ve de HEV seroprevalansının genç erişkin yaşta (26-35) pik yaptığı belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda genellikle erişkinlerde antiHEV pozitifliği daha yüksek bulunmuştur (162).

Bizim yaptığımız çalışma sonucunda da 0-25 yaş anti-HEV IgG pozitifliği %0 (n:0), 26-35 yaş anti-HEV IgG pozitifliği %6,7 (n:4), 36-45 yaş arası %3,2 (n:2), 45 yaş ve üzeri %21,7 (n:7) bulundu. Yapılan çalışmalarda HEV enfeksiyonunun hemen her yaş grubunda görüldüğü fakat genellikle genç erişkin yaşta seroprevalansın daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Seroprevalans 15-40 yaşta daha yüksek iken bizim çalışmamızda Edirne'de yapılan çalışmaya benzer şekilde ileri yaş grubunda seropozitiflik diğer yaş gruplarından daha yüksek bulundu. Bunun nedeni çevresel sanitasyonun ve

sağlık hizmeti koşullarının daha iyi olmasına, halkın daha güvenli içme ve kullanma suyu teminine bağlı olarak HEV ile karşılaşmanın ileri yaşlara kayması olabilir. Kişisel temasla bulaş riskinin düşük olması da seropozitifliğin ileri yaşlara kaymasına neden olabilir.

Yapılan çalışmalar HEV seroprevalansının cinsiyetler arasında benzer olduğunu göstermektedir. Fakat bazı yayınlarda HEV seropozitifliğinin erkekler sosyal yaşamda daha aktif olduklarından erkeklerde daha fazla olduğu da bildirilmiştir (13). Khuroo ve arkadaşları (12) Hindistan'da yaptıkları bir çalışmada erkek/kadın oranını 1,4/ 1 olarak bulmuşlardır. Ülkemizde ise; İzat ve arkadaşlarının (163) Ankara'da yaptıkları bir çalışmada anti HEV seropozitifliği erkeklerde %7,5, kadınlarda %3,6 oranında, Yükselen ve arkadaşlarının (78). Diyarbakır'da yaptıkları çalışmada erkeklerde %2, kadınlarda %6 olarak saptanmıştır. İstanbulda Aldeniz ve ark (147) erkeklerde %6, kadınlarda %3,9 olarak bulmuşlar fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yine İstanbul'da yapılmış olan bir tez çalışmasında da erkeklerde %17,4, kadınlarda %14,6 bulunarak cinsler arasında seropozitiflik farkı olmadığı gösterilmiştir (162). Malatya'da yapılan bir çalışmada HEV seropozitifliğinin erkek (%9) ve kadın (%9,6) popülasyonda benzer olduğu saptanmıştır (76). Diyarbakır'da Ayaz ve ark. (164), Malatya'da Sönmez ve ark (161) erkek ve kadınlar arasında anti HEV seropozitifliğinin eşit dağıldığını bildirirken, Denizli'de Kaleli ve ark.(145) erkeklerde seropozitifliğin anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da erkeklerde %11,6, kadınlarda ise %4,5 seropozitiflik tespit edildi. Erkeklerde daha yüksek oran saptanmış olmasına rağmen cinsiyete göre anti-HEV IgG pozitifliği değerlendirildiğinde cinsler arası anlamlı fark saptanmadı.

Kalabalık yaşam koşulları ve de kişi başına düşen oda sayısının azlığı HEV'in bulaşmasını kolaylaştırabilir. İstanbul'da yapılan bir çalışmada kişi başına düşen oda sayısı 1 ise %17,7, 2 oda ise %11,2 olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (162). Yine aynı çalışmada kardeş sayısı 2 ve daha fazla olan gruplarda seropozitiflik anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda da evde 2 ve daha az kişi yaşayanlarda %11,3; 3-4 kişi yaşayanlarda %4,3; 5 ve daha fazla kişi yaşayanlarda % 18,2 seropozitiflik saptandı. Fakat evde yaşayan kişi sayısı ile anti HEV seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda İstanbul'daki çalışmayla benzer şekilde kardeş sayısı fazla olanlarda seropozitiflik yüksek bulundu. En fazla 2 kardeşi olanlarda %4; 3-4 kardeş olanlarda %3,9 bulunurken, 5 veya daha fazla sayıda kardeşi olanlarda %25 gibi yüksek oranda seropozitiflik bulundu. Bu özellik istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bunun nedeni ev içi horizontal temasın kalabalık yaşam koşulları nedeniyle daha sık olup fekal oral yolla bulaşan HEV enfeksiyonu için bulaş riskini artırması olabilir.

Hepatit E'nin yaygınlığı sosyoekonomik durum ile yakından ilgilidir ve düşük sosyoekonomik durum HEV bulaşı için risk faktörüdür. Alt yapı çalışmaları tamamlanamamış, kanalizasyon sistemleri iyi gelişmemiş, sağlıklı içme suyu temini zor olan yerleşim bölgelerinde risk daha yüksektir. Güney Afrika'da yapılan bir çalışmada anti-HEV pozitifliği kentsel bölgede %6.6, kırsal alanda yaşayanlarda ise %15,3 olarak saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Kırsal bölgede içme sularının klorlanmadan nehirden sağlandığı ve altyapı koşullarının kötü olduğu ve bunun HEV enfeksiyonuna yakalanma riskini artırdığı belirtilmiştir (165). Ülkemizde HEV in sosyoekonomik durum ile ilgisinin araştırıldığı çalışmalara bakıldığında; Aldeniz ve arkadaşlarının (147) yaptığı bir çalışmada katılımcılar gelir durumlarına göre 5 gruba ayrılmış ve bu gruplar arasında HEV pozitifliği için anlamlı bir fark bulunmamıştır (%3,8; %3,6; %6; %4,7; %5,6). Atabek ve ark.(166) Konya'da yaptıkları bir çalışmada sosyoekonomik düzeyi düşük olan grupta daha yüksek bir oran saptamışlardır. Malatya'da sosyoekonomik düzey ve alt yapı açısından farklı bölgelerden 600 kişide yapılan bir çalışmada ortalama seropozitiflik %9,8 olarak bildirilmiş, sosyoekonomik durumu iyi olan (merkezi kanalizasyon ve içme suyuna sahip şehir merkezinde oturan) 300 kişilik grupta seropozitiflik %6,7 iken kötü olan 300 kişilik grupta %13 olarak saptanmış ve bu fark anlamlı bulunmuştur. Ortalama seroprevalansın yüksek olması bu yerleşim alanlarının büyük kısmında şehir şebekesine bağlı içme suyu ve kanalizasyon tertibatının bulunmamasına bağlanmıştır (76). Ayaz ve arkadaşları 157 sosyoekonomik

düzeıı düşük doğurganlık çağındaki kadında %34 anti HEV seropozitifliğı bulmuşlardır ve bu değır ölkę ortalamasından oldukça yüksek bulunmuş ve bu durum hijyen koşullarının kötü olmasına bağlanmıştır. Yine İstanbul'da yapılan bir tez çalışmasında seropozitiflik sosyoekonomik düzeıı yetersiz olan grupta %17,3; yeterli olan grupta %14,3 olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı görölmemiştir (162). Yine İzat ve ark.(163) çalışmalarında katılımcılar gelir düzeylerine göre gruplandırılmış ve seropozitiflik oranları sırasıyla %5,7; %8,3; %2,4 ve %3,7 olarak birbirine yakın bulunmuştur.

Aydın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sosyoekonomik düzey, coğrafik yapı ve iklim bakımından farklı olan Diyarbakır ve Trabzon illerini karşılaştırmışlardır. Anti-HEV seropozitifliğini Diyarbakır'da %29, Trabzon'da %3,2 bulmuşlar ve iki şehrin arasındaki farkın anlamlı olduğunu tespit etmişlerdir. Bu farklılığın nedenini sosyoekonomik düzey ve altyapı koşullarına bağlamışlardır (159). Edirne'de evi betonarme olmayan 59 olgunun 4'ünde anti HEV pozitifliğı saptanırken, HEV seropozitifliğı için evin kerpiçten olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Fakat aynı çalışmada evinde kanalizasyon bulunmayan 18 kişinin hiçbirinde HEV seropozitifliğı bulunmamıştır. Yine Edirne ekonomik koşulları ve sanitasyon kurallarına uyumu yüksek bir il olduğu için seroprevelansı ölkę ortalamasından düşük bulunmuştur (75). Fakat diğer taraftan Sönmez ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada sosyoekonomik bakımdan düşük orta ve yüksek bölgeler kıyaslanmış ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (161). İstanbul'da yapılan başka bir tez çalışmasında da sosyoekonomik düzey ile seroprevelans arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (167).

Bizim çalışmamızda da katılımcıların çoğunluğu orta ve alt gelir seviyesine sahiptirler. Anti-HEV IgG pozitifliğı sosyoekonomik durumu iyi olan grupta %4,3; orta olan grupta %6,4; kötü olan grupta ise %18,8 olarak bulundu. Sosyoekonomik durumu kötü olan grupta seropozitiflik oranı daha yüksek olmasına rağmen, diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek değildi.

Kişisel hijyen kurallarına uymak ve el yıkama alışkanlığı tüm fekal oral yolla bulaşan enfeksiyonlarda olduğu gibi Hepatit E enfeksiyonunun da bulaş

riskini azaltabilmektedir. Kişisel hijyen bilincinin de eğitim ile gelişebildiği düşünülürse, HEV seropozitifliğinin eğitim durumu ile yakından ilişkili olabileceği söylenebilir. Malatya'da yapılan bir çalışmada ilkokul mezunu olanlarda anti HEV seropozitifliği (%19,6); ortaokul mezunu olanlardan (%6,3) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (76). Sönmez ve arkadaşları ilkokul mezunu olanlarda, ortaokul mezunlarına göre anti HEV seropozitifliğini daha yüksek bulmuşlardır (161). Yine Taşyaran ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada okuryazar olmayan ebeveynlerin çocuklarında %16,7; ilkokul mezunu olanların çocuklarında %8,7; yüksek okul mezunu olanların çocuklarında %2,6 oranında anti HEV IgG pozitifliği bulmuşlardır (168). Bizim yaptığımız çalışmada da anti-HEV IgG pozitifliği ilköğretim mezunu olanlarda %9,6 (7 kişi), lise mezunu olanlarda %3,2 (1 kişi), üniversite mezunu olanlarda ise %6,6 (5 kişi) olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

HEV başlıca sanitasyon eksikliğine bağlı olarak virüs ile kontamine sularla, kontamine yiyecek ve içeceklerle fekal oral yolla bulaşmaktadır. Kanalizasyonla kontamine olmuş içme suları ve onlarla yıkanan yiyecekler salgınlara yol açabilmektedir. Sebze meyveyi çok iyi yıkamadan ya da kontamine suyla yıkayarak tüketmek, HEV enfeksiyonu için önemli bir risk faktörüdür. Tok ve arkadaşları (162) çeşme suyu, hazır su ve kaynak suyu kullanımına göre seropozitifliği sırasıyla %20,4; %12,3 ve %18,2 bulmuşlardır. Yine Atabek ve ark.(166) Konya'da yaptıkları çalışmada içme suyunu çeşme gibi dışarıdan temin edenlerde seropozitifliği yüksek bulmuşlardır. Ceylan ve arkadaşları çalışmalarında arıtma işlemi yapılmamış atık su kullanan 57 çiftçi ile atık su kullanmayan 45 kontrol grubunu kıyaslamış ve atık suda kullananlarda anti HEV seropozitifliği %35, kontrol grubunda ise %4 bulunmuştur. Atık sularla sulama yapmanın HEV enfeksiyon için potansiyel risk olduğunu öne sürmüşlerdir (144). Edirne'de yapılan bir tez çalışmasında sebzeleri iyi yıkamadan yeme alışkanlığı olanlarda ve kuyu suyu kullananlarda seropozitiflik anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Seropozitif 14 olgunun 6'sının el yıkamaya özen göstermediği bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada sulama işiyle uğraşanlara atık su kullanımı sorgulanmış ve 1 kişinin arıtılmamış su kullandığı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (75).



Bizim çalışmamızda da içme suyu kaynağına göre şebeke suyu, hazır su ve kaynak suyu olmak üzere 3 grup belirlendi. Çalışma şehir merkezinde yapıldığı için su temini ve evlerinin kanalizasyon sisteminde problem olan olgu pek yoktu. Katılımcıların çoğunluğu daha güvenli olduğunu düşündükleri hazır kaynak sularını kullanmaktaydı. İçme suyu kaynağına göre seropozitiflik karşılaştırıldığında şebeke suyu, hazır su veya kaynak suyu kullananlarda sırasıyla seropozitiflik %5,6; %9,4 ve de %4,1 olarak saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca hijyenik koşullara uygun yaşam tarzı HEV bulaşı için önemlidir. Katılımcılarla yüzyüze görüşmemizde el yıkama, sebze ve meyvelerin yıkanması gibi konularda görece olarak daha bilinçli oldukları kanaatine vardık. Ülkemizde seroprevalansın daha yüksek olduğu Güneydoğu Anadolu Bölgesinin aksine çalışmayı yaptığımız bölgede ekonomik koşulların, su ve kanalizasyon sistemlerinin çok daha iyi olması seropozitiflik oranımızı doğu illerinin altına çekmiş olabilir.

Hepatit E virüsünün asıl bulaş yolu fekal oral olması sebebi ile insan dışkıları ile temas riski yüksek olan çöp toplayan işçiler, kanalizasyon çalışanları gibi temizlik işçilerinde hepatit E enfeksiyonunun yüksek olması beklenmektedir. Ayrıca zoonotik geçişi olduğu düşünülen HEV enfeksiyonunda veterinerler, çiftçi, mezbaha çalışanları enfekte hayvanlarla yakın temasta olduğu için risk grupları olması beklenmektedir. Literatür tarandığında Hepatit E ve meslek ilişkisiyle ilgili çok az sayıda yayına ulaşıldı. Yakın zamanda Hindistan'da yapılan bir çalışmada yüksek mesleki riske sahip popülasyonda (domuz çiftliklerinde çalışanlar, mezbaha çalışanları ve kanalizasyon işçilerinde) %60,48 olarak kontrol grubuna (% 10,71) kıyasla belirgin şekilde daha yüksek anti-HEV IgG seropozitifliği gözlenmiş ve hiçbir katılımcıda anti-HEV IgM pozitifliği saptanmamıştır. Sadece bir mezbaha çalışanının dışkı örneğinde HEV RNA saptanmıştır. Aynı çalışmada kanalizasyon işçilerinde %78,9; domuz çiftlik çalışanlarında %76,3 ve mezbaha çalışanlarında %75 seropozitiflik saptanmış ve mesleki maruziyetin HEV enfeksiyonu için risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (169). Çin'de yapılan bir başka çalışmada anti-HEV seropozitifliği domuz çiftçilerinde %58,7; mezbaha çalışanlarında %35,8; genel nüfusta %20 olarak bulunmuştur (170). Paul ve arkadaşları Almanya'da yapmış oldukları bir

çalışmada orman işçileri ve kan donörlerinde sırasıyla %18 ve %11 seropozitiflik bulmuşlardır. Ormancılık çalışanlarındaki bu yüksek seropozitifliğin zoonotik olduğu düşünülen HEV ile enfekte yaban domuzu, geyik, rat gibi hayvanlarla temas ve kontamine et tüketimine bağlı olabileceği düşünülmüştür (171). İspanya'da yapılan bir başka çalışmada HEV'in bir meslek hastalığı olabileceği ve mezbaha çalışanları, veterinerler, kasaplar ve domuz çiftliklerinde çalışan kişilerin risk altında olduğu bildirilmiştir (172). 2010 yılında yayınlanan bir makalede domuz çiftçileri, veterinerler ve kanalizasyon işçileri HEV enfeksiyonu için riskli meslekler olarak belirtilmiştir (173).

2003 yılında Hindistan'da yapılan bir çalışmada 92 kanalizasyon işçisi ve 55 kontrol grubu kıyaslanmış. Kanalizasyon işçilerinde anti-HEV IgG pozitifliği %56,5; kontrol grubunda ise %19 olarak saptanmış ve bu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. En yüksek seropozitiflik 5 yıldan daha uzun süredir kanalizasyon işçisi olarak çalışanlarda bulunmuş ve özellikle atık su ile temasın HEV için bağımsız risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (174). Bir başka çalışmada kanalizasyon işçilerinde hepatit E seroprevalansı %3,3 olarak kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Fakat çalışma sonucunda kanalizasyonun yine de risk faktörü olduğu, kontrol grubundaki seropozitif olgulardaki yüksekliğin bu olguların endemik bölgeye seyahat öyküsünden kaynaklandığı düşünülmüştür (175). Olut ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada HEV enfeksiyonu açısından taranan 276 çöp toplamada görevli işçiden 25 (%9)'inde anti-HEV IgG, ikisinde anti-HEV IgG ve IgM birlikte, ikisinde ise sadece anti-HEV IgM seropozitif olarak saptanmış ve HEV ile karşılaşma oranı %10,5 olarak belirlenmiştir. Bu oran kontrol grubunda saptadıkları %4,7 (4/85)'lik orandan daha yüksektir ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) (9).

Bizim yaptığımız çalışmada temizlik işçilerinde 7 kişide anti-HEV IgG pozitifliği (%7,8); diğer meslek gruplarında ise 6 kişide (%6,7) seropozitiflik saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Temizlik işçilerini sorguladığımızda çoğunluğunun mutlaka eldivenle çalıştığı ve kişisel hijyen kurallarına uyduğu gözlenmiştir. Ayrıca hastanemizde belirli periyotlarda personele eğitim de verilmektedir. Fakat yine de yüksek bir seropozitiflik olması

personelimizin bu hijyen kurallarına tam uymadığını düşündürmektedir. Çalışmamızdaki kişi sayısının azlığı nedeniyle bu sonucu genellemek oldukça zordur. Yeni çalışmalarla ve daha fazla kişi sayısı ile bu sonuçları kıyaslayıp temizlik personelinin risk faktörü olup olmadığı belirlenmelidir.

Fekal oral bulaşın yanısıra gıda kaynaklı infekte hayvanların ürünlerinin, çiğ veya pişmemiş kabuklu deniz ürünleri yenmesiyle de bulaş görülebilmektedir. Domuz, koyun ve ratlarda yapılan çalışmalar sporadik HEV vakalarının zoonoz kaynaklı olabileceğini düşündürmüştür. Geyik, domuz, yaban domuzu ile gıda kaynaklı zoonotik HEV bulaşları bildirilmiştir (85). Düşük endemik bölgelerde çiftçiler, veterinerler, kasaplar, hayvan eti ile temas edenler ve çiğ ya da az pişmiş domuz veya yaban geyiği eti yiyenlerde seroprevalansın genel popülasyona oranla yüksek bulunması HEV'in zoonotik geçişini desteklemektedir (176). Pişmemiş domuz ve geyik eti yemek Hepatit E bulaşı için risk faktörü kabul edilmektedir. Amerika'da yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada Anti-HEV IgG pozitifliği %21 oranında bulunmuş ve de oldukça dikkat çeken bu yüksek seropozitiflik, gıda kaynaklı zoonotik bulaş ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmaya alınan kişiler incelendiğinde bu kişilerin ayda en az bir kez özellikle hayvansal karaciğer tüketimi hikâyesinin varlığı dikkatleri çekmiştir. Diğer risk faktörleri arasında evde hayvan beslenmesi gibi nedenler de yer almaktadır. Amerika'da yapılan bu çalışmada veterinerlerde ve domuz çiftliği çalışanlarında seroprevalans yüksek oranda bulunmuştur (48, 177). Çin'de yapılan bir çalışmada anti-HEV IgG pozitifliği domuzlarla temas edenlerde %32, domuzlarla teması nadir olanlarda %21 bulunmuş ve domuzlarda anti HEV prevalansı %82 olarak tespit edilmiş (178). Yine Danimarka'da yapılan başka bir çalışmada çiftliklerde hayvanlarla yakın temasta bulunan kişilerde anti-HEV antikor pozitifliği normal bireylerden daha yüksek bulunmuştur. Domuzlarla uğraşan 465 veterineri kapsayan çalışmada domuz HEV Ag'i %23, insan HEV Ag'i %27, domuz anti-HEV IgG %17, insan anti-HEV IgG'si ise %18 oranında bulunmuştur. Ayrıca HEV enfeksiyonu açısından türler arasında da geçişler olabileceği gösterilmiştir (93). Ülkemizde Edirne'de yapılan seroprevalans çalışmasında anti-HEV IgG pozitif olguların %28,5'inin hayvancılıkla (koyun,

keçi, sığır) uğraştığı belirlenmiş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (75).

Bizim yaptığımız çalışmada da katılımcılara çiğ et, domuz eti ve avcılıkla uğraş öyküsü soruldu. Katılımcıların %10'unda çiğ et tüketimi vardı, fakat seropozitif olan 13 kişinin hiçbirinde çiğ et tüketimi mevcut değildi. Avcılık öyküsü olan 8 kişinin sadece birinde anti-HEV IgG pozitifliği saptandı. Geleneksel ve dini inançlarımız gereğince katılımcılardan sadece 2 kişide domuz eti tüketimi vardı, fakat ikisinde de anti-HEV IgG pozitifliği saptanmadı (p:1,000). Çiğ et tüketimi, avcılık öyküsü ve domuz eti tüketimi ile anti-HEV seropozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Tüm bu çalışmalar sonucunda endemik olmayan bölgelerdeki HEV enfeksiyonunda endemik bölgeye seyahatin dışında hayvanlarla yakın temasın da risk faktörü olabileceği bildirilmiştir. HEV enfeksiyonunun bir zoonoz olduğu ve domuzların da rezervuar olarak rol oynayabileceği düşünülmektedir (179).

HEV'in fekal oral ve gıda kontaminasyonu ile bulaşması dışında kan yoluyla parenteral olarak da bulaşabileceği yapılan bazı çalışmalarla gösterilmiştir. HEV-RNA'nın kanda 6-16 haftaya kadar saptanabildiği gösterilmiştir. Asemptomatik olan geçici viremi dönemindeki kan donörleri Hepatit E virüsünü parenteral yolla bulaştırabilir (54). Endemik bölgelerde vireminin olduğu dönemde kan donörleri ile kan alıcılarına bulaştığı bildirilmiştir. Endemik ülkelerde gönüllü kan donörlerinde anti HEV prevalansı %7,8-45 arasında bildirilmiştir. Bir çalışmada, daha önce kan transfüzyonu yapılan kişilerde yapılmayanlara oranla daha fazla anti-HEV IgG pozitifliği saptanmıştır (87). Khuroo ve arkadaşları çok transfüzyon yapılan kişilerde akut Hepatit E enfeksiyonunu daha sık saptamışlar ve kan transfüzyonu alıcılarında HEV bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (180). Erzurum'da kan donörlerinde yapılan bir çalışmada seropozitiflik oranı %10 saptanmış yaş grupları ve cinsiyet arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (181). Eskişehir'de kan donörlerinde yapılan bir çalışmada seropozitiflik %3,9 olarak bildirilmiştir (182). İstanbul'da yapılan bir çalışmada 18-65 yaş arası 360 kişide %4 seropozitiflik saptanmıştır (155). Antalya'da sağlık personeli ile kontrol grubu olarak kan donörlerinin alındığı bir

çalışmada seroprevelans; sağlık personelinde %11,7; kan donörlerinde %11,1 saptanmıştır (73).

Bizim çalışmamızda da anti-HEV IgG'si pozitif olan 13 kişinin hiçbirinde kan transfüzyon, IV ilaç kullanım ve kan hastalığı öyküsü yoktu. Operasyon öyküsü ve anti-HEV IgG sonucu değerlendirildiğinde operasyon öyküsü olanların %6,2'sinde (n:3), olmayanların %7,6'sında (n:10) seropozitiflik saptandı. Yine diş çekim öyküsü olanların %8'inde (9 kişi), olmayanların %4,5'inde (4 kişi) anti-HEV IgG pozitifliği saptandı. Bu özellikler ile anti-HEV IgG pozitifliği arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı.

Hepatit E' deki yüksek fulminans riski ve hepatik yetmezliği sebep olması bu enfeksiyonun gebelerde araştırılmasını gerekli kılmıştır. HEV ile infekte gebelerde sıklıkla intrauterin enfeksiyon da gelişmekte, prenatal mortalite ve morbidite artmaktadır. Erkeklerde ve gebe olmayan kadınlarda mortalite oranı %1-3 iken, gebelerde mortalite oranı %20 civarındadır. Sebebi tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen gebelerde değişen hormonal durum ve immun sistemin fulminan karaciğer yetmezliğine gidişte etkili olabileceği gösterilmiştir (91). Kumar ve arkadaşlarının 2003 yılında sarılığı olan 3.trimesterdaki gebelerde yaptıkları çalışmada hastaların %45'inde anti HEV IgM pozitif bulunmuştur. 62 hastanın 9 tanesinde fulminan hepatik yetmezlik gelişmiştir. Tüm hasta grubu içinde HEV, gebe kadınlarda en yaygın fulminan hepatik yetmezliğe neden olan hepatotropik virüs olarak bildirilmiştir. Akut hepatit E'li gebelerin 2/3'ünün gebeliği preterm eylemle sonuçlanmıştır. Bu annelerden doğan bebeklerin 26'sının kanında HEV-RNA pozitif saptanmış ve 6 bebekte anti-HEV IgM pozitif bulunmuştur. Bu çalışmayla gebeliğin özellikle 3.trimesterde HEV enfeksiyonunu ağırlaştırdığı, daha mortal seyrettiği ve vertikal geçişin mümkün olduğu rapor edilmiştir (183). 33 385 gebede yapılan başka bir çalışmada sarılıklı olan 316'sının 132'sinde HEV seropozitifliği bildirilmiştir. Bu çalışmada fulminan hepatik yetmezlik gelişen 91 gebe hastanın 73'ünün nedeni HEV enfeksiyonudur. Kaybedilen 20 hastanın 19'unun HEV seropozitif gebeler olduğu bildirilmiştir (89).

Ülkemizdeki kısıtlı sayıdaki çalışmalarda gebelerdeki anti-HEV pozitifliği İstanbul ve Van'da bildirilen düşük oran dışındakilerde %10 civarında

bildirilmiştir (6). Fakat Aydın ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gebe ve gebe olmayan kadınlardaki seropozitiflik oranları benzer bulunmuştur (159). Erzurum'da 2003 yılında yapılan bir çalışmada 78 gebe ve 25 gebe olmayan kadın hastanın serumlarında anti HEV IgM ve IgG bakılmıştır. Gebe kadınlarda HEV seropozitifliği %9 bulunurken, gebe olmayan kadınlarda %8 bulunmuştur. Bu çalışmada her üç trimesterde HEV seroprevelansı açısından fark olmadığı ve gebeliğin HEV enfeksiyonuna yakalanma açısından risk faktörü olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (179). Erzurum'da daha önce yapılan seroprevelans çalışmasının sonuçları da %10,3 olarak bildirilmiş olup gebelerdeki oranlar normal popülasyon ile benzerdir. Yine Manisa, Ankara ve Diyarbakır'da Olcay ve ark. yaptıkları bir çalışmada cinsiyet, gebelik ve gebelik sayısı, kadınlar için düşük sayısı ve kullanılan su kaynakları ile seroprevelans arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir (154).

Öncü ve arkadaşlarının Aydın bölgesinde 386 gebe kadında yaptıkları çalışmada anti HEV IgG pozitifliği %7 olarak saptanmıştır. Bu gebeler eğitim durumu açısından incelenmiş ve eğitim seviyesi yüksek olan gebelerdeki HEV seropozitifliği daha düşük bulunmuştur (%2). Gebelerin tamamı yaş, yaşadıkları bölge, su kaynakları açısından değerlendirilmiş ve bu risk faktörleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmanın sonucunda eğitim seviyesinin kişisel hijyen kurallarına uyulup fekal oral bulaşı önleyici tedbirler alınması açısından etkili olduğu sonucuna varılmıştır (184). Malatya'da yapılan bir başka çalışmada gebelerde anti-HEV pozitifliği %14, gebe olmayan normal popülasyonda ise %10 bulunup, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışma ile gebeliğin Hepatit E enfeksiyonu için risk oluşturmadığı, hamile kadınlarda HEV seropozitifliğinin diğer popülasyonlarla benzer olduğu sonucuna varılmıştır (76). Yapılan çalışmaların çoğunda gebelerde seroprevelans normal popülasyonda çok da farklı değildir.

Bizim çalışmamızdaki örneklem grubu rastgele seçilmiş olup çalışmaya katılan yalnızca 2 gebe bulunmaktaydı, ikisinde de anti-HEV IgG pozitifliğine rastlanmadı. Ayrıca kadın katılımcıların gebelik sayısı ve düşük öyküsü de sorgulandı. Parite ve düşük öyküsü ile seroprevelans arasında bir ilişki saptanmadı.

Yapılan bazı çalışmalarda kronik hepatit B veya C enfeksiyonu olan kişilerde normal popülasyona göre daha yüksek oranda anti-HEV pozitifliği bildirilmiştir (81). Japonya da anti-HIV pozitifliği olan bireylerde anti HEV seropozitifliği %8 olarak tespit edilmiştir (185). Yine HIV ile enfekte ya da cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlarda HEV seropozitifliğinin normal popülasyondan yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (186). Bir başka çalışmada AIDS hastalarında %43,3 anti HEV pozitifliği bildirilmiştir (187). Yine ülkemizde değişik gruplarda yapılan çalışmalardan özellikle Gaziantep'te kronik hepatit B hastalarında anti-HEV pozitifliği %13,7; kronik hepatit C de ise %54 ile en yüksek değerde bulunmuştur. Kontrol grubuna göre HCV'li olgulardaki bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Yine Gaziantep'teki aynı çalışmada bu hastalarda anti-HEV IgM oranı da %8,4 ile oldukça yüksek bulunmuştur (6).

Yaptığımız çalışmada tüm gruplara kendilerinde ve ailelerinde geçirilmiş sarılık öyküsünü sorguladık. Katılımcıların çoğunluğunun anamnezinde sarılık, karaciğer hastalığı, hepatik ve HEV enfeksiyonunu düşündürecek herhangi bir semptom ve bulgu bulunmamaktaydı. 11 kişide geçirilmiş sarılık öyküsü, 17 kişinin de ailesinde geçirilmiş sarılık öyküsü mevcuttu. Öncesinde sarılık geçirenlerin %18,2'sinde (n:2), sarılık öyküsü olmayanların %6,5'inde (n:11) anti-HEV IgG pozitifliği saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Anti HEV IgG pozitifliği olan 13 kişinin sadece birinde ailede sarılık öyküsü mevcuttu.

Özellikle hemodiyalize giren KBY hastaları ve de sürekli kan transfüzyonu yapılan kişilere parenteral yolla HEV bulaşabileceği bildirilmektedir. Fransa'da hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada HEV seropozitifliği %11 gibi bir değerle oldukça yüksek çıkmıştır (188). Yunanistan'da yapılan bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında anti-HEV seropozitifliği normal popülasyondan daha yüksek bulunmuştur (189). Yine İspanya'da yapılan bir çalışmada sağlıklı kan donörlerinde anti-HEV IgG pozitifliği %2,8; hemodiyaliz hastalarında %6,3 olarak bulunmuş ve hemodiyalizin Hepatit E enfeksiyonu için risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (190). Ülkemizde yapılan bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında HEV

seropozitifliği %5,7 iken, sağlıklı kontrol grubunda %1,6 olarak bulunmuştur. Bu bulgular kontamine kan ve kan ürünlerinin HEV bulaşında önemli olabileceğini göstermektedir (191). Fakat bazı çalışmalarda da çoklu transfüzyon yapılanlar, hemofili hastaları ile IV ilaç bağımlılarında anti-HEV antikor prevalansı, genel popülasyona benzer bulunmuş ve hemodiyaliz HEV enfeksiyonu riskini arttırmayacağı belirtilmiştir (192). Ülkemizde Düzce’de yapılan bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında %10,8 seropozitiflik bulunurken, sağlıklı kontrol grubunda %9,1 prevalans saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Anti HEV pozitif olan hemodiyaliz hastalarında yaş, hemodiyaliz süresi, kan transfüzyonu sayısı ve diğer hepatit virüsleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (193). Biz kendi çalışmamızda hemodiyaliz hastalarını çalışmaya katmadık, fakat hemodiyaliz ünitelerinde genel popülasyondan farklı sonuçlar olabileceğinden ilimizdeki diyaliz ünitelerinde seroprevalans çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Son zamanlarda solid organ transplant alıcıları veya lösemi gibi immünsüpresif durumda olan hastalarda HEV’in diğer klinik formları da gözlenmiştir. Bu hastalardan bazılarında kronik HEV enfeksiyonu ve akabinde siroz gelişimi gözlenmiştir. HIV’li hastalarda da kronik HEV enfeksiyonu riski söz konusudur (51). Kamar ve arkadaşları Fransa’da yaptıkları bir çalışmada 14 akut HEV enfeksiyonu gelişen böbrek ve karaciğer transplantasyonu yapılmış hastaların sekizinde ortalama 12 ay sonra kalıcı ALT yüksekliği ile beraber önemli histolojik aktivite ve fibrozis artışını tespit etmişler (108). 17 merkezli bir çalışmada HEV enfeksiyonu geçiren 85 hastanın 56 (%66)’sında kronik hepatit E geliştiği bildirilmiştir (54). Yapılan başka bir çalışmada HEV ile enfekte organ alıcılarında, kronik hepatit gelişme oranının %60’ın üzerinde olduğu belirtilmektedir (104). 468 erişkin akciğer kanseri hastasında yapılan bir çalışmada 10 hastada HEV RNA pozitifliği saptanmıştır ve 8’inde Kronik HEV enfeksiyonu geliştiği gözlemlenmiştir (127). Brezilya’da HIV enfekte 354 hastada yapılan bir başka çalışmada da 38 kişide (%10,7) anti HEV IgG pozitif bulunmuş. Aynı hastalarda HEV RNA da bakılmış fakat hiçbirinde pozitiflik saptanamamıştır (194). Primer immünyetmezlikli ve de karaciğer enzim



yüksekliği olan 27 hastada yapılan bir çalışmada hastalarda HEV RNA bakılmış yine hiçbir pozitiflik bulunamamıştır (195).

Bizim alışmamızda da hiçbir katılımcıda HEV RNA pozitifliği saptanmadı. Bunun nedeni ülkemizde daha çok endemik bölgedeki enfeksiyonlarda görülen genotip 1 subtipin daha sık olması ve de çalışma grubumuzun immunsprese kesim değil de sağlıklı bireylerin olması olabilir.

Sonuç olarak bu çalışmamızda anti HEV IgG pozitifliği %7,2 (13/180) bulunmuştur. Bu değer ülkemiz ve dünya ortalaması ile uyumlu, doğu ve güneydoğu Anadolu bölgelerinden daha düşük, fakat orta ve batı bölgelerindeki prevelansa göre daha yüksek bulunmuştur. Bu seroprevelans yüksekliği; halkın hijyen ve sağlıklı su tüketimi konusunda yeterince bilinçli olmaması, çalışmanın hastane gibi risk faktörlerine maruziyeti yüksek olabilen bir yerde yapılması, katılımcıların çoğunun tuvalet temizliği de yapan temizlik işlerinin olması, katılımcıların sosyoekonomik düzeyinin düşük olması ve de Çanakkale'nin doğu bölgelerinden g alan bir şehir olmasına bağlı olabilir. Çevresel sanitasyonun ve sağlık hizmeti koşullarının daha iyi olmasına bağlı olarak seropozitiflik ileri yaş grubuna kaymıştır. Kalabalık yaşam koşulları ve kardeş sayısının artmasıyla da anti-HEV seroprevelansı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.

Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde iki kıtanın birleşme noktasında olan lkemizde Hepatit E seroprevelansı oldukça farklılık göstermektedir. Güneydoğu Anadolu kaynaklı çalışmaların sonuçları bölgemizin, Hepatit E epidemilerinin görüldüğü ülke sonuçlarına yakın olduğunu ortaya koyarken, diğer bölgelerin sonuçları sporadik vakaların görüldüğü gelişmiş ülkelerin sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Güneydoğu Anadolu'da güney komşularımızdan gelen sığınmacıların da enfeksiyon etkenini birlikte getirerek, altyapı yetersizliği nedeniyle zaten fazla olan fekal oral bulaşın daha da belirginleşerek HEV enfeksiyonu yayılımına neden olabileceği düşünülebilir. Tüm bu sonuçlar, lkemizde HEV seropozitifliği yönünden bölgesel farklılığın var olduğunu, Hepatit E'nin yoğun nüfus hareketliliğinin yanında, altyapı problemleri, sosyoekonomik ve kültürel sorunların olduğu bölgelerde var olduğunu ve akut hepatitler içinde önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir.

Yapılan tüm çalışmalar HEV'in özellikle gelişmekte olan ÷lkelerde büyük bir sağlık sorunu oluşturabilme potansiyelini göstermektedir. Yakın zamanda HEV'in zoonotik bulaş özelliğinin anlaşılması ve immün yetmezliği olan kişilerde kronik enfeksiyonlara yol açtığının gösterilmesi ile HEV enfeksiyonu yeniden önem kazanmıştır. HEV ve diğer hepatit virüsleri gerek toplum sağlığı, gerekse yüksek riskli, immunitesi zayıf hastalar için büyük önem arz etmektedir. Özellikle çocuk, yaşlı gebe ve de risk faktörü olan popülasyonda (örneğin çöp işçileri, tuvalet temizleyenler, kanalizasyon işçileri vb.) HEV ciddi komplikasyonlarla seyredebilir ve önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olabilmektedir. Bu nedenle HEV bulaş nedenleri olan hijyen koşullarının iyileştirilmesi bu enfeksiyon hastalığını önlemede ve toplum sağlığını korumada etkili olabilir. Temiz içme sularının içilmesi ve kullanılması, Hepatit E enfeksiyonunun yayılımının sınırlandırılması açısından en önemli önlemdir. Suları fekal kontaminasyondan korumak için yeterli klorlama, içme sularının kaynatılması, çevre hijyeni hakkında sağlık eğitimleri verilmesi enfeksiyonların oluşumunu önemli ölçüde azaltacaktır. HEV'in yayılmasını önlemek için kişilere hijyen kurallarına uymanın önemi ve nelere dikkat etmeleri gerektiği anlatılmalı ve sosyoekonomik iyileştirilmenin sağlanmasının yanında temel altyapının da düzeltilmesi gereklidir. Ayrıca hepatit salgınlarında, hepatit E virüsünün de dikkate alınması ve hamileler ile karaciğer yetmezliği olan kişilerin HEV yönünden takip edilmesinin de önemi çok büyüktür.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız Çanakkale ilindeki ilk seroprevalans çalışması olup, çalışma sonucunda 180 katılımcı içinde Anti-HEV IgG 13 (%7,2) kişide pozitif bulundu. Bu oran ülkemizin ortalaması ile uyumlu, batı bölgelerine göre yüksek bulundu.

Tüm olgularda anti-HEV IgM antikorları araştırıldı ve hiçbirisinde pozitiflik saptanmadı. Bu sonuç, olgularımızın enfeksiyonu daha önceden geçirdiğini gösterdi. Seropozitif olan hiçbir olguda HEV RNA pozitifliği saptanmadı. Kronisite tesbit edilemedi.

Anti-HEV seropozitifliği yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde 45 yaş ve üzeri kişilerde anti-HEV IgG seropozitifliği diğer yaş gruplarından daha yüksek (%21,7) bulundu. Beşten fazla kardeşi olanlarda anti-HEV seropozitifliği %25 gibi yüksek bir oranda bulundu. Kardeş sayısı arttıkça seropozitifliğin de arttığı görüldü. Evin oda sayısı ile anti-HEV seropozitifliği değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Meslek gruplarına göre seropozitiflik arasında anlamlı fark saptanmadı. Erkeklerde kadınlara oranla daha yüksek seropozitiflik olmasına rağmen fark anlamlı değildi. Bu sonuç, HEV seroprevalansının cinsiyetler arasında fark göstermediğini gösterdi.

Yerleşim yeri, evin durumu, eğitim seviyesi, sosyoekonomik durum ile seropozitiflik arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

HEV'in fekal oral yolla bulaşan bir etken olmasına rağmen katılımcıların kullandıkları su çeşidi ile seropozitiflik arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda parenteral ve cinsel temasın HEV enfeksiyonu bakımından önemli bir risk oluşturmadığı görüldü.

Zoonotik bulaş ile seropozitiflik değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Çalışmamızda bölgemizde saptadığımız seropozitiflik ülkemiz ve dünya ortalaması ile uyumlu, doğu ve güneydoğu Anadolu bölgelerinden daha düşük, fakat batı bölgelerindeki prevelansa göre daha yüksek bulundu. Bu seroprevalansın batı bölgelerinden yüksekliğinin; halkın hijyen ve sağlıklı su tüketimi konusunda yeterince bilinçli olmaması, çalışmanın hastane gibi risk

faktörlerine maruziyeti yüksek olabilen bir yerde yapılması, katılımcıların çoğunun tuvalet temizliği de yapan temizlik işçilerinin olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda ileri yaşlarda HEV seroprevelansının yüksek olduğu ve kalabalık yaşam koşullarının ve kişi başına düşen oda azlığının HEV bulaşı için risk faktörü olabileceği sonucuna varıldı. Hepatit E toplum sağlığı açısından büyük önem arz etmektedir. Bu nedenle HEV bulaşını engellemek için risk faktörlerini belirleyip halkın bilinçlendirilmesi, hijyen kurallarına uyumu sağlayıp, temel alt yapı koşullarını düzeltilmesi, temiz içme ve kullanma suyu temini sağlanmalıdır.



## 7. KAYNAKLAR:

- 1- Meng XJ. Recent advances in hepatitis E virüs J Viral hepatit 2010. 17:153-161.
- 2- Anderson DA. Hepatitis E virüs in. Ed Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennet's Principles Practice of Infectious Diseases 7th ed. 2010: 2411-20.
- 3- Ahmad I, Holla RP, Jameel S. Molecüler Virology of Hepatitis E 2011. 161:47-58.
- 4- Sarin SK. Kumar M. İn: Thomas D. Bayer, Michael P. Manns, and Arun J. Sanyal A Eds. Zakim and Boyer's Hepatoloji. Textbook of Liver Disease. 6th ed. 605-28.
- 5- Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy 2008: 28:1190-9.
- 6- Mıstık R. HEV, HGV, TTV ve SEN Virüs enfeksiyonlarının epidemiyolojisi. In Tabak F, Tosun S. Viral hepatit 2013: 115-25.
- 7- Purcell RH, Emerson SU, Hepatitis E. An emerging awareness of on old disease. J Hepatol 2008: s.876-879.
- 8- Acute viral hepatitis. In Mandell GL, Bennet JE, and Dolin R. Ed: Princ,ples and practice of infectious diseases. Newyork, Churchill Livingstone.
- 9- Olut AI, Özünlü H, Karacan S, Özsakarya F. İzmirdeki çöp işçilerinde hepatit B, C, E virüs seroprevelansı. Flora, 2004, 9:271-3)
- 10- Kılıçturgay K.Türkiye'de Viral Hepatitler. Viral Hepatit 94. Nobel tıp kitabevi. 1994: s1-4.
- 11- Nonkans G. Clinical, epidemiological and prognostic aspects of hepatitis A or B and non-A, non-B Scand J Infect Dis: Suppl 1978: 17;1-44.
- 12- Khuroo MS, Duermayer W, Zargar SA, Ahanger AA, Shah MA. Acute sporadic non-A, non-B hepatitis in India. Am J Epi 1983: 118; 360-364.
- 13- Balayan MS. Epidemiology of hepatitis E virus infections. Journal of viral hepatitis 1997:4:155-165.
- 14- Durmaz R (1999). Hepatit E virüsü. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, Editör, Ş. Ustaçelebi, Günes Kitabevi, Ankara, 889-893.
- 15- Arankalle VA, Chobe LP, Jha J, et al. Aetiology of sporadik non-A non-B viral hepatitis in India. J Med Virology 1993:40; 121-125.

- 16- Khuroo MS. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis: possibility of another human hepatitis virus distinct from posttransfusion non- A, non-B type. *Am J Med.* 1980; 68: 818-24.
- 17- Wong DC, Purcell RH, Sreenivasan MA, Prasad SR, Pavri KM. Epidemic and endemic hepatitis in India: evidence for non-A non-B hepatitis virüs etiology. *Lancet* 1980 25,2. 876-9.
- 18- Emerson SU, Purcell RH. Hepatitis E virüs. In: Knipe DM, Howley PM, Eds. *Field Virology*. 5. Baskı. Lippincott Williams and Wilkins; 2007: 3047-58.
- 19- Al Arabi MA, Hyams KC, Mahgoub M, All Hag AA, El Ghorab N. Non-A non-B hepatitis in Sudan. *J Med Virology* 1987: 21; 217-222.
- 20- Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirolgy*. 1983; 20: 23-31.
- 21- Aydın K. Hepatit E, epidemiyolojik özellikler. *Viral hepatit '98* (ed:K. Kılıçturgay) Ankara 1998. S 193-200.
- 22- Balayan MS, Usmanav RK, Zamyatina NA, Djumalieva DI, Karas FR. Brief Report: Experimental hepatitis E infection in domestic pigs. *J Med Virology* 1990;32; 58-59.
- 23- Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, and et al. Isolation of a Cdna from the virüs responsible for enterically transmitted non-A non-B hepatitis. *Science*. 1990, 247:1335-9.
- 24- Kılıçturgay K. E Virusu hepatiti. Ed: Kılıçturgay K. *Viral hepatit 94*. Viral hepatitle savaşıım derneği 1994;249-255.
- 25- Mast EE, Krawczynski K. Hepatitis E. An Overview. *Annu. Rev. Med.* 1996;47:257-266.
- 26- Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet*.2012; 379; 2477-88.
- 27- Aggarwal R. Clinical presentation of hepatitis E. *Virus Research*. 2011; 161: 15-22.
- 28- Bradley DW. Enterically-transmitted Non-A, Non-B hepatitis, *J Gen Virol* 69:731, 1988.
- 29- Yenen OŞ. *Viral Hepatitler. İnfeksiyon hastalıkları*. ed. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, Nobel tıp kitabevi. İstanbul.1996: s 658-63.

- 30- Meng XJ. Recent advances in Hepatitis E Virus. *J Viral Hepatit.* 2010; 17: 153-61.
- 31- Aggarwal R, Naik S. Epidemiology of hepatitis E: current status. *J Gastroenterology Hepatology* 2009; 24; 1484-93.
- 32- Karlıgil T, Ekşi F, Balcı I, Belgin R. Bölgemizde A ve E hepatitlerinin seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2003;8:155-9.
- 33- Robert H. Purcell, Suzanna U. Emerson. Hepatitis E virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth edition. Churchill Livingstone, Philadelphia 2005;2204-2218.
- 34- Kartal ED, Özgüneş İ. Hepatit E virusu. Mikrobiyoloji, patogenezi, epidemiyoloji, klinik tedavi ve korunma. *Modern Tıp Seminerleri* 22;43-51.
- 35- Özden H. Hepatit viruslerinin moleküler biyolojisi. *Viral hepatit dergisi* 1997;1:1-18.
- 36- Aydın K. Hepatit E, Tarihçe ve epidemiyolojik özellikler. Ed: Tabak F, Tekeli E, Balık İ. *Viral Hepatit.* 2007; 2006: 285-309.
- 37- Krawczynski K, Aggarwal R and Kamili S (2000). Experimental pathology section, US centers for disease control and prevention, *Infect Dis Clin North Am*, 14, 669-687.
- 38- Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet.*2012: 1-12.
- 39- Arankalle VA, Joshi MV, Kulkarni AM, et al. Prevalence of antihepatitis E virus antibodies in different Indian animal species. *J Viral Hepat.* 2001; 8: 223-7.
- 40- Tei S, Kitajima N, Takahashi K, et al. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet.* 2003; 62: 371-3.
- 41- Khudyakov Y, Kamili S. Serological diagnostics of hepatitis E virus infection. *Virus Res.* 2011; 161: 84-92.
- 42- Boyer, T. D., Wright, T. L., & Manns, M. P. (2011). *Zakim and Boyer's Hepatology E-Book: A Textbook of Liver Disease.* Elsevier Health Sciences.
- 43- Durmaz R. Hepatit E virusu. Ed: Ustaçelebi Ş. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi Ankara*1990;889-892.
- 44- Jameel S, Siddique A, Hu K. The molecular biology of hepatitis virüs. (Ed. G. Gitnik) *Appleton and Lang USA* 1994, S.743-57.
- 45- Dianjun Cao and Xiang-Jin Meng *Molecular biology and replication of hepatitis E virüs.*

- 46- Zhou YH, Purcell RH, Emerson SU. An ELISA for putative neutralizing antibodies to hepatitis E virus detects antibodies to genotypes 1, 2, 3 and 4. *Vaccine*. 2004; 22:2578-85.
- 47- Hu WP, Lu Y, Precioso NA, et al. Double antigen ELISA for detection of hepatitis E virus specific antibodies in human or swine sera. *Clin Vaccine Immunol*. 2008; 15: 1151-57.
- 48- Aggarwal R, Jameel S. Hepatitis. *Hepatology*. 2011; 54: 2218-26.
- 49- Khuroo MS. Discovery of hepatitis E: the epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. *Virus Res*. 2011; 161: 3-14.
- 50- Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E virus. Mandell Bennett, Dolin (eds): *Principles and Practice Infectious Diseases*, Churchill Livingstone 2000, S: 1958-70.
- 51- Kamar N, Selvaraj J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2008; 358:811-7.
- 52- Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005.p.2204-18.
- 53- Arankalle VA, Ticehurst J, Sreenivasan MA, et al. Etiological association of a virus-like particle with enterically transmitted Non-A, Non-B hepatitis. *The Lancet* 1988;12:550-554.
- 54- Wedermeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 2012; 142: 1388-97.
- 55- Ertürk M, Aydın K, Köksal İ. Hepatitis E. Ed: Kılıçturgay K. *Viral hepatitis 2003*. Viral hepatitis savaşı derneği 2003; 253-265.
- 56- Purdy MA, Krawczynsky K. Hepatitis E. *Gastroenterology Clinics of North America*. 1994; 23: 537-46.
- 57- Corwin AL, Khiem HP, Clayson ET, et al. A waterborne outbreak of hepatitis E virus transmission in Southwestern Vietnam. *Am. J. Trop. Med. Hyg* 1996;54:559-562.
- 58- Tsega E, Krawczynski K, Hansson BG, et al. Outbreak of acute hepatitis E virus infection among military personnel in Northern Ethiopia. *Journal of Medical Virology* 1991;34:232-236.
- 59- Bihl F, Negro F. Chronic hepatitis E in the immunosuppressed: A new source of trouble. *J Hepatol*. 2009; 50: 435-37.



- 60- Robert H. Purcell, Suzanna U. Emerson. Hepatitis E virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth edition. Churchill Livingstone, Philadelphia 2005;2204- 2218.
- 61- Krawczynski K. Hepatitis E. *Hepatology* 1993;17:932-941.
- 62- Teshale EH, Grytdal SP, Howard C, et al. Evidence of person-to-person transmission of hepatitis E virus during a large outbreak in Northern Uganda. *Clin Infect Dis.* 2010; 50: 1006-10.
- 63- Centers for Disease Control J. M. Hughes et al. *Clin. Infect. Dis.* 51, 328–334 (2010).
- 64- Belabbes EH, Bougermouth A, Benatallah A. Epidemic Non-A, Non-B viral hepatitis in Algeria: Strong evidence for its spreading by water *Journal of Medical Virology* 1985; 16:257-263.
- 65- Velazquez O, Stetler HC, Avila C, Ornales G. Epidemic transmission of enterically Non-A, Non-B hepatitis in Mexico, 1986-1987. *JAMA* 1990;263:3281-3285.
- 66- Khuroo MS, Rustgi VK, Davson GJ (1994). Spektrum of hepatitis E virus infection in India. *J Med Virol*, 43, 281-286.
- 67- Herra JL, Hill S, Shaw J, et al. Leads from the morbidity and mortality weekly report, Atlanta, Ga: Hepatitis E Among US Travelers, 1989- 1992. *JAMA* 1993; 269(7):845-6.
- 68- Piet C. Hepatitis E in the United States: A case of "Hog Fever" (Editorial). *Mayo Clinic Proc* 1997; 72:1197-8.
- 69- Vasiccova P, Psikal I, Kralik P, Widen F, Hubalec Z, Pavlik I. Hepatitis E virüs: a review. *Veterinarni Medicine* 2007: 52; 365-87.
- 70- Stoszek SK, Engle RE, Abdel- Hamid M, et al. Hepatitis E antibody seroconversion without disease in highly endemic rural Egyptian communities. *Trans R Soc Trop Med HYG* 2006: 100;89-94.
- 71- Erdurak FO, IH, Saltoğlu N, Yaman A, Cetiner S. Subtropik bir bölge olan Adana yöresinde anti-HEV sıklığı. II. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu. Ankara, 1994: 146.
- 72- Cesur S, Akin K, Dogaroglu I, Birengel S, Balık I. Hepatitis A and hepatitis E seroprevalence in adults in the Ankara area. *Mikrobiyol Bul.* 2002; 36: 79-83.
- 73- Gültekin M, Ögünç D, Çolak D, Ündar L. Sağlık personelinde hepatit E virüs antikor prevalansı. *Mikrobiyol Bül*t 1996;30:73-7.

- 74- Ozacar T, Zeytinoğlu A, Yetişin A. Sağlık calışanlarında anti-HEV araştırılması (on calışma). II. Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu. Ankara, 1994. Program Kitabı, s. 150.
- 75- Eker A, Tansel Ö, Kunderacılar H, Tokuç B ve ark. Edirne'de Erişkinlerde Hepatit E virus enfeksiyonu Epidemiyolojisi. Mikrobiyol Bul. 2009;43(2):251-258.
- 76- Malatya Otlu B, Durmaz R. Malatya'da hepatit E virus seropozitifliği enfeksiyon Derg. 2001; 15: 273-6.
- 77- Aydın K, Koksall I, Caylan R, Ayaz C, Usta T, Gunel A. Hepatit E seropozitifliğinin iki bolgede araştırılması. II.Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu. Ankara, 1994. Program Kitabı, s. 151.
- 78- Yükselen AV, Değertekin H, Badur S (1997). Diyarbakır il merkezinde hepatit E. *Viral Hepatit Derg*, 3, 76-78.
- 79- Köksall I, Aydın K, Kardeş B, Turgut H, Murt F. The role of hepatitis E in acute sporadic Non-A, Non-B hepatitis. *Infection* 1994;22:407-9.
- 80- Değertekin H, Yükselen V, et al. Güneydoğu Anadolu'da anti-HEV seropozitifliği. *Viral Hepatit Dergisi* 1995: 1;42-45.
- 81- Thomas DL, Mahley RW, Badur S, Palaoglu KE, Quinn TC (1993). The Epidemiology of hepatitis E infection in Turkey. *Lancet*, 341, 1561-1562.
- 82- Aggarwal R, Naik SR. Epidemiology of hepatitis E: Past, present and future. *Trop Gastroenterol* 1997; 18: 49-56.
- 83- Iwarson S. The main five types of viral hepatitis: An Alphabetical update. *Scand J Infect Dis* 1992;24:129-135.
- 84- Purcell RH, Emerson SU, Hepatitis E. An emerging awareness of on old disease. *J Hepatol* 2008: 48;494-503.
- 85- ColsonP, Borentain P, Queyriaux B, et al. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis.* 2010; 202: 825-34.
- 86- Clayson ET, Myint KSA, Snitbhan R, at al. Viremia, fecal shedding, IgM and IgG responses in patients with hepatitis E. *The Journal of Infectious Diseases* 1995; 172:927-933.
- 87- Wang CH, Flemmig B, Moeckli R. Transmission of hepatitis E virus by transfusion. *The Lancet* 1993;341:825-826.
- 88- Bajpai M, Gupta E. Transfusion-transmitted hepatitis E: is screening warranted. *Indian J Med Microbiol.* 2011; 29(4): 353-8.

- 89- Patra S, Kumar A, Trivedi SS, et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Ann Intern Med.* 2007; 147(1): 28-33.
- 90- Montella F, Rezza G, Di Sora F, et al. Association between hepatitis E virus and HIV Infection in homosexual men. *The Lancet* 1994;344:1433.
- 91- Panda SK, Thakral D, Rehman S. Hepatitis E virüs. *Rev Med Virology* 2007; 17;151-180.
- 92- Li TC. et al. Hepatitis E Virus Transmission from Wild Boar Meat. *Emerg Infect Dis.* 2005 December; 11(12): 1958–1960.
- 93- Christensen PB, Engle RE, Hjort C, et al. Time trend of the prevalence of hepatitis E antibodies among farmers and blood donors: a potential zoonosis in Denmark. *Clin Infect Dis.* 2008; 47: 1026-31.
- 94- Kumar RM, Uduman S, Rana S, Kochiyil JK, Usmani A, Thomas L. Seroprevalence and mother-to-infant transmission of hepatitis E virus among pregnant women in the United Arab Emirates. *Eur J Obstet Gyn reprod Biol* 2001;100:9-15.
- 95- Jilani N, Das BC, Husain SA, et al. Hepatitis E virus infection and fulminant hepatic failure during pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22(5):676-82.
- 96- Purcell RH, Emerson SU, Hepatitis E virüs. Mandell, Bennett, Dolin (eds): *Principles and Practice Infectious Diseases*, Churchill Livingstone Inc. 2000: s;1958-70.
- 97- Shalimar, Acharya SK. Hepatitis E and acute liver failure in pregnancy. *J Clin Exp Hepatol.* 2013; (3):213-24.
- 98- Mushahwar, Isa K. "Hepatitis E virus: molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology, and prevention." *Journal of medical virology* 80.4 (2008): 646-658.
- 99- Aygen B. Hepatit E virusu. Ed: Wilke Topcu A, Soyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri. 2. baskı. İstanbul* 2002: 1400-4.
- 100- Enterically transmitted non-A non-B hepatitis in East Africa. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1987: 36;241.
- 101- Kondili LA, Chionne P, Porcaro A, Madonna E, Taffon S, Resuli B et al. Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) antibody and the possible association

with chronic liver disease: a case-control study in Albania. *Epidemiol Infect* 2006;134:95- 101.

102- Pavio N, Mansuy JM. Hepatitis E in high-income countries. *Curr Opin Infect Dis* 2010;23: 521-527.

103- Tamura A, Shimizu YK, Tanaka T, et al. Persistent infection of hepatitis E virus transmitted by blood transfusion in a patient with T-cell lymphoma. *Hepato Res.* 2007; 37(2):113-20.

104- Wang Y, Metselaar HJ, Peppelenbosch MP, Pan Q. Chronic hepatitis E in solid-organ transplantation: the key implications of immunosuppressants. *Curr Opin Infect Dis.* 2014; 27(4):303-8.

105- Bouts AH, Schriemer PJ, Zaaijer HL. Chronic hepatitis E resolved by reduced immunosuppression in pediatric kidney transplant patients. *Pediatrics.* 2015; 135(4):e1075-8.

106- Kamar N, Legrand-Abravanel F, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis E virus: what transplant physicians should know. *Am J Transplant.* 2012; 12(9):2281-7.

107- Suneetha PV, Pischke S, Schlaphoff V, et al. HEV- specific T cell responses are associated with control of HEV infection. *Hepatology.* 2012; 55: 695-708.

108- Kamar N, Rostaing L, Izopet J. Hepatitis E virus infection in immunosuppressed patients: natural history and therapy. *Semin Liver Dis.* 2013; 33(1):62-70.

109- Dalton HR, bendall RP, Keane FE, et al. Persistent carriage of hepatitis E in patients with HIV infection. *N Eng J Med.* 2009; 361:1025-27.

110- Okamoto H. Efficient cell culture systems for hepatitis E virus strains in feces and circulating blood. *Rev Med Virol.* 2011; 21: 18-31.

111- Mirazo S, Ramos N, Mainardi V, Gerona S, Arbiza J. Transmission, diagnosis, and management of hepatitis E: an update. *Hep Med* 2014: 45-59.

112- Rossi-Tamisiera M, Moalc V, Gerolamid R, Colson P. Discrepancy between anti hepatitis E virus immunoglobulin G prevalence assessed by two assays in kidney and liver transplant recipients. *J Clin Virol* 2013; 56:62-64.

113- Ergünay Koray. Hepatit E virüsü ve Hepatitle ilişkili diğer virüsler. Ed.Us D,Ergünay K,2012:295-391. *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji. Bilimsel Tıp Yayınevi,* 2012; 374-390.

- 114- Tian DY, Chen Y, Xia NS, Significance of serum Ig A in patients with acute hepatitis E virus infection. *World J Gastroenterology*. 2016; 12:3919-23.
- 115- Kamili S. Toward the development of a hepatitis E vaccine. *Virus Res* 2011;161:93-100.
- 116- Pischke S, Behrendt P, Bock CT, Jilg W, Manns MP, Wedemeyer H. Hepatitis E in Germany, an Under Reported Infection Disease. *Dtsch Arztebl int* 2014; 111:577-83.
- 117- Schnegg A, Burgisser P, Andre C, et al. An analysis of the benefit of using HEV One. 2013;8.
- 118- Behrend P, Stainmann E, Manns MP, Wedemeyer H. The impact of hepatitis E in the liver transplant setting. *J Hepatol* 2014; (61):1418-29.
- 119- Pelosi E, Clarke I. Hepatitis E: a complex and global disease. *Emerg Health Threats J*. 2008; 1:e8.
- 120- Hyams C, Mabayoje DA, Copping R, et al. Serological cross reactivity to CMV and EBV causes problems in the diagnosis of acute hepatitis E virus infection. *J Med Virol*. 2014;86(3):478–483.
- 121- Emerson SU, Pucell RH. Hepatitis E Virus, pp: 2242-58. In: Knipe DM, Howley PM (eds), *Fields Virology*. 2013, 6th ed. Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia.
- 122- Arends JE, Ghisetti V, Irving W, et al. Hepatitis E: An emerging infection in high income countries. *J Clin Virol* 2014; 59(2):81–88.
- 123- Gerolami R, Borentain P, Raissouni F, Motte A, Solas C, Colson P. Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *J Clin Virol*. 2011; 52(1):60–62.
- 124- Péron JM, Dalton H, Izopet J, Kamar N. Acute autochthonous hepatitis E in western patients with underlying chronic liver disease: a role for ribavirin? *J Hepatol*. 2011;54(6):1323–4.
- 125- Parvez MK. Chronic hepatitis E infection: risks and controls. *Intervirology*. 2013;56(4):213–216.
- 126- Chaillon A, Sirinelli A, De Muret A, Nicand E, d'Alteroche L, Goudeau A. Sustained virologic response with ribavirin in chronic hepatitis E virus infection in heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2011;30(7):841–843.

- 127- Alric L, Bonnet D, Beynes-Rauzy O, Izopet J, Kamar N. Definitive clearance of a chronic hepatitis E virus infection with ribavirin treatment. *Am J Gastroenterol.*2011;106(8):1562–1563.
- 128- Pischke S, Suneetha PV, Baechlein C, et al. Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transpl.*2010;16(1):74–82.
- 129- Tan HH, Leong HN, Tan BH, et al. Chronic hepatitis E infection resulting in graft failure in a liver transplant tourist. *Case Rep Transplant.*2011;2011:654–792.
- 130- Fujiwara S, Yokokawa Y, Morino K, Hayasaka K, Kawabata M, Shimizu T. Chronic hepatitis E: a review of the literature. *J Viral Hepat.*2014;21(2):78–89
- 131- Riezebos-Brilman A, Puchhammer-Stöckl E, van der Weide HY, et al. Chronic hepatitis E infection in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.*2013;32(3):341–346.
- 132- Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet* 1995;345:1025.
- 133- Cliver DO. *Early Days of Food and environmental Virology.*2010; 2:1-23.
- 134- De Gusseme B, Sintubin L, Baert L et al. Biyogenik silver for disinfection of water contaminated with virüses. *App Envir Mikrobiol.*2010, 76(4):1082-87.
- 135- Pavio N, Meng XJ, Renou C. Zoonotic hepatitis E: animal reservoirs and emerging risks. *Vet Res.* 2010; 46.
- 136- Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med.* 2007; 356: 895-903.
- 137- Zhang J, Zhang XF, Huang SJ, Wu T, Hu YM, Wang ZZ, Wang H, Jiang HM, Wang YJ, Yan Q, et al. Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. *N Engl J Med.* 2015;372:914–922.
- 138- Khuroo MS, Khuroo MS. Hepatitis E: an emerging global disease - from discovery towards control and cure. *J Viral Hepat.* 2016;23:68–79.

- 139- Hepatitis E vaccine: WHO position paper, May 2015. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90:185–200.
- 140- Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27(1):116-38.
- 141- Kmush B, Wierzba T, Krain L, Nelson K, Labrique AB. Epidemiology of hepatitis E in low- and middle-income countries of Asia and Africa. *Semin Liver Dis.* 2013; 33(1):15-29.
- 142- Clayson ET, Shrestha MP, Vaughn DW. Rates of hepatitis E virus infection and diseases among adolescents and adults in Kathmandu, Nepal. *J Infect Dis.* 1997; 176(3):763-6.
- 143- Ruggeri FM, Di Bartolo I, Ponterio E, Angeloni G, Trevisani M, Ostanello F. Zoonotic transmission of hepatitis E virus in industrialized countries. *New Microbiol.* 2013; 36(4):331-44.
- 144- Y Ceylan A, Ertem M, Ilcin E, Özekinci T. A special risk group for hepatitis E Infection: Turkish adricultural workers who use untreatedwaste water for irrigation. *Epidemiology Infection* 2003;131(1):753-756.
- 145- Kaleli İ, Yalçın AN, Turgut H, Akşit F. Çocuk yuvası, yetiştirme yurdu ve huzurevinde E hepatit seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 1998;4:37-39.
- 146- Badur S, Yenen OŞ, Yüksel D, Işık NH (1995). Çeşitli gruplarda ve normal popülasyonda E hepatiti seroprevalansı. *Klinik Derg*, 8, 10-12.
- 147- Aldeniz C, Çavuşlu Ş, Altunay H ve ark. İstanbul'da A ve E hepatitlerinin seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg.* 1998; 4: 31-6.
- 148- Turgut H, Turhanoğlu M, Aydın K, Usta T, Çümen B, Merdan S ve ark. Akut viral hepatit olgularının etiyolojik ve epidemiyolojik özellikleri. *İnfeksiyon Dergisi* 1992;6(4):243-5.

- 149- Ayaz C, Çümen B, Merdan S, Arıtürk S, Diyarbakır ili Bağlar Semptinde 15-44 yaş doğurganlık çağındaki kadınlarda anti-HEV pozitifliği. *Viral Hepatit Dergisi* 1996; 2;127-130.
- 150- Hoşoğlu S, Ayaz C, Özen A, Çümen B, Geyik MF, Demirel M, Kökoğlu ÖF. Endemik bölgede laboratuvar çalışanlarında anti-HEV prevelansı. *Viral Hepatit Dergisi* 1999;2;72-75.
- 151- Ertek M, Yazgı H, Yılmaz Ö, Erol S. Erzurum yöresinde hepatit E virüs seroprevalansı. *Flora* 2003;8(1):65-9.
- 152- Bozkurt H, Kurtoğlu G, Güdücüoğlu H, Bayram Y, Berktaş M. Van bölgesinde hepatit E virüs seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2003;8(2):102-6.
- 153- Kılıc SS, Akbulut A, Felek S, Kalkan A, Akbulut HH, Elazığ İli ve Yoresinde Hepatit E Prevalansının Arastırılması. *Fırat Universitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (Tıp)* 1999; 13(1): 41-46.
- 154- Olcay D, Eyigün CP, Özgüven ŞV, et al. Anti-HEV antibody prevalence in three distinct regions of Turkey and its relationship with age, gender, education and abortions. *Turk J Med Sci* 2003; 33: 33-8.
- 155- Aydın AÖ, Mutlu M, Güldüren S, at al. Kan donörlerinde anti-HEV IgG sıklığı. *Viral Hepatit Dergisi* 2003;8(2):119-121.
- 156- Ali İlgin Olut, Haluk Özünlü, Seçkin Karacani Fırat Özsakarya. İzmir'de çöp işçilerinde Hepatit B, C ve E seroprevelansı. *Flora enfeksiyon hastalıkları dergisi*.
- 157- Lin CC, Wu Jc, Chang TT, Chang WY, Yu ML, Tam AW et al. Diagnostic value of immunoglobulin G (IgG) and IgM anti-hepatitis E virus (HEV) tests based on HEV RNA in an area where hepatitis E is not endemic. *J Clin Microbiol* 2000;38(11):3915- 8.
- 158- Lok ASF, Chan RT, Lai C-L, Chung HT, Kwan W-K, Lai TST, Moeckli R, Yarbough PO, Reyes GR (1992). Seroepidemiologic survey of hepatitis E in Hong Kong by recombinantbased Enzyme immunoassay. *Lancet*, 340, 1205-1208.



- 159- Aydın K, Koksall I, Caylan R, Ayaz C, Usta T, Gunel A. Doğu Karadeniz ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde çeşitli gruplarda Hepatit E seroprevelansının araştırılması. *Viral Hepatit Dergisi* 1999; 5;79-83.
- 160- Kaya AD, Ozturk CE, Yavuz T, Ozaydın C and Bahcebasi T, Changing patterns of hepatitis A and E sero-prevalences in children after the 1999 earthquakes in Duzce, Turkey. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2008; 44: 205-207.
- 161- Sonmez E, Kaya A, Yılmaz S, Aladağ M, Yoloğlu S, Cetin C, Malatya Bolgesinde Hepatit E Virusunu Seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 1995; (2): 81-83.
- 162- Tok B, Öztürk Engin D, Çiçekler Tok N, Şengöz İnan A, Özyürek SÇ, Gökteş P. Hepatit E seroprevalansının araştırılması. *Viral Hepatit Dergisi* 2007; 12(1): 35-39.
- 163- İzat A, Memikoğlu OK, Azap A (2004). Ankara bölgesinde sağlıklı bireylerde hepatit E seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg*, 9, 36-40.
- 164- Ayaz C, Merdan S, Çümen B, Arıtürk S. Diyarbakır ili iki ayrı semptinde 7-17 yaş grubu çocuklarda anti HEV seropozitifliğinin karşılaştırılması. *Viral Hepatit Dergisi* 35-7, 1996.
- 165- Tucker TJ, Kirsh RE, Louw SJ, et all. Hepatitis E in South Africa. Evidence for sporadic spread and increased seroprevalence in rural areas. *J Med Virol* 50:117-19. 1996.
- 166- Atabek ME, Fındık D, Gülyüz A, Erkul İ. Prevalance of anti-HAV and anti-HEV in Konya, Turkey. *Health Policy* 2004; 67:265-269.
- 167- Dr. Ramazan Han. Gebelerde Hepatit E seroprevelansının araştırılması. Uzmanlık tezi. 2000.
- 168- Taşyaran MA, Akdağ R, Akyüz M, Parlak M ve ark. Erzurum Bölgesi çocuklarında fekal oral bulaşan hepatit virüslerinin seroprevelansı. *Klimik dergisi* 7:74-5, 1994.
- 169- Bansal M, Kaur S, Deka D, Singh R, Gill JPS. Seroepidemiology and molecular characterization of hepatitis E virus infection in swine and occupationally exposed workers in Punjab, India. *Zoonoses Public Health*. 2017; 8: 662-672.

- 170- Geng J, Wang L, Wang X et al. Potential risk of zoonotic transmission from young swine to human: seroepidemiological and genetic characterization of hepatitis E virus in human and various animals in Beijing, China. *J Viral Hepat.* 2011; 10: 583-90.
- 171- Dremsek P, Wensel j, Ziller M, et al. Seroprevalence study in forestry workers from eastern Germany using novel genotype 3- and rat hepatitis E virus-specific immunoglobulin G ELISAs. *Medical microbiology and immunology.* 2012; 2: 189-200.
- 172- Maria Teresa Perez-Gracia, Maria Luisa Mateos, et al. Autochthonous Hepatitis E Infection in a Slaughterhouse Worker. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2007; 77(5): 893-96.
- 173- Lewis HC, Wichmann O, Duizer E. Transmission routes and risk factors for autochthonous hepatitis E virus infection in Europe: a systematic review. *Epidemiol Infect.* 2010; 138(2): 145-66.
- 174- Vaidya SR, Tilekar BN, Walimbe AM, Arankalle VA. Increased risk of hepatitis E in sewage workers from India. *J Occup Environ Med.* 2003; 45(11): 1167-70.
- 175- Jeggli S, Steiner D, Joller H, Tschopp A, Steffen R. Hepatitis E, *Helicobacter pylori*, and gastrointestinal symptoms in workers exposed to waste water. *Occup Environ Med.* 2004; 61 (7): 622-7.
- 176- Bihl F, Negro F. Hepatitis E virus: a zoonosis adapting to humans. *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65: 817-21.
- 177- Kuniholm MH, Purcell RH, McQuillan GM, Engle RE, Wasley A, Nelson KE. Epidemiology of hepatitis E virus in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Infect Dis.* 2009; 200: 48- 56.
- 178- Meng XJ. Hepatitis E virüs: Animal reservoirs and zoonotic risk 2010. 140:256-265.
- 179- Yazgı H, Kadanalı A, Ertek M, Gülen A. Gebelerde hepatit E seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2003;8(1):40-2.

- 180- Khuroo MS, Kamili S, Yattoo GN. Hepatitis E infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19(7):778-84.
- 181- Aydın H, Uyanık MH, Albayrak A, Özmen E, Aktaş O. Erzurum'da Kan Donörlerinde Anti-HEV Seroprevalansı *Viral Hepatit Dergisi* 2013; 19(1): 23-6.
- 182- Kartal ED, Özgüneş İ, Gülbaş Z, Usluer G. Eskişehir'de kan donörlerinde anti-HEV seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2003;8(1):43-6.
- 183- Kumar A, Beniwal M, Kar P, Sharma JB, Murphy NS, Hepatitis E in Pregnancy. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2004; 85: 240-244.
- 184- Oncu S, Okyay P, Ertuğ S, Sakarya S. Prevalance and risk factors for HEV infection in pregnant women. *Medical Science Monitor* 2006; 12(1): 36-39.
- 185- Dawson GJ, Chau KH, Cabal CM, Yarbough PO, Reyes GR, Mushahwar IK. Solidphase enzyme immunosorbent assay for hepatitis E virus IgG and IgM antibodies utilizing recombinant antigens and synthetic peptides. *J Viro Met* 1992,38:175-86.
- 186- Psychogiou M, Tzala E, Boletis J et al, Hepatitis E Virüs Infection in Individuals at High Risk of Transmission of NANBH and Sexually Transmitted Diseases 1996: 28;443-445.
- 187- Balayan MS, Fedorova OE, Mikhailov MI, Rytic PG, Eremin VF, Danilova TI et al. Antibody to hepatitis E virus in HIV infected individuals and AIDS patients. *J Viral Hepat* 1997;4(4):279-83.
- 188- Courtney MG, O'Mahoney M, Abloushi S, et all. Hepatitis E virüs antibody prevelance. *Lancet* 343:597-8,1994.
- 189- Dalekos GN, Zervau E, Elisaf M, Germanos N, Galanakis E, Bourantas K et al. Antibodies to hepatitis E virus among several populations in Greece: Increased prevalence in an hemodialysis unit. *Transfusion* 1998;38(6):589-95.
- 190- Mateos ML, Teruel JL, Sierra MP, Gazapo E. High prevalence of hepatitis E virus antibodies in Spanish Hemodialysis patients (letter) *Nephron* 76:231-2,1997.

- 191- Kılıç H,Utaş C,Ünal A,Karagöz S,Şahin İ.Hemodiyaliz hastalarında ve donörlerde anti HEV araştırılması. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi.Özet kitabı.Antalya.1997.s:410.
- 192- Manucci PM, Gringeri A, Santagostino E. Low risk of transmission of hepatitis E virus by large-pool coagulation factor concentrates.The Lancet 1994;343:597-598.
- 193- Şencan İ, Şahin İ, Öksüz Ş, Yıldırım M, Karabay O, Özdemir D. Hijyenik koşulların hemodiyaliz hastalarında HEV seroprevalansına etkisi. Viral Hepatit Derg 2003;8(3):143-7.
- 194- Ferreira AC, Gomes MS, Lisboa G, et all. Serological and molecular markers of hepatitis E virus infection in HIV-infected patients in Brazil.Arch Virol 2017 s:705-17.
- 195- Mohamed OE, Jones J, Osman H, Huissoon AP.Unexplained abnormal liver function in patients with primary antibody deficiency: could it be chronic hepatitis E infection?J Clin Pathol.2017; 4: 204-27.

## EK 1: Etik Kurul Onayı

T.C.  
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ  
REKTÖRLÜĞÜ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı :18920478-050.01.04/E.47875  
29.04.2016  
Konu : Başvuru İncelemesi

Sayın Doç. Dr. Alper ŞENER

Yürütücülüğünü yapmış olduğunuz "Temizlik İşçilerinde Hepatit E Seroprevelansı ve Risk Faktörlerinin Araştırılması" başlıklı 2011-KAEK-27/2016-E.34042 nolu projeniz ile ilgili olarak Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun almış olduğu 27/04/2016 tarih ve 08-01 nolu kararı aşağıdadır.

Bilgilerinize rica ederim.

**Karar Tarihi** :27.04.2016 14:00

**Karar No** :2016-08

**Karar-01)**2011-KAEK-27/2016-E.34042 no'lu araştırma ile ilgili olarak, proje yürütücüsü Doç. Dr. Alper ŞENER'in çalışması Etik Kurul tarafından değerlendirilmiş olup; yapılan oylamada "**ETİK KURUL ONAYINI ALIR**" kararı verilmiştir.

 e-imzalıdır

Prof. Dr. Öztürk ÖZDEMİR  
Başkan

## EK 2: Gönüllü Bilgilendirme Formu



<b>ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ</b>					
<b>KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>					
<b>GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU</b>					
Doküman:	Form-11	Revizyon No:	02	Revizyon Tarihi:	23 / 01 / 2012

**1. Çalışmanın adı:**

Temizlik işçilerinde hepatit E seroprevelansı ve risk faktörlerinin araştırılması

**2. Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları.**

Doç.Dr.Alper Şener: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.B.D

Araş.Grv.Dr. Özlem Çakmak Topfedaisi : Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.B.D

**3. Araştırmanın amacı ve kısa özeti:**

HEV virüsü fekal oral yolla bulaşan bir virüsdür. Altyapı ve hijyen koşullarının iyi olmadığı gelişmekte olan ülkelerde viral hepatitlerin etyolojisinde HEV önemli bir yer tutmaktadır. Dışkı ile ve de iyi yıkanmamış eller, kontamine suyla yıkanan sebze meyvelerle de bulaş olmaktadır. Salgınlar daha çok yağmurlar sonrası ve sel baskınları sonrası görülmektedir. Fekal oral bulaştığı (suların dışkı ile kontaminasyonu) için kanalizasyon işçileri, temizlik işçileri tuvalet temizleyenler daha fazla risk altındadır. Dışkı ile 1 ay gibi bir süre virüs atılmaktadır ve kişiler asemptomatik olsalar bile virüsü bu süre içinde çevresinde yaşayan kişilere, aynı tuvaleti paylaşan aile bireylerine bulaştırabilmektedir. Biz bu çalışmamızda temizlik işçilerinde HEV seroprevelansını (anti HEV Ig M ve Ig G ile) ve risk faktörlerini (meslek, evdeki kişi sayısı, kontamine suyla temas, evin oda durumu, tuvalet durumu, içme suyu kaynağı, kardeş sayısı, memleketi, sarılık öyküsü, ailede sarılık öyküsü, kan transfüzyon öyküsü, IV ilaç kullanımı, avcılık öyküsü, çiğ et- domuz eti tüketimi) araştırmayı amaçladık. Böylece katılımcılar geçmişte hepatit E virüsü ile karşılaşmış olup olmadığını öğrenecekler ve eğer yakın zamanda hasta oldular ise (akut hepatit E) veya hastalıkla karşılaşmadılar ise bu hastalığın bulaş yollarını öğrenip bulaştırıcılık zincirini kırmak amaçlanmaktadır. Katılımcılara temiz su kullanımının önemi, el yıkamanın önemi ve risk faktörleri açıklanacaktır.

**4. Bu araştırma için neden siz seçildiniz?**

Hepatit E dışkı ile kontamine su ve besin kaynaklı bulaştığı için temizlik işçileri normal popülasyona göre daha fazla risk altındadır. Siz de temizlik işçisi olduğunuz için seroprevelans çalışmamıza dahil etmek istiyoruz

**5. Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım?**

Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Katılımcılarımız istedikleri zaman bu çalışmadan çıkabileceklerdir.

**6. Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacak?**

Size öncelikle hepatit E hastalığı ve bulaş yolları anlatılacak. El yıkamanın önemi ve doğru el yıkama anlatılacak. Sizden onam aldıktan sonra hepatit E hastalığı için risk faktörlerini belirlemek amacıyla anket yapılacak. Daha önce hepatit E ile karşılaşmış olduğunuzu gösterecek anti HEV Ig M ve Ig G testi yapmak için 5 cc kadar kan alınacak. Kan sonuçlarınıza göre daha önce hepatit E geçirip geçirmediğiniz anlaşılacak. Hepatit E hastalığının bulaş zincirini kırabilmek için size bilgilendirme yapılacak.

**7. Araştırmaya katılmak size bir zarar verecek mi? Sizin için olumsuz yönleri/riskleri olacak mı?**

Çalışmaya katılmak size zarar vermeyecek. Hiçbir şekilde riskiniz olmayacaktır. Herhangi bir deneysel işlem ya da ek bir ilaç kullanımı olmayak.

**8. Araştırmaya katılmanın size olası yararları nelerdir? Araştırmaya katılmak size bir fayda/üstünlük sağlayacak mı?**

Daha önce hepatit E ile karşılaşmış olduğunuz belirlenecek. Güvenli olmayan suların kullanılmaması , temizlik esnasında dikkat etmeniz gereken durumlar anlatılacak. Eğer çalışmamızda akut hepatit E bulunursa bu kişilerin ailelerine ve çevreye bulaştırıcılığının önlenmesi için bu kişiler bilgilendirilecek, kısa bir süre rapor verilip karaciğer yetmezliğine gitmemesi için önlemler alınacak. Bu kişilerin ailelerine bulaştırmamak için tuvaletleri nasıl kullanması gerektiği ve de doğru el yıkama teknikleri anlatılacak.Böylece eğer akut hastalık varsa diğer aile bireylerine bulaşması engellenecek. Çalışma sonuçlarına göre belki alt yapı ve hijyen koşullarının düzeltilebilmesi ve de temiz su kullanımının sağlanabilmesi için belediyelerle görüşülebilir.

**9. Araştırma için masrafım olacak mı? Araştırmanın benim için maddi bedeli var mı?**

Çalışma için herhangi bir bedel ödemeyeceksiniz

**10. Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?**

Bu çalışmada elde edilen tüm bilgiler gizli tutulacaktır. Ancak eğer bu tarama esnasında akut hepatit E hastası olan bulunur ise bu kişinin hastalığı çevreye ve de ailenin diğer bireylerine bulaştırmasını önlemek amacıyla hasta bilgilendirilecek. Akut hepatit E bulaşıcı bir hastalık olduğu için Sağlık Bakanlığı'nın sörveyans sistemi gereğiyle EK 'te sunulan 'Bildirimi zorunlu bulaşıcı hastalıklar' yasası gereğince akut hepatit E bulunursa sonuçlar Halk Sağlığı Müdürlüğüne bildirilecektir. Bu toplum sağlığını korumak amacıyla tüm hekimlerin bildirmesi gereken bir hastalıktır. Bu belgeyi imzalayarak böyle bir yetkiyi tarafımıza vermektedir.

**11. Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi?**

Araştırma sonunda size bilgi verilecektir.

**12. Araştırma sonuçlarına ne olacak?**

Bu çalışma sonuçları tıbbi kongrede yada tıbbi dergilerde yayınlanabilir.

Seroprevelans çalışması olduğu için sonuçlar Sağlık Bakanlığı na bildirilebilir.

Akut hepatit E bulaşıcı bir hastalık olduğu için Sağlık Bakanlığı'nın s rveyans sistemi gereğiyle EK 'te sunulan 'Bildirimi zorunlu bulaşıcı hastalıklar' yasası gereğince akut hepatit E bulunursa sonuçlar Halk Sağlığı Müdürlüğüne bildirilecektir.

**13. Daha ayrıntılı bilgi için,**

Akut hepatit E hastalığı içten çıkarılmak için bir gerekçe değildir. Hasta olduğu bulunan kişilere bulaştırıcılığı geçinceye kadar ve de akut karaciğer yetmezliğine (fulminan hepatit) gidişini önlemek için 1 aya kadar istirahat raporu verilip bu kişiler bilgilendirilir. Tuvaleti nasıl kullanması gerektiği ve bulaş yolları anlatılır ve doğru el yıkama konusunda eğitilir. Eğer bu kişler evde yemek hazırlıyorsa doğru el yıkaması ve eldiven kullanımına yönlendirilir.

**14. Teşekkür:**

Araştırmamıza katıldığınız için teşekkür ederiz.

**BU BİLGİLENDİRME FORMU SİZDE KALACAKTIR. ARAŞTIRMAYA KATILMAK İSTERSENİZ AŐAĞIDA YER ALAN ONAM FORMUNU İMZALAMANIZ GEREKMEKTEDİR.**



## ONAM FORMU (D<sup>2</sup>)

**Araştırmanın Adı:**

Temizlik İşçilerinde Hepatit E Seroprevelansının ve Risk Faktörlerinin Araştırılması

	Evet	Hayır
Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı? <i>Lütfen ismini yazınız.</i>		

İmza:

Adı / Soyadı:

Tarih:

## Ek 3: HEPATİT E RİSK FAKTÖRLERİ SORGULAMA ANKETİ:

Ad Soyad:

Yaş/Cinsiyet:

Anne iş:

Baba iş:

Meslek:

Adres:

Memleketi:

Eğitim seviyesi:

Evin durumu: Apartman dairesi:

mustakil ev:

gecekondu:

Evde toplam kişi sayısı:

Kardeş sayısı:

İçme suyu kaynağı:

Kontamine suyla temas (dere, göl vb) öyküsü:

Sulamada arıtılmamış atık su kullanımı var mı:

Evin oda sayısı:

Sosyoekonomik durum:

Ortak kullanılan malzemeler:

Havlu:

Diş fırçası:

Tıraş malzemesi:

Tuvalet durumu:

Alafranga:

Alaturka:

Sarılık öyküsü:

Ailede sarılık öyküsü:

Kan transfüzyonu öyküsü:

Hemofili- talasemi gibi kan hastalığı öyküsü:

IV ilaç kullanımı öyküsü:

Operasyon öyküsü:

Toplu sünnet öyküsü:

Diş tedavisi, diş çekimi öyküsü:

Organ nakli öyküsü:

İmmüsupresif ilaç kullanımı.

Doğum sayısı:

Düşük sayısı:

Cinsel temasla bulaşan hastalık öyküsü:

Esinde cinsel temasla bulaşan hastalık öyküsü:

Çiğ et tüketimi:

Avcılık öyküsü:

Domuz eti tüketimi:

Hepatit E hastalığı hakkında bilgisi var mı: