

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK BAKTERİYOLOJİ VE İNFEKSİYON
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Özlem TANSEL

**EDİRNE'DE ERİŞKİNLERDE HEPATİT E VİRÜS
İNFEKSİYONU EPİDEMİYOLOJİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Alper EKER

EDİRNE-2006

TEŞEKKÜR

Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim sırasındaki katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Murat TUĐRUL'a, tez yöneticim Doç. Dr. Özlem TANSEL'e değerli hocam Prof. Dr. Filiz AKATA'ya, Doç. Dr. Figen KULOĐLU'na, Yrd. Doç. Dr. Burcu TOKUÇ'a, Öğr. Gör. Dr. Hakan KUNDURACILAR'a ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca Edirne İl Sağlık Müdürlüğü ile merkez ilçede yer alan sağlık ocakları çalışanlarına yardımları nedeniyle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
HEPATİT E VİRÜSÜNÜN ÖZELLİKLERİ	3
TARİHÇE, EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLER	6
HEPATİT E VİRÜS İNFEKSİYONU	11
GEREÇ VE YÖNTEMLER	18
BULGULAR	21
TARTIŞMA	25
SONUÇLAR	31
ÖZET	33
SUMMARY	35
KAYNAKLAR	37
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
HAV	: Hepatit A virüsü
HBV	: Hepatit B virüsü
HEV	: Hepatit E virüsü
HIV	: Human Immunodeficiency virus
NANBH	: Non A Non B Hepatit
ORF	: Open Reading Frames
SED	: Sosyoekonomik Durum

GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit E virüsü (HEV), küçük, zarfsız, tek sarmallı pozitif polariteli bir RNA virüsüdür (1). HEV suşları 5 genotip içinde sınıflandırılır. Genotip 1: Asya-Afrika insan suşları, genotip 2: Meksika-Afrika insan suşları, genotip 3: Amerika-Avrupa insan ve domuz suşları, genotip 4: Asya insan ve domuz suşları, genotip 5: Avustralya ve Amerika kuş suşlarıdır (2).

Hepatit E virüsü, akut ve kendini sınırlayan hepatite neden olur. Hepatit E epidemilerinin çoğu kirli su kaynaklıdır. Hastalık asemptomatik bir tablodan fulminan hastalığa kadar değişen hepatite neden olabilir. Fulminan hepatit E daha sıklıkla gebe kadınlarda rapor edilmiştir (2). Hepatit E virüsü, hepatit A virüsü (HAV)'nden sonra fekal oral yolla bulaşan hepatitin en sık görülen ikinci sebebidir. Dünya çapında yaygınlığı, ekonomik gelişme ile yakından ilişkilidir (3). HEV enfeksiyonunun sık görülmesi coğrafik bölge, sosyoekonomik düzey, yaş ve farklı risk faktörlerine bağlı olarak büyük ölçüde değişir (4). HEV'in ana bulaş yolunun fekal-oral olduğunun bilinmesinin yanında transplasental ve sık kan nakli yapılan veya hemodiyaliz hastalarında transfüzyonel bulaşın olabileceğine dair çalışmalar bildirilmiştir (5-9). Bu çalışmaların aksine hemodiyaliz hastalarının kontrol grubu ile istatistiksel farklılığının olmadığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur (10). Ayrıca *Human immunodeficiency virus* (HIV) ile enfekte kişilerde ve cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlarda da HEV seropozitifliğinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (11). Hastalığın inkübasyon süresi 15-75 gün (ortalama 36 gün) olup, bir çok epidemide gebe kadınlarda özellikle üçüncü trimesterde ölüm oranı yaklaşık %20 bulunmuştur. Gebelerde ölüm oranının yüksek olmasının nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte dissemine intravasküler koagülasyon insidansının yüksek olduğu belirlenmiştir. Hastalık daha çok genç

ve orta yaş grubunda görülmekte, çocuk ve yaşlılarda daha nadir rastlanmaktadır (12). Hepatit E virüsü, Güneydoğu ve Orta Asya'da, Orta Doğu'da, Kuzey ve Batı Afrika'da önemli bir patojendir. Epidemik hepatit E Meksika'da kaydedilmiştir (13). Endemik hepatit E gelişmekte olan ülkelerde sınırlıdır. Ayrıca, HEV'in endemik olduğu bölgelere yeni seyahat etmemiş olan kişilerde ve gelişmiş ülkelerin yerlilerinde de akut hepatit E vakaları görülmüştür (14).

Türkiye'nin 3 farklı bölgesinde yapılan bir çalışmada anti-HEV pozitifliği %6.3 bulunmuştur. Bu çalışmada eğitim süresi, içme suyu kaynağı, cinsiyet ve kadınlar için; gebelik sayısı, kaç yaşında ilk gebe kaldığı, gebelikte sarılık geçirme öyküsü, ölü doğum, düşük v.b gibi faktörler çerçevesinde gruplar arasında anti-HEV seroprevalansı oranlarında anlamlı fark görülmemiştir (15). Afyon'da gebe olan ve olmayan kadınlarda HEV prevelansını belirleyen çalışmada, gebeliğin HEV infeksiyonuna bir eğilim oluşturmadığı sonucuna varılmıştır. Bu çalışmada anti-HEV seropozitifliğinin gebe kadınlarda ilerlemiş yaş ile birlikte arttığı görülmüş olup düşük eğitim düzeyi, düşük gelir düzeyi ve kırsal kesimde yaşamak HEV infeksiyonu için risk faktörü olarak saptanmıştır (4). Diyarbakır'da yapılan bir çalışmada, hiçbir arıtma yapılmamış atık suyu tarımda sulamada kullanmanın hepatit E infeksiyonu açısından önemli bir potansiyel risk olduğu belirtilmiştir (16). Cesur ve ark. (17) 15-75 yaş arası 1046 erişkinde yaptığı çalışmada, anti-HEV seropozitiflik oranı %3.8 bulunmuş ve bu oran 30-60 yaş arasında en yüksek olarak tespit edilmiştir. Geniş çapta yapılan çalışmalar sonucu Türkiye'de HEV seroprevalans oranı %5-8 olabileceği düşünülmüştür (15,18).

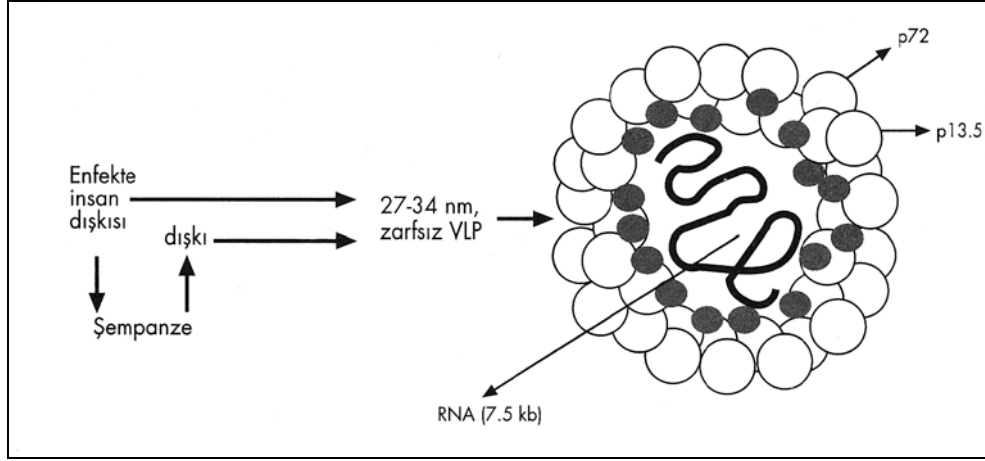
Ülkemiz HEV açısından endemik bölgelerle endemik olmayan bölgeler arasında bir köprüyü temsil eder ve HEV Türkiye'de epidemilere neden olabilir (15). Edirne, Yunanistan ve Bulgaristan ile komşuluğu olan, Türkiye'nin kuzeybatı sınırında yer alan bir ildir. Bölgemizde HEV prevelansı üzerine yapılan bir çalışma yoktur. Bu çalışma ile Edirne il merkezinde HEV antikor yaygınlığı saptanarak, semtler ve yaş grubu arasındaki seroprevalans farklılıkları ile risk faktörleri incelenmiştir. Bu doğrultuda hepatit E'nin Edirne'de halk sağlığı problemi olup olmadığını tespit ederek sonuçları, ülkemiz farklı bölgelerindeki sonuçlarla ve dünyadaki verilerle karşılaştırmak amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

HEPATİT E VİRÜSÜNÜN ÖZELLİKLERİ

Hepatit E virüsü ilk defa 1983 yılında ne A ne de B virüsü kaynaklı olmadığı bilinen hepatitli olguların dışkı örneği filtratlarının maymunlara deneysel olarak damar içi yolla verilmesi ile oluşturulan infeksiyon modelinde tanımlanmıştır. Gerek deneysel gerekse doğal infeksiyon olgularının dışkılarında saptanabilen 27-34 nm çapındaki virüs benzeri partiküler yapı ve daha sonra yapılan genomik analiz sonuçları ile değişik coğrafyalarda görülebilmektedir. Önceden *Caliciviridae* familyasında gruplandırılmıştır. İnsan calicivirusları (Human caliciviruses=HuCVs) yanında hayvan kaynaklı calicivirusların da (Animal caliciviruses=AnCVs) bulunduğu bu virüsler değişik alt gruplar içermekle beraber genel olarak RNA polimeraz ve kapsid hipervariable gen dizinleri ve proteinlerinin amino asit dizinleri itibari ile her biri farklı genomik organizasyona sahip 5 gruba ayrılırlar: a) küçük yuvarlak yapıli virüsler (*small round-structured viruses*=SRSV), b) pediatrik ishal vakası dışkı örneklerinde saptanan Sapporo benzeri virüsler (Sappo-like), c) hepatit E virüs benzeri insan caliciviruslar, d) tavşan ve e) domuz veziküler ekzantem virüsü benzeri insan calicivirüsleri (19). Hepatit E virüsü, morfolojik ve biyofiziksel özellikleri ile *Caliciviridae* içerisinde *heparnavirüs* cins grubunun tek üyesi olarak önerilmiştir. Bununla beraber HEV dizisi calicivirüsler de dahil olmak üzere diğer virüslerin dizeleriyle bağlantılı değildir. En çok rubella virüsüne benzer ki rubella virüsü *Togaviridae* virüs familyasının bir üyesidir (2). Bu sebeplerden dolayı, The Internatinol Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) bünyesindeki çalışma grubunun önerisi ile HEV, *Caliciviridae* familyasından çıkartılıp, kendi genusu *Hepeviridae* familyasına yeniden sınıflandırılmıştır (1).

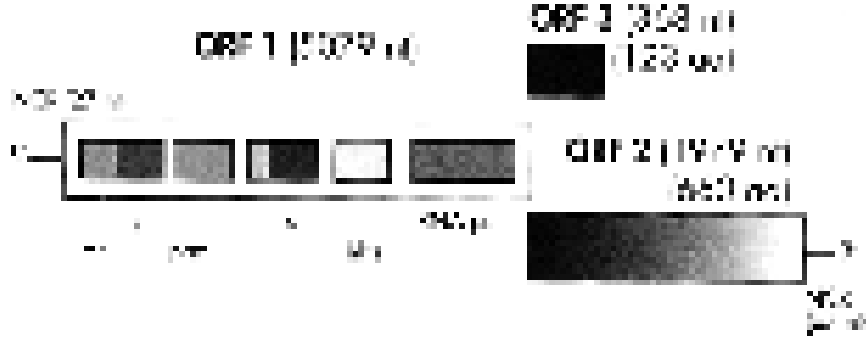
Dışkı örneklerinde saptanan viral partiküler büyüklük itibarıyla farklıdır. Özellikle immunelektronmikroskopi çalışmaları ile gösterildiği kadar zarf içermemekte ancak yüzeyde çıkıntı ve çukurlar bulundurmaktadır. Virüs infektivitesi dondurup çözülmeye çok duyarlı, +4°C ile -20°C’de titresi hızla düşmekte; sıvı nitrojen şartlarında uzun süre saklanabilmektedir (19). Şekil 1’de HEV’in yapısı gösterilmiştir.



Şekil 1. HEV'in yapısı (19)

Hepatit E virüs genomu tek sarmallı, pozitif polariteli ve yaklaşık 7.5 kb büyüklüğünde RNA'dır; 3' ucunda çok sayıda adenin (polyA) içerir. Değişik coğrafyalarda izole edilen suşlar arasında nükleotid dizini oldukça yüksek derecede (%89-85) homoloji gösterir. Ancak, kıtalar arası karşılaştırmalarda HEV suşlarının coğrafik varyasyonlar gösterdiği, neticede bazı suşların (örneğin Asya, Güney Amerika, Afrika suşları arasında) genomik dizin düzeyinde bir diğer suş grubundan oldukça farklı olduğu saptanmıştır (13). Deneysel hayvan infeksiyon modellerinde ise aynı suşla enfekte edilen hayvanlarda virüsün pasajı neticesi yeni varyantlar oluşturabilmektedir. Diğer taraftan domuz hepatit E virüsü, insan HEV'i ile kapsid geni ve aminoasit dizini düzeyinde sırasıyla %79-80, %90-92 derecesinde benzerlik göstermektedir (19).

Genom, fonksiyonları henüz belirlenmeye başlayan proteinler, immünoreaktif peptid ve polipeptidleri kodlayan 3 adet open reading frames (ORF) içerir. 3'poly (A) ucundaki 60-70 nükleotidli NCR (tercüme edilemeyen kısım), 5' uçta daha kısadır. ORF1 ve ORF3 bir nükleotidle örtüşmüş; ORF1 ve ORF2 yaklaşık 41 nükleotidle ayrışık; ORF2 ve ORF3 yaklaşık 28 nükleotidle örtüşüktür (Şekil 2).



Şekil 2. Virüsün Genomik Yapısı (19)

N-terminal (5') ORF1 yaklaşık 5 kb büyüklüğündedir; yapısal olmayan proteinleri kodladığı düşünülmektedir, yedi domain içerir: bunlar arasında metiltransferaz, papain benzeri sistein proteinaz, helikaz ve RNA polimeraz saptanmıştır. Ayrıca, ORF1 üzerinde fonksiyonları henüz tanımlanmamış prolinden zengin Y bölgesi, alfaviruslarda da saptanmış X bölgeleri ve viral replikasyonda rol aldığı düşünülen RNA-dependent-RNA polimeraz bulunmaktadır (19).

C-terminal (3') bölgesindeki yaklaşık 2.4 kb'lik ünite (ORF2 ve ORF3), yapısal proteinleri kodlar. ORF2 yapısal protein gen dizinin en uzunudur; ürünü, yaklaşık 72-88 kDa büyüklüğünde olan kapsit proteinidir. PolyA ucunda 65-68 bp'lik NCR bölgesi, aminoterminal (3') kısmında 5 ile 22 arasında değişen aminoasit (sinyal peptid) zinciri içerir. İki uç arasını içeren HEV ORF2 gen dizinin tamamının aktarıldığı ekspresyon sistemlerinde 30 ile 100 kDa arasında değişen birçok, ancak daha baskın oranda 72, 63, 56 ve 53 kDa ağırlığındaki immunoreaktif proteinleri sentezlenmektedir. Özellikle memeli hücre kültürleri kullanılarak yapılan ekspresyon çalışmalarında bu proteinin prekürsör protein (ppORF2) olarak yaklaşık 88 kDa büyüklüğünde sentezlendiği, sinyal dizin ayrıştırması ile yaklaşık 72 kDa ağırlığında fonksiyonel protein şeklini kazandığı ve karbonhidrat kalıntıları içerdiği saptanmıştır. Ekspresyon sistemlerinde 72 kDa kapsid proteinin proteolitik parçalanması ile oluşan 62 kDa'lık protein arasında immunoreaktivite yönünden eşdeğerdir. Ancak soluble 62 kDa proteinin insan serumunda anti-HEV antikörlerinin belirlenmesinde daha duyarlı olduğu bildirilmiştir. ORF3 ise 123 aminoasit içeren yaklaşık 13.5 kDa ağırlığındaki küçük proteini kodlar; fonksiyonu tam olarak belirlenmemiştir. Memeli hücre kültür ekspresyon çalışmaları

ile bir fosfoprotein olduğu, proteini temsil eden küçük sentetik peptid kısımlarının anti-HEV pozitif serumlarla reaksiyon verdiği gösterilmiştir (19).

Hepatit E virüs morfolojisi ve biyolojisi, elverişli hücre kültür sisteminin bulunması nedeniyle önceleri diğer primatlarda deneysel infeksiyon oluşturarak; replikasyon ve protein oluşturma stratejileri invitro şartlarda moleküler yöntemlerle belirlenmiştir. Son zamanlarda, maymunlardaki deneysel HEV infeksiyonu sonrasında elde edilen infekte karaciğerin primer hücre kültürlerinde veya A549 gibi epitelyal hücre kültürlerinde HEV üretilebilmiştir. Maymun kökenli primer karaciğer kültürleri virüsle infekte edildiğinde titre edilebilir infeksiyöz virüs üretilebilmiş, anti-HEV antikollarının nötralizan özellikte olduğu gösterilmiştir (20). Ayrıca, infekte insan dışkılarından elde edilen HEV'in damar içi yolla verildiği ratlarda, deneysel olarak infeksiyon oluşturulduğu; karaciğer, lenf bezleri ve dalakta histopatolojik değişiklikler saptanmıştır (19).

TARİHÇE VE EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLER

Viral hepatitler tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmuş ve yıllar içerisinde yapılan çalışmalar ile viral hepatitlere neden olan virüsler tanımlanmaya çalışılmıştır. Hepatit A virüs ve hepatit B virüs (HBV)'nin tanımlanmasından sonra izah edilemeyen hepatitler devam etmiştir. Akut hepatit kliniğinde olup serolojik olarak HAV ve HBV yönünden negatif olan vakalar ne A, ne B hepatiti anlamına gelen non-A, non-B hepatiti (NANBH) adı ile anılmaya başlanmıştır. Yirmi yıldan daha uzun bir süredir kullanılmakta olan non-A, non-B hepatiti ifadesi son yıllarda iki ayrı başlık altında tanımlanmaya başlanmıştır. Hepatit B' ye benzer biçimde kan ve kan ürünleri ile parenteral yoldan bulaşan NANBH'lere post-transfüzyonel NANB hepatiti (PT-NANBH) denilmiş ve daha sonra yapılan çalışmalarla bunun hepatit C virüs (HCV) tarafından oluşturulan hepatit C olduğu anlaşılmıştır (19). Serolojik testlerdeki gelişmeler, dışkı ile kontamine olan sularla ilişkili epidemik hepatitlerde, serolojik olarak hepatit A virusünden farklı bir virüsün etken olduğunu ortaya koymuştur. Epidemiyolojik olarak hepatit A infeksiyonuna benzeyen, fakat serolojik olarak farklı olan bu ajanın meydana getirdiği hepatite enterik olarak bulaşan non-A, non-B hepatiti (ET-NANBH), etken virusa ise hepatit E virüsü adı verilmiştir (21).

Enterik bulaşan NANBH' nin insandan *Cynomolgus macaque*'lara nakli ilk defa 1983 yılında gerçekleştirilmiştir. Daha sonra birçok çalışmada, Meksika, Tacikistan, Hindistan ve Burma'lı hepatit E'li hastaların dışkı süspansiyonları ile, Afrika yeşil maymunları, tamarinler, rhesus maymunları, baykuş maymunları ve şempanzeler infekte edilmiştir (22). Hızla gelişen bu çalışmalar ile hastalığın epidemik ve sporadik formları saptanmış olup, esas olarak dışkı ile

kontamine olmuş içme sularının önemli bir kaynak oluşturduğu, gebelerde yüksek mortalite oranına sahip olduğu ve özellikle hijyenik koşulları bozuk, gelişmekte olan ülkelerde salgınlara neden olduğu gösterilmiştir (19).

Hepatit E' nin çoğunluk olarak genç erişkinleri etkilemesinin yanında bir önemli özelliği, vakalarla yakın temasta olanlarda klinik hastalığın ortaya çıkma insidansının göreceli olarak düşük bulunmasıdır. Hepatit E epidemileri, özellikle yağmur mevsimini takip eden Kasım, Aralık, Ocak aylarında daha yoğun olarak görülmektedir (19). Dışkıdan immunelektronmikroskopi ile belirlenen veya Reverse Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyon (RT-PZR) ile dışkı ve safrada gösterilen HEV atılımı, klinik olarak hepatitin başlamasından önce oluşu ile hepatit A virüsüne benzerlik göstermektedir (23).

Anti-HEV serolojik testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü ile ilgili hala sorular olduğu halde, HEV infeksiyonunun dünya çapında dağılımı ve seroprevalansının görüntüsü ortaya çıkmaktadır. Şaşırtıcı olarak, gelişmekte olan belgelendirilmiş endemik bölgelerde HEV antikör prevalansı, birkaç istisna ile beraber beklenin çok daha altındadır (%3-%27) ve endemik olmayan bölgelerde prevalans beklenenden daha yüksektir (%1-%28) (24,25,26). Anti-HEV prevalansında en büyük artış genç erişkinlerde bulunmuştur ki, bu yaş grubu klinik hastalıklarda en yüksek risk grubundadır. Virüsün endemik olduğu bölgelerde daha ilerki yaşlarda bulunan yetişkinlerde, anti-HEV prevalansı nispeten düzenli ve sabittir (%10-%40), erkek ve kadınlar arasında prevalansta çok az fark vardır ya da fark hiç yoktur (26).

Hepatit E' ye ait dünyadaki ilk yayınlar, özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük altyapı tesisleri yetersiz, şehir içme suyunun kanalizasyon şebekesiyle kontaminasyonu önlenemeyen Hindistan ve Hindistan yarımadası ülkelerinden bildirilmiştir. 1955-1956 kış mevsiminde Yeni Delhi' de (Hindistan) şehrin içme suyunun dışkı ile kontaminasyonunu takiben gelişen 29 000 ikterik hepatit epidemisi ilk tanımlanan ET-NANBH epidemisidir (12). Benzer bir epidemi Aralık 1975-Ocak 1976 tarihleri arasında Ahmedabat' ta (Hindistan) yine kontamine olmuş su kaynağı sebebiyle meydana gelmiştir. Her iki salgına HAV' ın sebep olduğu düşünülmüş, fakat retrospektif serolojik analizler HAV' dan farklı bir etyolojik ajanın varlığını desteklemiştir. Hepatit E' nin epidemik ve sporadik vakaları Hindistan'ın çeşitli yerleşim yerlerinde de görülmüştür (23).

Pakistan' da hepatit E' nin varlığı, ilk olarak; bu ülkeden Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ne dönenlerde hastalığın belirlenmesiyle ortaya çıkmıştır. Daha sonra 1987 yılında Pakistan Sargodha' dan 133 vakalık hepatit E serisi yayınlanmıştır (27).

Son zamanlarda ET-NANBH' ne bağlı büyük salgınlardan biri Doğu Sudan' da kamp kurmuş olan Etyopyalı mültecilerde meydana gelmiştir. Ağustos-Eylül 1985 tarihleri arasında

2000'den fazla mülteciye görülen bu hepatitte, diğer salgınlarda olduğu gibi dışkı ile kontamine olmuş suyun kullanımının neden olduğu belirlenmiştir (28). Bunların dışında Sudan, Somali ve Etyopya'dan bildirilen başka hepatit E vakaları da vardır (19). Bu bölgelerden bildirilen hepatit E epidemilerinde de infekte gebelerde ölüm oranının yaklaşık %17 olduğu belirtilmektedir.

Son yıllardaki en büyük hepatit E epidemisi, 1986-1988 yılları arasında Kuzeybatı Çin' den bildirilen 119280 vakalık epidemidir (29). Bu seride de kadınlarda, özellikle gebe kadınlarda mortalite hızı erkeklerden daha yüksekti. En son bildirilen salgın 1991 yılında Hindistan Kanpur' da 79000 vakalık hepatit E epidemisiydi (30). Dünyadaki salgınlar Tablo 1'de gösterilmiştir (19).

Tablo 1. Dünyadaki ET-NANB hepatit (Hepatit E) salgınları (19)

Bölge	Tarih	Vaka sayısı	Kaynak
Hindistan (Yeni Delhi)	1955-1956	29000	Kontamine su
Hindistan (Ahmedabad)	1975-1976	2572	Kontamine su
Hindistan (Kanpur)	1991	79 000	Kontamine su
Nepal (Kathmandu Vadisi)	1973-1974	10000	Belirlenemedi
Nepal (Kathmandu Vadisi)	1981-1982	6000	Belirlenemedi
Nepal (Kathmandu Vadisi)	1987	587	Kontamine su
Pakistan (Karachi, Sargodha)	1985-1987	133	Belirlenemedi
Burma (Mandalay)	1976-1977	20000	Kontamine su
Burma (Rangoon)	1982-1983	399	Kontamine su
Endonezya (Borneo)	1987-1988	2000	Kontamine su
Kırgızistan	1955-1956	10810	Belirlenemedi
Çin (Kuzeybatı)	1986-1988	119280	Kontamine su
Yangon (Myanmar)	1989	600	Belirlenemedi
Cezayir	1980-1981	788	Kontamine su
Fildişi Sahili (Tortiya)	1983-1984	623	Belirlenemedi
Çad	1983-1984	38	Kontamine su
Sudan (Doğu)	1985	2012	Kontamine su
Somali (Mülteci kampı)	1985-1986	2000	Kontamine su
Mısır (Kahire, Benha)	1983,1987	36	Kırsal kesim
Etyopya	1988-1989	423	Kontamine su
Meksika (Huitzilla)	1986	94	Kontamine su
Meksika (Telixtac)	1986	129	Kontamine su

Dünyada bildirilen bu ET-NANBH epidemilerinden elde edilen serumlarda daha sonraki yıllarda yapılan serolojik ve virolojik çalışmalarda hastalık tablosunun akut hepatit E, etkenin HEV olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sosyoekonomik durumu bozuk, altyapı tesisleri yetersiz gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalarda akut hepatitlerin 1/3' ünden fazlası ve akut NANBH'lerin 3/4' ünün HEV'e bağlı olduğu gösterilmiştir (19).

Dünya literatürünü incelediğimizde Avrupa ve Asya' nın gelişmiş ülkelerinin yanısıra, ABD ve Kanada' da epidemiyolojik olarak hepatit E özelliğinde veya HEV infeksiyonunu serolojik olarak doğrulayan herhangi bir hepatit E salgını bildirilmemiştir. Sporadik vakalar; İtalya, ABD, İngiltere, Güney Afrika Cumhuriyeti, Avusturalya' da görülmüş, bunların az bir kısmının HEV infeksiyonuna bağlı olduğu belirlenmiş ve bu hastaların endemik bölgelere giden veya gelen kişiler olduğu anlaşılmıştır. Hollanda' da yapılan bir çalışmada serolojik olarak tespit edilen dört hepatit E vakasının üçünün endemik ülkelere seyahat öyküsü varken, birisinin Londra' ya gidip gelme dışında bir seyahat öyküsü bulunamamıştır (31). Sağlıklı insanlarda ve kan donörlerinde yapılan incelemelerde; Hollanda' da %1.1, Almanya' da %7.3, Meksika' da %9.1, ABD Wisconsin' de %2.3, Alaska' da %4.4 HEV seropozitifliği bulunmuştur. Japonya' da HIV (+) donör serumlarında %8 HEV seropozitifliği tespit edilmiştir (25). Bir çalışmada HEV antikor pozitifliği HIV pozitif hastalarda irdelenmiş, HIV infeksiyonu progresyonu ile HEV seropozitiflik oranları artış göstermiştir. AIDS' li hastalarda %43.3 HEV seropozitifliği saptanmıştır (11).

Hepatit E virüsü ve hemodiyaliz hastalarındaki ilişki için farklı çalışmalar ve sonuçlar bildirilmiştir. Yunanistan' da yapılan çalışmada sağlıklı kan donörlerinde, mültecilerde, çocuklarda, intravenöz ilaç kullanıcılarında, birçok kez kan transfüzyonu alanlarda, kronik karaciğer hastalığı olanlarda ve sürekli hemodiyaliz alan hastalarda anti HEV antikorlarına bakılmıştır. Sağlıklı kan donörlerinde seropozitiflik düşük saptanırken mülteciler ve kronik karaciğer yetmezliği olan hasta grubunda sağlıklı kan donörlerine göre kıyaslandığında seropozitiflik yüksek saptanmıştır. Anti-HEV yüksek prevalansı farklı hemodiyaliz ünitelerinde farklılıklar göstermiştir (7). Suudi Arabistan' da sağlıklı gönüllülerde seropozitiflik %10.2, hemodiyaliz hastalarında ise %7.2 saptanmıştır (8). İran' da yapılan 324 kronik hemodiyaliz hastalarında anti-HEV prevalansı %7.4 olarak bildirilmiştir (9).

Asya' nın çoğu bölümünde, yetişkinlerde akut hepatitin en çok görülen sebebi HEV' dir. Orta Doğu ve Kuzey Afrika' nın bazı bölümlerinde HBV' den sonra ikincidir (2). Ülkemizdeki durumu incelediğimizde önemli sonuçlar elde edilmiştir. Diyarbakır' da 120 akut viral hepatitli hastada yapılan çalışmada NANBH oranı %25.8 olarak bildirilmiştir. Bu

olgularda HAV, HBV ve hepatit D belirleyicilerine bakılmış, NANBH olgularının %68.8'inde bulaşma yolu saptanamamıştır (32).

Hepatit E virüsü antikorlarının tespit edilebilir olduğu 1990 'lı yılların başlarında Thomas ve ark. (18) Türkiye'nin beş farklı ilinden topladıkları serumlarda %5.9 anti-HEV pozitifliği bildirmişlerdir. Bu çalışmayı takip eden yıllarda çalışmalar devam etmiş ve ülkemizdeki anti-HEV seropozitifliği netlik kazanmaya başlamıştır. Ayrıca akut viral hepatitlerin 1/3'ünün non-A, non-B hepatit olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiş olduğu Güneydoğu Anadolu bölgesinde Köksal ve ark. (33) yaptığı çalışmalarda akut NANB ve non C hepatitlerin önemli bir kısmının HEV'e bağlı olduğu ileri sürülmüş, akut NANBve non C hepatitlerin %73'ünde anti-HEV IgG tespit etmişlerdir.

Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde iki kıtanın birleştiği bir noktada bulunan ülkemizde anti-HEV seropozitifliği farklılık göstermektedir. Güneydoğu Anadolu bölgesi kaynaklı çalışmaların sonuçları bu bölgemizin, hepatit E epidemilerinin görüldüğü ülke sonuçlarına yakın olduğunu ortaya koyarken, diğer bölgelerde tespit edilen %3-17 anti-HEV seropozitifliğinin sporadik hepatit E vakalarının görüldüğü gelişmiş ülkelerin sonuçları ile benzerlik gösterdiğini ortaya çıkarmaktadır. Son yıllarda dünya verilerinin topluca yayınlandığı çalışmalar incelendiğinde bu görüş net olarak ortaya çıkmaktadır. Ülkemizde yapılan bu çalışmalar Tablo 2'de sunulmuştur (19).

Tablo 2. Türkiye’ de sağlıklı gruplarda anti -HEV seropozitifliği (19)

İl	Araştırmacı	Örnek (sayı)	AntiHEV seropozitif
Trabzon	Aydın ve ark.	100	3.0
İstanbul, Aydın, Ayvalık, Trabzon, Adana	Thomas ve ark.	1350	5.9
İstanbul	Badur ve ark.	1580	5.3
İstanbul	Aldeniz ve ark.	812	4.8
İzmir	Özacar ve ark.	112	3.5
Bursa	Göral ve ark	191	10.4
Bursa	Mıstık ve ark.	66	9.0
Antalya	Gültekin ve ark.	167	11.1
Malatya	Sönmez ve ark.	150	9.3
Malatya	Otlu ve Durmaz	600	9.8
Erzurum	Ertek ve ark.	340	10.3
Diyarbakır	Aydın ve ark.	100	29
Diyarbakır	Ayaz ve ark.	157	34
Diyarbakır	Yükselen ve ark.	34	23.5
Diyarbakır	Hoşoğlu ve ark.	102	19.6
Diyarbakır	Değertekin ve ark.	220	7.7
Van	Yavuz ve ark.	91	4.3
Van	Kutoğlu ve ark.	772	7.5
Ankara	Tülek ve ark	140	6.4
Ankara	Cesur ve ark	1046	3.8
Ankara	Çetinkaya ve ark.	1351	7.6
Denizli	Kaleli ve ark.	194	11.3
Elazığ	Kılıç ve ark.	707	11.6
Adana	Erdurak ve ark.	100	7.0
Adana	Saltoğlu ve ark.	95	17.8
Edirne	Bu çalışma	582	2.4

HEPATİT E VİRÜS İNFEKSİYONU

Klinik Bulgular

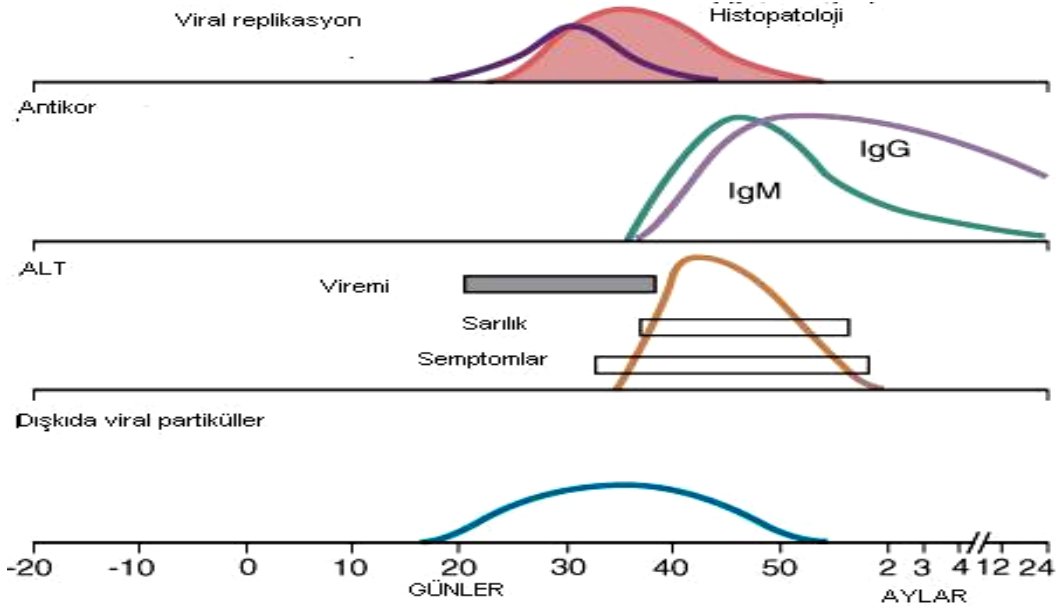
Hepatit E virüsü ile temas anından, klinik hastalığın başlangıcına kadar olan süre yaklaşık 28-40 gündür. Bu bilgi, maruziyet süresinin belirlenmiş olduğu su kaynaklı epidemik analizlere dayanmaktadır (2). İnsanlarda deneysel HEV transmisyon çalışmalarında karaciğer enzimlerinin, virus alındıktan 42-46 gün sonra en yüksek değere ulaştığı gösterilmiştir (21). Gebe rhesus maymunlarında yapılan deneysel bir çalışmada inkübasyon süresi 1-2 hafta kadar kısa bulunmuştur, ancak diğer çalışmalarda 5-6 haftadan daha kısa süreli inkübasyon süresine rastlanmamıştır. Gönüllülerde ilk vireminin virus alındıktan 3 hafta sonra geliştiği RT-PZR ile ortaya konulmuştur. Primatlarda virusun intravenöz yoldan verilmesinden 9 gün kadar kısa bir süre sonra viremi geliştiği gösterilmiştir (2).

Hepatit E enterik olarak bulaşan etkenlerden biri olup klinik bulguları viral hepatitlerin diğer tipleri gibidir. Genellikle su kaynaklı epidemiler şeklinde seyrederek. Kişiler arası bulaş nadirdir. Klinik olarak, HEV infeksiyonlarının kliniği asemptomik halden fulminana kadar değişebilir (2). Akut hepatit E infeksiyonundan sonra kronik karaciğer hastalığı veya kalıcı viremi yoktur (19). Ancak anti-HEV IgM'in uzun süre devam etmesi (21 ay) bir hastada kaydedilmiştir (2). Akut ve semptomatik hastalık daha çok gençlerde ve orta yaş grubunda görülmekte, çocuk ve yaşlılarda daha nadir rastlanmaktadır. Çocuklarda genellikle asemptomatik seyretmektedir. Gebe kadınlarda sarılık görülme sıklığı, gebe olmayan kadınlara göre dokuz kat fazladır. Semptomatik olgularda en sık rapor edilen semptom ve bulgular; halsizlik, sarılık, idrar renginde koyulaşma, bulantı, karın ağrısı, ateş, hepatomegali ve kusmadır. Halsizlik, bulantı ve ateş, sarılık gelişmeden 10 gün öncesinde, prodromal fazdaki ilk semptomlardır. Sarılık genellikle 2 hafta içinde geriler ve bir ay içinde tamamen düzelir. Klinik semptom ve belirtiler nonspesifiktir. Serum alkalin fosfataz değerlerinde önemli derecede yükselme kolestatik form lehinedir. Transaminazlar, bilirubin ve alkalin fosfataz dahil, laboratuvar testleri 1-6 hafta içinde normale döner (19). Epidemiyolojide bahsedildiği gibi, hastalık endemik bölgelerde büyük salgınlara sebep olabildiği gibi, sporadik vakalar dünyanın birçok ülkesinde rapor edilmiştir. Maternal neonatal transmisyon olduğu bildirilmiştir (5). Erişkin hastalarda hastalık, hepatit A'da olduğu gibi kendisini sınırlamaktadır. Hepatit E mortalite oranı %1 olarak kaydedilmiştir (2). Bununla beraber, gebe kadınlarda hepatit E mortalitesi %20 oranında yüksektir. Gebeliğin her trimesterinde bu oran giderek artar. Bir çalışmada gebeliğin 1.,2.ve 3. trimesterinde mortalite oranı sırasıyla %1.5, %8.5 ve %21 bulunmuştur. Bir diğer çalışmada anneden çocuğa bulaşma %50 fakat

üçüncü trimesterde %100 olarak bildirilmiştir (34). Diğer bilinen dört hepatit virüsünden hiçbirinin gebelik döneminde böyle ciddi hepatite yol açtığı görülmemiştir (2). HBV ve kronik karaciğer hastalığına sahip hastaların süperinfeksiyonu yükselmiş morbidite ve mortaliteye yol açabilir. Bazı çalışmalar kronik karaciğer hastalığında HEV antikoru prevalansının yüksek olduğunu ileri sürmüştür. Altta yatan kronik karaciğer hastalarında HEV süperinfeksiyonu ciddi hepatik dekompanseasyona neden olabilmektedir. Bu da yüksek mortalite ve morbiditeye yol açmaktadır. Arnavutluk'ta yapılan vaka kontrol çalışmasında tüm grupta total anti-HEV seroprevalansı %21.1 olarak saptanmış ve kronik karaciğer hastalığı olanlarda HEV antikor pozitifliği bağlantılı bulunmuştur (14,35).

Patogenez ve Patolojik Bulgular

Maymun ve makaklarda oluşturulan deneysel infeksiyonlarda, infeksiyon oluşturulduktan 3-4 hafta sonra karaciğerde histopatolojik değişikliklerle birlikte alanin aminotransferaz (ALT) seviyelerinde yükselme olduğu gösterilmiştir. Virus, ALT artışından önce ve yükselme döneminde kanda mevcuttur. Vireminin sona ermesinden sonra serokonversiyon meydana gelmektedir (Şekil 3).



Şekil 3. HEV infeksiyonunun patolojisi (2)

Tüm viral hepatitler histolojik yönden benzer oldukları halde, hepatit E hastalarının karaciğerlerindeki histolojik değişiklikler bir derece karakteristiktir. Histolojik değişiklikler

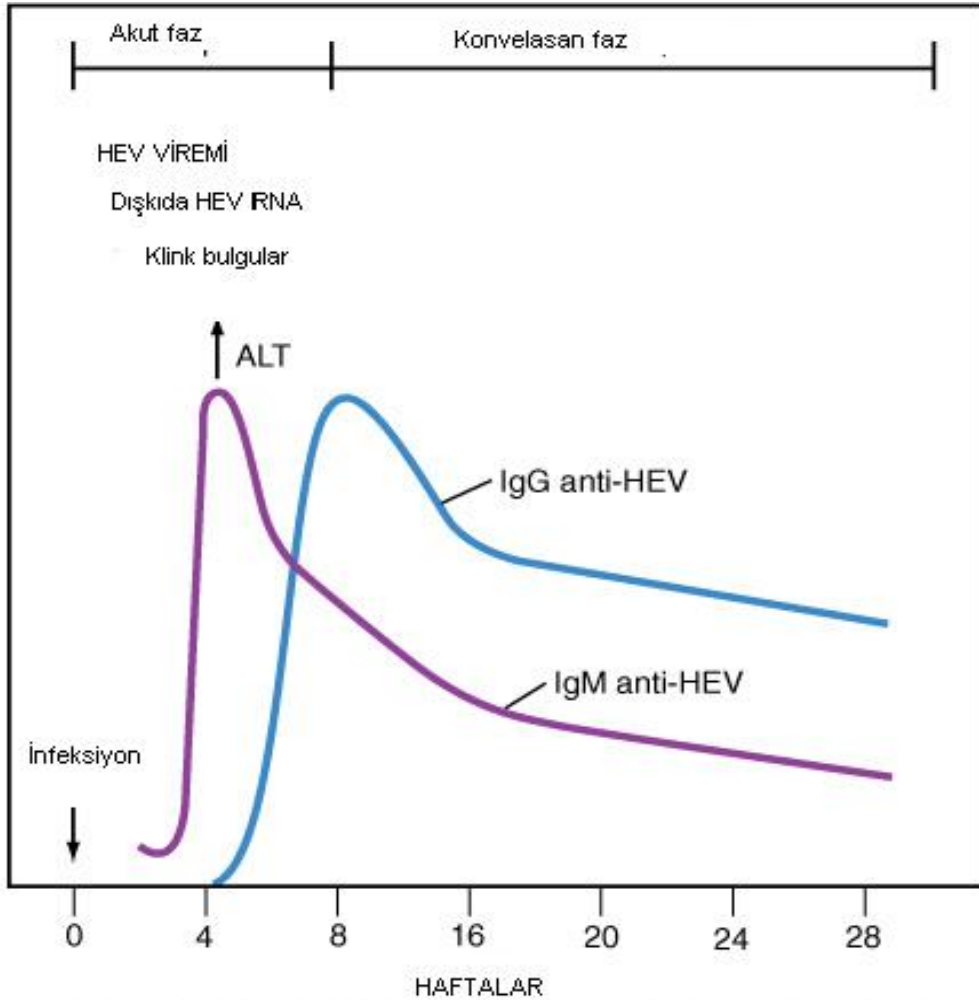
minimal infiltrasyon ile bağlantılı fokal nekrozis ihtiva etmektedir. Lezyonlar, lobulün belirli bir bölgesine lokalleşmiş değildir. İnflamasyon, ilaca bağlı toksik hepatite benzeyen fokal lezyonlarda polimorfonükleer lökositlerden ve kupffer hücrelerinden oluşur. Kolestatik hepatit sık görülen bir bulgudur. Hepatositlerin pseudoglandüler modifikasyonu, bazı epidemilerde oldukça sık görülen bir bulgudur. Karaciğerde viral replikasyon ile hepatitin histopatolojik ve biyokimyasal kanıtı arasındaki ilişkinin olmaması, diğer hepatit virüsleri gibi HEV'in de sitopatojenik olmadığını, hepatit E patogenezinin immunolojik olduğunu düşündürür. Fakat bunun da şu an için spekülasyon olduğu bilinmektedir (2). Kısacası HEV, hepatositlerin sitoplazmasında çoğalır. Karaciğerin histopatolojik incelenmesinde, nonspesifik inflamatuvar değişiklikler veya genişlemiş portal alanlarda mononükleer hiperplazi, safra kanaliküllerinin proliferasyonu, parankimde yer yer nekroz alanları ve çevresinde psödoglandüler biçimde dizilmesi ile karakterize kolestatik hepatit görünümü tanımlanmıştır (19).

Tanı

Hepatit E, hepatit A infeksiyonlarının da hala yüksek endemik olduğu gelişmekte olan ülkelerde su kaynaklı epidemilere neden olmaktadır. Bu salgınlarda hepatit E özellikle gebe kadınları etkilemektedir. Endüstrileşmiş ülkelerde hepatit E son derece nadir olup, görülen vakalar hepatit E'nin endemik olduğu yerlere seyahatten sonra hastalık gelişen vakalardır (19). Bununla beraber ABD dahil olmak üzere pek çok gelişmiş ülkelerde sporadik hepatit E vakaları kaydedildiği için, akut viral hepatitin tüm vakalarında HEV muhtemel bir sebep olarak düşünülmelidir (2).

Serolojik testler: Hastalığın kesin tanısı serolojik testlerle konulmaktadır. Günümüzde hepatit E'nin serolojik tanısında önemli gelişmeler olmuştur. Hepatit E'de hastalığın akut fazında tanı için anti-HEV IgM antikorları araştırılmalıdır. Anti-HEV IgM, akut infeksiyonun başlangıcından 1-4 hafta sonra infeksiyonun %96'sından çoğunu tespit edebilir. İlk 4 hafta IgM titresi pik yapmaktadır. Akut infeksiyonun başlangıcından 3 ay sonra ise bu oran %50'ye düşer. IgM antikorları ilk 6 ay içinde kaybolmakla birlikte, bir hastada anti-HEV IgM pozitifliğinin 21 ay devam ettiği bildirilmektedir (2). Ancak akut dönemin başında yalancı negatif sonuçlar alınabilir. Yalancı pozitif sonuçlar ise otoimmün hepatit ve romatolojik hastalıklarda görülebilir. Anti-HEV IgG akut hastalığın başlangıcından 2-4 hafta sonra en yüksek seviyeye ulaşır ve sonra hızla azalır. Yüksek titrede anti-HEV IgG yeni geçirilmiş infeksiyonu gösterir. Akut fazda yükselen IgG titresi konvalesan fazda düşer. Anti-

HEV IgG antikorları genellikle yıllarca kalır. Bir çalışmada hastalığı 14 yıl önce geçiren kişilerin %47'sinde antikorlar tesbit edilebilmiştir (36). Başka bir çalışma genel populasyonda yapılmış ve 5 yıl sonra seropozitif kişilerin sadece %37'sinde antikor saptanmıştır (37). Antikorları kaybolan hastaların HEV'e karşı bağışık kalıp kalmadıkları bilinmemektedir. Doğal olarak infekte olmuş bireylerin serumunda Anti-HEV IgA antikorlarında gösterilmiştir. Hastalıkta IgA antikorlarının önemi bilinmemektedir (19). Şekil 4'de akut ve konvelasan fazda HEV'e karşı oluşan antikor cevabı belirtilmiştir.



Şekil 4. Akut ve konvelasan fazda HEV antikor yanıtı (2)

Anti-HEV tespitinin spesifik yöntemleri dikkate alındığında çalışmalar şunu göstermiştir: HEV genomunun ORF 3'üne dayanan testler, seroepidemiyolojik testler için sınırlı değerdedir. Oysa ORF 2'ye dayanan testler daha geniş kullanım alanına sahiptir ve tekrar üretilebilir veriler ortaya koyarlar (35). Amerika Birleşik Devletleri hariç dünyanın hemen

hemen her yerinde Ig M ve Ig G için ticari kitler mevcuttur. Bu ticari kitler, Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), Western Blot teknolojisi, viral genomun ORF2, ORF3 veya her ikisinden eksprese edilen rekombinant antijenlerin veya sentetik peptidlerin kullanıldığı kitlerdir. ELISA pratikte uygulanması kolay olan tanı yöntemidir ve Western Blot yönteminden biraz daha iyidir (19).

Moleküler Testler ve Diğer Yöntemler: Hepatit E epidemiyolojisini inceleyen moleküler yaklaşımlar umut vericidir. Ancak, HEV kronik infeksiyonlara yol açmadığı için, moleküler tekniklerin değeri, akut infeksiyonların çalışması ile sınırlı kalmıştır (19).

Doğrulama testi olarak RT-PZR ile HEV-RNA tespiti kullanılabilir. İmmün floresan mikroskopla HEV antikoru semikantitatif olarak belirlenebilir. Akut fazda HEV RNA serum ve dışkıda serolojik olarak gösterilebilir. Dışkı ve safrada virus benzeri partikülleri ve hepatositlerde viral antijeni göstermek mümkündür. Henüz lisans almamış olan HEV mozaik protein enzim immünoassey (MPr-EIA) ve rekombinant protein immünoassey (RPr-EIA) deneme aşamasında olan testlerdir (19,38).

Komplikasyonlar

Hepatit E'nin komplikasyonları sadece gebelerde görülen ciddi hepatitlerle ilişkilidir. Yukarıda da söz edildiği gibi, hepatit E ile infekte olmuş gebelerde mortalite hızı yüksektir. Gebelerde fulminan hepatit sık gelişir (2). Hepatit E'li gebe kadınlarda intrauterin infeksiyon gelişebilmekte ve perinatal morbidite ve mortaliteye sebep olabilmektedir. Hindistan'da akut hepatit E'si olan 10 gebe kadının yer aldığı bir çalışmada, altısında fulminan hepatit gelişmiş, ikisi ölmüştür. Bu çalışmadaki 8 bebekten ikisi ölmüş, ölen bebeklerin birinde masif karaciğer nekrozu görülmüştür. Bebeklerin beşinde, RT-PZR ile tespit edilen bilgiye göre, kordon kanında ya da doğum sonrası alınan ilk serum örneklerinde HEV viremisi görülmüştür (5). Birleşik Arap Emirlikleri'nde akut hepatit E olan 28 gebe kadının yer aldığı bir çalışmada, kadınların %43'ünde ciddi hastalık durumu gelişmiş, %11'lik mortalite oranı görülmüştür. Yirmialtı bebeğin hepsinde akut hepatit E görülmüş ve %4'ü ölmüştür (34).

İmmünite

Hepatit E'nin immünopatogenezi çok iyi anlaşılamadığından reinfeksiyondan korunmada immünitenin rolü tam olarak bilinmemektedir. Çocukluk yaş grubunda geçirilen infeksiyonda anti-HEV'in hızla kaybolduğu ve bunların ilerki yaşlarda reinfeksiyona duyarlı oldukları bildirilmektedir. Anti-HEV IgG pozitif olduğu sürece su kaynaklı epidemilerde klinik hepatite direnç olduğu gösterilmiştir. Fakat anti-HEV IgG antikorları kaybolmuş olan erişkin vakalardaki durum bilinmemektedir (19).

Tedavi

Hepatit E'nin diğer akut hepatitlerde olduğu gibi spesifik bir tedavisi yoktur. Enzimlerin yüksek olduğu dönemde aktivite kısıtlanabilir. Gebe hastalar mortalite riski bakımından yakından takip edilmelidir (19). Hindistan'da Tandon ve ark.(39) yaptığı bir çalışmada Akut hepatit E'de glycyrrhizin tedavisi kullanılmış ve orta ve ciddi seyirli akut hepatit E vakalarında yararlı olabileceği öne sürülmüştür. Glycyrrhizin antiviral, immünmodülatör, antiinflamatuvar, hepatoprotektif ve interferon stimüle edici bir ajandır. HEV, karaciğerdeki hasarını sitopatik değil, immünolojik olarak yaptığı için bu ilacın immünmodülatör etkisinden yararlanmak hedeflenmiştir.

Korunma

İnfeksiyon kontrol ve korunma stratejileri, HEV'in endemik olduğu alanlarda hijyenik durumun sağlanması ve aşı geliştirme çalışmaları olmalıdır. Esas olarak su kaynaklı salgınlara neden olmakla birlikte, Çin başta olmak üzere bazı ülkelerden besin kaynaklı epidemiler de bildirilmiştir. Besin kaynaklı epidemilerde çiğ veya iyi pişmemiş balıklar önemli yer tutmaktadır. Fekal oral yolla bulaşan bir hastalık olması sebebi ile başta su kaynakları olmak üzere tüm besin kaynaklarının dışkı ile kontaminasyonu önlenmelidir (19).

Gamaglobulin ile yapılan pasif immünizasyonun koruyucu etkisi yoktur. Anti-HEV pozitif kişilerden elde edilen plazma havuzlarından hazırlanan immünglobülinlerin bile koruyuculuk değeri düşüktür. Ancak salgınlar sırasında, pasif immünoproflaksi gebe kadınlar için yararlı olabilir. Hepatit E'nin ticari olarak satılan aşısı yoktur. Hayvan modellerde rekombinant HEV proteinleri kullanarak yapılan aşı çalışmaları ümit verici gözükmemektedir. Farelerde HEV-DNA aşısı 3 eşit dozda enjekte edilerek immünolojik bellek gelişmesi sağlanmıştır. Diğer bir çalışmada farelere oral yoldan verilen rekombinant HEV benzeri partiküller sistemik ve mukozal cevap oluşturmuştur. Ancak bu aşılarda insanların uygulanabilmesi için zamana ihtiyaç vardır (2,19).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamızın etik kurallara uygun olduğuna, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 01.12.2005 tarihli oturumunun 16 numaralı kararı ile onay verilmiştir (Ek 1). Ayrıca il merkezinde gönüllülerden çalışmanın yapılabilmesi ve sağlık ocaklarından bu amaçla yardım alınabilmesi için Edirne İli Valiliği ve İl Sağlık Müdürlüğü'nce 11.04.2006 tarih 3936 sayı ile gerekli onay verilmiştir (Ek 2). Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu (TÜBAP) tarafından 731 numaralı proje ile destek sağlanmıştır.

ÇALIŞMA POPULASYONU

Araştırma Edirne il merkezinde yaşayan 15 yaş üzeri erişkin nüfus üzerinde yapıldı. Edirne İl Sağlık Müdürlüğü 2005 yıl ortası nüfus tespit verilerine göre 15 yaş üzeri merkez ilçe nüfusu 110542 olup Epista programı kullanılarak örneklem sayısı hesaplandı. Anti-HEV prevalansı Türkiye'de yapılan daha önceki çalışmalara dayanılarak % 6.3 olarak kabul edildi. Buna göre örneklem grubu, prevalans oranı $\%6.3 \pm 2$ (%95 güven aralığı) alınarak 582 olarak hesaplandı.

Örneklem grubu, Edirne il merkez sağlık ocaklarının nüfuslarına ve yaş gruplarına göre sınıflandırıldı. Edirne il merkezinde bulunan 11 sağlık ocağına göre örneklem grubu dağılımı yapıldı. Ayşekadın, Kutlutaş, Binevler, Şükrüpaşa, Bostanpazarı, Kirişhane, Muradiye, Gazimihal, Karaağaç, Yıldırım ve Yeniimaret sağlık ocaklarının ev halkı tespit fişi kayıtlarına ve nüfus dağılımlarına göre çalışmaya alınması gereken kişi sayısı ve dağılımları rastgele belirlendi. Çalışmaya alınacak kişi ile yüz yüze görüşülerek konu tekrar anlatıldı ve bu görüşme ile kişilerden yazılı onay alındı (Ek 3).

Çalışma esnasında akut hepatit geçirmekte olan ve sarılığı olan hastalar, hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezlikli hastalar ile imzalı onayı olmayan kişiler çalışmaya alınmadı.

Her kişi için ayrı anket formu düzenlendi (Ek 4). 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, tarımla uğraşanlara sulamada atık su kullanıp kullanılmadığı, 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. Toukan ve ark. (40) oturulan hanenin özellikleri ve hanede bulunan eşyalara göre önerdiği skorlama sisteminden uyarlanan bir SED indeksi hazırlandı. İndeks skorların tamamı toplanarak hesaplandı. Buna göre SED indeksleri 0-42 arasında olup, sosyoekonomik düzey grupları 0-20 arası düşük, 21-25 arası düşük-orta, 26-30 arası yüksek-orta ve 31-42 arası yüksek olarak ayrıldı. Skalada kullanılan hane bilgileri ayrıca değerlendirildi. Bireyin aylık geliri ve hanenin aylık gelirleri ayrıca soruldu. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) 2004 yoksulluk çalışmasına göre 2005 yılı 4 kişilik hane için öngörülen yoksulluk sınırı esas alınarak çalışma popülasyonu iki gruba ayrılıp, anti-HEV seropozitifliği ile bağlantısı araştırıldı (41).

LABORATUVAR YÖNTEMİ

Çalışma 13 Haziran 2006 ile 01 Ağustos 2006 tarihleri arasında belirlenen sağlık ocaklarına kişiler davet edilerek yapıldı. Çalışmaya katılan bireylerden yazılı onayları alınarak 5 ml venöz kan örneği alındı. Toplanan kanların serumları günlük olarak ayrıldı. Bu serumlar -20°C'de saklandı. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez laboratuvarında bütün serumlardan üretici firmanın önerilerine göre aynı anda BİOTEK (İngiltere) cihazında anti-HEV IgG (DIA.PRO-İtalya) düzeyi çalışıldı. Çalışma mikro ELISA yöntemiyle yapıldı. HEV spesifik antijenlerinin ORF2 ve ORF3 bölgelerinden elde edilen kit kullanıldı. Üretici firmanın kullanım talimatına göre, üç negatif kontrol değerinin ortalaması alınarak bulunan değere 0.350 birim eklendi. Bu şekilde cut-off değeri 0.394 olarak saptandı. İki kalibrasyon ortalaması, bulunan cut-off değerine bölünerek pozitif sonuç değeri 3.05 ve üzeri olarak

belirlendi. Test edilen birimin cut-off değerine oranı 3.05 ve üzerinde ise anti-HEV IgG düzeyi pozitif kabul edildi. Bu değerin altındaki sonuçlar ise negatif olarak değerlendirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmaya alınan 582 kişinin verileri ve anti-HEV IgG sonuçları kullanılarak Statistica 7.0 (AXF507C775406FAN2) ile istatistiksel değerlendirilme yapıldı. Çalışmaya alınan 582 kişi, anti-HEV IgG pozitif olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Çalışma anket formunda bulunan veriler kullanılarak iki grup arasında karşılaştırma yapıldı. İstatistiksel değerlendirme için Fisher's Exact testi, ortalamalar için Mann-Whitney U testleri kullanıldı ve $p < 0.05$ durumunda karşılaştırma anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda, 2005 yıl ortası il merkezi 15 yaş ve üzeri erişkin nüfusu ve yaş gruplarına göre dağılım cetveli Edirne İl Sağlık Müdürlüğünden temin edildi. Buna göre merkez ilçe 15 yaş ve üzeri nüfusu 110542 idi. Örneklem grubu da 6.3 ± 2 (%95 güven aralığında) prevalansa göre hesaplandı ve 582 olarak belirlendi.

Çalışmaya alınan 582 serum örneğinin 14'ünde anti-HEV IgG pozitif olarak tespit edildi. Edirne il merkezinde HEV prevalansı %2.4 olarak belirlendi.

Tüm örneklem grubunun 273 (%46.9)'ü erkek, 309 (%53.1)'u kadındı. Seropozitif olan 14 olgunun 11'i kadın, 3'ü erkekti. Kadın sayısı fazla görünse de seronegatif olan grupla kıyaslandığında bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p > 0.05$).

Anti-HEV IgG pozitif olan olguların yaş ortalaması 50.86 ± 16.76 olarak saptanırken, seronegatif grubun yaş ortalaması 40.70 ± 16.92 olarak saptandı. Yaş ortalamaları arasında iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).

Seropozitif olan 14 olgunun meslekleri irdelendi. Olguların 9'u ev hanımı idi. İki olgu emekli memur iken bir olgu çiftçi, bir olgu öğrenci, bir olgu ise serbest çalışmaktaydı. Olgulardan ikisinin doğumyeri Edirne dışıydı. Bayburt doğumlu bir olgu 5 yıldır Edirne'de yaşarken, Siirt doğumlu diğer olgu ise 23 yıldır Edirne'de yaşıyordu. Seropozitif olguların demografik bilgileri Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Seropozitif 14 olgunun demografik verileri

İSİM	YAŞ	CİNSİYET	MESLEK	SAĞ.OC.	ÖĞ.DUR.	D.YERİ
K.A	56	E	Serbest	Kutlutaş	İlkokul	Bayburt
S.G	48	K	Emekli	Kutlutaş	Üniversite	Edirne
İ.Y	61	E	Emekli	Yeniimaret	Ortaokul	Edirne
K.D	24	E	Çiftçi	Yıldırım	İlkokul	Edirne
İ.E	15	K	Öğrenci	Binevler	Ortaokul	Edirne
M.Ç	60	K	Ev hanımı	Binevler	İlkokul	Edirne
G.D	47	K	Ev hanımı	Ayşekadın	İlkokul	Edirne
N.E	76	K	Ev hanımı	Ayşekadın	Okuryazar	Edirne
S.E	60	K	Ev hanımı	Ayşekadın	İlkokul	Edirne
G.A	38	K	Ev hanımı	Şükrüpaşa	İlkokul	Edirne
N.G	64	K	Ev hanımı	Bostanpazarı	Cahil	Siirt
N.K	64	K	Ev hanımı	Kirişhane	İlkokul	Edirne
N.A	40	K	Ev hanımı	Kirişhane	İlkokul	Edirne
H.G	59	K	Ev hanımı	Kirişhane	İlkokul	Edirne

SAĞ.OC.:Sağlık ocağı, ÖĞ.DUR: Öğrenim durumu, D.YER: Doğum yeri

Çalışmaya katılan bireylere, sosyoekonomik durumunu tespit edebilmek için Toukan ve ark. (40) hane özellikleri ve eşyalara göre düzenlediği skala indeksi uyarlandı. Bu skala indeksine gören düşük puan 0, en yüksek puan ise 42 olarak belirlendi. Seropozitif olgulardaki SED indeksi ortalama 34.4 saptandı. Seronegatif olgularda da benzer olarak SED indeksi ortalaması 34.6 olarak saptandı. Her iki grup SED indeksi ortalamaları yüksek sosyoekonomik düzeyde bulunurken seropozitif ve seronegatif gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Sosyoekonomik durum skalasında kullanılan ölçütler ayrıca değerlendirildi. Seropozitif olan 14 olgunun 4'ünün evi betonarme değildi. Seronegatif olan olgularla karşılaştırıldığında yaşanan evin betonarme olmaması seropozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p<0.05$).

Seropozitif olan olguların tamamının evinde buzdolabı ve ev telefonu mevcuttu. Ayrıca 14 olgunun tamamının içme suyu şebeke suyu idi. Evdeki kanalizasyon bağlantısı irdelendi. Seropozitif 14 olgunun 2'sinin evinde kanalizasyon bağlantısı yoktu. Ayrıca 3 kişinin de tuvaleti hane dışında idi. Seropozitif kişilerin 8'i sobalı evde oturuyorken, 8 olguda

özel araç vardı. Ancak tüm bu verilerde seropozitif ve seronegatif gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışmaya katılan kişilere kardeş sayısı, evdeki oda sayısı ve evde yaşayan insan sayısı soruldu. Seropozitif ve seronegatif gruplar arasında bu veriler karşılaştırıldı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışmaya katılan kişilere aylık geliri ve yaşadığı hanenin toplam aylık geliri soruldu. Gelir düzeyine göre seropozitif kişiler ve negatif olgular karşılaştırılırken TÜİK 2004 yoksulluk çalışması kullanıldı (41). Çalışma popülasyonunun hane büyüklüğü ortalama 4 kişi olduğu için 4 kişilik hanenin aylık gelirin göre 464 YTL altında olanlar yoksul grubu, üstünde olanlar ise yoksul olmayan grubu oluşturdu. Seropozitif 14 kişiden 5'inin hane gelir düzeyi 464 YTL altında saptandı. Ancak bu seronegatif grupla kıyaslandığında anlamlı değildi.

Olası bulaşma yolları açısından kişilere alışkanlıkları ve yaşam koşulları üzerine sorular yöneltildi. Seropozitif olguların hiçbirinde ortak diş fırçası veya jilet kullanımı yoktu. Bu olgular sarılıklı biriyle temas hikayesi vermediler veya böyle bir teması hatırlamadılar. Hiçbir olguda kan transfüzyonu veya herhangi bir kan hastalığı mevcut değildi. Seropozitif olguların 5'i yaşamının herhangi bir döneminde operasyon olmuştu ve aynı şekilde seropozitif olguların 8'i yaşamının herhangi bir döneminde hastanede yatma hikayesi verdi. Seropozitif 14 olgunun 6'sı diş tedavisi görmüştü. Ancak bu bulgular seronegatif grupla karşılaştırıldığında anlamlı bir risk teşkil etmedi ($p>0.05$).

Erkek katılımcılara sünnet olup olmadıkları ve toplu sünnet olup olmadıkları soruldu. Erkeklerin hepsi sünnet olmuştu. Toplu halde sünnet olan olgular seropozitif ve seronegatif gruplarda kıyaslandı. Ancak iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Kadın katılımcılara gebelik sayısı, gebelikte sarılık geçirme anamnezi, düşük ve ölü doğum yapıp yapmadığı, küretaj hikayesi soruldu. Ayrıca tüm olgulara eşinde veya birlikte yaşadığı kişide sarılık hikayesi ile önceden sarılık geçirip geçirmediği soruldu. Bu verilerde de seropozitif ve negatif gruplarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Kişilere hayvancılık ile uğraşmaları soruldu. Kedi, köpek gibi evcil hayvanlar ile kümes hayvanları ayrı sorgulandı. Seropozitif olgulardan hayvancılık (küçükbaş ve büyükbaş) ile uğraşan 4 olgu vardı. Seronegatif grupla karşılaştırıldığında hayvancılık ile uğraşı seropozitiflerde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu ($p<0.05$). Evcil hayvan ve kümes hayvanları ile temas öyküsü verenlerde bu anlamlılık saptanmadı.

Ayrıca tarımla uğraşanlara sulamada atık su kullanımı soruldu. Ancak seropozitif

grupla seronegatif grup arasında fark saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışmaya katılan kişilerin beslenme alışkanlıkları irdelendi. Çiğ sebze ve et tüketimi, yemeklerden önce ve sonra el yıkama alışkanlığı soruldu. Seropozitif olan 14 olgunun 6'sı her zaman elini yıkamadığını bildirdi. Kişilere dışarıda yemek yeme alışkanlığı soruldu. Seropozitif kişilerden 3'ü dışarıda yemek yeme alışkanlığı olduğunu belirtti. Seronegatif kişilerle kıyaslandığında el yıkama, dışarıda yemek yeme alışkanlığı ile çiğ sebze ve çiğ et tüketimi açısından seropozitiflerle istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Sebze ve meyvelerin yıkanarak tüketilip tüketilmediği irdelendi. Seropozitif 14 olgunun 3'ü sebzeleri her zaman yıkamadığını belirtti. Seronegatif kişilerle kıyaslandığında sebze ve meyvelerin yıkanmadan tüketilmesi seropozitiflerde istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.05$).

TARTIŞMA

Hepatit E virüsü, Hindistan, Burma, Endonezya, Çat ve Çin gibi gelişmekte olan ülkelerde epidemik vakalar, ABD gibi gelişmiş olan ülkelerde sporadik vakalara neden olmaktadır (15). Endemik ülkelerde HEV infeksiyonu sulardan kaynaklanan bir hastalık olup bulaşması da dışkıyla kontamine olmuş içme suyu vasıtası ile olmaktadır (42,43). HEV infeksiyonu tropikal ve subtropikal bölgelerdeki gelişmekte olan ülkelerde daha yaygındır. Batı ülkelerinde ise genelde seyahat etme, ticaret ya da göçmen olarak gitme yollarıyla dışardan alınan bir hastalıktır. Bununla beraber, hiçbir kayıtlı hepatit E salgını olmaksızın bazı ülkelerde genel yetişkin popülasyonunda anti-HEV seroprevalansı yüksek bulunmuştur (44).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda HEV seropozitifliği farklı bölgelerde farklı oranlarda bildirilmiştir. Bu farklılık hijyen koşulları ve temiz içme suyu teminine bağlı olarak değişmektedir. Türkiye’de yapılan çalışmalar sonucunda HEV seroprevalans oranının %5-8 olabileceği düşünülmüştür (15,18). Edirne il merkezinde bulduğumuz %2.4 seroprevalans oranı çalışmamızın başlangıcında ön gördüğümüz ülke ortalamasından (%6.3) oldukça düşük olup, seropozitif grup anlamlı olarak daha yaşlı (ortalama 50.86 ± 16.76) saptanmıştır. Ülkemizde yapılan bir çok çalışmadan farklı olarak örneklem grubumuz sağlık ocaklarının nüfuslarına, yaş ve cinsiyet gruplarına göre sınıflandırıldığından Edirne İl merkezini tamamen yansıtmaktadır. Van’da hastaneye başvuran 772 kişide anti-HEV seropozitifliği %7.5 saptanmıştır (45). Thomas ve ark (18) ülkemizde 5 farklı ilde yaptıkları çalışmada HEV seroprevalansını %5.9 olarak saptamış olup, daha yaygın olarak sıcak bölgelerde ve 30 yaş üzeri erişkinlerde ortaya çıktığını bildirilmişlerdir. Ankara’da hastaneye başvuran yaşları 15 ile 75 arasında değişen 1046 kişide çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada 40 (%3.8) kişide anti-HEV pozitif tespit edilmiştir. Anti-HEV seropozitifliği 15-30 yaş grubunda saptanmazken en

yüksek 30-60 yaş arasında saptanmıştır (17). Malatya’da yapılan çalışmada 600 kişide seropozitiflik %9.8 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada 11-20 yaş grubundaki seropozitiflik diğer yaş gruplarından anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada sosyoekonomik durumu iyi olan (merkezi kanalizasyon ve içme suyuna sahip şehir merkezinde oturan) 300 kişi ile kötü olan 300 kişi kıyaslanmıştır. Sosyoekonomik durumu iyi olan grupta seropozitiflik %6.7 iken kötü olan grupta %13 olarak saptanmış, bu fark anlamlı bulunmuştur (46). Malatya’ya yakın il olan Erzurum’da yapılan çalışmada HEV prevalans oranı benzer şekilde %10.3 olarak bulunmuş olup, yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum arasında ilişki saptanmamıştır. Erzurum’un endemik bölgelere daha yakın ve sosyoekonomik yönden daha az gelişmiş olmasından dolayı prevalans oranının yüksek olduğu düşünülmüştür (47). Gaziantep’te yapılan çalışmada hepatit ön tanısı ile polikliniklere gelen 489 hasta irdelenmiştir. Olguların %20’sinde HEV belirleyicileri bulunmuştur. Bunun %11.2’si anti-HEV IgG pozitif, %8.8’i anti-HEV IgM pozitifdir. En yüksek seropozitiflik 25-44 yaş arasında tespit edilmiştir (48). Ülkemizin 3 farklı coğrafik ilinden; Manisa, Elmadağ (Ankara) ve Diyarbakır’dan yapılan bir çalışmada rasgele seçilen 910 vakada anti-HEV prevalansı incelenmiştir. Bu çalışmada toplam seroprevalans oranı %6.3 tespit edilmiş olup, seropozitiflik oranları yaşla birlikte artmıştır. Elmadağ’da %2.7, Manisa’da %3.8 seropozitiflik saptanırken, Diyarbakır’da (%11.7) her iki bölgeden daha yüksek prevalans tespit edilmiştir. Manisa ile Elmadağ arasında istatistiksel fark saptanmamıştır (15). Bizim çalışmamızda seroprevalans oranı ülkenin orta ve batı kesiminde yer alan oranlara yakinken, doğu bölgesine kıyasla düşüktür. Yapılan çalışmalarda HEV infeksiyonlarının hemen her yaş grubunda görüldüğü, ancak genç erişkin yaş gruplarında anlamlı artış olduğu bildirilmektedir. Edirne’de hijyen kurallarına uyum ve halkın bu konuda daha bilinçli olması, su temini ve çevre sanitasyon koşullarının daha iyi olması nedeniyle seropozitiflik ileri yaşlara kaymış olup bölgedeki genç yaş kesiminin virüsle karşılaşma riskinin arttığı düşünülmektedir.

Türkiye dışından HEV epidemiyolojisiyle ilgili yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuştur. Küba Havana’da anti-HEV antikorları 209 serumda %5.3 oranında tespit edilmiştir. Ancak HEV infeksiyonunda yaş, cinsiyet, ırk, operasyon hikayesi, dövme veya akupunktur yaptırma, transfüzyon ve evde beslenen hayvanlar arasında bağlantı bulunamamıştır (49). Nepal Kathmandu’da 757 sağlıklı, 12-48 yaş arasındaki gönüllüde bir yıl arayla anti-HEV IgG çalışılmıştır. Bu bölgede seroprevalans %16 ile %31 arasında değişmiş olup, yaşla birlikte artış göstermiştir. Endemik bölgelerde HEV adölesanlarda ve genç erişkinlerde önemli bir halk sağlığı problemi olarak bildirilmiştir (50). Tayvan’da

yapılan çalışmada sağlıklı bireyler arasında anti-HEV IgG %11.1 bulunurken bu seropozitifliğin yaşla birlikte arttığı saptanmıştır (51).

Düşük sosyoekonomik düzey HEV için bir risk faktörüdür. Genelde alt yapı çalışmaları tamamlanmamış, sağlıklı içme suyu bulunmayan, kanalizasyon sistemlerinin iyi izole edilmediği yerleşim bölgelerinde risk daha yüksektir. Ancak ülkemizde yapılan bir çalışmada su kaynağı temini konusunda hastaların anti-HEV antikor seroprevalans oranları karşılaştırıldığında gruplar arasında fark saptanmamıştır (15). Çalışmamız şehir merkezinde yapıldığı için su temini ve kanalizasyon sisteminde problem olan olgular azdır. Tüm örnekleme 7 kişinin su temini kuyulardan olup, 18 kişinin de evinde kanalizasyon sistemi mevcut değildi. Bu kişilerin hiçbirinde seropozitiflik saptanmadı. Bununla beraber toplam 59 olgunun evi betonarme değildi. Bunlardan 4 olguda seropozitiflik saptandı. HEV seropozitifliği için evin kerpiçten olması anlamlı bulundu. Bunun dışında hijyenik koşullara uygun yaşam tarzı HEV infeksiyonu için önemlidir. Sebzeleri yıkamadan yeme alışkanlığı olanlarda HEV seropozitifliği anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Seropozitif 14 olgudan 6'sı el yıkamaya özen göstermediğini bildirmiştir. Ancak bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmasa da hijyen koşullarına dikkat edilmesi gereklidir. Bu durum Edirne için daha bireysel bir sorundur. Edirne, ekonomik koşulları ve sanitasyon kurallarına uyumu yüksek olan bir il olup, hijyen koşulları ülkenin diğer bölgelerine göre daha iyidir.

Ceylan ve ark (16) yaptığı çalışmada arıtma işlemi yapılmamış atık suyu tarımda kullanan 57 çiftçi ile aynı koşullarda olup atık su kullanmayan 45 kişide anti-HEV seropozitifliği irdelenmiş, sırasıyla %34.8, %4.4 oranları tespit edilmiştir. Bu türde sulama yapmanın HEV infeksiyonu için potansiyel risk olduğu ileri sürülmüştür. Çalışmamızda sulama işiyle uğraşanlara atık su kullanımı sorulmuştur. Seropozitif olan grupta sadece bir kişi arıtılmamış atık su kullandığını belirtmiştir, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Enterik bulaşan HAV ile karşılaştırıldığında HEV'in daha düşük olan seropozitif oranları daha düşük infektivite ve kontaminasyon riski ile açıklanabilir. Bu nedenle de bugün insan HEV infeksiyonunda tüm epidemiyolojik özellikler ve bulaş yolları net olarak açıklanamamıştır (52). ABD'den gelişmekte olan ülkelere seyahat planlayan 236 kişiden dördünde seyahat öncesi negatif olan anti-HEV IgG seyahatten 6 ay sonra pozitif olarak saptanmıştır (42). İspanya'da göçmenler üzerinde çalışma yapılmış, gönüllü kan dönörü 863 kişide seropozitiflik %2.9 olarak saptanırken, 90 göçmende bu oran %5.5 olarak bulunmuştur (53). İngiltere'de doğarlarda anti-HEV antikor pozitifliği %3.9, İngiltere dışında doğarlarda bu oran %8.8 olarak bildirilmiştir (54). Çalışmamızda olguların hiçbirinde endemik bölgeye seyahat öyküsü mevcut değildi. Ancak seropozitif olan iki olgunun doğum yerleri doğu

bölgesindeydi. Bunlardan bir olgu Bayburt'dan, bir olgu ise Siirt'den Edirne'ye göç etmişti. Bu iki bölgede HEV seroprevalansı bölgemizden daha yüksek olup bu seropozitifliğin ne kadar süredir olduğu bilinmemektedir.

Hepatit E virüsü infeksiyonunun ev halkı arasında bulaşmasında sekonder atak hızı düşüktür, bu da insanların primer bulaş kaynağı olduğu konusundaki şüpheleri azaltmaktadır. Domuz, koyun ve ratlarda HEV ile ilgili yapılan deneysel çalışmalar sporadik HEV vakalarının zoonoz kaynaklı da olabileceğini düşündürmüştür (55). Çin'de yapılan bir çalışmada anti-HEV pozitifliği domuzlarda % 78.8, sığırlarda %6.3 olarak saptanmıştır (56). Hindistan'da yapılan başka bir çalışmada ise domuzlarda % 54.6-74.4, sığırlarda % 4.4-6.9, kemiricilerde %2.1-21.5, köpeklerde %22.7 oranında anti-HEV IgG pozitifliği bulunmuştur (57). Her iki çalışmada da keçilerde anti-HEV pozitifliği saptanmamıştır. Güneydoğu Brezilya'da ise anti-HEV pozitifliği domuzlarda %24.3, ineklerde %1.42, kemiricilerde %50, köpeklerde %6.97, tavuklarda %20 olarak bulunmuştur (58). Bu üç çalışmada da domuzlarda anti-HEV pozitifliği belirgin olarak yüksektir. Tayvan'ın farklı bölgelerinde sürülerdeki domuzlarda, domuz HEV viremişi prevalansının incelendiği çalışmada özellikle seyahat öyküsü vermeyen kişiler ile domuzlardaki HEV kıyaslanmış, domuz HEV'i insan HEV'ine çok fazla benzerlik göstermiştir. Bu nedenle domuz HEV'inin çapraz bulaş olarak infeksiyona yol açabileceği düşünülmüştür (44). Kore'de yapılan çalışmada domuzlarda HEV antikor pozitifliği %15 saptanırken, kan donörlerinde anti-HEV antikor pozitifliği %18 bulunmuştur. Subklinik HEV infeksiyonlarının Kore'de insan ve domuz populasyonlarında yayılabileceği bildirilmiştir (59). Endemik olmayan ülkelerde HEV infeksiyonuna yakalanmada muhtemel risk faktörlerinden birinin, endemik bölgeye seyahat etmenin yanında hayvanlarla direk temas olabileceği ileri sürülmüştür (35). HEV infeksiyonunun bir zoonoz olabileceği ve domuzların da rezervuar olarak rol oynayabileceği düşünülmektedir (60). Çalışmamızda hayvancılıkla uğraşanlarda seropozitiflik anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu hayvanlar keçi, koyun gibi küçükbaş veya inek gibi büyükbaş hayvanlardır. Bölge insanı inançları gereği domuz yetiştirmemektedir. İlimizde koyun, keçi, inek gibi hayvanlarda anti-HEV seropozitifliğinin araştırılması için ek çalışmalar yapılması uygun olacaktır.

Ülkemizde HEV infeksiyonu için özel risk gruplarında da çalışmalar yapılmıştır. Kan donörlerinde yapılan çalışmalarda farklı bölgelerde farklı sonuçlar elde edilmiştir. İstanbul'da yapılan çalışmada yaşları 18-65 arasında değişen 360 kişide %4 pozitiflik saptanmıştır (61). Benzer olarak Eskişehir'de kan donörlerinde yapılan çalışmada seropozitiflik oranı %3.93 olarak bildirilmiştir (62). Khuroo ve ark. (6) endemik bölgede yaptığı çalışmada çok transfüzyon yapılan hastalarda akut HEV infeksiyonu daha sık saptanmıştır. Kan transfüzyonu

alıcılarında HEV bir risk olarak bildirilmiştir. Aynı araştırmacı hepatit E'nin vertikal geçişini saptamış, HEV'in yaygın olarak annelerden bebeklere bulaştığını, anlamlı olarak bebeklerde mortalite ve morbiditeyi artırdığını ortaya koymuştur (5). Gebelerde seroprevalans normal popülasyondakinden farklı değildir. Yazgı ve ark. (60) çalışmasında Erzurum'da 78 gebede seroprevalans %9, 25 kişilik kontrol grubunda %8 oranında prevalans varlığı bildirilmiştir. Erzurum'da daha önceki çalışmalarda seroprevalans %10.3 olarak bildirilmiş olup gebelerdeki oranlar da normal popülasyon ile benzerdir. Van'da 324 gebe üzerinde yapılan çalışmada seroprevalans %3.5 olarak bölge seroprevalansına göre oldukça düşük saptanmıştır (63). Olcay ve ark. (15) yaptığı çalışmada ise cinsiyet, kadınlar için gebelik sayısı, düşük yapmak bir risk faktörü olarak bulunmamıştır. Bizim çalışmamız rastgele seçilen örneklem olup çalışma esnasında gebe olan 3 kişi seronegatif olarak tespit edilirken üç gebe de son trimestirdeydi. Sağlık personeli ile kontrol grubu olarak kan donörlerinin alındığı Antalya'da yapılan çalışmada seroprevalans sağlık personelinde %11.7, kan donör grubunda %11.1 saptanmış, iki grup arasında fark görülmemiştir (64). Çalışmamızdaki örneklem grubu rastgele seçilmiş olup özel bir meslek grubu veya polikliniklere başvuran bir kesimi ya da kan donörlerini kapsamamıştır. Örneklem grubumuzun %8.4'ni sağlık çalışanları oluştururken, bu gruptaki hiçbir olguda seropozitiflik bulunmamış, ayrıca diğer meslek grupları arasında da bağlantı saptanmamıştır. Bunların dışında ülkemizde yapılan bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında %10.8 prevalansa karşılık, sağlıklı kontrol grubunda %9.1'lik prevalans saptanmıştır. Anti-HEV seropozitif olan hemodiyaliz hasta grubunda yaş, cinsiyet, hemodiyaliz süresi, transfüzyon sayısı ve diğer hepatit virüsleri arasında ilişki saptanmamıştır (10). İlimizde HEV prevalansı çok düşük olup çalışmamıza hemodiyaliz hastaları alınmamıştır. Genel popülasyondaki prevalans oranlarıyla bağlantılı olmaksızın hemodiyaliz ünitelerinde farklı sonuçlar olabileceği için ilimizdeki diyaliz ünitelerinde böyle bir çalışmaya yine de ihtiyaç vardır.

Fulminan hepatit, masif hepatosellüler nekroz ve ensefalopati ile karakterize edilen, akut karaciğer hastalığının ciddi formudur. Fulminan hepatit ve hepatit E ilişkisi için Bangladeş'te çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada 22 fulminan hepatitli erişkin olgu ile aynı ortamda yaşayan 273 sağlıklı erişkin popülasyon karşılaştırılmış, fulminan olguların 14 (%63.6)'ünde etyolojik faktör HEV olarak tespit edilmiştir. İkinci sıklıkta HBV saptanmış olup, sağlıklı grupta anti-HEV IgG oranı %60.1 olarak bildirilmiştir. Sağlıklı grupta anti-HEV IgM pozitifliği %7.3 olarak saptanırken bu olguların hiçbirinde semptom saptanmamıştır. HEV, Bangladeş'de endemik olup fulminan hepatitin en sık viral sebebidir. Ülkenin coğrafik koşulları bunun için idealdir. Çünkü deltalardan oluşan toprak çok fazla sayıda ırmaklarla

bölünür. Yağmurlu mevsimlerde sık sık uzun süren seller görülür. Populasyonun yüksek bir bağışıklık oranı olduğu için HEV'in aniden salgın yapma ihtimali düşüktür. Bununla beraber bağışıklığı olmayan yabancılar enfeksiyona oldukça yatkındır. Karantinaya almak bir önleme yöntemi olarak etkili olmayabilir. Çünkü subklinik enfeksiyon oranı yüksektir (14). Edirne Meriç nehri havzası kenarında bulunan bir şehirdir. Nehir hemen her yıl sonbahar kış aylarında taşmakta ve selden bazı bölgeler etkilenmektedir. Populasyonun HEV'e karşı bağışıklığı düşük olduğundan özellikle nehir taşkınlığının olduğu bölgelerde salgın riski fazla görünse de virüsün infektivitesinin az olması buna imkan vermeyebilir. Çalışmamızda anti-HEV IgM ölçülmemiş olup, olguların ne kadarının subklinik seyir gösterdiği tespit edilememiştir. Akut sarılığı olan olgular ise çalışmaya alınmamıştır. Ancak düşük prevalans oranı ve bölgenin endemik olmaması akut karaciğer yetmezliği olan olgularda veya fulminan seyirli hepatit olgularında HEV'in sorumlu olabileceğini düşündürmemektedir.

Edirne il merkezinde bulduğumuz %2.4 seroprevalans oranı Türkiye'nin orta ve batı illerinde yapılan çalışmalarda bulunan oranlara yakınken, doğu bölgesindeki oranlara göre düşüktür. Edirne'de sağlık hizmeti koşullarının iyi olması nedeniyle seropozitif olguların yaş ortalaması ileri yaşlara kaymıştır. Sebze, meyveyi yıkamadan tüketme alışkanlığı, HEV enfeksiyonu için önemli bir risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Bunların dışında hayvancılıkla uğraşanlarda seropozitifliğin anlamlı olarak yüksek olması, ilimizde inek, koyun, keçi, tavuk gibi hayvanlarda HEV seroprevalans çalışması yapılmasının yararlı olacağını düşündürmektedir.

SONUÇLAR

Edirne, Yunanistan ve Bulgaristan ile komşuluğu olan, Türkiye'nin kuzeybatı sınırında yer alan bir ildir. Edirne İl Sağlık Müdürlüğü 2005 yıl ortası nüfus tespit verilerine göre 15 yaş üzeri merkez ilçe nüfusu 110542 olup, HEV prevelans çalışması için gerekli örneklem sayısı Epista programıyla 582 kişi olarak hesaplanmıştır. Edirne il merkezinde bulunan Ayşekadın, Kutlutaş, Binevler, Şükrüpaşa, Bostanpazarı, Kirişhane, Muradiye, Gazimihal, Karaağaç, Yıldırım ve Yeniimaret sağlık ocaklarının ev halkı tespit fişi kayıtlarına ve nüfus dağılımlarına göre çalışmaya alınması gereken kişi sayısı ve dağılımları rastgele belirlenmiştir. Örneklem grubuna seçilen 582 kişinin serumlarından üretici firmanın önerilerine göre anti-HEV IgG (DIA.PRO-İtalya) düzeyi çalışılmış olup aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1- Edirne ilinde yapılan ilk çalışma olup, anti HEV IgG seropozitiflik oranı %2.4 tespit edilmiştir.

2- Seropozitif grup anlamlı olarak ileri yaşlarda (ortalama 50.86 ± 16.76) görülmüştür.

3- HEV için risk faktörleri; hayvancılık ile uğraşma, sebzeleri yıkamadan yeme alışkanlığının olması, yaşadığı evin betonarme olmaması olarak saptanmıştır.

4- Seropozitif olgular en çok Kirişhane ve Ayşekadın semtlerinde tespit edilmiştir. Meriç Nehri hemen hemen her yıl taşmakta ve bu sebeple Kirişhane, Karaağaç, Gazimihal, Yeniimaret'in nehir yatağına yakın bölgeleri bu taşkınlıktan etkilenmektedir. Semtler arasında anlamlı farklılık tespit edilmemesine rağmen nehir yatağına yakın yerleşim yerlerinden sayıca daha fazla örnekleme çalışılmasının yararlı olacağı düşünülmektedir.

5- Edirne ilinin sosyoekonomik düzeyi daha yüksek olup, hijyen koşulları daha iyidir. Bu nedenle prevelans oranı ülke ortalamasının oldukça altında tespit edilmiştir. Edirne ilinde

HEV infeksiyonu halk sağlığı problemi olarak görülmemektedir. Sporodik olgularda hayvanlarla temas bir risk faktörü olabileceğinden bu konuyla ilgili yeni çalışmalar yapılması uygun olacaktır.

ÖZET

Hepatit E virüsü, hepatit A virüsünden sonra fekal oral yolla bulaşan hepatitin en sık görülen ikinci sebebidir. Hepatit E virüsü, akut ve kendini sınırlayan hepatite neden olur. Hepatit E epidemilerinin çoğu kirli su kaynaklıdır. Hastalık asemptomatik seyirden fulminan hepatite kadar değişen klinik tablolara neden olabilir. Fulminan hepatit E daha sıklıkla gebe kadınlarda rapor edilmiştir. Yaygınlığı, ekonomik gelişme ile yakından ilişkilidir.

Edirne, Türkiye'nin kuzeybatı sınırında yer alan bir il olup Trakya Bölgesi'nde yer almaktadır. Trakya Bölgesi'ndeki ilk çalışma özelliği taşıyan bu çalışmada Edirne il merkezindeki nüfusu yansıtabilecek şekilde seçilen 582 kişinin hepatit E virüs immunglobulin G antikör pozitifliği araştırılmıştır ve Hepatit E virüsü seropozitifliği %2.4 olarak bulunmuştur. Bu oran ülke ortalamasından oldukça düşük olup, ülkemizin batı illerinden bildirilen sonuçlarla uyumludur.

Seropozitif olan olguların yaş ortalaması 50.86 ± 16.76 olarak saptanırken, seronegatif grubun yaş ortalaması 40.70 ± 16.92 olarak saptandı ($p < 0.05$). Seropozitif olan 14 olgunun 4'ünün evi betonarme değildi. Seronegatif olan olgularla karşılaştırıldığında yaşanan evin betonarme olmaması seropozitif grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p < 0.05$). Seropozitif 4 olgunun hayvancılık ile uğraştığı belirlendi. Hayvancılık ile uğraşı seropozitiflerde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu ($p < 0.05$). Seropozitif 14 olgunun 3'ü sebzeleri her zaman yıkamadığını belirtirken, bu durum Hepatit E virüsü için risk teşkil etti.

Edirne'de su temini ve çevre sanitasyon koşullarının daha iyi olması nedeniyle Hepatit E virüsü seropozitifliği ileri yaşlara kaymıştır. Bununla birlikte sebze, meyveyi yıkamadan tüketme alışkanlığı olanlarda seropozitifliğin yüksek olması hijyen kurallarına bireysel olarak

uyulmamasının hepatit E virüs infeksiyonuyla karşılaşmada önemli bir risk oluşturduğunu göstermektedir. Hayvancılıkla uğraşanlarda seropozitifliğin anlamlı olarak yüksek olması ise ilimizdeki sporadik vakalarda, kontamine sularla bulaşma dışında da bulaşma yolları olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Seroprevalans, Risk faktörleri, Epidemiyoloji, Hepatit E virüsü.

HEPATITIS E VIRUS EPIDEMIOLOGY IN ADULT POPULATION OF EDIRNE

SUMMARY

Hepatitis E virus transmitted fecal oral way is the second most frequent etiologic agent after hepatitis A. It causes acute hepatitis. Epidemics due to hepatitis E virus frequently originate from contaminated water. Clinical spectrum of the disease range from asymptomatic to fulminant progress. Fulminant hepatitis E has been reported mostly in pregnant woman. Frequency of hepatitis E is related with economical development of the society.

Edirne is a city located in Trakya region on the north west border of the Turkey. This study is the first one investigating the seropositivity of anti-HEV IgG in 582 people showing the center of the Edirne city, and it was found as 2.4%. This rate is lower than the rate in Turkey but similar to the other cities in the west region.

Median age of the people who were positive, and negative for anti-HEV IgG was detected as 50.86 ± 16.76 , and 40.70 ± 16.92 , respectively ($p < 0.05$). Four of seropositive 14 people live in the houses which were not concrete. This was found as statistically significant when compared with seronegative people ($p < 0.05$). Seropositive four patients were dealing with stock breeding. This was statistically significant. Three of seropositive 14 patients stated that they did not always wash vegetables before eating, and this condition was a risk factor.

Since water supply, and sanitation is better than other parts of Turkey seropositivity for Hepatitis E virus is seen in older people. High rate of seropositivity in the people who consume vegetables, and fruits without obeying hygiene rules individually show that this is an

important risk factor for Hepatitis E virus infection. High rate of seropositivity in the people dealing with stock breeding suggests that there are other ways of spreading excluding contaminated water.

Key Words: Seroprevalence, Risk factors, Epidemiology, Hepatitis E virus.

KAYNAKLAR

1. Green KY, Ando T, Balayan MS, Berke T, Clarke IN, Estes MK et al. Taxonomy of the Caliciviruses. *J Infect Dis* 2000;181(Suppl 2):322-30.
2. Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005.p.2204-18.
3. Atabek ME, Fındık D, Gulyuz A, Erkul I. Prevalence of anti-HAV and anti-HEV antibodies in Konya, Turkey. *Health Policy* 67 2004; 265-9.
4. Cevrioglu AS, Altindis M, Tanir HM, Aksoy F. Investigation of the incidence of hepatitis E virus among pregnant women in Turkey. *J. Obstet. Gynaecol. Res* 2004;1: 48-52.
5. Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet* 1995;345:1025.
6. 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.
7. 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.
8. Ayoola EA, Want MA, Gadour MOEH, Al-Hazmi MH, Hamza MKM. Hepatitis E virus infection in haemodialysis patients: A case-control study in Saudi Arabia. *J Med Virol* 2002;66:329-34.
9. Taremi M, Khoshbaten M, Gachkar L, Ardakani MJE, Zali MR. Hepatitis E virus infection in hemodialysis patients: A seroepidemiological survey in Iran. *BMC Infectious Diseases* 2005;5:36.

10. 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.
11. 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.
12. Khuroo MS, Duermeyer W, Zargar SA, Ahanger AA, Shah MA. Acute sporadic non A, non B hepatitis in India. *Am J Epi* 1983;118(3):360-64.
13. Schlauder GG, Dawson GJ, Erker JC, Kwo PY, Knigge MF, Smalley DL et al. The sequence and phylogenetic analysis of a novel hepatitis E virus isolated from a patient with acute hepatitis reported in the United States. *J Gen Virol* 1998;79:447-56.
14. Sheikh A, Sugitani M, Kinukawa N, Moriyama M, Arakawa Y, Komiyama K et al. Hepatitis E virus infection in fulminant hepatitis patients and an apparently healthy population in Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg* 2002;66(6):721-4.
15. Olcay D, Eyigün CP, Özgüven ŞV, Avcı İY, Beşirbellioğlu AB, Tosun SG 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.
16. Ceylan A, Ertem M, Ilcin E, Ozekinci T. A special risk group for hepatitis E infection: Turkish agricultural workers who use untreated waste water for irrigation. *Epidemiol Infect* 2003;131(1):753-6.
17. Cesur S, Akin K, Dogaroglu I, Birengel S, Balik I. Hepatitis A and hepatitis E seroprevalence in adults in the Ankara area. *Mikrobiyol Bul* 2002;36(1):79-83.
18. Thomas DL, Mahley RW, Badur S, Palaoğlu KE, Quinn TC. Epidemiology of hepatitis E virus infection in Turkey. *Lancet* 1993;341:1561-2.
19. Ertürk M, Aydın K, Köksal İ. HEV infeksiyonu (Viroloji, Hepatit E tarihçe ve epidemiyolojik özellikler, klinik bulgular, tanı, tedavi, korunma). Tekeli E, Balık İ (Editörler) *Viral Hepatit 2003*'de. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2003. s.253-68.
20. Tam AW, White R, Yarbough PO, Murphy BJ, McAtee CP, Lanford RE et al. In vitro infection and replication of hepatitis E virus in primary cynomolgus macaque hepatocyte. *Virology* 1997; 238: 94-102.
21. Balayan MS. Epidemiology of hepatitis E virus infection. *J Viral Hepat* 1997;4;155-6.
22. Balayan MS, Usmanav RK, Zamyatina NA, Djumalieva DI, Karas FR. Brief Report: Experimental hepatitis E infection in domestic pigs. *J Med Virol* 1990;32;58-9.
23. Arankalle VA, Chobe LP, Jha J, Chadha MS, Banerjee K, Favorov MO et al. Aetiology of sporadic non-A, non-B viral hepatitis in India. *J Med Virol* 1993;40:121-5.

24. Paul DA, Knigee MF, Ritter A, Gutierrez R, Pilot-Matias T, Chau KH et al. Determination of hepatitis E virus seroprevalence by using recombinant fusion proteins and synthetic peptides. *J Infect Dis* 1994;169:801-6.
25. Dawson GJ, Chau KH, Cabal CM, Yarbough PO, Reyes GR, Mushahwar IK. Solid-phase enzyme immunosorbent assay for hepatitis E virus IgG and IgM antibodies utilizing recombinant antigens and synthetic peptides. *J Virol* 1992;38:175-86.
26. Arankalle VA, Tsarev SA, Chadha MS, Alling DW, Emerson SU, Banerjee K et al. Age-specific prevalence of antibodies to Hepatitis A and E viruses in Pune, India, 1982 and 1992. *J Infect Dis* 1995;171:447-50.
27. Iqbal M, Ahmed A, Qamar A, Dixon K, Duncan JF, Islam NU et al. An outbreak of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis in Pakistan. *Am J Trop Med Hyg* 1989;40(4):438-43.
28. Al-Arabi MA, Hyams KC, Mahgoub M, Al-Hag AA, El-Ghorab N. Non-A, non-B hepatitis in Omdurman, Sudan. *J Med Virol* 1987;21:217-22.
29. Huang RT, Li DR, Wei J, Huang XR, Yuan XT, Tian X. Isolation and identification of hepatitis E virus in Xinjiang, China. *J Gen Virol* 1992;73:1143-8.
30. Ray R, Aggarwal R, Salunke PN, Mehrotra NN, Talwar GP, Naik SR. Hepatitis E virus genome in stools of hepatitis patients during large epidemic in North India. *Lancet* 1991;338:783-4.
31. Zaaijer HL, Kok M, Lelie PN, Timmerman RJ, Chau K, Van der Pal HJH. Hepatitis E in Netherlands: imported and endemic. *Lancet* 1993;341:825-6.
32. Turgut H, Turhanoglu 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.
33. Köksal 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.
34. Kumar RM, Uduman S, Rana S, Kochiyil JK, Usmani A, Thomas L. Sero-prevalence 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.
35. 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.
36. Khuroo MS, Kamili S, Dar MY, Moecklii R, Jameel S. Hepatitis E and long term antibody status. *Lancet* 1993; 341:1355.
37. Rapicetta M, Kondili LA, Pretolani S, Stroffolini T, Chionne P, Villano U et al. Seroprevalence and Anti-HEV persistence in the general population of the Republic of San Marino. *J Med Virol* 1999;58:49-53.

38. Enouf V, Reis GD, Guthmann JP, Guerin PJ, Caron M, Marechal V et al. Validation of single real-time Taqman PCR Assay for the detection and quantitation of four major genotypes of hepatitis E virus in clinical specimens. *J Med Virol* 2006;00:1-7.
39. Tandon A, Tandon BN, Bhujwala RA. Clinical spectrum of acute sporadic hepatitis E and possible benefit of glycyrrhizin therapy. *Hepatology* 2002; 23:55-61.
40. Toukan AU, Sharahia ZK, Abu-El-Rub OA, Hmoud MK, Dahbour SS, Abu-Hassan H et al. The epidemiology of hepatitis B virus among family members in the middle east. *Am J Epidemiol* 1990;132:220-32.
41. Türkiye Cumhuriyeti Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü TÜİK 2004 Yoksulluk çalışması sonuçları: <http://www.die.gov.tr>.
42. Ooi W, Gawoski JM, Yarbough PO, Pankey GA. Hepatitis E seroconversion in united states travelers abroad. *Am J Trop Med Hyg* 1999;5:822-4.
43. Wong SN, Lok ASF. Update on viral hepatitis:2005. *Curr Opin Gastroenterol* 2006;22:241-7.
44. Wu JC, Chen CM, Chiang TY, Sheen IJ, Chen JY, Tsai WH et al. Clinical and epidemiological implications of swine hepatitis E virus infection. *J Med Virol* 2000;60:166-71.
45. Bozkurt H, Kurtoğlu G, Güdücüoğlu H, Bayram Y, Berktaş M. Van bölgesinde hepatit E virüs seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2003;8(2):102-6.
46. Otlu B, Durmaz R. Maltaya'da hepatit E virüs seropozitifliği. *İnfeksiyon Dergisi* 2001;15(3):273-6.
47. Ertek M, Yazgı H, Yılmaz Ö, Erol S. Erzurum yöresinde hepatit E virüs seroprevalansı. *Flora* 2003;8(1):65-9.
48. Karslığıl T, Ekşi F, Balcı İ, Belgin R. Bölgemizde A ve E hepatitlerinin seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2003;8(3):155-9.
49. Quintana A, Sanchez L, Larralde O, Anderson D. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in residents of a district in Havana, Cuba. *J Med Virol* 2005;76:69-70.
50. Clayson ET, Shrestha MP, Vaughn DW, Snitbhan R, Shrestha KB, Longer CF et al. Rates of Hepatitis E virus infection and diseases among adolescents and adults in Kathmandu, Nepal. *J Infect Dis* 1997; 176:763-6.
51. 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.
52. Sıdal M, Ünüvar E, Oğuz F, Cihan C, Önel D, Badur S. Age-specific seroepidemiology of hepatitis A, B, and E infections among children in Istanbul, Turkey. *Eur J Epidemiol* 2001;17:141-4.
53. Tarrago D, Velez RP, Turrientes C, Baquero F, Mateos ML. Prevalence of hepatitis E antibodies in immigrants from developing countries. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:309-11.

54. Bernal W, Smith HM, Williams R. A community prevalence study of antibodies to hepatitis A and E inner-city London. *J Med Virol* 1996;49(3):230-4.
55. Favorov MO, Kosoy MY, Tsarev SA, Childs JE, Margolis HS. Prevalence of antibody to hepatitis E virus among rodents in the United States. *J Infect Dis* 2000;181:449-55.
56. Wang YC, Zhang HY, Xia NS, Peng G, Lan HY, Zhuang H et al. Prevalence, isolation, and partial sequence analysis of hepatitis E virus from domestic animals in China. *Med Virol* 2002;67(4):516-21.
57. Arankalle VA, Joshi MV, Kulkarni AM, Gandhe SS, Chobe LP, Rautmare SS et al. Prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in different Indian animal species. *J Viral Hepat* 2001;8:223-7.
58. Vitral CL, Pinto MA, Lewis-Ximenez LL, Khudyakov YE, dos Santos DR, Gaspar AM. Serological evidence of hepatitis E virus infection in different animal species from the Southeast of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005;100(2):117-22.
59. Choi IS, Kwon HJ, Shin NR, Yoo HS. Identification of swine hepatitis E virus (HEV) and prevalence of anti-HEV antibodies in swine and human populations in Korea. *Clin Microbiol* 2003;41(8):3602-8.
60. Yazgı H, Kadanalı A, Ertek M, Gülen A. Gebelerde hepatit E seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2003;8(1):40-2.
61. Aydın ÖA, Mutlu M, Güldüren S, Alan MS, Nazlıcan Ö. Kan donörlerinde anti-HEV IgG sıklığı. *Viral Hepatit Derg* 2003;8(2):119-21.
62. Kartal ED, Özgüneş İ, Gülbaş Z, Usluer G. Eskişehir’de kan donörlerinde anti-HEV seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2003;8(1):43-6.
63. Güdücüoğlu H, Kurtoğlu MG, Bozkurt H, Gül A, Gülmez S, Berktaş M. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesinde gebe kadınlarda hepatit E seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2003;8(1):36-9.
64. Gültekin M, Ögünç D, Çolak D, Ündar L. Sağlık personelinde hepatit E virüs antikor prevalansı. *Mikrobiyol Bült* 1996;30:73-7.

EKLER



Ek 1

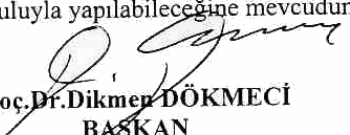
T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL KARARLARI

Oturum Sayısı: 16

Karar Tarihi: 01.12.2005

7-Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu 01.12.2005 tarihinde “Edirne’de Erişkinlerde Hepatit E Virüs İnfeksiyonunun Epidemiyolojisi” adlı TÜTFEK-2004/124 protokol no.lu Araş.Gör.Dr.Alper EKER’in tez çalışmasını incelemek üzere toplandı ve çalışmanın incelenmesine geçildi.

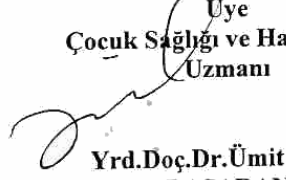
Yapılan inceleme sonucunda çalışmanın Fakültemiz Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalında yapılacağı ve sorumlusunun Doç.Dr.Özlem TANSEL olduğu; Araştırma protokolünün amaç, yaklaşım, gereç ve yöntemler ile gönüllü bilgilendirme metni dikkate alınarak incelenmesi sonucunda; Helsinki Deklerasyonu Kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve etik kurallara uygun olarak hazırlandığına, Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (TÜBAP) Komisyonu tarafından desteklenmesi koşuluyla yapılabileceğine mevcutun oybirliği ile karar verildi.


Doç.Dr. Dikmen DÖKMECİ
BAŞKAN
Farmakolog

Doç. Dr. Betül BİNER
ORHANER
Üye
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Uzmanı

Doç. Dr. Dilek MEMİŞ
Klinisyen Üye
Anesteziyoloji Uzmanı

Doç.Dr. Betül UĞUR ALTUN
Klinisyen Üye
İç Hastalıkları Uzmanı


Yrd.Doç.Dr. Ümit Nusret
BAŞARAN
Klinisyen Üye
Çocuk Cerrahisi Uzmanı

Yrd.Doç.Dr. Hakan ERBAŞ
Üye
Biokimya Uzmanı

Yrd. Doç. Dr. Ufuk USTA
Üye
Patoloji Uzmanı

Posta Adresi:
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Güllapoğlu Yerleşkesi
22030 EDİRNE

Tel : (0284) 235 76 41 (9 Hat) Fax: (0284) 235 76 52

Ek 2

T.C.
EDİRNE VALİLİĞİ
İl Sağlık Müdürlüğü

SAYI : B104ISM0220009/ 3997

11/04/2006

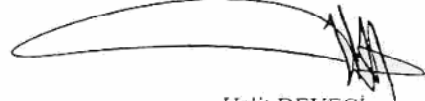
KONU: Tez Çalışması

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜNE

İlgi: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığının 03.04.2006 tarihli ve 77 sayılı yazısı.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığının ilgi sayılı yazısında; Araştırma Görevlisi Dr. Alper EKER'in uzmanlık tezi olarak, Edirne merkez sağlık ocaklarında, 580 gönüllü vatandaşın kan örnekleri alarak, "Edirne'de Erişkinlerde Hepatit E Virüs İnfeksiyonunun Epidemiyolojisi" başlıklı araştırma projesi planladığı belirtilmektedir. Söz konusu çalışmayla ilgili Valilik oluru yazımız ekinde gönderilmektedir.

Bilginizi ve gereğini rica ederim.



Halit DEVECİ
Vali a.
Vali Yardımcısı

EK:
Valilik Oluru (1 sayfa)

DAĞITIM:

Bilgi:
Trakya Üniversitesi

Gereği:
Merkez İlçe Sağlık Ocakları

17/04

İl Sağlık Müdürlüğü EDİRNE
Telefon: (0 284) 214 90 10 (10 Hat)
Elektronik Ağ: www.edirne.saglik.gov.tr

Faks: (0 284) 225 15 01

e-posta: edirne@saglik.gov.tr

Ek 3

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığımız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Edirne’de erişkinlerde hepatit E virüs (HEV) enfeksiyonunun epidemiyolojisi’dir.

Bu araştırmanın amacı, Edirne’de hepatitE virüs (HEV) antikor yaygınlığını belirlemek, HEV enfeksiyonu açısından risk faktörlerini saptamak, hepatit E’nin Edirne’de halk sağlığı problemi olup olmadığını tespit ederek sonuçları, ülkemiz farklı bölgelerindeki sonuçlarla karşılaştırmaktır. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süre 1 saat olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 580’dir.

Bu araştırma ile ilgili olarak size bildirilen tarih ve saatte bağlı olduğunuz sağlık ocağında bulunmak, araştırıcının hazırladığı anket formunu doldurmak ve araştırıcıya 5 ml kan örneği vermek sizin sorumluluklarınızdır.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırıcı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından karşılanacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0 284 2357641 (2825) no.lu telefondan Dr. Özlem Tansel’e başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma Trakya Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmektedir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, size ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve çalışmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu çalışmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Ek 4

ÇALIŞMAYA İLİŞKİN BİLGİ FORMU

Form No: Tarih: Sağlık Ocağı Bölgesi:
Adres: Tel :

DEMOGRAFİK VERİLER

- 1- Ad-soyadı: 2- Yaş:
3- Cinsiyet: 4-Meslek:
5- Doğum yeri: 6-kaç yıldır bu adreste yaşıyor:
7- Öğrenim durumu: 8-Sulamada arıtılmamış atık su kullanıyormu:

SED(SOSYOEKONOMİK DÜZEY) İLE İLİŞKİN BİLGİLER

- 1-Hane betonarme mi (x5):
2-Buzdolabı var mı(x5):
3-Şebeke suyu haneye ulaşıyor mu (x 5)
4- Hanede özel araç var mı (x2)
5- Kanalizasyon/ foseptik(x2)
6-Hane kaloriferle mi ısınıyor (x1)
7-Tuvalet hane içinde mi(x1)
8-Radyo var mı(x1)
9-Televizyon var mı(x1)
10-Çamaşır makinası var mı(x5)
11-Bulaşık makinası var mı(x7)
12-Telefon var mı (x5)
13- Kendi evlerimi (x2)

ÇALIŞMAYA ALINAN BİREYİN

- 1- Kardeş sayısı(kendi hariç):
2- Diş fırçası veya jileti ortak kullandığı var mı:
3- Sarılıklı bireyle temas öyküsü var mı:
4- Kan hastalığı var mı, kan transfüzyonu yapılmış mı veya yapılmakta mı:
5- Operasyon geçirmiş mi, ne, ne zaman:
6- Hiç hastaneye yatmış mı
7- Hastaneye yatmışsa tanı, hangi hastane, servis, yatış süresi
8- Diş tedavisi yapılmış mı:
8- Diş hekimine düzenli gidiyor mu:
9- Kendisine hepatit B aşısı yapıldı mı, ne zaman:
10- Evde kaç kişi yaşıyor:
11- Evdeki oda sayısı:
13- En son tetanoz aşısı tarihi: yok:..... 5yıl:..... 10yıl:..... hatırlamıyor:.....
14- Difteri için aşılama: var..... yok.....tarihi:.....
15- Hepatit a aşısı var mı: : var..... yok.....tarihi:.....
16-Erkek ise; sünnet oldumu, ne zaman, toplu sünnet mi:
17-Kadın ise;
a- ilk gebelik yaşı ve gebelik sayısı:
b- gebelikte sarılık geçirdi mi:
c- abortus var mı:
d- ölü doğum var mı:
e- doğum sağlık personeli yardımı ile mi, kim:
f- eşinde hepatit veya kronik karaciğer hastalığı var mı:
18- Çocukluğunda sarılık geçirme öyküsü var mı:

GELİR DÜZEYİ:

Kişinin geliri.
Hanenin geliri: