

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HASTANESİNE BAŞVURAN OLGULARDA HEPATİT E
VİRUSU SEROPREVALANSININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Nesibe Nur AYDIN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2015

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
HASTANESİNE BAŞVURAN OLGULARDA HEPATİT E
VİRUSU SEROPREVALANSININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Nesibe Nur AYDIN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşe Dürdal US

ANKARA

2015

TEŞEKKÜR

Öncelikle, tezimin gerçekleşmesinde çok büyük emeği, katkıları, desteği ve fedakarlığı olan; gerek bu tez gerekse asistanlığım döneminde birlikte çalıştığım zamanlardaki her türlü işte çok değerli zamanından ödün veren; kendisinden çok şey öğrendiğim ve her zaman bilgi ve tecrübesinden yararlandığım tez danışmanım sayın Prof. Dr. A. Dürdal US'a çok teşekkür ederim.

Ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca kendilerinden çok şey öğrendiğim, en doğru ve güncel bilgileri aktaran değerli hocalarıma; tez çalışmam sırasında yardım ve katkılarından dolayı Doç. Dr. Koray Ergünay'a; bana destek veren sevgili asistan arkadaşlarıma ve tüm yardımlarından dolayı İrfan Atmaca ve diğer teknisyen arkadaşlara tüm kalbimle teşekkür ederim.

Benim bugünlere gelmemi sağlayan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim anneme ve babama, hayatıma her zaman renk katan kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim.

Kendisinin çok yoğun bir iş temposu olmasına rağmen hayatımın her aşamasında, iyi ve kötü günümde hep yanıbaşımdaya olan sevgili eşim Yrd. Doç. Dr. İbrahim Aydın'a ve onun doğumuyla hayatımın gerçek anlamına kavuştuğu biricik, gözleri ışıltılı yavrucuğum Alper Aydın'a annesine gösterdiği anlayıştan dolayı tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Nesibe Nur AYDIN

ÖZET

AYDIN, NN. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Başvuran Olgularda Hepatit E Virusü Seroprevalansının Araştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Uzmanlık Tezi. Ankara, 2015.

Hepeviridae ailesi, *Hepevirus* cinsinde sınıflandırılan hepatit E virusu (HEV), zarfsız, ikozahedral yapı, tek iplikli, pozitif polariteli bir RNA virusudur. HEV enfeksiyonları, özellikle çocuklarda asemptomatik seyretmekte, ancak gebelerde fulminan hepatite, immün sistemi baskılanmış hastalarda ise kronikleşmeye neden olabilmektedir. İlk kez 1983 yılında Hindistan'da su kaynaklı bir salgında tanımlanan HEV, Asya, Afrika, Meksika ve Güney Amerika gibi az gelişmiş ülkelerde yüksek endemik iken, ABD ve Avrupa gibi gelişmiş ülkelerde sporadik olarak görülür. İnsan ve birçok memeli hayvanı enfekte eden HEV'in bilinen dört genotipi vardır. Genotip 1 ve 2, gelişmekte olan ülkelerde fekal-oral bulaş sonucu su kaynaklı enfeksiyonlardan; genotip 3 ve 4 ise gelişmiş ülkelerde zoonotik enfeksiyonlardan sorumludur. Ülkemiz, HEV açısından endemik bölgeler arasındadır ve HEV'in ülkemizdeki seroprevalansı, bölgelere ve çalışma gruplarına göre büyük farklılık göstermekle birlikte (%0-73), normal popülasyon için ortalama %6.3 olarak verilmektedir. Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (HÜTFH)'ne başvuran olgularda HEV seropozitifliğinin araştırılması, sonuçların, olguların demografik özelliklerine göre değerlendirilmesi ve bölgemizdeki güncel HEV seroprevalansının belirlenerek, ülkemizin seroepidemiolojik verilerine katkı sağlanması amaçlanmıştır. Çalışmaya, Kasım 2012 - Kasım 2013 tarihleri arasında, HÜTFH Kan Merkezi'ne başvuran sağlıklı kan donörlerine (32 kadın, 295 erkek; yaş aralığı: 18-59 yıl, ortalama yaş: 31.1) ait 327 serum örneği ile HÜTFH Merkez Laboratuvarı'na çeşitli poliklinik ve servislerden gönderilen 716 olguya (482 kadın, 234 erkek; yaş aralığı: 1-90 yıl, ortalama yaş: 41.7) ait serum örnekleri olmak üzere, toplam 1043 serum örneği (514 kadın, 529 erkek; yaş aralığı: 1-90 yıl, ortalama yaş: 38.03) dahil edilmiştir. Serum örneklerinde HEV-IgG antikor varlığı, ticari ELISA yöntemi (Euroimmun, Almanya) ile araştırılmış ve IgG sonucu pozitif bulunan örneklerde HEV-IgM antikor varlığına da bakılmıştır. Çalışmada toplam HEV-IgG seropozitifliği %4.4 (46/1043) olarak bulunmuş; bu oran kan donörlerinde %0.92 (3/327), poliklinik/servis olgularında ise %6.0 (43/716) olarak tespit edilmiştir. HEV-IgG pozitif olguların hiçbirisinde HEV-IgM varlığı saptanmamıştır. HEV-IgG pozitifliği, erkeklerin %3.2'si ve kadınların %5.6'sında saptanmış, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.056$). Çocuk yaş grubunda (1-18 yıl) HEV-IgG varlığı saptanmamış (%0); 19-55 ve ≥ 56 yaş gruplarında ise sırasıyla %1.9 ve %16.5 olarak tespit edilmiştir. Yaş grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p<0.001$) ve bu sonuç, HEV seroprevalansının yaş ile birlikte arttığını göstermiştir. Sonuç olarak, hastanemize başvuran olgularda saptanan toplam HEV-IgG seropozitiflik oranı (%4.4), ülkemizin genel ortalamasına benzer bulunmuştur. Bu oranın ayrıca, 2002 yılında Ankara'da benzer çalışma gruplarından elde edilen orana (%3.8) paralellik göstermesi, Ankara bölgesinde 10 yıldan uzun süredir HEV maruziyetinde önemli bir değişiklik olmadığını vurgulamaktadır.

Anahtar kelimeler: Hepatit E virusu, seroprevalans, seroepidemiyoloji
Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 013D06101004).

ABSTRACT

AYDIN, NN. Investigation of the Hepatitis E Virus Seroprevalence in Cases Who Were Admitted to Hacettepe University Medical Faculty Hospital. Hacettepe University Faculty of Medicine, Medical Microbiology, Specialty Thesis. Ankara, 2015

Hepatitis E virus (HEV), classified in *Hepeviridae* family, *Hepevirus* genus, is a non-enveloped virus with icosahedral capsid containing single-stranded positive sense RNA genome. HEV infections may be asymptomatic especially in children, however it may result as fulminant hepatitis in pregnant women, as well as chronic hepatitis in immunocompromised patients. HEV was first identified in India in 1983 during a water-borne outbreak; nowadays it is highly endemic in developing countries such as Asia, Africa, Mexico, and South America, however it may cause sporadic infections in developed countries, such as United States and Europe. There are four well-known genotypes of HEV that infect humans and many mammalian species. Genotype 1 and 2 are frequently responsible for water-borne infections transmitted by fecal-oral way in developing countries, while genotype 3 and 4 cause zoonotic infections in developed countries. Turkey is accepted as an endemic country with a total seroprevalence rate of 6.3% for normal population, showing great differences (0-73%) according to the regions and study groups. The aims of this study are to investigate the HEV seropositivity in cases admitted to Hacettepe University Medical Faculty Hospital (HUMFH), to evaluate the results according to the demographic features of patients, and to determine the current HEV seroprevalence in our region, contributing seroepidemiological data of our country. A total of 1043 serum samples (514 female, 529 male; age range: 1-90 years, mean age: 38.03) obtained from 327 blood donors (32 female, 295 male; age range: 18-59 years, mean age: 31.1) who were admitted to HUMFH Blood Center, and 716 sera (482 female, 234 male; age range: 1-90 years, mean age: 41.7) that were sent to HUMFH Central Laboratory from various outpatient/inpatient clinics, between November 2012 to November 2013, were included in the study. The presence of HEV-IgG antibodies in serum samples was detected by a commercial ELISA method (Euroimmun, Germany), and the presence of HEV-IgM antibodies was also investigated in the sera with IgG-positive results. The overall HEV-IgG seropositivity rate was determined as 4.4% (46/1043), and the seropositivity rates for blood donors and in/outpatients were as 0.92 (3/327) and 6.0% (43/716), respectively. HEV-IgM antibody was not detected in any of the cases. The HEV-IgG seropositivity was 3.2% among male, and 5.6% among female, yielding no statistically significant difference between the gender ($p=0.056$). HEV-IgG antibodies were detected in none (0%) of the pediatric age group (0-18 years), while the seropositivity rates were 1.9% and 16.5% in 19-55 and ≥ 56 years-old groups, respectively. The difference between the age groups was statistically significant ($p<0.001$), indicating the age-related pattern of HEV seroprevalence. In conclusion, the total HEV seroprevalence rate found as 4.4% in our study, is similar to the average results reported from Turkey. Our data is also parallel to the results of a study (3.8%) that performed in Ankara province in 2002 with similar study groups, emphasizing that there was no significant changes for HEV exposure more than 10 years in Ankara.

Keywords: Hepatitis E virus, seroprevalence, seroepidemiology

This thesis is supported by Hacettepe University Scientific Research Unit (Project Number: 013D06101004).

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	ix
TABLolar	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tarihçe	3
2.2. Sınıflandırma ve Morfoloji	5
2.3. Genom ve Proteinler	7
2.4. HEV Genotipleri	9
2.5. Replikasyon Döngüsü	12
2.6. Virusun Doğadaki Yaşam Döngüsü	14
2.7. Patogenez ve İmmünite	14
2.8. Klinik Bulgular	17
2.8.1. Kronik Hepatit E	20
2.8.2. Gebelerde Hepatit E Enfeksiyonu	21
2.9. Epidemiyoloji	22
2.9.1. Bulaş Yolları	22
2.9.2. Risk Grupları	23
2.9.3. Coğrafi Dağılım	23
2.9.4. Ülkemizdeki Durum	26
2.10. Laboratuvar Tanısı	30
2.10.1. Serolojik Testler	30
2.10.2. Moleküler Testler	32

2.11. Tedavi	32
2.12. Korunma ve Kontrol	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. İncelenen Örnekler	35
3.1.1. Etik Kurul Onayı	35
3.1.2. Aydınlatılmış Onam Formu	35
3.2. Serum Örneklerinin İşlenmesi ve Saklanması	35
3.3. Serum Örneklerinde Hepatit E Virus (HEV) IgG ve IgM Antikorlarının Araştırılması	36
3.3.1. HEV-IgG Antikorlarının ELISA Yöntemi ile Araştırılması	36
3.3.2. HEV-IgM Antikorlarının ELISA Yöntemi ile Araştırılması	38
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	42
4. BULGULAR	43
4.1. Tüm Olguların Demografik Özellikleri	43
4.2. Kan Donörlerinin Demografik Özellikleri	45
4.3. Poliklinik/Servis Olgularının Demografik Özellikleri	45
4.4. Serum Örneklerinde ELISA ile HEV-IgG Antikor Bulguları	48
4.4.1. Tüm Olgularda HEV-IgG Antikor Sonuçları	48
4.4.2. Kan Donörlerinde HEV-IgG Antikor Sonuçları	51
4.4.3. Poliklinik/Servis Olgularında HEV-IgG Antikor Sonuçları	52
4.5. Serum Örneklerinde ELISA ile HEV-IgM Antikor Bulguları	55
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇLAR	66
KAYNAKÇA	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ALT	Alanin aminotransferaz
AST	Aspartat aminotransferaz
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DNA	Deoksiribonükleik asit
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
HAV	Hepatit A virusu
HBV	Hepatit B virusu
HCV	Hepatit C virusu
HEV	Hepatit E virusu
HIV	İnsan immün yetmezlik virusu
NANB	<i>Non A-non B</i> hepatiti
OD	Optik dansite
RbRp	RNA'ya bağımlı RNA polimeraz
RNA	Ribonükleik asit
RT-PCR	Reverse transcription Polymerase chain reaction
S/CO	<i>Sample/Cut-off</i> absorbans değeri
VLP	Virus-like particles

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. Hepatit E virus enfeksiyonunun dünya üzerindeki dağılımı, 2012.	5
Şekil 2.2. HEV'in A , üç boyutlu modeli; B , elektron mikroskopik görünümü.	6
Şekil 2.3. HEV'in şematik yapısı.	7
Şekil 2.4. HEV'in genomu ve proteinleri.	8
Şekil 2.5. Global HEV izolatlarının filogenetik ağacı. Kapsid proteinini kodlayan nükleotid dizilerine göre oluşturulmuştur. Hizalamalar BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) programı ile yapılmıştır.	10
Şekil 2.6. HEV genotiplerinin dünya üzerindeki dağılımı.	11
Şekil 2.7. HEV'in replikasyon döngüsü: 1) Virusun hücre reseptörlerine tutunması; 2) Soyulma; 3) Yapısal olmayan proteinlerin translasyonu; 4) Transkripsiyon; 5) Pregenomik (ORF2, ORF3) ve genomik RNA'ların transkripsiyonu; 6) Translasyon; 7) Bir araya toplanma; 8) Endoplazmik retikulumda olgunlaşma; 9) Progeni virionların salınımı.	13
Şekil 2.8. Hepatit E enfeksiyonunun klinik seyri	19
Şekil 2.9. HEV'in endemik olduğu bölgeler ve global seroprevalansı	26
Şekil 2.10. HEV enfeksiyonunda serolojik belirteçler	31
Şekil 3.1. HEV-IgG ve HEV-IgM ELISA testlerinin uygulanması	41
Şekil 4.1. Çalışmaya alınan tüm olguların cinsiyet ve yaş uplarına göre dağılımı	44
Şekil 4.2. Tüm çalışma grubunda anti-HEV IgG sonuçlarının cinsiyet (üstte) ve yaş gruplarına (altta) göre dağılımı	50

TABLULAR

	Sayfa
Tablo 2.1. Coğrafi bölgelere göre HEV enfeksiyon prevalansı ve özellikleri	25
Tablo 2.2. Ülkemizde HEV seroprevalansı ile ilgili yapılan çalışmalar	28
Tablo 4.1. Çalışmaya alınan olguların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı	43
Tablo 4.2. Kan donörlerinin cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı	45
Tablo 4.3.1. Poliklinik/servis olgularının cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı	46
Tablo 4.3.2. Olgulara ait serum örneklerinin, gönderildikleri poliklinik ve servislere göre dağılımı	47
Tablo 4.4.1.a. Tüm olgularda HEV-IgG ELISA sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı	48
Tablo 4.4.1.b. Tüm olgularda HEV-IgG ELISA sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı	49
Tablo 4.4.2.a Kan donörlerinde HEV-IgG ELISA sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı	51
Tablo 4.4.2.b. Kan donörlerinde HEV-IgG ELISA sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı	52
Tablo 4.4.3.a. Poliklinik/servis olgularında HEV-IgG ELISA sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı	53
Tablo 4.4.3.b. Poliklinik/servis olgularında HEV-IgG ELISA sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı	53
Tablo 4.4.3.c. HEV-IgG pozitif bulunan poliklinik ve servis olgularının bölümlere göre dağılımı	54

1. GİRİŞ

İlk kez 1983 yılında Hindistan'da su kaynaklı bir salgın sırasında tanımlanan hepatit E virusu (HEV), önce *Caliciviridae* ailesi içinde yer almış, daha sonra *Hepeviridae* ailesi *Hepevirus* cinsinde sınıflandırılmıştır (1). HEV, 27- 34 nm büyüklüğünde, zarfsız ve ikozahedral yapıli bir virustur. HEV'in tek iplikli pozitif polariteli 7.2 kilobaz büyüklüğündeki RNA genomu kapsid ile çevrili olup, bir yapısal protein (kapsid proteini) ve sekiz yapısal olmayan protein kodlamaktadır. Yapısal proteinler, olgun virionun yapısını oluştururken, yapısal olmayan proteinler viral transkripsiyon ve replikasyonu düzenlemektedir. HEV'in bugüne kadar tanımlanmış, insan ve memelileri enfekte eden 4 genotipi ile kuşları enfekte eden bir grubu (genotip olup olmadığı açık değildir) mevcuttur (1, 2).

Hepatit E virusu, dünyanın birçok bölgesinde, özellikle de tropikal ve subtropikal bölgelerde akut hepatit tablosu ile seyreden salgınlara yol açtığından önemli bir halk sağlığı problemidir. Önceleri gelişmekte olan ülkelerde ve su kaynaklı salgınlarla sınırlı olduğu düşünülen HEV enfeksiyonlarının, çok daha geniş bir coğrafi dağılım gösterdiği ve virusun zoonotik özellik taşıdığı son yıllardaki çalışmalarla gösterilmiştir (3). İnsanlara temel olarak fekal-oral yol ile bulaşan HEV'in, hayvanlarla direkt temas ya da kontamine hayvan ürünlerinin tüketilmesi ile de bulaşabildiği anlaşılmıştır (4).

Hepatit E enfeksiyonu, 2-9 haftalık bir inkübasyon döneminin ardından, diğer akut viral hepatit tablolarına benzer bir klinik tablo göstermeksizin ortaya çıkmaktadır. Kendini sınırlayan bir hastalık olan hepatit E, özellikle çocuklarda asemptomatik seyretmektedir (1, 2). Buna karşın enfeksiyon, özellikle gebelerde veya kronik karaciğer hastalığı olanlarda fulminan karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilir. Yakın zamana kadar hepatit E enfeksiyonlarının kronikleşmediği düşünülmekte ise de, immün süpresif tedavi alan organ transplantlı hastalarda ve HIV ile enfekte bireylerde kronik HEV enfeksiyonları bildirilmiştir (1, 5).

HEV enfeksiyonlarının epidemiyolojik özellikleri ve hastalığın klinik şiddeti genotipe bağlı olarak değişiklik göstermektedir (3). Gelişmemiş veya gelişmekte olan ülkeler yüksek endemik bölgeler olup, bu enfeksiyonlardan sıklıkla genotip 1 ve 2 sorumludur (6, 7). Bu genotiplerin bulaşı fekal-oral yolla olmakta ve su kaynaklı büyük salgınlar ya da sporadik enfeksiyonlar şeklinde görülmektedir. Buna karşın gelişmiş ülkelerde, HEV bulaşı zoonotik kaynaklıdır, sporadik veya otokton olgular şeklindedir ve sıklıkla genotip 3 ve 4 saptanmaktadır (2, 8). Yüksek endemik ülkelere olan Çin ve Hindistan'da HEV seroprevalansı genel popülasyonda %25'nin üzerinde bildirilirken, bu oran Avrupa'da yaklaşık %2, Amerika'da ise yaklaşık %3 olarak rapor edilmektedir (7-10).

Ülkemizde HEV seroprevalansı ile ilgili ilk veri 1993 yılında yayınlanan ve Türkiye'nin beş farklı bölgesini kapsayan bir çalışmaya ait olup, saptanan toplam seropozitiflik oranı %5.9 (80/1350) olarak bildirilmiştir (11). Bunu izleyen çalışmalar, HEV seroprevalansının, ülkemizin çeşitli bölgelerinde ve farklı çalışma gruplarında büyük değişiklikler göstermek üzere, %0-73 arasında olduğunu ortaya koymuştur (12-17).

Bu çalışmanın amacı; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran kan donörleri ve poliklinik/servis olgularında HEV seropozitifliğinin araştırılması, sonuçların, olguların demografik özelliklerine göre değerlendirilmesi ve bölgemizdeki güncel HEV seroprevalansının belirlenerek ülkemizin seroepidemiolojik verilerine katkı sağlanmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

Viral hepatitler insanlık tarihinin en eski hastalıklarındandır. İlk kez Hipokrat tarafından kayıtlara geçirildiği bilinse de, hastalığın bilimsel ilk tanımı 1865 yılında ünlü patolog Virchow tarafından "kataral ikter" olarak yapılmıştır. Viral hepatit tablolarından birden fazla etkenin sorumlu olabileceği, II. Dünya Savaşı'nda sarılık salgından etkilenen askerlerde farklı klinik tabloların ortaya çıkması ile düşünölmeye başlanmıştır. Hepatit B virus antijeninin keşfi ile viral hepatit etkenleri ile ilgili çalışmalar da hız kazanmıştır (18). Hepatit A (HAV) ve hepatit B virusu (HBV) tanımlandıktan sonra açıklanamayan hepatit olguları devam etmiştir. 1974 yılında "non-A non-B" virusu kavramları geliştikten sonra, bu grupta birbirinden farklı iki virusun olduğu anlaşılmıştır. Bu virüslardan birinin, HBV'ye benzer şekilde kan ve kan ürünleriyle parenteral yolla bulaştığı belirlenmiş ve bu virus daha sonra hepatit C virusu (HCV) olarak tanımlanmıştır (18). Diğer virusun ise HAV'a benzer şekilde kontamine su ve su ürünleriyle bulaştığı gösterilmiştir. HAV için özel serolojik tanı testlerinin geliştirilmesiyle, epidemiyolojik olarak HAV'a benzeyen fakat serolojik olarak HAV'dan farklı olan bu virus, enterik yolla bulaşan non-A non-B (ET-NANB) hepatiti etkeni olarak kabul edilmiş ve hepatit E virusu olarak adlandırılmıştır (19).

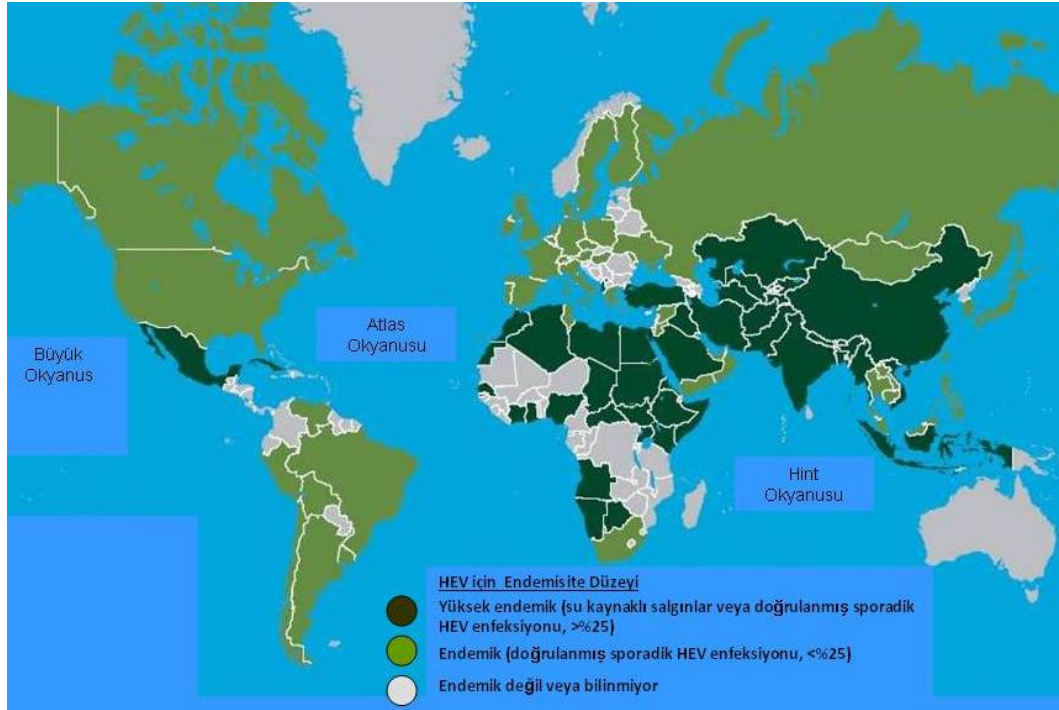
HEV ile ilgili kayıtlara geçen ilk salgın, 1955-56 yıllarında Yeni Delhi şehrinde ortaya çıkan, yaklaşık 29.000 kişinin etkilendiği büyük viral hepatit epidemisi (20). Salgından yaklaşık 25 yıl kadar sonra, etkilenen kişilerin serumları retrospektif olarak incelendiğinde, HAV ve HBV belirteçleri saptanamamıştır (21). Bu sıralarda, 1978 yılında, Hindistan'da Keşmir vadisinde büyük bir epidemi ortaya çıkmış; ikterik hepatitli 52.000 olgu belirlenmiş ve bunların 1700'ü ölümlle sonuçlanmıştır. Olguların olduğu evlerde, hastalarla birebir anket çalışması yapılmış ve bu olgular 18 ay boyunca takip edilmiştir. Bu olgularda da HAV ve HBV serolojik belirteçleri negatif olarak bulunmuştur. Bu salgının etkeninin, HCV'den farklı ve HAV ile

benzer olan yeni bir virus olabileceği düşünölmüştür (21). Bu epidemiden yaklaşık 10 yıl sonra, bu yeni virusun "hepatit E virusu" olduğu anlaşılmıştır (19).

Hepatit E virusu, ilk defa 1983 yılında Balayan ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (22). Dr. M.S. Balayan, Afganistan'daki Rus askerler arasındaki *non-A non-B* hepatiti salgını esnasında, dokuz askerden topladığı dışkı ekstraktları ile kendisini oral yolla enfekte etmiş ve kendisinde de benzer semptomların ortaya çıkması sonucu, bu etkenin fekal-oral yolla bulaştığını doğrulamıştır. Bu araştırmacı daha sonra immün elektron mikroskopi ile virus benzeri partikülleri (*virus-like particles*; VLP) göstermiş; ayrıca enfektif dışkı örneklerini intravenöz yolla maymunlara vererek oluşturduğu deneysel enfeksiyon modelinde virusu tanımlamıştır (22). Sonraki çalışmalarda, 1990 yılında Reyes ve arkadaşları enfekte sinomolgus maymunlarının safirasından HEV'e ait kısmi bir gen parçasını klonlamış (23); Tam ve arkadaşları ise 1991 yılında tam genom dizisini çıkarmışlardır (24).

Bilinen ilk salgın 1955-56 yıllarında Yeni Delhi salgını olarak rapor edilmekle birlikte, hastalığın daha eski dönemlerde tüm dünyada yaygın olduğu görüşü mevcuttur. 18. ve 19. yüzyıllarda Avrupa ordularını etkileyen, enterik yolla bulaşan, epidemiyolojik özellikleri HEV'e benzeyen salgınların olması ve dünyadaki her bölgede sağlıklı yetişkinlerin az bir kısmında endemik bölgeye seyahat öyküsü olmaksızın HEV antikorlarının saptanması bu görüşü desteklemektedir (6).

HEV enfeksiyonu, özellikle gelişmemiş ve gelişmekte olan ölkeler için büyük bir halk sağlığı sorunudur. Zayıf sanitasyonun ve kötü hijyen şartlarının olduğu Asya, Afrika, Akdeniz bölgesi, Meksika ve Güney Amerika'da endemik olarak görölmektedir (7, 25) (Şekil 2.1).

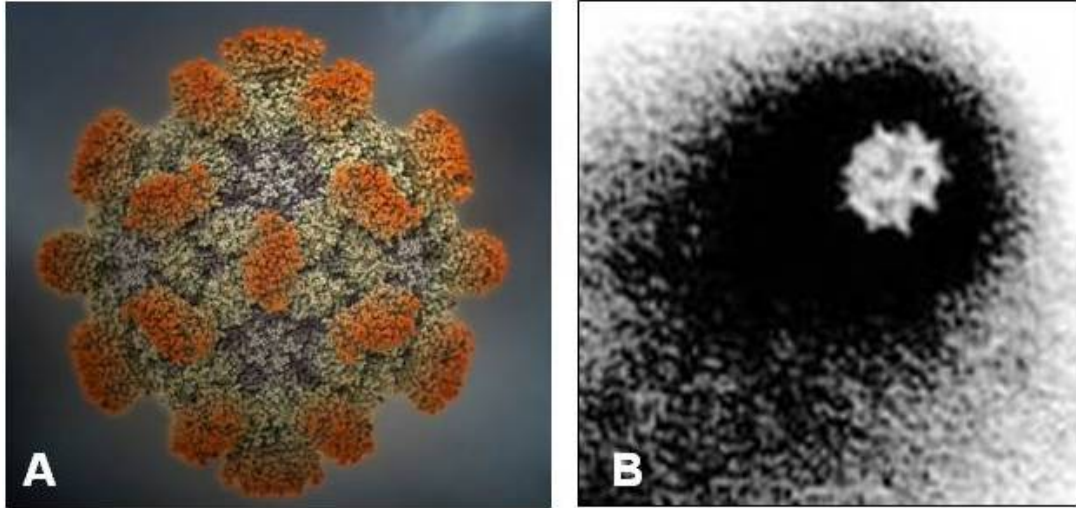


Şekil 2.1. Hepatit E virus enfeksiyonunun dünya üzerindeki dağılımı, 2012.

(http://www.cdc.gov/travel-static/yellowbook/2014/map_3-06.pdf'den uyarlanmıştır.)

2.2. Sınıflandırma ve Morfoloji

Hepatit E virusu, elektron mikroskopunda, virion yüzeyinde gözlenen dikensi çıkıntılar ve çukurcuklar nedeniyle (Şekil 2.2), morfolojik benzerlikten dolayı önceleri *Caliciviridae* ailesinde sınıflandırılmıştır. Ancak yapılan moleküler virolojik çalışmalar sonucunda, HEV'in genom organizasyonunun farklı olduğu gösterilmiş; 2004 yılında ailesi belirlenemeyen *Hepevirus* cinsine alınmış, daha sonra, 2009 yılında ise bu cins *Hepeviridae* ailesine dahil edilmiştir (26, 27). Moleküler teknolojilerin daha da ilerlemesi ile HEV suşları arasındaki genomik farklılıklar ve genetik çeşitliliğin aydınlatılması sonucunda, *The International Committee on Taxonomy of Viruses* (ICTV) bünyesindeki çalışma grubu tarafından, 2014 yılından itibaren HEV'in, *Hepeviridae* ailesi, *Orthohepevirus* cinsi içinde *Orthohepevirus A* olarak yer alması önerilmektedir (<http://www.ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>).



Şekil 2.2. HEV'in **A**, üç boyutlu modeli; **B**, elektron mikroskobik görünümü.

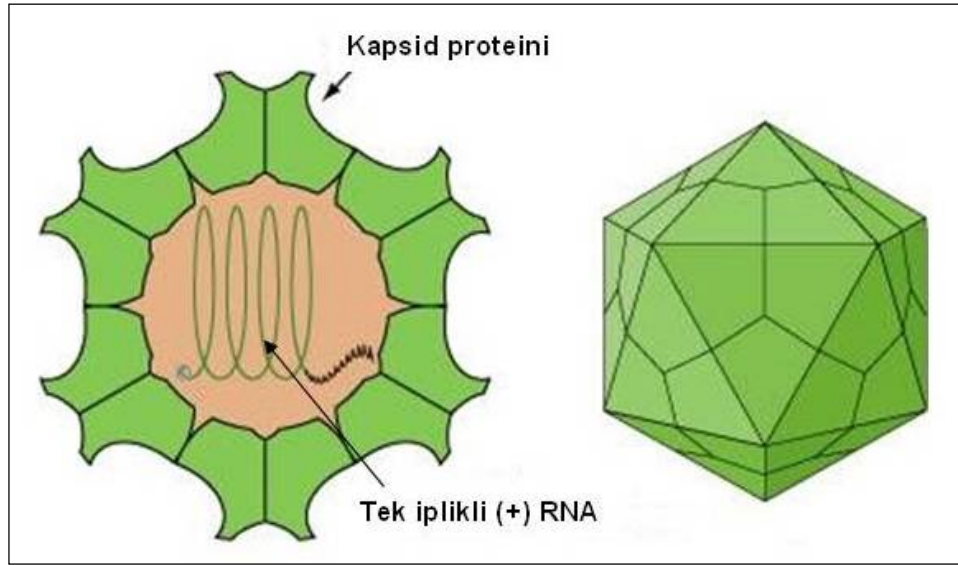
(<http://www.wimvanderpoel.nl/page3.php> ve

<http://www.virology.wisc.edu/>

virusworld/PS10/hev_Hepatitis_E_vmd.jpg'den alınmıştır.)

Hepatit E virusu, 27-34 nm büyüklüğünde, zarfsız, ikozahedral nükleokapsidli, tek iplikli pozitif polariteli RNA içeren bir virustur (26). Viral genom, kapsidle çevrilidir ve kapsid, ikozahedral simetride dizilmiş 60 kapsomerden oluşur (Şekil 2.3). Kapsid proteini (kapsomer) tek tiptir, ancak farklı HEV genotipleri arasında dizi farklılıkları göstermektedir. Her bir kapsid proteini, S (*Shell*), M (*Middle*) ve P (*Protruding*) olmak üzere üç kangaldan oluşmuştur (27, 28). Bu kangallar birbirleriyle ardı ardına bağlıdırlar ve özellikle P kangalı dimerik çıkıntı oluşturmak suretiyle viriona tipik görünümünü verir. P kangalı ayrıca hücreye tutunmada işlev görür ve antijenik özelliği nedeniyle nötralizan antikorların hedefidir (28).

Hepatit E virusunun bilinen tek bir serotipi ve dört farklı genotipi vardır. Son yıllarda tanımlanan kuş HEV tiplerinin ayrı bir (beşinci) genotipte yer alması ile ilgili görüşler çelişkilidir. Tüm HEV genotiplerinin kapsid proteinleri arasında yüksek oranda antijenik çapraz reaksiyon izlenmektedir (28, 29).



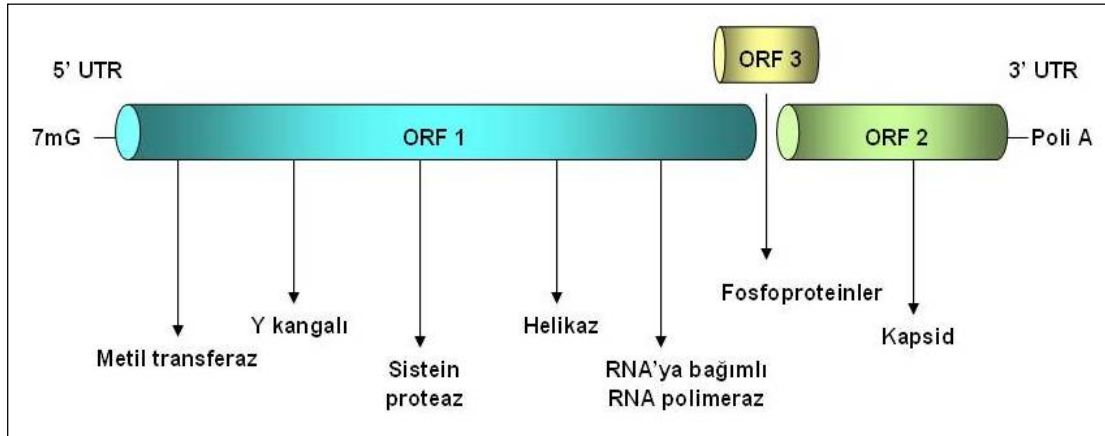
Şekil 2.3. HEV'in şematik yapısı.

(http://viralzone.expasy.org/all_by_species/41.html'den alınmıştır.)

2.3. Genom ve Proteinler

Hepatit E virusunun genomu; lineer, tek iplikli, pozitif polariteli, 7.2 kilobaz (kb) büyüklüğünde RNA'dan oluşmaktadır (27). Genomik RNA, 5' ve 3' uçlarında protein kodlamayan (*untranslated region*; UTR) kısımlar ile üç adet açık okuma çerçevesi (*open reading frame*; ORF) içerir (Şekil 2.4).

Genomun her iki ucunda UTR bölgeleri yer alır; 5' ucunda 7mG (7-metil guanozin) bulunur, 3' ucu ise poliadenillenmiştir. 3' poli-A ucundaki 60-70 nükleotidli UTR, 5' uçta daha kısadır. Genomda protein kodlayan 3 ORF bölgesi yer alır. ORF1 ve ORF3 bir nükleotidle örtüşük; ORF1 ve ORF2 yaklaşık 41 nükleotidle ayrışık; ORF2 ve ORF3 yaklaşık 28 nükleotidle örtüşüktür (Şekil 2.4). ORF1 bölgesi, yapısal olmayan sekiz adet protein; ORF 2 bölgesi yapısal kapsid proteini; ORF3 bölgesi ise düzenleyici rolü olan küçük fosfoproteinlerin kodlanmasından sorumludur (Şekil 2.4) (27, 28).



Şekil 2.4. HEV'in genomu ve proteinleri.

Hepatit E virusunun ORF1 bölgesi, başlangıçta yaklaşık 186 kDa (1693 aminoasit) büyüklüğünde bir poliprotein kodlamakta, bu büyük protein molekülü daha sonra kesilerek fonksiyonel yapısal olmayan proteinleri (metil transferaz, Y kangalı, papain benzeri sistein proteaz, RNA helikaz ve RNA'ya bağımlı RNA polimeraz) oluşturmaktadır. Virusun yapısal olmayan proteinleri, viral transkripsiyon ve replikasyonu düzenler ve ayrıca virusun, konak immün yanıtından kaçışını kolaylaştırır (27, 30, 31).

Yapısal olmayan proteinlerden metil transferaz, viral genomun 5' ucunda kep oluşumunda görev alır ve 5' metil guanozin parçası HEV enfektivitesinde ve replikasyonunda önemlidir. Papain benzeri sistein proteaz, çeşitli proteinleri hidrolize eder ve ayrıca proteinlerin ubiquitin aktivitesini engeller (29). Helikaz, nükleozid trifosfataz aktivitesine sahiptir, ayrıca 5'-3' RNA çift ipliğinin açılmasında rol oynar. RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RbRp) ise, pozitif iplikli diğer RNA viruslarının RbRp'lerine benzer olarak, korunmuş sekiz motif içermekte ve viral replikasyonu sağlamaktadır. Virusun yapısal olmayan proteinleri arasında bulunan X, Y ve PPR (prolinden zengin menteşe kangalı) proteinlerinin ise fonksiyonları bilinmemektedir (27).

Hepatit E virusunun tek yapısal proteini olan kapsid proteini, ORF2 tarafından yaklaşık 82 kD'luk bir protein olarak kodlanır. Bu protein sentez edildikten sonra endoplazmik retikulumda olgunlaşır, glikozillenir ve yaklaşık 72 kDa (660 aminoasit) büyüklüğündeki kapsid proteinini oluşturur. Kapsid

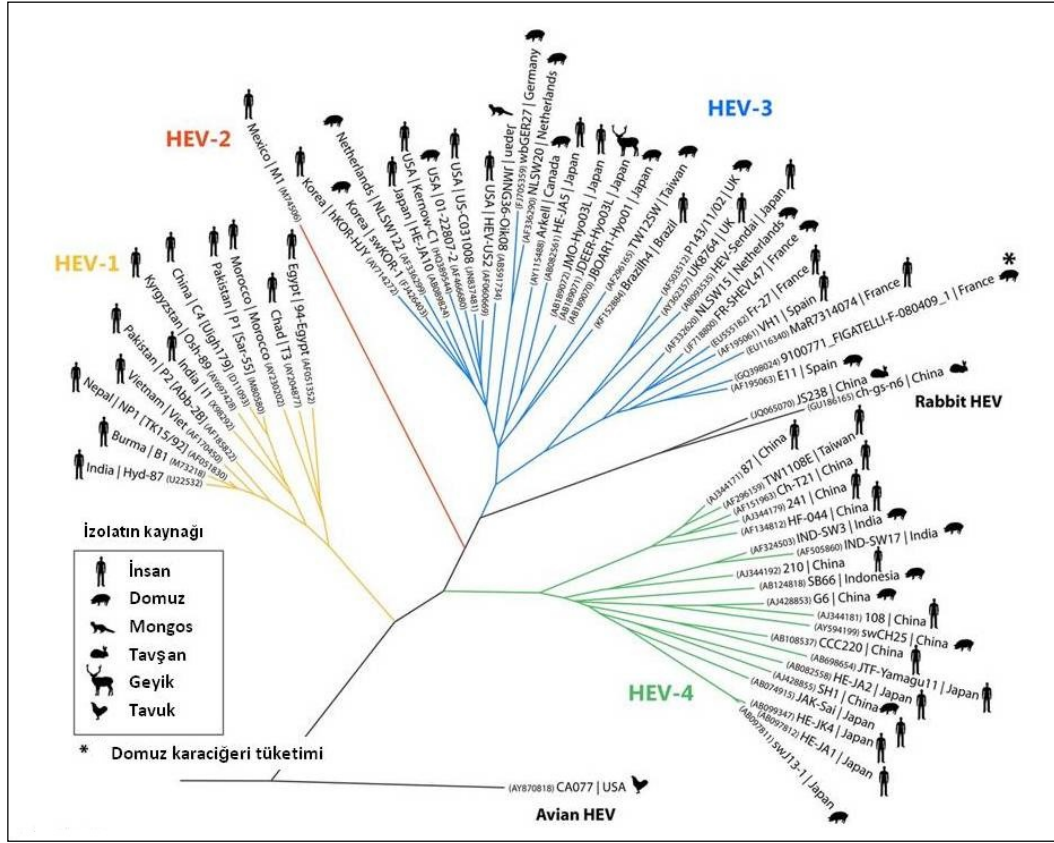
proteini, virionun olgunlaşması ve virus-konak hücre etkileşiminden sorumlu, immünojenik özelliği olan bir proteindir (27, 28, 30).

Genomun ORF3 bölgesi, virusun morfogenezinde ve hücreden çıkışında rol oynayan, 13.2 kDa ağırlığında (123 aminoasit) küçük bir fosfoproteini kodlamaktadır. ORF-3'ün, virusun in vitro replikasyonunda çok gerekli olmasa da, enfektivitesi için önemli olduğu gösterilmiştir (32). ORF3 proteinleri; konağın fibrinojen sekresyonunu azaltarak, akut faz yanıtlarını değiştirerek, hücre sağkalımını artırarak ve immün süpresyona neden olan alfa-1-mikroglobulin sekresyonunu uyararak, virusun patogenezine katkıda bulunmaktadır (27, 33).

2.4. HEV Genotipleri

Bugün için, HEV'in memelileri enfekte eden 4 majör genotipi ve bir kuş genotipi olduğu kabul edilmektedir (Şekil 2.5) (30). HEV genotiplerinin dağılımı, sosyoekonomik ve coğrafik özellikler gösterir (9, 27).

Hindistan yarımadasındaki ilk HEV salgınlarında, dizi analizi ile saptanan genotip, Genotip (G) 1 olarak isimlendirilmiş; daha sonra 1986 yılında Meksika'da izole edilen genotipin G1 ile %77 oranında nükleotid dizi benzerliği saptanmış ve bu tip de G2 olarak adlandırılmıştır (34). 1997 yılında evcil domuzlarda saptanan yeni HEV genotipi, G1 ve G2 ile %79-80 oranında dizi benzerliği göstermiş ve G3 olarak tanımlanmıştır (35). Daha sonra 1999 yılında, Çin'de akut hepatitli hastaların serumlarında farklı bir HEV genotipi tanımlanmış ve G4 olarak isimlendirilmiştir (36). HEV genotipleri, ayrıca çeşitli alt tipler içerirler. Buna göre; G1'in 5 (1a-1e), G2'nin 2 (2a, 2b), G3'un 10 (3a-3j) ve G4'ün 7 adet (4a-4g) alt tipi bulunmaktadır (37).

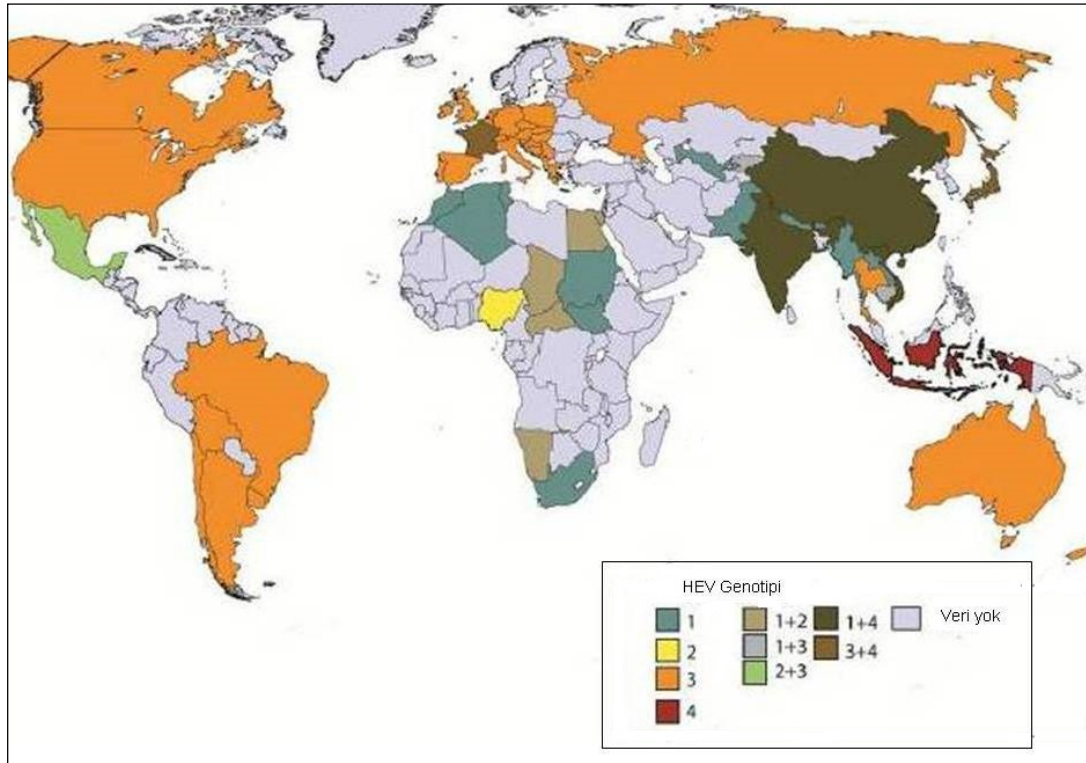


Şekil 2.5. Global HEV izolatlarının filogenetik ağacı. Kapsid proteinini kodlayan nükleotid dizilerine göre oluşturulmuştur. Hizalamalar BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) programı ile yapılmıştır. (<http://cmr.asm.org/content/27/1/139/F5.large.jpg>'den alınmıştır.)

Genotip 1 ve 2, hijyenik koşulları kötü olan ülkelerde çok yüksek seroprevalansa sahiptir ve başlıca su kaynaklı salgınlardan ve bu bölgelerdeki sporadik olgulardan sorumludur (10). Genotip 1 ve 2, kontamine sularla fekal-oral yolla bulaşır ve hayvan rezervuarları tanımlanmamıştır (38). Genotip 3 ve 4 ise, hem insanlarda hem de diğer memeli rezervuarlarda (domuz, yaban domuzu, geyik, fare, tavşan, siğir) bulunur ve zoonotik özellik taşırlar (8). Bu genotipler çoğunlukla, enfekte hayvanlar ile temas ya da bu hayvanların etlerinin tüketimi ile bulaşırlar. Filogenetik analizler sonucunda aynı bölgede insanlar ve hayvanlar arasında dolaşan HEV genotiplerinin alt tipleri, zoonotik bulaşın olduğunu desteklemektedir (9, 39). Dolayısıyla alt

tipler, virusun topluma nasıl bulaştığını ve coğrafi olarak nasıl yayıldığını anlamak için önemlidir.

Genotiplerin dünya üzerindeki dağılımına bakıldığında; G1, Asya, Afrika ve Orta Doğu'da; G2, Meksika ve Batı Afrika'da; G3, Kuzey Amerika, Avrupa, Latin Amerika ve Japonya'da; G4 ise Çin, Tayvan, Güneydoğu Asya'da yayılım göstermektedir (Şekil 2.6) (9, 40).



Şekil 2.6. HEV genotiplerinin dünya üzerindeki dağılımı.

(http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/1_HEV_burden_paper_final_03_Oct_14_yellow_book.pdf'den alınmıştır)

2.5. Replikasyon Döngüsü

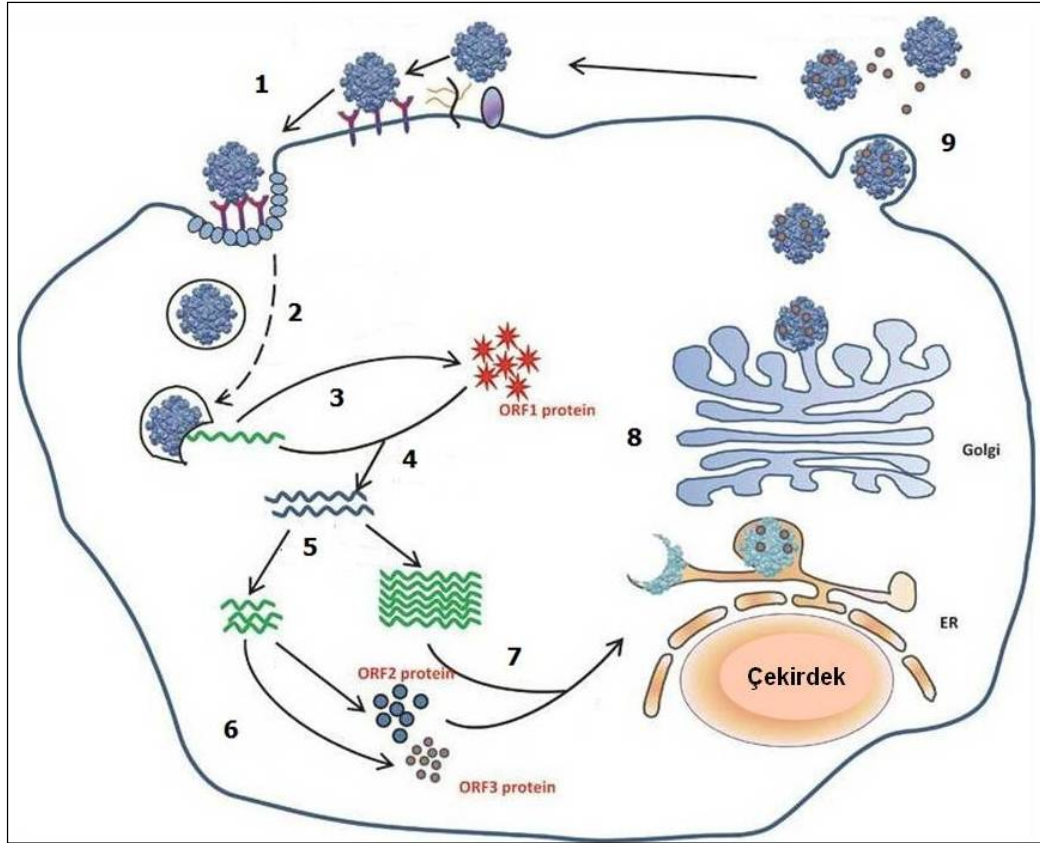
Hepatit E virusunun hücrelere tutunması, girişi ve replikasyon stratejisi tam olarak bilinmemekle birlikte, dizi homolojisi ve diğer ortak özelliklerine dayanılarak, alfavirüslerle benzer olduğu düşünülmektedir (27, 28).

Hepatit E virusunun başlıca hedef hücresi hepatositlerdir. Ancak hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, maymunlarda biliyer epitelyum hücrelerini; domuzlarda ise ince bağırsak, dalak, lenf nodları, kolon ve periferik kan monositlerini enfekte ettiği gösterilmiştir (27, 28). Yakın zamana kadar virusun hücre reseptörleri anlaşılamamış, ancak günümüzde virusun ısı şok proteini (HSP)-70/90 ve/veya heparan sülfat reseptörlerine tutunarak, klatrine bağımlı endositoz yoluyla hücre içine girdiği belirlenmiştir (41-43).

Hücreye girişi takiben kapsid soyulur ve viral RNA serbest hale geçer. Viral RNA, hücre sitoplazmasında poliribozomlara giderek ORF-1'in translasyonunu gerçekleştirir ve yapısal olmayan poliprotein sentez edilir. Bu poliprotein parçalara ayrılarak fonksiyonel hale gelmesi viral proteaz tarafından gerçekleştirilir. Bu şekilde oluşan RbRp, pozitif iplikli RNA genomundan komplementer negatif iplikli RNA genomunu sentezler ve sonra bu ipliği kalıp olarak kullanarak, genomik ve subgenomik pozitif iplikli RNA ipliklerini oluşturur. Subgenomik RNA (mRNA)'lardan ORF2 (yapısal proteinler) ve ORF3 ürünleri sentez edilir. Yapısal proteinler, translasyondan sonra endoplazmik retikulum içine taşınarak endopeptidaz enziminin etkisiyle glikozillenir ve olgunlaşır. Bu işlemden sonra kapsid proteinleri hücre periferine taşınır; burada viral RNA'ların 5' ucuyla etkileşerek genomu paketler ve progeni virionlar tam olarak bilinmeyen bir yolla –olasılıkla ekzositoz ile- hücre dışına çıkarlar (Şekil 2.7) (27, 28). Virionların paketlenmesi ve hücreden çıkışında, ORF3 proteinlerinin önemli rol oynadığı bildirilmiştir (44).

Hepatit E virusunun hücre kültürlerinde üretilmesi zordur. Bu amaçla, hepatic karsinoma (PLC/RF/5) ve akciğer karsinoma hücre kültürleri (A549) kullanılmış ve özellikle genotip 3'ün dışı ve kan örneklerinden izolasyonunda başarılı sonuçlar alınmıştır (45). Kültür sistemlerinden elde edilecek veriler,

HEV'in replikasyon döngüsü ve moleküler biyolojisinin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayacaktır.



Şekil 2.7. HEV'in replikasyon döngüsü: 1) Virusun hücre reseptörlerine tutunması; 2) Soyulma; 3) Yapısal olmayan proteinlerin translasyonu; 4) Transkripsiyon; 5) Pregenomik (ORF2, ORF3) ve genomik RNA'ların transkripsiyonu; 6) Translasyon; 7) Bir araya toplanma; 8) Endoplazmik retikulumda olgunlaşma; 9) Progeni virionların salınımı.

(<http://www.nature.com/emi/journal/v1/n8/full/emi20127a.html>'den alınmıştır.)

2.6. Virusun Doğadaki Yaşam Döngüsü

Hepatit E virusu genotip 1 ve 2'nin 367-656 yıl önce var olduğu düşünülen antropotrofik; genotip 3 ve 4'ün ise 417-679 yıl önce var olduğu düşünülen enzootik ortak atalardan geliştiği tahmin edilmektedir. HEV'in kuşlardaki keşfi ise bu virusun çok eski bir evrimsel geçmişe sahip olduğunu düşündürmektedir (9).

Hepatit E virusunun doğal konağının insan olduğu bilinse de, HEV aynı zamanda bir zoonozdur (39). HEV'in insan genotiplerinin (G1 ve G2) doğadaki devamlılığı, endemik bölgelerde belirtisiz enfeksiyonu olan bireyler arasındaki dolaşım ile sağlanıyor olabilir. Bu bireylerde virusun dışkı ile uzun süre salındığı gösterilmiştir (46). Var olan bu enfeksiyon havuzu, içme suyu kaynaklarının sürekli olarak kirlenmesine neden olabilir. Dolayısıyla, sanitasyon ve hijyen koşullarının yetersiz olduğu endemik bölgelerde virusun yayılımı kolaylaşmaktadır. Endemik bölgelerde su kaynaklı salgınlardan sorumlu olan genotip, G1'dir ve bu genotipin zoonotik olmadığını gösteren bulgular vardır (7, 38). Buna karşın HEV'in zoonotik tipleri olan G3 ve G4, hem insanları hem de birçok memeli hayvanı (domuz, tavuk, kemiriciler, kedi, köpek, koyun, keçi, sığır, primatlar) enfekte etmekte ve yakın temas ya da besin kaynaklı bulaş olabilmektedir (47). Yapılan çalışmalarda, domuzlarla yoğun teması olanlarda ve domuz eti/sakatatı tüketenlerde seropozitifliğin daha yüksek olduğu saptanmıştır (48). Ayrıca moleküler çalışmalarda da, domuzlardan ve insanlardan elde edilen HEV genomlarının yüksek dizi homolojisi gösterdiği belirlenmiştir (39, 49). HEV enfeksiyonlarında türler arası geçişin olduğu ve domuz ve insanlar arasında çapraz geçişin rapor edildiği çalışmalar da bulunmaktadır (50).

2.7. Patogenez ve İmmünite

Hepatit E enfeksiyonunun inkübasyon dönemi 28-40 gün olup, virusun alınmasından sonra 42-46. günler arasında karaciğer enzimleri en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Hindistan'da yapılan bir çalışmada, akut hepatitli hastaların dışkılarında, semptomların başlamasından önceki bir haftada ve

semptomların başlangıcından sonraki 28. günde HEV RNA'sının tespit edildiği, ancak 56. günde saptanamayan seviyeye indiği bildirilmiştir (51). Kanda HEV-RNA pozitifliği ise, semptomlar başladıktan iki hafta sonra saptanmakta ve 4-16 hafta süresince devam etmektedir (51).

Hepatit E virusu, hücre kültürlerinde yeterli düzeyde üreyemediği için, virusun replikasyonu ve patogenezi ile ilgili bilgiler tam olarak açıklanamamıştır. Sıçanlarda yapılan çalışmalarda, periferik kan monositleri, dalak, lenf nodları, safra ve ince bağırsaklar gibi karaciğer dışı dokularda da virusun replike olduğu saptanmıştır (27, 33, 38). HEV patogenezinin araştırılmasında deneysel modeller kullanılmaktadır (52). Deneysel HEV enfeksiyonu iki dönemlidir. Birinci dönem enfeksiyonun başlangıç dönemi olup, virus hedef hücreleri olan hepatositlerde replike olur. Enfeksiyon süresince virus plazmada düşük düzeyde bulunmakla birlikte, hepatositlerin bazolateral kısmında yoğundur ve projeni virusların karaciğer boyunca yayılması sağlanır. HEV'lerin bir kısmı da safra kanallarına salgılanır. Bu dönemde, virusun hepatositlere direkt etkisi ya da sitolitik etkili immün yanıt nedeniyle hafif bir klinik hepatit gelişir. İkinci dönem ise, HEV enfeksiyonuna karşı hümmoral immün yanıtın başladığı dönemdir. Bu dönemde virus antikorlar tarafından temizlenir ve vireminin sona ermesinden sonra serokonversiyon oluşur (27, 33).

Hepatit E virusu, karaciğerden safra kesesine ve ardından bağırsaklara geçtikten sonra dışkı ile atılmaktadır. Dışkıda bulunan HEV'in ana kaynağı safradır. Virusun dışkıda en yoğun olarak bulunduğu dönem, inkübasyon periyodunun son haftası ve akut hastalık tablosunun ilk iki haftasıdır (1). Jejunum epiteli ve peyer plaklarında virus replikasyonu bilinmediğinden HEV için intestinal taşıyıcılık tanımlanmamıştır. Viremi süresi ise 1 hafta ile 4 ay arasında değişebilir (1, 2). Virus, alanin aminotransferaz (ALT) artışından önce ve yükselme döneminde kanda mevcuttur.

Hepatit E enfeksiyonunda, histopatolojik olarak kolestatik tip hepatit ve klasik tip akut hepatit görülebilir. Karaciğer hücrelerinde dejeneratif değişiklikler ve asidofilik cisimler tespit edilmiştir. Birçok seri biyopsi

materyalinde, karaciğer hücrelerinde glandüler değişiklikler gözlenmiş ve karaciğer fonksiyon testleri normale döndükten sonra lobüler yapılanma tekrar oluşmuştur. Histolojik olarak mononükleer makrofajlar, aktif Kupffer hücreleri ve lenfositler tarafından oluşturulan intralobüler nekroz mevcuttur. Hepatositlerin balonlaşması, asidofilik dejenerasyonu ve asidofilik inklüzyon cisimciği oluşumu sıklıkla görülür. Buna ek olarak özellikle fatal seyreden olgularda submasif ve masif hepatik nekrozla seyreden ciddi akut hepatit bulguları gözlenmektedir (53).

Hepatit E virus enfeksiyonlarında hümmoral ve hüccresel immün yanıt oluşmaktadır (30). Virusun karaciğerde replikasyonu ile ortaya çıkan hepatit E antijeni, önce hepatositlerde daha sonra kanda ve dışkıda saptanabilir. Dolayısıyla HEV-IgM ve HEV-IgG antikorumları, hepatik patoloji tablosu oluştuğunda tespit edilebilir. HEV-IgM pozitifliği, ALT'nin yükselmesinden hemen önce başlar ve ALT düzeyi tepe (pik) yaptığında IgM de en yüksek titreye ulaşır. IgM antikorumları, hastalığın konvelesan döneminden 4-6 ay sonrasına kadar serumda saptanabilmekte, bu süre salgınlarda 12 aya kadar uzayabilmektedir (2, 30). Enfeksiyonun daha erken döneminde serumda saptanan IgA antikorumları, mukozal immünitenin göstergesidir ve IgM pozitifleşmeden önce saptanırsa, tanısal değere sahiptir; ancak bu antikorumlar hızlı bir şekilde kaybolmaktadır (54). HEV-IgG antikorumları ise, IgM'den kısa süre sonra (~2-4 gün) serumda saptanır ve akut enfeksiyondan sonra uzun süre (≥ 14 yıl) kalıcıdır (30). Herhangi bir HEV genotipine karşı oluşan nötralizan antikorumlar, serolojik tipin tek olması nedeniyle, diğer HEV genotiplerine karşı da çapraz koruma sağlamaktadır (29).

İnsanlarda HEV'e karşı oluşan hüccresel immün yanıt ile ilgili bilgiler sınırlıdır. ORF-2 ve ORF-3 tarafından kodlanan immünojenik proteinler, T hücre yanıtına neden olur ve akut hepatit E'li hastalarda, HEV'e özgül ve uzun süreli CD4⁺ ve CD8⁺ T hücre yanıtları saptanır (38, 55). T hücre aracılı immün yanıt, akut hepatitin iyileşmesini sağlamakla birlikte, immünopatogenezde de rol oynayabilmektedir (55, 56). Yapılan bir çalışmada, akut hepatik yetmezliği olan hastalarda; IgM, IgG, interferon-

gama (IFN- γ), tümör nekrozis faktör (TNF)-alfa, interlökin (IL)-10 ve IL-12 düzeylerinin, kendiliğinden iyileşen HEV enfeksiyonu olan hastalara göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir (57). Ayrıca, transplantlı, hematolojik kanserli ve AIDS'li hastalar gibi immün sistemi baskılanmış konaklarda enfeksiyonun kronikleşmesi, hücrel immün yanıtın, virusun temizlenmesindeki önemini vurgulamaktadır (5, 58). Özellikle solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda kronik HEV enfeksiyonu gelişme riski %60'a ulaşabilmektedir (5, 53). HEV enfeksiyonunun, gebelerde daha ciddi seyrettiği; fulminan hepatit ve mortalite oranlarının daha yüksek olduğu iyi bilinmektedir (1). Bu durumu izah edecek mekanizmalar henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, HEV enfeksiyonu olan gebelerde Th1/Th2 dengesinin Th2 lehine kaydığı ve hücrel immün yanıtın bozulduğu ifade edilmektedir (59, 60).

Yapılan çalışmalar, kronikleşen HEV enfeksiyonunun hızla siroza ilerlediğini göstermektedir (2). Kronik hepatit E tanısı, HEV replikasyonunun 3 aydan uzun süre devam etmesi durumunda düşünülmelidir. İlginç olarak, tüm kronik HEV enfeksiyonları, genotip 3 ile enfekte kişilerde ve seyahat öyküsü olmayan otokton olgularda gelişmektedir. Genotip 1, 2 ve 4 ile kronikleşme bildirilmemiştir (2, 5).

2.8. Klinik Bulgular

Hepatit E enfeksiyonlarının klinik seyri; belirtisiz subklinik enfeksiyonlardan, hafif ya da ciddi akut hepatit tablosuna, nörolojik sendromlar ve renal yetmezliğe kadar ilerleyebilen karaciğer dışı hastalıklara, immün yetmezliği olan kişiler ve gebelerde kronik hepatit ve siroz gelişimine kadar geniş bir aralıkta olabilmektedir (61, 62). Hastalığın inkübasyon süresi 2-9 hafta arasında değişmekle birlikte ortalama 2-6 haftadır. İnkübasyon döneminin ardından, diğer akut hepatit tablolarından çok farklı bir klinik tablo göstermeyen, kendini sınırlayan bir hastalık oluşur (1, 2). Hastalık, semptomatik veya asemptomatik seyredebilir. Enfeksiyonun asemptomatik veya subklinik formu daha çok çocukluk yaş grubunda, semptomatik formu ise 15-40 yaş grubunda gözlenmektedir. Dünya genelinde 10 yaşına kadar

olan çocuklarda HEV seroprevalansı %10'un altındadır; ancak bu oran Hindistan ve Mısır gibi endemik ülkelerde daha yüksektir (62). Perinatal bulaş olduğunda yenidoğanlarda morbidite ve mortalite oranı artmaktadır (63). HEV enfeksiyonunun klinik formları aşağıdaki gibi sıralanabilir (Şekil 2.8) (2, 61):

Aseptomatik Enfeksiyon: Herhangi bir belirti oluşturmaksızın, hastaların çoğunun geçirilmiş hepatite ait yakınmaların bulunmadığı subklinik formdur. Hastalık yaklaşık olarak %70 oranında belirti vermeden seyreder. Yaş ilerledikçe asemptomatik enfeksiyon geçirme oranı da azalır.

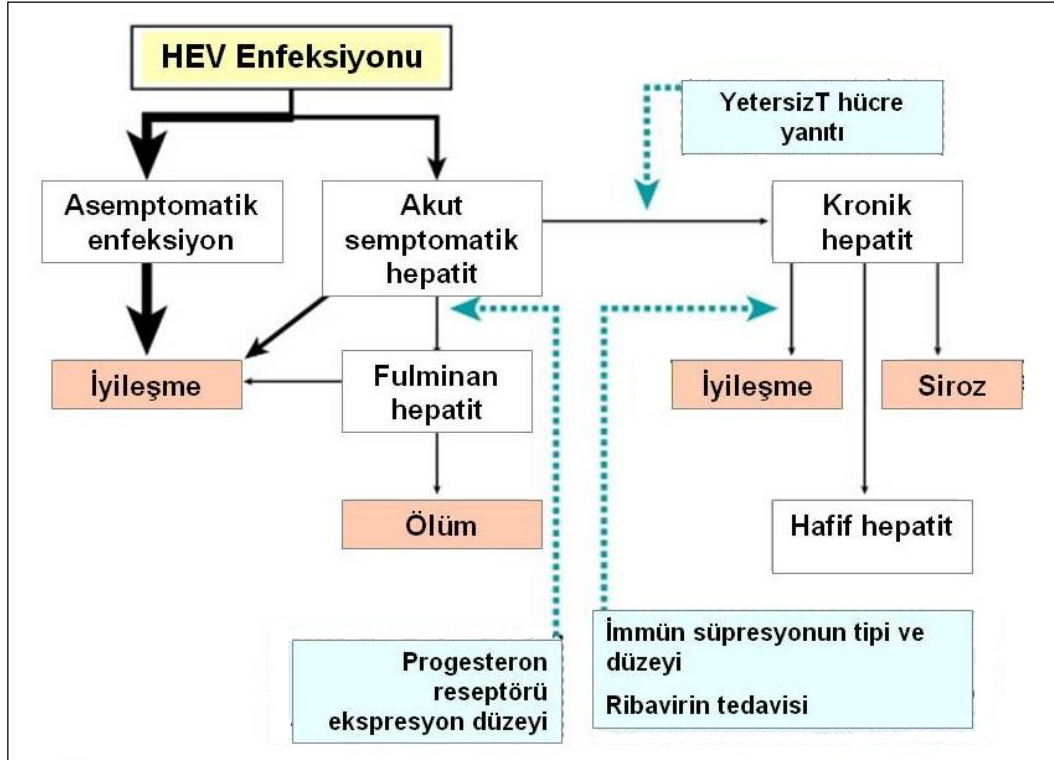
Semptomatik Enfeksiyon

Anikterik hepatit: Belirgin sarılık tablosu oluşturmaksızın, hepatitin diğer bulgularının olduğu formdur.

İkterik hepatit: Belirgin prodrom dönemi semptomlarının ardından, hepatitin tüm belirti ve bulguları ile birlikte mukoza ve ciltte sararmayla giden klinik formdur. Gebe kadınlarda sarılık görülme sıklığı gebe olmayanlara göre dokuz kat fazladır.

Fulminan hepatit: Akut hepatitlerin seyri sırasında atipik olarak değerlendirilebilecek bir süreç mevcuttur. Karaciğerde yoğun hücre nekrozu ve ağır işlev bozukluğuyla, hastayı hepatik ensefalopati ve komaya kadar götürebilen bir klinik gidişi tanımlar.

Kolestatik gidişli akut hepatit: Kendini sınırlayan bir akut hepatit tablosudur. Esas olarak, ateş, kaşıntı, yüksek bilirubin düzeyi ve sarılığın bulunduğu klinik tablo, 18 haftaya kadar uzayabilir, ancak tam iyileşme ile sonlanır. Taşıyıcılık ve kronikleşme görülmez.



Şekil 2.8. Hepatit E enfeksiyonunun klinik seyri (Okların kalınlık derecesi, sonuçların [pembe kutular] oluşma olasılığını; kesik mavi oklar ise süreçte etkili olan mekanizmaları göstermektedir.)
(<https://violution.wordpress.com/hev-clinical-course-of-infection/>den uyarlanmıştır.)

Erişkin yaştaki semptomatik hastalık, sıklıkla kolestatik hepatit şeklinde seyreder (2, 62). Bu formda, ikter öncesi 3-4 günlük prodrom dönemi mevcuttur. Halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, ateş, ishal, karın ağrısı gibi özgül olmayan belirtilerle karakterizedir. İkterik dönemde değişen derecelerde skleralarda ikter, idrarda koyulaşma ve akolik dışkılama ortaya çıkar. Kaşınıtı hastaları rahatsız edecek düzeydedir. Hepatomegali ve splenomegali gibi fizik muayene bulguları saptanabilir. *Flapping tremor*, kötü prognoz göstergesidir; uykuya meyil ve halisünasyonlar fulminan hepatite gidişi gösterir. Tüm olgular dikkate alındığında, mortalite oranı %0.4-6 arasında değişmektedir (61, 62).

Hepatit E'nin klinik tablosu hepatit A' ya benzemekle beraber ondan daha ağır seyreder (64). Her iki virus da daha çok akut bir hastalık yapar. Hepatit E, hepatit A' ya göre daha yaşlı kişilerde görülür ve 15-34 yaşlarında pik yapar. HEV'i HAV'dan ayıran diğer bir özellik ise, gebelerde yüksek fatalite hızıyla seyretmesidir. Akut tabloda karaciğer enzimleri (AST, ALT) en az 8-10 kat artar. Karaciğer için daha özgül olduğundan, ALT artışı AST artışından daha fazla olmaktadır. Bilirubin seviyesinde de artış gözlenir. Protrombin zamanı (PTZ) uzar. Terminal dönemde AST, ALT düzeyleri düşerken bilirubin düzeylerinde artış, fulminan hepatit ve dolayısıyla ağır karaciğer hücre nekrozu göstergesidir (2). HEV, nadir de olsa fulminan hepatit ve subakut hepatik yetmezliğe neden olabilir (65). Yeni Delhi'de yapılan bir çalışmada, sporadik fulminan hepatitli hastaların %62'sinde HEV varlığı gösterilmiştir (66).

2.8.1. Kronik Hepatit E

Önceleri HEV'in kronikleşmediği yönündeki bilgilere karşın, 2007 yılında Japonya'da T hücre lenfoması nedeniyle kemoterapi alan bir hastada kronik HEV enfeksiyonu tanımlanmıştır (67). Bunu takiben, başta solid organ transplantasyonu yapılan hastalar olmak üzere, immün sistemi baskılanmış kişilerde kronik HEV enfeksiyonları bildirilmiştir (5, 53, 58, 68, 69).

HEV ile enfekte organ alıcılarında, kronik hepatit gelişme oranının %60'ın üzerinde olduğu belirtilmektedir (70). Bu tip hastalarda, HEV'e özgül T hücre yanıtının bozulduğu; immün süpresif ilaç dozunun azaltılmasıyla iyileşmenin olabileceği ifade edilmektedir (70-72). Bu nedenle klinisyenlerin, diğer hepatit etkenlerinin saptanmadığı transplantlı hastalarda, karaciğer enzimlerinde artış olduğunda, HEV RNA'sını araştırması önerilmektedir (73).

Kronik HEV enfeksiyonu ayrıca, hematolojik kanserli hastalarda, immün süpresif tedavi alan olgularda ve insan immün yetmezlik virusu (HIV) ile enfekte kişilerde de ortaya çıkmaktadır (58, 74). Ancak bu tip hastalarda kronikleşme oranı transplantlı hastalardan daha düşüktür (5, 58).

Hepatit E enfeksiyonlarının karaciğer dışında, farklı organ ve dokularda da hasara yol açtığı bildirilmektedir (2). Kas zayıflığı, poliradikülopati, Guillain-Barre sendromu, ensefalit, glomerülonefrit ve kriyoglobulinemi, HEV enfeksiyonunda rastlanan ekstrahepatik komplikasyonlardır (2, 75, 76). Yapılan bir çalışmada, kronik hepatit E'li yedi hastada nörolojik semptomlar gelişmiş ve bunların dördünün BOS örneklerinde HEV RNA'sı saptanmıştır (77).

2.8.2. Gebelerde Hepatit E Enfeksiyonu

Hepatit E virusu, gebe kadınlarda, özellikle de son trimesterde ağır seyreden, akut karaciğer yetmezliği ve fulminant forma ilerleyebilen ve yüksek mortalite oranı ile seyreden enfeksiyonlar oluşturmaktadır (1, 2). Mortalite oranı erkekler ve gebe olmayan kadınlarda ortalama %1-3 iken, gebe kadınlarda bu oran %12-42 (ortalama %20) arasındadır (60). Yapılan çalışmalarda, gebeliğin birinci, ikinci ve üçüncü trimesterinde mortalite oranı sırasıyla %1.5, %8.5 ve %21 olarak bulunmuş; anneden bebeğe geçiş oranı da genel olarak %50 iken, üçüncü trimesterde bu oranın %100 olduğu bildirilmiştir (78, 79). Gebenin HEV enfeksiyonu sonucu, düşük, fetal ölüm, preterm doğum ve maternal veya neonatal ölüm gibi maternal ve fetal komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır (80). Vertikal geçişin bilinmesine rağmen, anne sütü ile bulaş konusunda kesin bir bilgi yoktur.

Gebelerde HEV'e karşı olan bu yüksek duyarlılığın, gebelikteki hormonal ve immünolojik özelliklere bağlı olduğu düşünülmektedir (56, 60). Normalde, gebeliğin ikinci trimesterinin ortasına kadar, proinflamatuvar sitokin salgılayan Th1 hücreleri hakimdir; daha sonra yerini antiinflamatuvar sitokin salgılayan Th2 ve immün yanıtı baskılayan Treg hücrelerine bırakır ve böylece fetusa karşı immün yanıtın gelişmesi önlenir (81, 82). İmmün sistemdeki bu değişikliğin, viral replikasyonu artırdığı ve virusun yayılımını kolaylaştırdığı vurgulanmakta; ayrıca gebeliğin son dönemlerinde izlenen yüksek progesteron düzeyinin de patogeneizde rol oynadığı ifade edilmektedir (59, 60, 80, 83).

2.9. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, her yıl 20 milyon hepatit E enfeksiyonu ortaya çıkmakta, 3 milyonun üzerindeki kişide enfeksiyon akut seyretmekte ve hepatit E'ye bağlı 56.600 ölüm gerçekleşmektedir (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/>).

2.9.1. Bulaş Yolları

Hepatit E virusunun, ilk tanımlanan klasik bulaş yolu fekal-oral yol olup, endemik bölgelerde görülen salgınlar ve sporadik enfeksiyonlar kontamine su kaynaklıdır (3). Şimdiye dek, Hindistan, Burma, Nepal, Kırgızistan, Pakistan, Vietnam, Çin, Cezayir, Fildişi Sahilleri, Sudan, Etiyopya, Somali, Borneo ve Meksika'da kontamine su kaynaklı büyük epidemiler görülmüştür (7, 26). Büyük salgınlar genellikle sel sularının çekilmesi sonucu, içme suyu kaynaklarının kontamine olmasına neden olan yağmur ve selleri takip etmiştir. Bazı epidemiler nehirde azalan su akımının kontamine olmasıyla yaz aylarında meydana gelmiştir (6). Buna karşın, 2008 yılında Uganda'da kişiden kişiye bulaş nedeniyle 100.000'den fazla kişinin etkilendiği bir salgın bildirilmiştir (84). Kişiden kişiye bulaş, muhtemelen kötü hijyen koşullarından kaynaklanan ve dışkı ile kontamine eller ve eşyalarla gerçekleşen fekal-oral mekanizmaya dayanmaktadır. Fekal-oral yolla bulaşan genotipler sıklıkla G1 ve G2'dir (4, 7).

Hepatit E virusunun diğer bulaş yolu ise, özellikle endemik olmayan gelişmiş ülkelerde gerçekleşen gıda kaynaklı bulaştır (85). Bu tip bulaş, HEV ile enfekte hayvanların (geyik, evcil domuzlar, kümes hayvanları), iyi pişmemiş etlerinin tüketilmesiyle gerçekleşir (85, 86). Bu yolla bulaşan HEV genotipleri ise G3 ve G4'dür (86). Daha önceleri, gelişmiş ülkelerde saptanan sporadik HEV olgularının, endemik bölgelere seyahat ile ilişkili olduğu düşünülürken, bu ülkelerde domuzlarda HEV varlığının saptanması ve insan ile domuz tiplerinin genetik benzerlik göstermesi, enfeksiyonların zoonotik olduğunu ortaya koymuştur (4, 39). Gelişmiş ülkelerde gıda kaynaklı bulaş, en sık domuz ve geyik eti ve ürünlerinin tüketimi sonucu olmaktadır (86, 87).

HEV, 1 saat süreyle 56°C'de ısıtılmasına rağmen enfektivitesini kaybetmez; ancak 71°C'de 5 dakikada inaktif hale gelir (88).

Bu iki temel bulaş yolunun dışında; vertikal bulaş, kan transfüzyonu, nozokomiyal bulaş ve mesleki maruziyet sonucu kazanılan HEV enfeksiyonları bildirilmiştir (78, 89-94).

2.9.2. Risk Grupları

Hastalık daha çok genç ve orta yaş (15-40 yaş) grubunda görülmekte, çocuk ve yaşlılarda daha nadir rastlanmaktadır (95). Epidemiler sırasında semptomatik hastalık çocuklarda sık görülmemektedir; bunun nedeni çocukların enfeksiyondan seçici olarak korunması değil, bu yaş grubunda daha hafif bir karaciğer hasarının meydana gelmesidir (7). Semptomatik hastalık, adölesan ve genç erişkinlerde belirgin olarak baskındır. Yapılan çalışmalar, HEV seropozitifliğinin yaşla birlikte arttığını göstermektedir (2, 7).

HEV enfeksiyonunun cinsiyetler arasındaki dağılımı ile ilgili veriler, bu enfeksiyonun belirli bir cinsiyette yoğunlaştığını kanıtlamak için yetersizdir; ancak bazı yayınlarda, erkeklerin iş ve sosyal yaşamda daha aktif olmaları nedeniyle, bu enfeksiyona kadınlardan daha fazla yakalandıkları belirtilmektedir (95, 96).

Fulminan ve kronik HEV enfeksiyonu açısından risk altında olan gruplar, yukarıda bahsedildiği gibi, solid organ transplantasyonu yapılan hastalar, immün yetmezliği olan diğer hastalar ve gebelerdir (5, 97).

2.9.3. Coğrafi Dağılım

Hepatit E virusu, sosyoekonomik ve hijyen koşulları kötü olan birçok tropikal ve subtropikal ülkede görülmektedir (7, 95, 96). HEV ile ilgili ilk çalışmalar, özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük, alt yapı imkanları yetersiz, şehir suyunun kanalizasyonla kontaminasyonunun önlenemediği Hindistan, Tacikistan, Meksika ve Afrika ülkelerinde yapılmıştır (6, 10, 37).

Hepatit E virus enfeksiyonlarının dünya üzerinde başlıca iki coğrafi dağılımı vardır. Bunlar; (1) prevalansının yüksek olduğu ve büyük salgınlar

yaptığı gelişmemiş/gelişmekte olan endemik ülkeler, (2) prevalansının düşük olduğu ve sporadik olgular şeklinde enfeksiyon yaptığı endemik olmayan gelişmiş ülkelerdir (3, 7). HEV'in yüksek endemik olduğu (akut hepatit olguları >%25) bölgeler, Orta Doğu, Orta ve Güneydoğu Asya, Kuzey ve Orta Afrika ve Meksika; düşük endemik (akut hepatit olguları <%25) olduğu bölgeler ise Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika ve Kuzeydoğu Asya'dır (Tablo 2.1) (Şekil 2.9). HEV'in endemik bölgelerdeki atak hızı %1 ile %15 arasında değişmektedir (2, 7, 10).

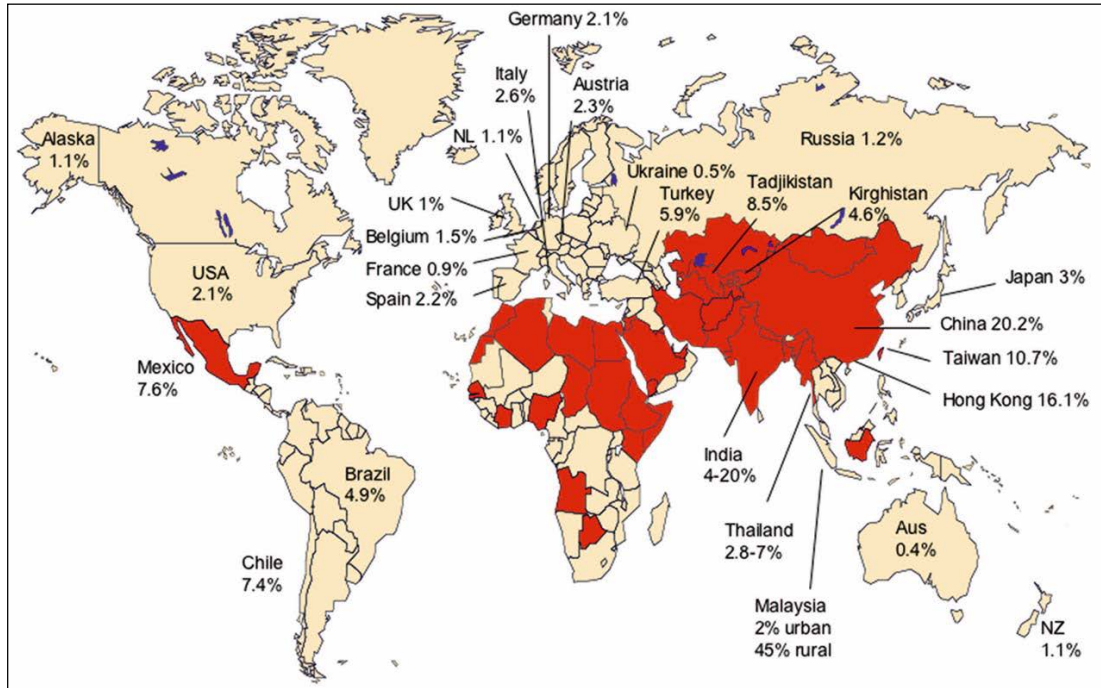
Hepatit E virus enfeksiyonları, yüksek endemik bölgelerde su kaynaklı salgınlar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Şimdiye dek Hindistan başta olmak üzere, Sudan, Somali, Etiyopya, Çin, Uganda ve Meksika'dan, yüksek sayıda (aralık: 2000-119.000) kişinin etkilendiği birçok salgın bildirilmiştir (2, 7). En son bildirilen HEV salgını ise, Nisan 2014'de Etiyopya'nın batısında Sudanlı mülteciler arasında ortaya çıkmış ve 1117 kişi etkilenmiştir (98).

Gelişmekte olan ülkelerin aksine, HEV enfeksiyonu, gelişmiş ülkelerde sporadik olarak görülmektedir. Sporadik olgular özellikle sosyoekonomik düzeyi yüksek, altyapı tesisleri gelişmiş İngiltere, Hollanda, Almanya, Fransa, Norveç, Japonya, Amerika gibi ülkelere rapor edilmiştir (8). Bu olguların çoğunda endemik bölgelere seyahat öyküsü mevcuttur; ancak gıda kaynaklı enfeksiyonlar da görülmektedir (25, 40, 95, 99)

Tablo 2.1. Coğrafi bölgelere göre HEV enfeksiyon prevalansı ve özellikleri

Bölge	Ülke	Özellikler
Kuzey Amerika, Avrupa, Japonya, Avustralya	ABD, Kanada	Çoğunlukla genotip 3 Seroprevalans %15-25 Salgın yok İmmün süpresiflerde kronik enfeksiyon
	Avrupa	Çoğunlukla genotip 3 Seroprevalans %4-52 Sıklıkla sporadik hastalıklar Organ transplant (OT) alıcılarında kronik enfeksiyon OT alıcılarında mortalite %4-9 Genel hastalık oranı düşük
	Japonya	Çoğunlukla genotip 3 Seroprevalans %2-20 Az sayıda gıda kaynaklı salgın
Latin Amerika ve Karayipler	Meksika, Brezilya, Venezuela, Uruguay, Küba	Genotip 1, 2, 3 Seroprevalans %1-16 Genotip 2 ile bildirilen ilk salgın Meksika'da
Kuzey Afrika ve Orta Doğu	Mısır, Libya, Fas, Irak, İran	Çoğunlukla genotip 1 Seroprevalans %1-58 Gebelerde hastalık nadir Mısır, Libya, Irak ve Fas'da salgınlar
Sahra-altı Afrika	Uganda, Güney Sudan, Kenya	Baskın olarak genotip 1 Su kaynaklı salgınlar yaygın Salgınlar göçebelerde sık Gebe kadınlarda yüksek mortalite
Güney Asya	Hindistan, Pakistan, Bangladeş, Nepal, Bhutan, Sri Lanka, Afganistan	Genotip 1 Seroprevalans %10-40 Gebe kadınlarda ve karaciğer hastalığı olanlarda yüksek mortalite Yüksek düşük oranı (%35-90) Su kaynaklı salgınlar yaygın Kronik enfeksiyon bildirilmemiş
Orta ve Doğu Asya		Baskın olarak genotip 1 Seroprevalans %0.6-40 Salgınlar nadir
Güneydoğu Asya		Genotip 1, 3 ve 4 Seroprevalans %0-12 Endonezya, Myanmar ve Vietnam'da su kaynaklı salgınlar

(http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/1_HEV_burden_paper_final_03_Oct_14_yellow_book.pdfden uyarlanmıştır)



Şekil 2.9. HEV'in endemik olduğu bölgeler ve global seroprevalansı

(<http://www.ias.ac.in/jbiosci/nov2008/451.pdf>'den alınmıştır)

2.9.4. Ülkemizdeki Durum

Türkiye, Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) tarafından yayınlanan epidemiyoloji haritasına göre HEV enfeksiyonları açısından yüksek endemik bölgeler arasındadır (Şekil 2.1 ve 2.9) (http://www.cdc.gov/travel-static/yellowbook/2014/map_3-06.pdf). Aynı zamanda HEV'in endemik olduğu ve olmadığı ülkeler arasında bir geçiş köprüsü durumundadır.

Ülkemizde HEV seroprevalansı ile ilgili ilk veri, 1993 yılında yayınlanan ve Türkiye'nin beş farklı bölgesini kapsayan bir çalışmaya aittir (11). Bu çalışmada, toplam seropozitiflik %5.9 (80/1350) olarak bildirilmiş ve seropozitifliğin 30'lu yaşlarda yükselmeye başladığı (%3.7), 40'lı yaşlarda ise en yüksek düzeye (%9.1) ulaştığı gösterilmiştir (11). Bunu izleyen çalışmalar, HEV seroprevalansının, ülkemizin çeşitli bölgelerinde ve farklı çalışma gruplarında büyük değişiklikler gösterdiğini ortaya koymuştur. Örneğin Trabzon'da 1994 yılında yapılan çalışmada, non A-non B hepatitli hastalarda %73 ve sağlıklı kişilerde %0; 1995 yılında farklı bölgelerdeki (İstanbul,

Trabzon, Adana ve Aydın) normal popülasyonda %5.3; 1999'da Ankara'da çocuk yaş grubunda %0; 2000 yılında Van'daki sağlıklı erişkinlerde %7.5 ve gebelerde %3.7; 2001 yılında İstanbul'da çocuk yaş grubunda ortalama %2.1; 2001 yılında Ankara'da hemodializli hastalarda %16; 2002 yılında Antalya'da ilköğretim çağı çocuklarda %1.6; 2002 yılında Erzurum'da gebelerde %9 ve sağlıklı yetişkinlerde %8; 2003 yılında Ankara'da ilköğretim çağı çocuklarda ortalama %2; 2004 yılında Afyon'da gebe kadınlarda %12.6; 2004'de Düzce'de deprem sonrası geçici kamplarda yaşayan çocuklar arasında ortalama %11; 2009 yılında Edirne'de normal yetişkinlerde %2.4; 2009 yılında Hatay'da hemodiyaliz hastalarında %20.6; 2010 yılında Ankara'da ilköğretim okulu öğrencilerinde ortalama %2 ve 2013 yılında Denizli'de ilköğretim çağı çocuklarda %12.4 oranında HEV IgG seropozitifliği bildirilmiştir (12, 13, 100-111),

Ülkemizde yapılan, HEV seroprevalansı ile ilgili, ulaşılabilen çalışmalar; tarih, çalışma grupları, örneklem sayıları ve pozitiflik oranları ile birlikte Tablo 2.2'de sunulmuştur (11-17, 100-136).

Tablo 2.2. Ülkemizde HEV seroprevalansı ile ilgili yapılan çalışmalar

Araştırmacı	Yıl	İl	Çalışma grubu	Sayı	HEV-IgG pozitifliği (%)
Thomas ve ark.	1993	İstanbul, Aydın, Ayvalık, Trabzon, Adana	Normal (1/3'ü akut hepatitli)	1350	5.9
Köksal ve ark.	1994	Trabzon	NANB hepatitli	53	73
			Normal	100	0
Günder ve ark.	1994	İstanbul	Çocuk	94	0
			Normal	100	6
			Hepatitli	40	6.1
			Diyalizli	40	5
Mistik ve ark.	1994	Bursa	Kan donörü	66	9.1
Erdurak ve ark.	1994	Adana	Normal	100	7
Taşyaran ve ark.	1994	Erzurum	Çocuk	180	6.1
			Normal	180	10.1
Özacar ve ark.	1994	İzmir	Sağlık personeli	112	3.5
Badur ve ark.	1995	İstanbul, Trabzon, Aydın	Normal	1580	5.3
Değertekin ve ark.	1995	Diyarbakır	Normal	220	7.7
Hoşoğlu ve ark.	1996	Diyarbakır	Kan donörü	30	20
Çetinkaya ve ark.	1996	Ankara	Kan donörü	1351	7.6
İkit ve ark.	1996	Adana	Çocuk	?	3.1
Gültekin ve ark.	1996	Antalya	Normal; kan donörü	167	11.1
Kaleli ve ark.	1996	Denizli	6-13 yaş	?	7.4
			Normal	194	11.3
Sönmez ve ark.	1996	Malatya	8-15 yaş	?	2.5
Ayaz ve ark.	1996	Diyarbakır	7-12 yaş	382	12.8
Cengiz ve ark.	1996	Samsun	Hemodiyalizli	72	5.5
Göral ve ark.	1997	Bursa	Kan donörü	66	7.5
Tülek ve ark.	1997	Ankara	Çocuk	180	1.1
			Erişkin	140	6.4
Kılıç ve ark.	1997	Elazığ	1-9 yaş	?	4.2
Sağlık ve ark.	1997	İstanbul	7-15 yaş	?	1.4
Yükselen ve ark.	1997	Diyarbakır	Normal	34	23.5
Aldeniz ve ark.	1998	İstanbul	5-9 yaş	?	5.6
Aydın ve ark.	1999	Diyarbakır	Normal	100	29
		Trabzon	Normal	100	3
Yüce ve ark.	1999	Ankara	Çocuk	?	0
Alibey ve ark.	1999	Manisa	1-15 yaş	82	7.3
Kaleli ve ark.	1999	Denizli	Hemodiyalizli	96	10.4
Aksu ve ark.	1999	İzmir	Behçet hastalığı	124	7
			Kontrol	51	8
Sönmez ve ark.	2000	Malatya	0-6 yaş	?	2.4
Karsligil ve ark.	2000	Gaziantep	Normal	489	11.2
Güdücüoğlu ve ark.	2000	Van	Gebeler	324	3.7

Normal: Sağlıklı erişkin popülasyonu ifade etmektedir. (?) Ulaşılamayan bilgiler.

Tablo 2.2. (Devam) Ülkemizde HEV seroprevalansı ile ilgili yapılan çalışmalar

Araştırmacı	Yıl	İl	Çalışma grubu	Sayı	HEV-IgG pozitifliği (%)
Olçay ve ark.	2000	Ankara, Manisa, Diyarbakır	Normal	910	6.3
Altındış ve ark.	2000	Afyon	6-15 yaş hepatitli çocuk	42	4.8
Bozkurt ve ark.	2000	Van	Hastaneye başvuran olgular	772	7.5
Mutlu ve ark.	2001	İstanbul	Kan donörü	360	4.0
Bozdayı ve ark.	2001	Ankara	Hemodiyalizli	94	16
Sidal ve ark.	2001	İstanbul	6 ay-15 yaş	909	2.1
Otlu ve ark.	2001	Malatya	Normal	216	9.7
Çolak ve ark.	2002	Antalya	Çocuk	338	1.6
Yazgı ve ark.	2002	Erzurum	Gebe	78	9
			Normal	25	8
Cesur ve ark.	2002	Ankara	Hastaneye başvuran erişkin hastalar	1046	3.8
Yaylı ve ark.	2002	Isparta	5-16 yaş	340	9
Doyuk Kartal ve ark.	2003	Eskişehir	Kan donörü	178	3.9
Altuntaş Aydın ve ark.	2003	İstanbul	Kan donörü	160	4
Maral ve ark.	2003	Ankara	İlkokul çocukları	515	1.7 ve 2.1 (2 yıl arayla)
Ertek ve ark.	2003	Erzurum	Normal	340	10.3
Ceylan ve ark.	2003	Diyarbakır	Tarım işçisi	46	34.8
			Kontrol	45	4.4
Şencan ve ark.	2004	Düzce	Düzce depremi sonrası çocuklar	476	4.7-17.2
Cevrioğlu ve ark.	2004	Afyon	Gebe	245	12.6
			Kontrol	76	11.8
Atabek ve ark.	2004	Konya	Çocuk	210	0 (6-11 yaş), 6.8 (>11 yaş)
Tok ve ark.	2006	İstanbul	Çocuk ve erişkin	400	15.8
Öncü ve ark.	2006	Aydın	Gebe	386	7
Bayram ve ark.	2007	Gaziantep	Kronik HBV	190	13.7
			Kronik HCV	174	54
			Normal	178	15.7
Kaya ve ark.	2008	Düzce	Çocuk	589	0.3
Uçar ve ark.	2009	Hatay	Hemodiyalizli	92	20.6
Eker ve ark.	2009	Edirne	Normal	582	2.4
Karaayak Uzun ve ark.	2012	İzmir	Hastaneye başvuran erişkin olgular	270	6.7
Aydın ve ark.	2013	Erzurum	Kan donörü	248	4
Cevahir ve ark.	2013	Denizli	İlkokul çocukları	185	12.4

Normal: Sağlıklı erişkin popülasyonu ifade etmektedir.

2.10. Laboratuvar Tanısı

Hepatit E enfeksiyonlarının tanısı, klinik olarak hastalık belirtilerinin görülmesi ve özgül laboratuvar sonuçlarının klinik ile uyumu sonucu konulur. Akut hepatit E seyrinde; ALT, aspartat aminotransferaz (AST), bilirubin ve kolestatik formda alkalin fosfataz düzeyleri yükselir. 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 (137).

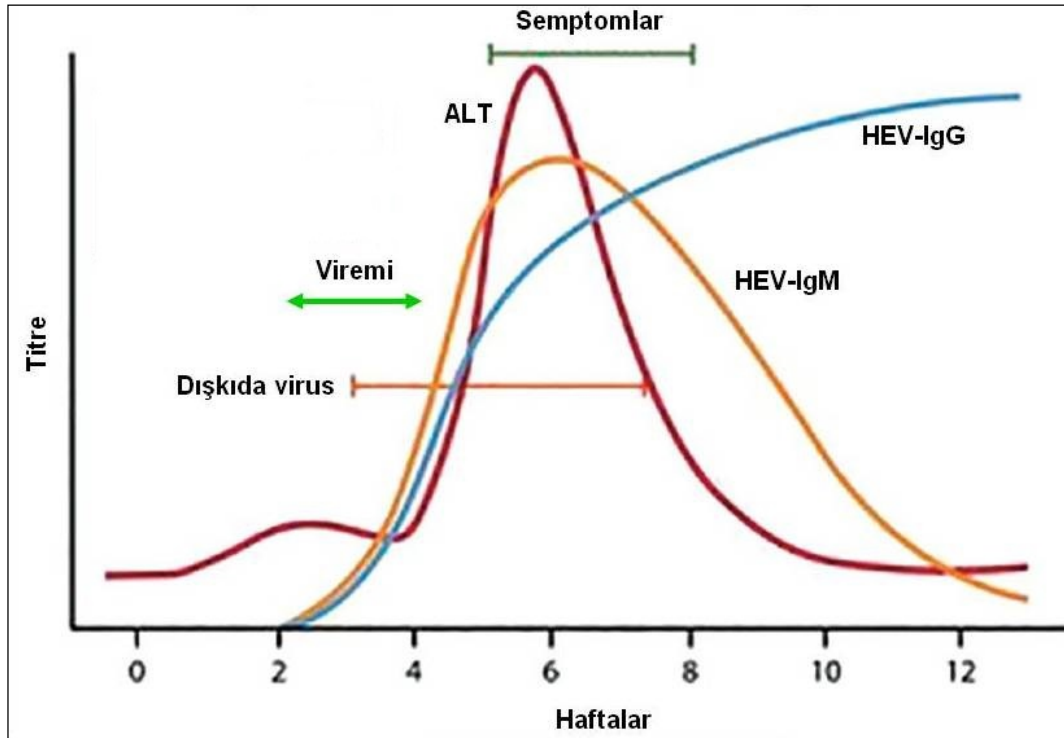
Akut hepatit E'nin özgül tanısı için; HEV'e karşı oluşan IgM antikorlarının varlığı, HEV-IgG serokonversiyonu ve HEV RNA'sının gösterilmesi gereklidir. Bu amaçla, ticari olarak çok sayıda serolojik (ELISA, floresan antikor yöntemi, Western blot) ve moleküler [ters transkriptaz-polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR)] testler geliştirilmiş olup, rutin tanı laboratuvarlarında yaygın olarak kullanılmaktadır (2, 37, 138-141).

Hepatit E virusunun saptanmasında klasik yöntemler olan immün elektron mikroskopi ve hücre kültürleri ise özel laboratuvarlarda ve araştırma amaçlı olarak kullanılır; ancak pratikte uygulama alanı yoktur (1, 2).

2.10.1. Serolojik Testler

Hepatit E virus enfeksiyonu sırasında, serumda özgül IgA, IgM ve IgG tipi antikorlar oluşmaktadır. HEV-IgM antikorları, hastalığın başlangıcından 1-4 hafta sonra olguların %96'sından fazlasında tespit edilir ve ilk 4 hafta IgM titresi en yüksek düzeydedir (Şekil 2.10). Akut enfeksiyonun başlangıcından 3 ay sonra IgM'nin serumda saptanma oranı %50'ye düşer ve genellikle 6 ay içinde kaybolur (2, 30). Yalancı IgM negatifliği, akut dönemin başında; yalancı IgM pozitifliği ise otoimmün hepatit ve romatolojik hastalıklarda görülebilir (54, 138, 139). HEV-IgG antikorları, akut hastalığın başlangıcından 2-4 hafta sonra en üst düzeye ulaşır; yüksek titrede anti-HEV IgG, yeni geçirilmiş enfeksiyonu gösterir. HEV IgG titresi, daha sonra hafif bir düşüş gösterse de, 20 aydan daha uzun süre kalıcıdır (17, 30) (Şekil 2.10). Anti-HEV IgG'nin kalıcılığı ile ilgili kesin veriler yoksa da, enfeksiyondan sonra

serumda 1-5 yıl süreyle saptanabildiği, hatta virusla karşılaşma riski yüksek olan endemik bölgelerde, pekiştirici (booster) maruziyetler nedeniyle, bu sürenin 14 yıla kadar uzadığı belirtilmektedir (2, 7, 17, 30). Enfeksiyon zamanının belirlenmesi açısından, HEV'in düşük endemik olduğu bölgelerde HEV-IgG aviditesine de bakılmaktadır (27).



Şekil 2.10. HEV enfeksiyonunda serolojik belirteçler

(http://www.ajts.org/viewimage.asp?img=AsianJTransfusSci_2015_9_1_82_150959_f2.jpg'den uyarlanmıştır.)

Rutin tanı laboratuvarlarında anti-HEV IgG ve IgM antikorlarının saptanmasında en yaygın kullanılan yöntem ELISA'dır. Bu yöntemde, farklı HEV genotiplerinden elde edilen ve genellikle ORF2 (kapsid) ve/veya ORF3 ürünlerinden hazırlanan rekombinant antijenler veya sentetik peptidler kullanılır (142). Kullanılan genotiplerin farklı olması, testin doğruluk ve güvenilirliğini etkilemez; zira farklı HEV genotipleri, tek tip serotipe sahiptir ve anti-HEV antikorları tüm genotiplerin antijenleriyle reaksiyon verir (27, 139).

2.10.2. Moleküler Testler

Viral RNA'nın, kan, dışkı, safra ve karaciğerde araştırılması için en duyarlı yöntem RT-PCR yöntemidir (37, 143). Vireminin kısa süreli olması (10-30 gün) ve HEV'in dışkıda uzun süre bulunması nedeniyle, moleküler tanı için dışkı örneği tercih edilmektedir (Şekil 2.10). Ancak dışkı örneğinde inhibitör maddelerin yoğun olarak bulunması, bu yöntem için bir dezavantajdır.

Hepatit E virus RNA'sının tespitinde, iki türlü RT-PCR veya gerçek zamanlı RT-PCR kullanılabilir (37, 140). Özellikle immün yetmezliği olan hastaların kan ve dışkı örneklerinde HEV-RNA tespiti, serokonversiyonun gecikebilmesi nedeniyle tercih edilmelidir. Kronik hepatit E'li hastalarda da, dışkı ile sürekli virus salınımı olduğundan HEV-RNA'sının saptanması değer taşımaktadır (2, 138). Kronik HEV enfeksiyonu olan hastalarda antiviral tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde HEV-RNA yükünün izlenmesi yararlıdır, ancak standardize edilmiş yöntemlerin kullanılması önerilmektedir (97, 144).

RT-PCR yöntemi, klinik tanının yanı sıra, izolatların genotiplendirilmesi, hayvansal ve çevresel örneklerde virus varlığının araştırılması ve moleküler epidemiyolojik çalışmalarda da başarıyla kullanılmaktadır (2, 9, 37, 145, 146).

2.11. Tedavi

Diğer akut viral hepatitlerde olduğu gibi, HEV enfeksiyonunun özgül bir tedavisi yoktur (1, 2). Enzimlerin yüksek olduğu dönemde aktivite kısıtlanabilir; istirahat ve destekleyici tedavi yeterlidir. Gebe hastalar, mortalite riski bakımından yakından takip edilmelidir (17). Komplike olmayan olgularda HEV enfeksiyonunun prognozu genellikle iyidir (1).

Hepatit E enfeksiyonlarının tedavisi, kronik ve fulminan hepatitin geliştiği durumlarda uygulanır (147). Enfeksiyonun kronikleştiği immün sistemi baskılanmış hastalarda, pegile interferon (hem alfa-2a hem de alfa 2b) ya da ribavirin, tek başlarına ya da birlikte uygulanmaktadır (38, 148, 149). Tedavinin süresi 3 ile 12 ay arasında değişmektedir. Antiviral tedaviye başlamadan önce, immün süpresif ilaçların kesilmesi ya da azaltılması ile de

viral eliminasyon sağlanabilmektedir (70, 97). Antiviral ilaçlarla ilgili deneyimler HEV genotip 3 ile sınırlı olduğundan, ribavirin ya da interferon tedavisinin etkinliği ile ilgili olarak prospektif çalışmalara gereksinim bulunmaktadır (61, 150).

Hindistan'da yapılan bir çalışmada, akut hepatit E'de "glisirhizin" (glycyrrhizin) tedavisi kullanılmış ve orta ve ciddi seyirli akut hepatit E olgularında yararlı olabileceği öne sürülmüştür (151). Bu madde, antiviral, immünomodülatör, antiinflamatuvar, hepatoprotektif ve interferon stimüle edici bir ajan olduğundan, HEV enfeksiyonundaki etkisinin immünomodülatör özelliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir (151).

2.12. Korunma ve Kontrol

Enfeksiyon kontrol ve korunma stratejileri, HEV'in yüksek endemik olduğu bölgelerde hijyen ve sanitasyon koşullarının iyileştirilmesi ve aşı geliştirme çalışmalarına dayanmaktadır (152).

Hepatit E virusu, esas olarak su kaynaklı salgınlara neden olmakla birlikte, Çin başta olmak üzere bazı ülkelerden besin kaynaklı epidemiler de bildirilmiştir (6, 7, 10, 152). Öncelikli olarak fekal-oral yolla bulaşan bir hastalık olması nedeniyle, başta su kaynakları olmak üzere tüm besin kaynaklarının dışkı ile kontaminasyonu önlenmelidir. Özellikle salgınlar sırasında suların kaynatılarak ya da klorlanarak kullanılması gerekir. Zoonotik bulaşın önlenmesi için de, yiyeceklerin hijyen ve pişirme kurallarına uygun olarak hazırlanması, yüksek endemik bölgelere seyahatlerde yiyecek-içecek tüketiminde dikkatli olunması gereklidir (25, 86, 153).

Hepatit E virusuna karşı aşı geliştirme çalışmaları 2000 yılından bu yana yoğun olarak devam etmektedir (154). Günümüzde, üzerinde çalışılan iki farklı aşı bulunmaktadır (155). Bunlardan birisi, HEV ORF-2 (kapsid) bölgesinin baculovirus sisteminde ekspresyonu ile elde edilmiş rekombinant aşıdır. Aşı ile ilgili faz II çalışmalarında 2000 gönüllü Nepalli askerde 0, 1 ve 6. ayda olmak üzere 3 doz uygulanmış ve aşının %100 serokonversiyon oluşturduğu ve koruyuculuğunun 2 yıla kadar %95.5 olduğu gösterilmiştir

(156). Sadece erkeklerde denenmesi, kadınlarda ve çocuklardaki etkinliği konusunda henüz bilgi olmaması nedeniyle daha fazla araştırmaya gerek vardır. Diğer aşı ise virusun p239 proteininin *Escherichia coli*'de ekspresyonu ile hazırlanan bir rekombinant aşıdır. Faz III alışmaları sırasında, 100.000'den fazla Çinli erişkinde 3 doz olarak uygulanmıştır. Aşının koruyuculuğu %94-100 arasında olup, gebelerde de koruyucu olduğu gösterilmiştir (157). Bu aşı, 2012 yılında Çin'de onay alarak kullanıma girmiş olup (Hecolin®), 16 yaşından büyük kişilerin immünizasyonunda kullanılmaktadır.

Pasif immünizasyonun, HEV enfeksiyonlarına karşı korumadaki etkisi açık değildir. Endemik bölgelerde temas öncesi ya da sonrası immünoglobulin uygulanan kişilerde hastalık oluşumunun azalmadığı belirlenmiştir; ancak salgınlar sırasında immnoproflaksi gebeler için yararlı olabilir (17).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. İncelenen Örnekler

Çalışmaya; Kasım 2012 - Kasım 2013 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (HÜTFH) Kan Merkezi'ne başvuran sağlıklı kan donörlerine ait serum örnekleri ile HÜTFH Merkez Laboratuvarı'na çeşitli poliklinik ve servislerden gönderilen serum örnekleri dahil edilmiştir. İncelenen serum örnekleri, çalışma dönemi boyunca adı geçen birimlerden rastgele örnekleme yöntemiyle toplanmıştır.

3.1.1. Etik Kurul Onayı

Çalışmanın amaç ve içeriği ile ilgili olarak hazırlanan detaylı rapor, "Etik Kurul Başvuru Dosyası" halinde Hacettepe Üniversitesi Tıp fakültesi Dekanlığı'na sunulmuş ve 13.03.2013 tarih ve GO 13/199-14 karar no ile değerlendirilerek onaylanmıştır.

3.1.2. Aydınlatılmış Onam Formu

Serum örnekleri alınan tüm kan donörleri ve poliklinik/servis olguları, başvuru sırasında uygulanan rutin protokolün yanı sıra, etik kurallar gereği "Aydınlatılmış Onam Formu" (Ek-1) okunarak bilgilendirilmiş ve onayları alınmıştır.

3.2. Serum Örneklerinin İşlenmesi ve Saklanması

Çalışma gruplarından toplanan kan örnekleri, 10 dakika 4000x g'de santrifüj edilmiş (Eppendorf Centrifuge 5810 R, Almanya) ve serumları ayrılmıştır. Elde edilen serum örnekleri, olgu bazında numaralandırılmış, steril eppendorf tüplere 1.5 ml'lik hacimde aktarılmış ve çalışma gününe kadar -80°C'de, derin dondurucuda (UltraLow Freezer, NuAire, ABD) saklanmıştır.

3.3. Serum Örneklerinde Hepatit E Virus (HEV) IgG ve IgM Antikorlarının Araştırılması

Çalışmaya dahil edilen tüm örneklerde HEV'e özgül IgG antikor varlığı araştırılmış ve IgG sonucu pozitif çıkan serumlar, HEV-IgM varlığı açısından test edilmiştir. HEV IgG ve IgM antikorlarının araştırılmasında, enzim temelli bir immünolojik yöntem (Enzyme-linked Immunosorbent Assay, ELISA) kullanılmış ve değerlendirmeler yarı-kantitatif olarak yapılmıştır.

3.3.1. HEV-IgG Antikorlarının ELISA Yöntemi ile Araştırılması

Serum örneklerinde HEV-IgG antikorlarının araştırılması için, standardize edilmiş ticari bir ELISA kiti (Anti-Hepatitis E Virus IgG ELISA; Euroimmun, Luebeck, Almanya) kullanılmıştır. Testin prensibi, HEV genotip 1 ve genotip 3'e ait rekombinant kapsid antijenleri ile kaplı mikropalak çukurlarına, serum örneklerinin eklenmesi ve özgül IgG varlığında gerçekleşen antijen-antikor birleşmesinin, ikinci bir antikor sistemi (enzimle işaretli anti-insan IgG konjugatı) kullanılarak saptanması esasına dayanır (158). Yöntemin uygulanması esnasında, özgül olmayan bağlanmaların uzaklaştırılması amacıyla, her inkübasyon basamağından sonra yıkama işlemi yapılması gerekir. Özgül bağlanmalar sonucunda oluşan renk değişimleri spektrofotometrik olarak değerlendirilmektedir.

Çalışmada HEV-IgG ELISA testi, üretici firmanın önerileri doğrultusunda 96 çukurlu mikropalaklar kullanılarak aşağıdaki şekilde uygulanmıştır (Şekil 3.1):

1. Test başlamadan yaklaşık 30 dakika önce, kitteki bütün malzemeler oda sıcaklığına getirildi.

2. Teste başlamadan önce serum örnekleri, kitin içinde bulunan ve önceden hazırlanmış olan tampon solüsyonu ile 1:101 oranında sulandırıldı. Bunun için 10 µl serum örneği, 1 ml tampon solüsyonunun içine eklenip vorteks yardımı ile karıştırıldı. Kit içeriğindeki kalibratör ve kontroller kullanıma hazır oldukları için test aşamasında sulandırılmadan kullanıldı.

3. Mikroplak çukurlarına sırasıyla; kitin içinde bulunan eşik değeri (cut-off) kalibratör (2 IU/ml), pozitif ve negatif kontrol örnekleri ile sulandırılmış serum örneklerinden otomatik pipet yardımıyla 100'er µl eklendi.

4. Mikroplaklar, üzerleri kapatılarak 30 dakika oda sıcaklığında (20-25°C) inkübe edildi. Bu süreçte, yıkama için kullanılacak olan solüsyon hazırlandı. Bu amaçla, kit içinde bulunan yıkama tampon solüsyonu (10x), 9 birim distile suya 1 birim olacak şekilde eklendi ve sulandırıldı.

5. İnkübasyon süresi sonunda mikroplak çukurları yıkama tampon solüsyonu ile 3'er kez otomatik sistemde (ASYS Atlantis Washer, Euroimmun, Almanya) yıkandı. Mikroplaklar, kurutma kağıdı üzerine ters çevrilerek fazla suyu giderildi.

6. Tüm çukurlara, peroksidaz enzimi ile işaretli anti-insan IgG solüsyonundan (konjugat) 100'er µl pipetlendi ve mikroplaklar, üzerleri kapatılarak 30 dakika oda sıcaklığında tekrar inkübe edildi.

7. İnkübasyon sonrası, mikroplak çukurları yıkama tampon solüsyonu ile 3'er kez otomatik sistemde yıkandı ve kurutma kağıdı üzerine ters çevrilerek fazla suyu giderildi.

8. Tüm çukurlara, kit içinde bulunan kromojen-substrat (tetrametilbenzidin/H₂O₂) solüsyonundan 100'er µl eklendi. Mikroplaklar, üzerleri kapatılarak, gün ışığı ile temas etmeyecek şekilde, 15 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.

10. İnkübasyon sonrası tüm çukurlara 100'er µl durdurma solüsyonu (0.5 M H₂SO₄) eklenip reaksiyon durduruldu ve 30 dakika içinde çukurlardaki renk değişiminin absorbans değerleri, 450 nm'de (referans dalga boyu 620-650 nm) spektrofotometrik olarak okutuldu.

11. 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, 0.8-1.1 ise sınırda pozitif (borderline), <0.8 ise negatif olarak kabul edildi.

12. Çalışmada, sınırdaki pozitif ve pozitif sonuç veren tüm serum örnekleri ikinci kez test edilerek sonuçlar doğrulandı.

13. Üretici firma, testin duyarlılık ve özgüllüğünü %99 olarak belirtmektedir (158).

3.3.2. HEV-IgM Antikorlarının ELISA Yöntemi ile Araştırılması

Olgularda saptanan HEV-IgG pozitifliği, önceden geçirilmiş enfeksiyonu ifade edebileceği gibi, akut enfeksiyonun 2. haftasından sonra olduğu için geçirilmekte olan enfeksiyonun ilerleyen dönemlerini de gösterebilir. Bu olasılıkların doğrulanması için IgM antikorlarının araştırılması gereklidir. Bu nedenle, HEV-IgG pozitif bulunan serum örneklerinde, HEV-IgM antikorları da araştırılmıştır.

Bu amaçla standardize edilmiş ticari bir ELISA kiti (Anti-Hepatitis E Virus IgM ELISA; Euroimmun, Luebeck, Almanya) kullanılmıştır. Testin prensibi, HEV genotip 1 ve genotip 3'e ait rekombinant kapsid antijenleri ile kaplı mikropak çukurlarına, serum örneklerinin eklenmesi ve özgül IgM varlığında gerçekleşen antijen-antikor birleşmesinin, ikinci bir antikor sistemi (enzimle işaretli anti-insan IgG konjugatı) kullanılarak saptanması esasına dayanır (158). Yöntemin uygulanması esnasında, özgül olmayan bağlanmalar, her inkübasyon basamağından sonra yapılan yıkama işlemi ile giderilir ve özgül bağlanmalar sonucunda oluşan renk değişimleri spektrofotometrik olarak değerlendirilir.

Çalışmada HEV-IgM ELISA testi, üretici firmanın önerileri doğrultusunda 96 çukurlu mikropaklar kullanılarak aşağıdaki şekilde uygulanmıştır (Şekil 3.1):

1. Kitin içindeki bütün malzemeler çalışmadan önce oda sıcaklığına getirildi.

2. Teste başlamadan önce, serum örnekleri, kitin içinde hazır olarak bulunan ve IgG/RF absorban serumu içeren tampon solüsyonu ile 1:101 oranında sulandırıldı. Bunun için 10 µl serum örneği, 1 ml tampon solüsyonunun içine eklenip vorteks yardımıyla karıştırıldı ve 10 dakika oda

sıcaklığında (20-25°C) inkübe edildi. Bu işlem, IgM saptama testlerinde; yalancı pozitifliğe neden olan romatoid faktör (RF; IgG'ye karşı IgM) ile, yalancı negatifliğe neden olan yüksek düzeydeki özgül IgG'lerin uzaklaştırılması amacıyla uygulanmaktadır.

3. Mikroplak çukurlarına sırasıyla; kitin içinde bulunan "cut off" kalibratör, pozitif ve negatif kontrol serumları ile yukarıdaki gibi sulandırılmış ve absorbe edilmiş serum örneklerinden otomatik pipet yardımıyla 100'er µl eklendi. Kitin içindeki kalibratör ve kontroller kullanıma hazır oldukları için sulandırılmadan kullanıldı.

4. Mikroplaklar, üzerleri kapatılarak 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi. Bu süreçte, yıkama için kullanılacak olan solüsyon hazırlandı. Bu amaçla, kit içinde bulunan yıkama tampon solüsyonu (10x), 9 birim distile suya 1 birim olacak şekilde eklendi ve sulandırıldı.

5. İnkübasyondan sonra mikroplak çukurları, yıkama tampon solüsyonuyla 3'er kez otomatik sistemde (ASYS Atlantis Washer, Euroimmun, Almanya) yıkandı. Daha sonra kurutma kağıdı üzerine ters çevrilerek mikroplakların fazla suyu giderildi.

6. Tüm çukurlara, 100'er µl peroksidaz enzimi ile işaretli anti-insan IgM solüsyonu (konjugat) pipetlendi. Mikroplaklar, üzerleri kapatılarak 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.

7. İnkübasyon sonrası mikroplak çukurları yıkama tampon solüsyonu ile 3'er kez otomatik sistemde yıkandı ve fazla suyu yukarıdaki şekilde giderildi.

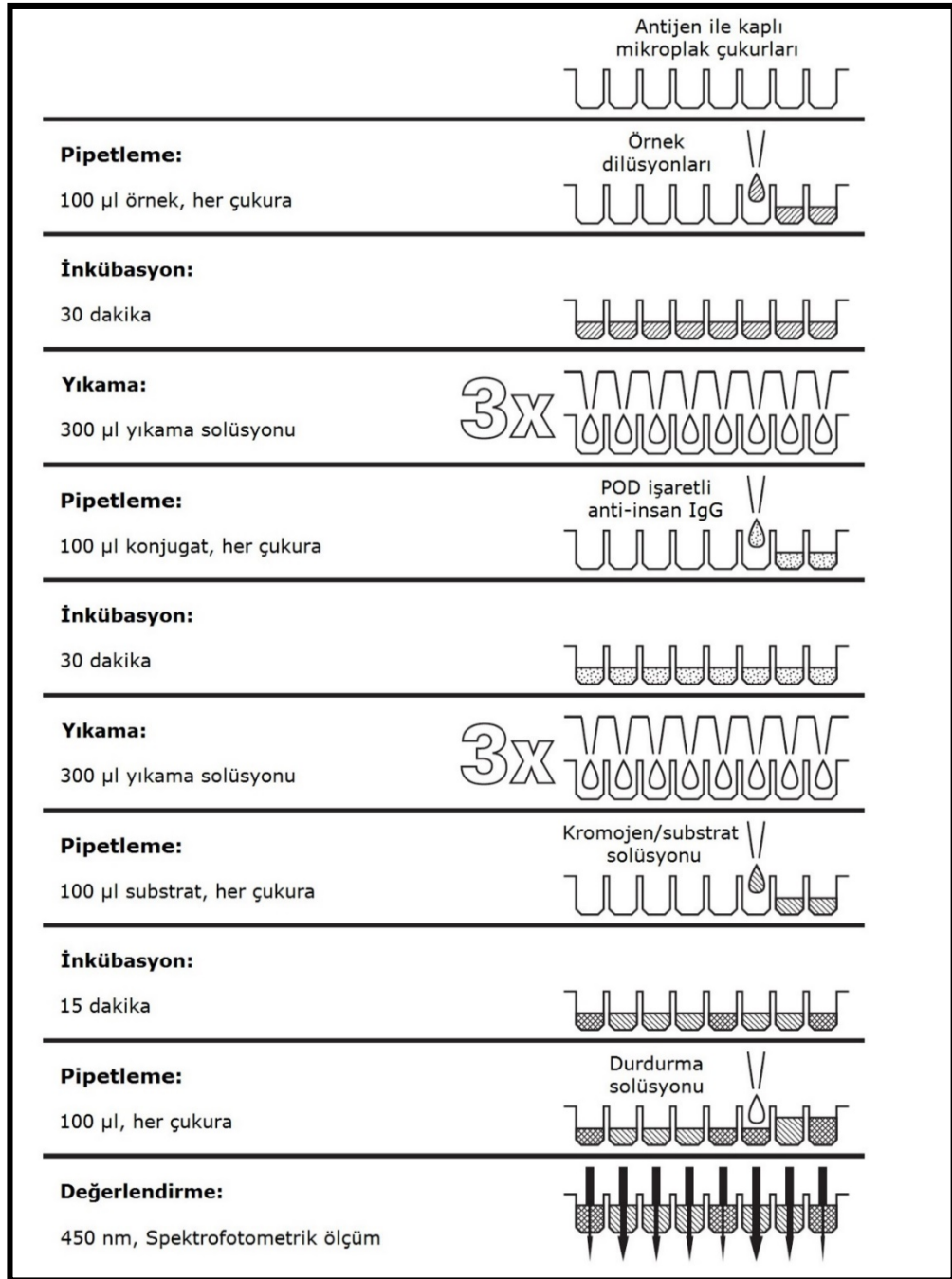
8. Tüm çukurlara 100'er µl kromojen-substrat solüsyonu (tetrametilbenzidin/H₂O₂) eklendi. Mikroplaklar, üzerleri kapatılarak, gün ışığı ile temas etmeyecek şekilde, 15 dakika oda sıcaklığında inkübe edildi.

9. İnkübasyon sonrası tüm çukurlara 100'er µl durdurma solüsyonu (0.5 M H₂SO₄) eklenip reaksiyon durduruldu ve 30 dakika içinde çukurlardaki renk değişiminin absorbans değerleri, 450 nm'de (referans dalga boyu 620-650 nm) spektrofotometrik olarak okutuldu.

10. Değerlendirme; pozitif ve negatif kontroller ile "cut off" kalibratör OD'lerinin, kit tarafından önerilen geçerli aralıkta bulunması durumunda yapıldı. 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, 0.8-1.1 ise sınırda pozitif (borderline), <0.8 ise negatif olarak kabul edildi.

11. Çalışmada, sınırda ya da şüpheli sonuç veren tüm serum örnekleri ikinci kez test edildi.

12. Üretici firma, testin duyarlılık ve özgüllüğünü %100 olarak vermektedir (158).



Şekil 3.1. HEV-IgG ve HEV-IgM ELISA testlerinin uygulanması

(https://www.euroimmun.com/index.php?id=elisa_inkubation&L=

1'den uyarlanmıştır)

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler SPSS for Windows V 22.0 ile değerlendirilmiştir. Araştırma tanımlayıcı istatistikleri sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda ki-kare ve Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Yaş gruplarına göre HEV-IgG pozitiflik riski tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. $P < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

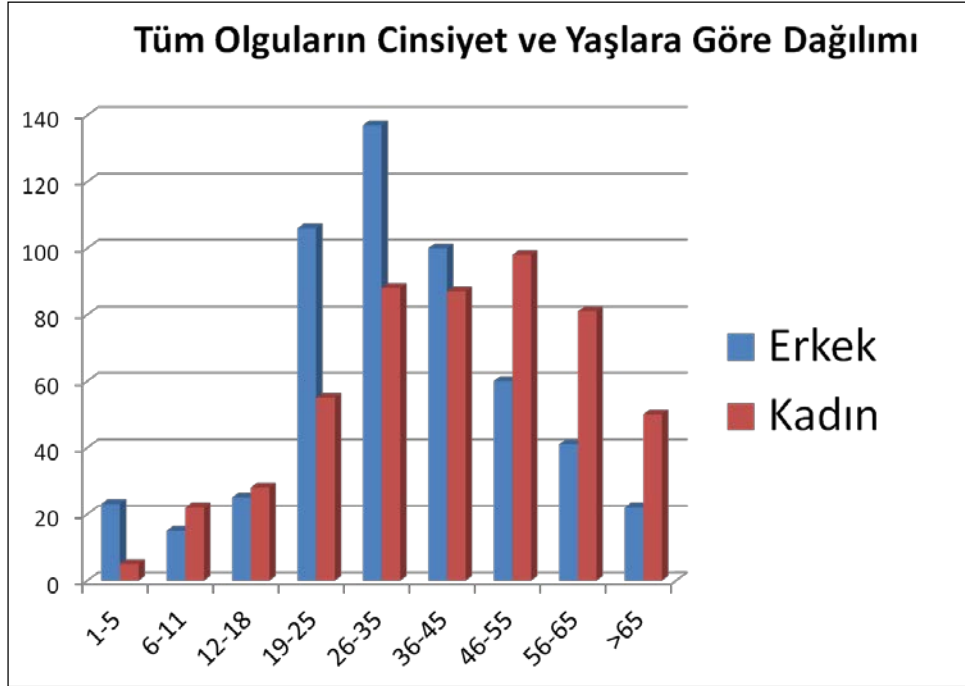
4.1. Tüm Olguların Demografik Özellikleri

Çalışmamıza, 327'si kan donörü ve 716'sı poliklinik/servis olgularına ait olmak üzere toplam 1043 serum örneği dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan olguların tümü Ankara merkez ve ilçelerinde ikamet etmektedir.

Olguların 514'ü (%49.3) kadın, 529'u (%50.7) erkek olup, cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.081$). Olguların yaşları 1-90 yıl (ortalama yaş: 38.03 yıl) arasında değişmekte olup, kadın ve erkeklerin yaş ortalaması sırasıyla; 41.9 ve 34.2 yıl olarak belirlenmiştir. Çalışmaya alınan olguların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımları Tablo 4.1 ve Şekil 4.1'de görülmektedir.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan olguların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş Grubu (Yıl)	Kadın Sayı (%)	Erkek Sayı (%)	Toplam Sayı (%)
1-5	5 (17.9)	23 (82.1)	28 (100)
6-11	22 (59.5)	15 (40.5)	37 (100)
12-18	28 (52.8)	25 (47.2)	53 (100)
19-25	55 (34.2)	106 (65.8)	161 (100)
26-35	88 (39.1)	137 (60.9)	225 (100)
36-45	87 (46.5)	100 (53.5)	187 (100)
46-55	98 (62.0)	60 (38.0)	158 (100)
56-65	81 (66.4)	41 (33.6)	122 (100)
>65	50 (69.4)	22 (30.6)	72 (100)
Toplam	514 (49.3)	529 (50.7)	1043 (100)



Şekil 4.1. Çalışmaya alınan tüm olguların cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı

Olguların yaş dağılımına bakıldığında; kadın olgulardaki yoğunluk %19 (98/514) oranı ile 46-55 yaş grubunda görülmekte, bunu %17 (88/514) ile 26-35 ve 36-45 (87/514) yaş grubu izlemektedir. Erkek olguların yaş dağılımındaki en yüksek oran ise %25 (137/529) ile 26-35 yaş grubu olup, bunu %20 (106/529) oranıyla 19-25 yaş grubu izlemektedir. 19-45 yaş grubundaki erkek olguların kadın olgulardan yüksek olduğu, 46 yaş üzerinde ise kadın olguların erkeklerden daha fazla olduğu gözlenmiştir. Kadın ve erkek cinsiyetler için yaş gruplarına göre dağılım ki-kare testi ile değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0.001$).

4.2. Kan Donörlerinin Demografik Özellikleri

Çalışmada değerlendirilen 327 kan donörünün 32'si (%9.8) kadın, 295'i (%90.2) erkek olup, yaşları 18-59 yıl arasında (ortalama yaş: 31.1 yıl) değişmektedir. Kadın ve erkek donörlerin yaş ortalamaları sırasıyla, 28.6 ve 32.5 yıl olarak belirlenmiş ve aradaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p=0.069$). Kan donörlerinin cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımları Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Kan donörlerinin cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş Grubu (Yıl)	Kadın Sayı (%)	Erkek Sayı (%)	Toplam Sayı (%)
18-25	16 (15.5)	87 (84.5)	103 (100)
26-35	11 (9.7)	102 (90.3)	113 (100)
36-50	3 (3.1)	95 (96.9)	98 (100)
≥51	2 (15.4)	11 (84.6)	13 (100)
Toplam	32 (9.8)	295 (90.2)	327 (100)

Tüm yaş gruplarında erkek donörlerin sayısı daha yüksek (295/327) olup, %96'sı 18-50 yaşları arasındadır. Kadın kan donörlerinin sayısı az olmakla birlikte (32/327), %94'ü 18-50 yaş grubunda yer almaktadır. Kan donörlerinin kadın ve erkek cinsiyetler için yaş gruplarına göre dağılımı ki-kare testi ile incelendiğinde, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir ($p=0.068$).

4.3. Poliklinik/Servis Olgularının Demografik Özellikleri

Çalışmaya alınan 716 poliklinik/servis olgusunun 482'si kadın (%67.3), 234'ü (%32.7) erkek olup, yaşları 1-90 yıl arasında (yaş ortalaması: 41.7 yıl) değişmektedir. Kadın ve erkek olguların yaş ortalaması sırasıyla, 42.8 ve 36.3 yıl olarak belirlenmiştir. Poliklinik/servis olgularının cinsiyet ve yaş grubuna göre dağılımları Tablo 4.3.1'de verilmiştir.

Tablo 4.3.1. Poliklinik/servis olgularının cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş Grubu (Yıl)	Kadın Sayı (%)	Erkek Sayı (%)	Toplam Sayı (%)
1-5	5 (17.9)	23 (82.1)	28 (100)
6-11	22 (59.5)	15 (40.5)	37 (100)
12-18	26 (54.2)	22 (45.8)	48 (100)
19-25	41 (65.1)	22 (34.9)	63 (100)
26-35	35 (31.3)	77 (68.8)	112 (100)
36-45	85 (78.0)	24 (22.0)	109 (100)
46-55	96 (72.7)	36 (27.3)	132 (100)
56-65	80 (69.6)	35 (30.4)	115 (100)
>65	50 (69.4)	22 (30.6)	72 (100)
Toplam	482 (67.3)	234 (32.7)	716 (100)

Kadın olguların yaş dağılımı incelendiğinde; %19 (96/482) ile en yüksek olgu sayısının 46-55 yaş grubunda olduğu, bunu sırasıyla %17 (85/482) ile 36-45 yaş grubu ve %16.5 (80/482) ile 56-65 yaş grubunun takip ettiği belirlenmiştir. Erkek olguların yaş dağılımı incelendiğinde; %33 (77/234) ile 26-35 yaş grubunda en yüksek olgu sayısının olduğu, bunu %15 (36/234) ile 46-55 yaş grubu ve %14 (35/234) ile 56-65 yaş grubunun takip ettiği saptanmıştır. Poliklinik/servis olgularının kadın ve erkek cinsiyetler için yaş gruplarına göre dağılımı ki-kare testi ile incelendiğinde, gruplar arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir ($p < 0.001$).

Poliklinik/servis olgularına ait serum örneklerinin, gönderildikleri bölümlere göre dağılımı Tablo 4.3.2'de verilmiştir.

Tablo 4.3.2. Olgulara ait serum örneklerinin, gönderildikleri poliklinik ve servislere göre dağılımı

Bölüm	Kadın Sayı (%)	Erkek Sayı (%)	Toplam Sayı (%)
Pediyatri poliklinik*	15 (40.5)	22 (59.5)	37 (100)
Pediyatri servisi	10 (28.6)	25 (71.4)	35 (100)
Dahiliye ¹ poliklinik	266 (69.8)	115 (30.2)	381 (100)
Dahiliye ¹ servisi	113 (71.1)	46 (28.9)	159 (100)
Cerrahi ² poliklinik	54 (84.4)	10 (15.6)	64 (100)
Cerrahi ² servisi	24 (60.0)	16 (40.0)	40 (100)
Toplam	482 (67.3)	234 (32.7)	716 (100)

*Adölesan yaş grubundaki çocukların büyük kısmı (n=41) dahiliye polikliniklerinden başvurmuş ve o gruba dahil edilmiştir.

¹Acil Servis, Ağrı Polikliniği, Beytepe Polikliniği, Dermatoloji, Enfeksiyon Hastalıkları, Endokrinoloji, Fizik Tedavi, Gastroenteroloji, Geriatri, Göğüs Hastalıkları, Hematoloji, Kardiyoloji, Nefroloji, Nükleer Tıp, Onkoloji, Romatoloji, Sağlık Merkezi.

²Genel Cerrahi, Göz, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Ortopedi, Plastik Cerrahi, Üroloji.

Çalışmaya alınan serum örneklerinin, en fazla dahiliye poliklinik ve servislerine (540/716, %75) başvuran olgulara ait olduğu ve olguların %67.3'ünü (482/716) kadınların oluşturduğu dikkati çekmiştir. Örneklerin gönderildiği poliklinik ve servislere göre, kadın ve erkek cinsiyetlerin dağılımı ki-kare testi ile incelendiğinde, aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p < 0.001$).

4.4. Serum Örneklerinde ELISA ile HEV-IgG Antikor Bulguları

4.4.1. Tüm Olgularda HEV-IgG Antikor Sonuçları

Hepatit E virus IgG antikorları, çalışmaya alınan toplam 1043 serumun 42'sinde (%4.02) pozitif, 4'ünde (%0.38) sınırda pozitif ve 997'sinde (%95.6) negatif olarak bulunmuştur. Sınırda pozitif olarak bulunan sonuçlar (aralık: 0.86-1.07 S/CO), tekrar edilen testlerde de aynı değeri verdiği için pozitif olarak kabul edilmiş ve pozitif grupta değerlendirilmiştir. Buna göre; HEV-IgG pozitiflik oranı %4.4 (46/1043), negatiflik oranı ise %95.6 (997/1043) olarak hesaplanmıştır.

Tüm olgularda anti-HEV IgG ELISA sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.4.1.a'da gösterilmiştir (Şekil 4.2).

Tablo 4.4.1.a. Tüm olgularda HEV-IgG ELISA sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı

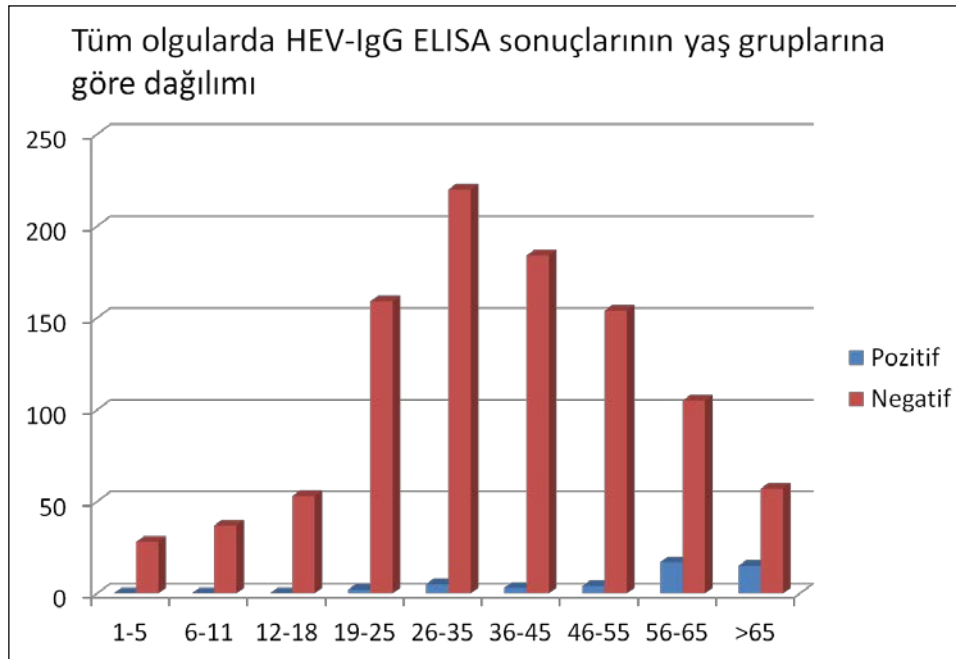
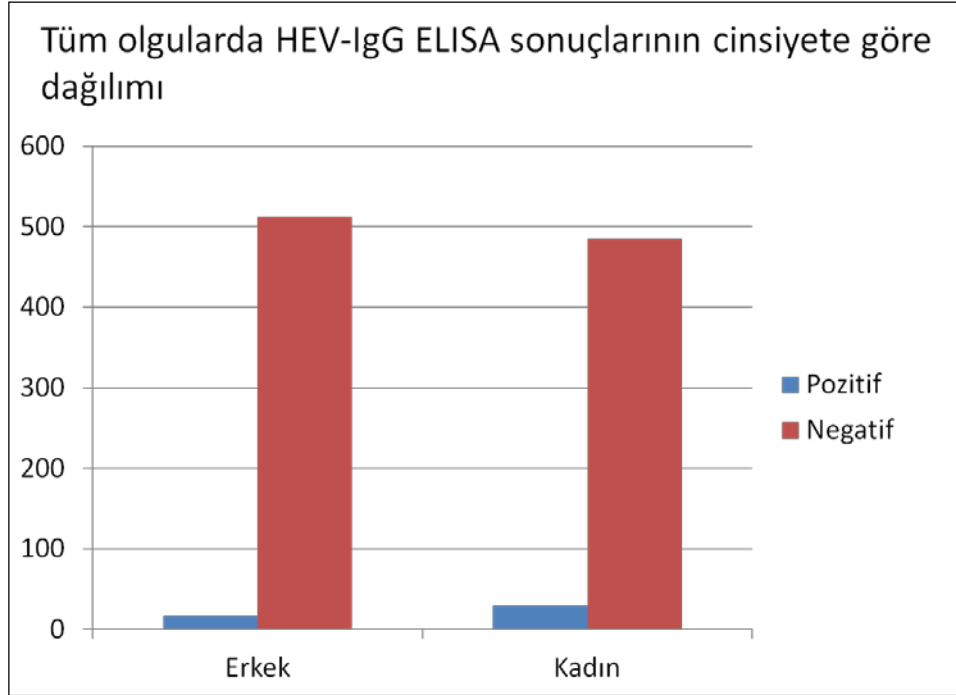
HEV-IgG	Erkek Sayı (%)	Kadın Sayı (%)	Toplam Sayı (%)
Pozitif	17 (3.2)	29 (5.6)	46 (4.4)
Negatif	512 (96.8)	485 (94.4)	997 (95.6)
Toplam	529 (100)	514 (100)	1043 (100)

Anti-HEV IgG pozitifliği erkeklerin %3.2'sinde (17/529), kadınların ise %5.6'sında (29/514) saptanmıştır. Toplam olgu sayısı dikkate alındığında erkeklerdeki pozitiflik %1.6 (17/1043) kadınlardaki pozitiflik ise %2.8 (29/1043)'dir. HEV-IgG pozitifliğinin cinsiyete göre dağılımı ki-kare testi ile değerlendirildiğinde, kadın ve erkek olgular arasındaki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlenmiştir ($p=0.056$).

Tüm olgularda anti-HEV IgG ELISA sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 4.4.1.b'de görülmektedir (Şekil 4.2).

Tablo 4.4.1.b. Tüm olgularda HEV-IgG ELISA sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş Grubu (Yıl)	Anti HEV IgG		Toplam Sayı (%)
	Pozitif Sayı (%)	Negatif Sayı (%)	
1-5	0	28 (100)	28 (100)
6-11	0	37 (100)	37 (100)
12-18	0	53 (100)	53 (100)
19-25	2 (1.2)	159 (98.8)	161 (100)
26-35	5 (2.2)	220 (97.8)	225 (100)
36-45	3 (1.6)	184 (98.4)	187 (100)
46-55	4 (2.5)	154 (97.5)	158 (100)
56-65	17 (13.9)	105 (86.1)	122 (100)
>65	15 (20.8)	57 (79.2)	72 (100)
Toplam	46 (4.4)	997 (95.6)	1043 (100)



Şekil 4.2. Tüm çalışma grubunda anti-HEV IgG sonuçlarının cinsiyet (üstte) ve yaş gruplarına (altta) göre dağılımı

Anti-HEV IgG pozitiflik oranı yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde; en yüksek oranın 56 yaşın üzerindeki bireylerde olduğu (32/46, %69.5) dikkati çekmiştir. Çocuk yaş grubunda (1-18 yıl) HEV-IgG pozitifliğine rastlanmamış, 19-55 yaşlar arasındaki anti-HEV IgG pozitifliği ise %30.4 (14/46) olarak belirlenmiştir. Tüm olgularda HEV-IgG pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı ki-kare testi ile incelendiğinde, yaş grupları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

Yaş gruplarına göre HEV-IgG pozitiflik riski, tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; bu riskin en fazla 65 yaş üstü grupta olduğu ve bu yaş grubunun, 1-18 yaş grubuna göre 20 kat daha riskli olduğu belirlenmiştir. 56-65 yaş grubunda ise HEV-IgG pozitifliği riskinin ise 12 kat daha fazla olduğu saptanmıştır.

4.4.2. Kan Donörlerinde HEV-IgG Antikor Sonuçları

Çalışılan 327 kan donörünün 3'ünde (%0.92) HEV-IgG pozitif, 324'ünde (%99.08) ise negatif bulunmuştur. Kan donörlerinde anti-HEV IgG ELISA sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.4.2.a'da; yaş gruplarına göre dağılımı ise Tablo 4.4.2.b'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4.2.a Kan donörlerinde HEV-IgG ELISA sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı

HEV-IgG	Erkek Sayı(%)	Kadın Sayı(%)	Toplam Sayı(%)
Pozitif	2 (0.7)	1 (3.1)	3 (0.92)
Negatif	293 (99.3)	31 (96.9)	997 (99.08)
Toplam	295 (100)	32 (100)	327 (100)

HEV-IgG pozitif bulunan donörlerin %66.7'sinin (2/3) erkek, %33.3'ünün (1/3) kadın olduğu saptanmıştır. Erkek kan donörlerinin kendi aralarındaki HEV-IgG seropozitifliği %0.7 iken, kadın kan donörlerinin kendi

aralarındaki HEV-IgG pozitifliği %3.1'dir (Tablo 4.4.2.a). Kan donörlerindeki HEV-IgG seropozitifliğinin cinsiyete göre dağılımı ki-kare testi ile değerlendirildiğinde, kadın ve erkek cinsiyetler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür ($p=0.267$).

Tablo 4.4.2.b. Kan donörlerinde HEV-IgG ELISA sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş Grubu (Yıl)	Anti-HEV IgG		Toplam Sayı (%)
	Pozitif	Negatif	
	Sayı (%)	Sayı (%)	
18-25	0 (0)	103 (100)	103 (100)
26-35	1 (0.9)	112 (99.1)	113 (100)
36-50	1 (1.3)	77 (98.7)	78 (100)
≥51	1 (3.0)	32 (100)	33 (100)
Toplam	3 (0.9)	324 (99.1)	327 (100)

Kan donörlerindeki HEV-IgG pozitifliği, 51 yaş üzerindeki grupta %3 oranında izlenirken, 26-35 ve 36-50 yaş gruplarında sırasıyla, %0.9 ve %1.3 olarak bulunmuş; 18-25 yaş arasındaki donörlerde pozitiflik saptanmamıştır (Tablo 4.4.2.b). Kan donörlerindeki HEV-IgG seropozitifliği yaş gruplarına göre ki-kare testi ile değerlendirildiğinde, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.005$).

4.4.3. Poliklinik/Servis Olgularında HEV-IgG Antikor Sonuçları

Çalışmaya alınan 716 poliklinik/servis olgusunun 43'ünde (%6) HEV-IgG pozitif ve 673'ünde (%94) negatif olarak saptanmıştır. Poliklinik/servis olgularında anti-HEV IgG ELISA sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı Tablo 4.4.3.a'da; yaş gruplarına göre dağılımı ise Tablo 4.4.3.b'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4.3.a. Poliklinik/servis olgularında HEV-IgG ELISA sonuçlarının cinsiyete göre dağılımı

HEV IgG	Erkek	Kadın	Toplam
	Sayı (%)	Sayı (%)	Sayı (%)
Pozitif	15 (6.4)	28 (5.8)	43 (6.0)
Negatif	219 (93.6)	454 (94.2)	673 (94.0)
Toplam	234 (100)	482 (100)	716 (100)

Poliklinik/servis olgularında erkeklerin %6.4'ü, kadınların ise %5.8'i olmak üzere toplam %6'sı HEV-IgG açısından pozitifdir. Poliklinik/servis olgularındaki HEV-IgG pozitifliğinin cinsiyete göre dağılımı ki-kare testi ile değerlendirildiğinde, kadın ve erkek cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.751$).

Tablo 4.4.3.b. Poliklinik/servis olgularında HEV-IgG ELISA sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı

Yaş Grubu (Yıl)	Anti HEV IgG		Toplam Sayı (%)
	Pozitif Sayı (%)	Negatif Sayı (%)	
1-5	0	28 (100)	28 (100)
6-11	0	37 (100)	37 (100)
12-18	0	48 (100)	48 (100)
19-25	2 (3.2)	61 (96.8)	63 (100)
26-35	4 (3.6)	108 (96.4)	112 (100)
36-45	2 (1.8)	107 (98.2)	109 (100)
46-55	4 (3.0)	128 (97.0)	132 (100)
56-65	16 (13.9)	99 (86.1)	115 (100)
>65	15 (20.8)	57 (79.2)	72 (100)
Toplam	43 (6.0)	673 (94.0)	716 (100)

Poliklinik/servis olgularının geneline bakıldığında HEV-IgG pozitifliği %6, negatifliği ise %94 olarak saptanmıştır. Bu olgularda en yüksek HEV-IgG pozitiflik oranı (%20.8) 65 yaş üstünde belirlenmiş; bunu 56-65 yaş grubu (%13.9) izlemiştir (Tablo 4.4.3.b). 26-35 ve 19-25 yaş gruplarında HEV-IgG pozitifliği sırasıyla %3.6 ve %3.2 olup, 1-18 yaş arasında HEV-IgG pozitifliği saptanmamıştır. Poliklinik/servis olgularında, pozitif HEV-IgG sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımı ki-kare testi ile değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği belirlenmiştir ($p<0.001$).

HEV-IgG pozitif bulunan poliklinik ve servis olgularının bölümlere göre dağılımı Tablo 4.4.3.c'de sunulmuştur.

Tablo 4.4.3.c. HEV-IgG pozitif bulunan poliklinik ve servis olgularının bölümlere göre dağılımı

Bölüm (Olgu sayısı)		HEV-IgG pozitif olgu sayısı (%)
Pediatri	Poliklinik (37)	0 (0)
	Servis (35)	0 (0)
Dahiliye	Poliklinik (381)	24 (6.3)
	Servis (159)	12 (7.5)
Cerrahi	Poliklinik (64)	4 (6.2)
	Servis (40)	3 (7.5)
Toplam	716	43 (6.0)

HEV-IgG pozitiflik oranının, dahiliye ve cerrahi poliklinik olgularında sırasıyla, %6.3 ve %6.2; servis olgularında ise sırasıyla %7.5 ve %7.5 olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.4.3.c). HEV-IgG pozitifliği, dahili ve cerrahi bölümlere göre değerlendirildiğinde; dahili bölümlerde %6.6 (36/540), cerrahi bölümlerde ise %6.7 (7/104) olarak bulunmuştur. HEV-IgG pozitifliği açısından, poliklinik ve servis olguları arasında ($p=0.224$) ve dahili ve cerrahi

bölümler arasında ($p=0.682$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Buna karşın, pediatri poliklinik ve servis olgularının hiçbirisinde pozitiflik saptanmamış ve pediatri bölümü (%0) ile dahili (%6.6) ve cerrahi (%6.7) bölümler arasındaki seropozitiflik oranları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0.001$).

4.5. Serum Örneklerinde ELISA ile HEV-IgM Antikor Bulguları

Çalışmamızda, anti-HEV IgG pozitif bulunan toplam 46 örnekte anti-HEV IgM varlığı araştırılmış, ancak hiçbirisinde pozitiflik bulunmamıştır. Doğrulama amacıyla, anti-HEV IgM testleri farklı lot numaralı kitlerle tekrar çalışılmış ve aynı sonuçlar elde edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Hepeviridae ailesi, *Hepevirus* cinsinde yer alan, zarfsız, ikozahedral simettrili, pozitif tek iplikli RNA içeren hepatit E virusu (HEV), tropikal ve subtropikal ülkelerde su kaynaklı salgınlara neden olan akut viral hepatit etkenidir (1, 2). Önceleri, sadece gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaygın olduğu düşünülmekteyse de, son yıllarda gelişmiş ülkelerde de bulunduğu, geniş coğrafi yayılım gösterdiği ve rezervuar olabilen çok sayıda hayvanı enfekte ettiği gösterilmiştir (2, 6, 8, 87, 92, 99). Temel bulaş yolu fekal-oral yol olmakla birlikte, HEV enfeksiyonlarının zoonotik özellik taşıdığı günümüzde kabul edilen bir gerçektir (39, 47, 85).

Hepatit E virusu, çevresel sanitasyonun ve hijyen koşullarının yetersiz olduğu ülkeler başta olmak üzere dünyanın birçok bölgesinde epidemilere neden olurken, hepatit olgularının önemli bir kısmı sporadik olarak ortaya çıkmaktadır (7, 95, 99). Hastalığın prevalansı sosyoekonomik düzeye ve coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir (2, 3, 7, 10, 48). 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 olarak bildirilmektedir (6, 10, 159, 160). Buna karşın gelişmiş ülkelerde HEV seroprevalansı daha düşük olup, ABD'nde %2.1, Avustralya'da %0.4, İngiltere'de %3.9, İspanya'da %5.5 ve Yunanistan'da %2.2 oranlarında rapor edilmektedir (2, 6, 40, 48, 85, 87, 99). Ülkemizde ise HEV seroprevalansı ile ilgili çalışmalarda genel seropozitiflik oranı yaklaşık %6 olarak verilmekte; ancak çalışmanın yapıldığı bölgelere, yaş gruplarına ve olgu gruplarına göre değişmek üzere %0-73 arasında oranlar bildirilmektedir (Tablo 2.2) (11-17, 100-136).

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran olgularda HEV seropozitifliğinin araştırılması, sonuçların, olguların demografik özelliklerine göre değerlendirilmesi ve bölgemizdeki güncel HEV seroprevalansının belirlenerek ülkemizin seroepidemiolojik verilerine katkı sağlanması amaçlanmıştır. Bu amaçla yürütülen çalışmada, toplam anti-HEV

IgG seropozitiflik oranı %4.4 (46/1043) olarak bulunmuş; hiçbir olguda anti-HEV IgM pozitifliği saptanmamıştır. Seropozitiflik oranı kan donörlerinde %0.9 (3/327), poliklinik/servis olgularında ise %6.0 (43/716) olarak belirlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Anti-HEV IgG seropozitifliğinin dağılımı, kadın (%5.6) ve erkek (%3.2) cinsiyetler arasında anlamlı bir fark göstermemiş ($p = 0.056$), ancak yaş gruplarına göre anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p < 0.001$).

İki kıtanın birleşme noktasında bulunan ülkemizde, HEV seroprevalansı bölgelere göre farklılık göstermekte ve bu durumun sosyoekonomik, kültürel, eğitim ve alt yapı yetersizliği oranları ile korelasyon gösterdiği düşünülmektedir (16, 17, 137, 161). HEV seropozitifliği ile ilgili olarak, ülkemizde 1993 yılında yapılan ilk çalışmada, beş farklı bölgeden toplanan serum örneklerinde %5.9 (80/1350) oranında seropozitiflik bildirilmiş ve HEV enfeksiyonları açısından Türkiye, endemik olarak değerlendirilmiştir (11). Bunu takip eden yıllarda, HEV seroprevalansı ile ilgili çeşitli bölgeleri ve olgu gruplarını kapsayan birçok çalışma yapılmıştır. Ülkemizde yapılan, ulaşılabilen tüm çalışmalar genel olarak özetlendiğinde, normal erişkin popülasyonda (kan donörleri dahil) HEV-IgG seropozitifliğinin %3-11 arasında değiştiği; bu oranın çocuk yaş gruplarında daha düşük olduğu (%0-6); gebelerdeki seropozitifliğin normal popülasyona benzerlik gösterdiği; doğu ve güneydoğu illerimizde ise daha yüksek oranların (%13-30) saptandığı görülmektedir (Tablo 2.2) (11-17, 100-136).

Ülkemizin çeşitli illerinde normal popülasyonda yapılan çalışmalara bakıldığında, Eker ve arkadaşları Edirne'de %2.4; Aydın ve arkadaşları Trabzon'da %3; Özacar ve arkadaşları İzmir'de %3.5; Yavuz ve arkadaşları Van'da %4.3; Aldeniz ve arkadaşları İstanbul'da %4.8; Olcay ve arkadaşları Ankara, Manisa ve Diyarbakır'da %6.3; Çetinkaya ve arkadaşları Ankara'da %7.6; Sönmez ve arkadaşları Malatya'da %9.3; Ertek ve arkadaşları Erzurum'da %10.3; Göral ve arkadaşları Bursa'da %10.4; Kaleli ve arkadaşları Denizli'de %11.3; Gültekin ve arkadaşları Antalya'da %11.7; Saltoğlu ve arkadaşları ise Adana'da %17.8 oranlarında HEV-IgG

seropozitifliği bildirmişlerdir (16, 17, 108, 113, 117, 127, 162). Buna karşın Diyarbakır'da yapılan çalışmalarda, normal popülasyonda HEV seroprevalansı Aydın ve arkadaşları tarafından %29 ve Ayaz ve arkadaşları tarafından %34 olarak bildirilirken, Gaziantep'te bu oran Karslıgil ve arkadaşları tarafından %20 olarak rapor edilmiştir (17, 129, 162). Ülkemizin özellikle Güneydoğu Anadolu bölgesinden bildirilen oranların yüksek olması, sosyoekonomik düzey, alt yapı yetersizliği, olumsuz hijyen koşulları veya komşu ülkelerden alınan göçlere bağlı olabilir; ancak bu durumun devamlı mı yoksa belirli dönemlerde olan epidemilerle mi ilgili olduğu konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (16, 17, 161). Bazı çalışmaların sonuçları ise, HEV-IgG seropozitifliğinin, ülkemizin doğu ve batı bölgelerinde stabil olmadığını işaret etmekte; bu durum da, oranların, çalışmanın yapıldığı bölgenin yıllar içinde değişen sosyokültürel seviyesine ve çalışma grubunun özelliklerine bağlı olarak değiştiğini vurgulamaktadır. Buna örnek olarak; Diyarbakır'dan 1995 yılında bildirilen en düşük %7.7'lik ve İstanbul'dan 2006 yılında bildirilen en yüksek %15.8'lik oranlar verilebilir (133, 163).

Çalışmamıza dahil edilen olgular, hastanemize Ankara merkez ve ilçelerinden başvuran olgulardır. Buna göre Ankara'da yapılan çalışmalar incelendiğinde, Çetinkaya ve arkadaşları 1996 yılında kan donörlerinde %7.6; Tülek ve arkadaşları 1997 yılında çocuklarda %1.1, erişkinlerde %6.4; Yüce ve Hasçelik 1999 yılında çocuklarda %0; Bozdayı ve arkadaşları 2001 yılında hemodiyalizli hastalarda %16; Cesur ve arkadaşları 2002 yılında hastaneye başvuran erişkin olgularda %3.8 ve Maral ve arkadaşları 2003 yılında ilkökul öğrencilerinde %1.7-2.1 oranlarında HEV seropozitifliği bildirmişlerdir (13, 102, 110, 113, 115, 123). Çalışmamızda kan donörlerinde saptadığımız %0.9'luk seropozitiflik oranı, Çetinkaya ve arkadaşlarının (113) sonuçlarından düşük; hastaneye başvuran olgularda saptadığımız %6.0'lık seropozitiflik oranı ise Cesur ve arkadaşlarının (123) sonuçlarından yüksektir. Çocuk yaş grubunda HEV-IgG pozitifliğinin saptanmamış olması ise, Yüce ve Hasçelik'in (13) sonuçlarıyla birebir örtüşmektedir. Çalışmamızda saptanan toplam

seropozitiflik oranı (%4.4) dikkate alındığında, Ankara bölgesinden elde edilen verilere benzerlik gösterdiği izlenmektedir (17, 113, 115, 123, 161).

Çalışmamızda değerlendirilen olguların 529'u erkek, 514'ü kadın olup, erkeklerin %3.2'si ve kadınların %5.6'sında anti-HEV IgG pozitifliği saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.056$). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, HEV seroprevalansının cinsiyetler arasında benzer olduğu göstermektedir (2, 6, 7, 10). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da, bizim sonuçlarımıza paralel olarak, bu verileri destekleyen sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin, HEV-IgG pozitifliği, erkek ve kadınlarda, İstanbul'da Tok tarafından sırasıyla, %17.4 ve %14.6; İstanbul'da Aldeniz ve arkadaşları tarafından %6 ve %3.9; Ankara'da İzat ve arkadaşları tarafından %7.5 ve %3.6; Diyarbakır'da Yükselen ve arkadaşları tarafından %2 ve %6; Van'da Yamaç ve arkadaşları tarafından ise %3.8 ve %10.3 olarak bildirilmiştir (116, 117, 133, 164, 165). HEV enfeksiyonlarının epidemiyolojisi dikkate alındığında, ülkemizde HEV bulaşının büyük olasılıkla su kaynaklı olarak gerçekleştiği, dolayısıyla bulaş riskinin cinsiyete bağımlı olmadığı ileri sürülebilir (2, 4, 17, 166).

Hepatit E virus seropozitifliğinin yaşa göre dağılımı incelendiğinde, pediatrik grupta az sıklıkta görüldüğü, genç erişkinlerde sıklığın artmaya başladığı ve orta/ileri yaşlarda yüksek düzeye ulaştığı dikkati çekmektedir (2, 7, 10). Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda çocukluk yaş grubunda seropozitiflik saptanmazken (13, 121), birçoğunda %1.1-7.4 oranları arasında değişen HEV-IgG pozitifliği bildirilmiştir (14, 101, 103, 106, 110, 111, 124, 130). Düzce'de 1999 yılında meydana gelen deprem felaketinden sonra, bu bölgede yaşayan çocuklarda HAV ve HEV seroprevalansını belirlemek için yapılan bir çalışmada, HAV seropozitifliği %63 olarak bulunurken, HEV seropozitifliği %0.3 olarak saptanmıştır (134). Ülkemizde çocuk yaş grubunda saptanan en yüksek seropozitiflik, Ayaz ve arkadaşları (167) tarafından %12.8 oranı ile Diyarbakır'dan bildirilmiş; İkit ve arkadaşları (114) ise, Adana bölgesindeki HEV seropozitifliğini çocuklarda %3.1 olarak bulurken, aynı bölgede Şanlıurfa'dan göç eden çocuklar arasında

oranın %56.5 olduğunu rapor etmişlerdir. HEV'in bilinen epidemiyolojisine uygun olarak, seroprevalans yaş ilerledikçe artmakta ve yetişkinlerde daha yüksek oranlarda saptanmaktadır (6, 11, 95, 101). Bizim çalışmamızda, çocuk yaş grubunda (1-18 yıl) HEV-IgG pozitifliği saptanmamıştır (Tablo 4.4.1.b). Bu sonuç, Ankara'da Yüce ve Haşçelik'in 1999 yılında (13) ve Gündeş ve arkadaşlarının 2000 yılında (121) yaptıkları çalışmanın sonuçlarına benzerdir. Buna karşın Ankara'da 1997 yılında Tülek ve arkadaşlarının çocuklarda saptadığı %1.1'lik (115) ve Maral ve arkadaşlarının (110) 2003 yılında ilköğretim okulu öğrencilerinde saptadığı ortalama %2'lik seropozitiflik oranı ile uyumlu değildir. Bu durum, çalışmamıza dahil edilen 1-18 yaş grubundaki olgu sayısının görece olarak az (n=118) olmasından ya da hastanemize başvuran olguların sosyoekonomik özelliğindeki değişimden kaynaklanmış olabilir.

Erişkin yaş grubundaki HEV seroprevalansı değerlendirildiğinde, en yüksek seropozitifliğin 65 yaş üstü bireylerde saptandığı (%20.8), bunu 56-65 yaş grubunun izlediği (%13.9) belirlenmiştir (Tablo 4.4.1.b). Bu sonuçlar, kan donörleri ve poliklinik/servis olguları ayrı ayrı değerlendirildiğinde de benzer bulunmuştur (Tablo 4.4.2.b ve Tablo 4.4.3.b). Çalışmamızda anti-HEV IgG pozitifliği; genç erişkinlerde (19-25 yaş) %1.2, 26-35 yaş grubunda %2.2, 36-45 yaş grubunda %1.6 ve 46-55 yaş grubunda %2.5 olarak saptanmıştır. Tüm bu veriler birlikte irdelendiğinde; çocuklarda (1-18 yaş) %0 olan HEV-IgG antikörlerinin, genç erişkinlerde (19-25 yaş) pozitifleşmeye başladığı, (%1.2), erişkinlerde (26-55 yaş) hafif bir yükselme gösterdiği (ortalama, %2.1) ve ileri yaşlarda en yüksek düzeye ulaştığı (ortalama, %17.4) ifade edilebilir ($p < 0.001$). Anti-HEV IgG seroprevalansının yaş ile birlikte arttığını gösteren bu veriler, ülkemizde yapılan diğer çalışmaların sonuçları ile de benzerdir (11, 100, 105, 108, 115, 121-123, 127, 129, 130, 133, 136). Thomas ve arkadaşlarının, 1993 yılında İstanbul, Adana, Aydın, Ayvalık ve Trabzon illerini kapsayan HEV-IgG seroprevalans çalışmasında; 26 yaşın altında %2.3, 26-54 yaş arasında %6.2 ve 54 yaşın üstünde %8.5 oranında HEV seropozitifliği belirlenmiş ve yaş grupları arasındaki farkın anlamlı olduğu

bildirilmiştir (11). Tülek ve arkadaşlarının 1997 yılında Ankara'da çeşitli yaş gruplarında yaptıkları çalışmada da, 15-45 yaş arasında saptanan HEV-IgG seropozitifliğinin anlamlı düzeyde arttığı bildirilmiştir (115). Cesur ve arkadaşlarının 2002 yılında yayınlanan çalışmasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran erişkin poliklinik olgularında, 15-30 yaş grubunda HEV antikoru saptanmazken, 30-60 yaş arasında en yüksek düzeye ulaştığı ifade edilmiştir (123).

Cesur ve arkadaşlarının çalışması incelendiğinde, çalışma bölgesi, çalışma grupları ve çalışma yöntemleri, bizim çalışmamız ile benzer olup, bulguların da büyük benzerlik gösterdiği dikkati çekmektedir (123). Bu araştırmacılar, Ankara'da, Eylül 2000 - Temmuz 2001 tarihleri arasında, bir üniversite hastanesine başvuran 1046 erişkin olguda, ticari ELISA yöntemi ile HEV-IgG varlığını araştırmışlar; 15-30 yaş grubunda HEV antikoru %0, toplam HEV-IgG seropozitifliğini ise %3.8 olarak bulmuşlardır (123). Bizim çalışmamız, Ankara'da Kasım 2012 - Kasım 2013 tarihleri arasında 1043 olgu üzerinde gerçekleştirilmiş, HEV-IgG varlığının saptanmasında ticari ELISA testi kullanılmış; 15-18 yaş arasındaki bireylerde HEV antikoru saptanmamış ve toplam HEV-IgG seropozitifliği ise %4.4 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar karşılaştırıldığında, 2000 yılından 2013 yılı sonuna kadar Ankara bölgesindeki bireylerin HEV maruziyetlerinde ve HEV-IgG seroprevalansında önemli bir değişiklik olmadığı söylenebilir.

Yaş gruplarına göre HEV-IgG pozitifliği riski değerlendirildiğinde; bu riskin en fazla 65 yaş üstü grupta olduğu, bunu 56-65 yaş grubunun izlediği ve bu yaş gruplarının HEV seropozitifliği açısından, 1-18 yaş grubuna göre sırasıyla 20 kat ve 12 kat daha riskli olduğu belirlenmiştir.

Ülkemizde, anti-HEV seropozitifliğinin kan donörlerinde araştırıldığı çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda farklı bölgelerden farklı sonuçlar bildirilmekle birlikte ve bu oranın %4 ile %10 arasında değiştiği izlenmektedir (15, 17, 126, 135). Örneğin, Ankara'da 1996 yılında yapılan bir çalışmada, 1351 donörün %7.6'sında; İstanbul'da 2001 yılında yapılan çalışmada, 360 donörün %4'ünde; Eskişehir'de 2003 yılında yapılan

çalışmada, 178 donörün %3.9'unda; Erzurum'da 2013 yılında yapılan bir çalışmada ise 248 donörün %4'ünde HEV-IgG seropozitifliği rapor edilmiştir (15, 17, 126, 135). Bizim çalışmamızda, kan donörleri arasındaki HEV seroprevalansı %0.9 (3/327) olarak belirlenmiş ve bu sonuç, ülkemizde kan donörlerinde yapılan diğer çalışmalardan düşük bulunmuştur. Bu durumun, kan donörü sayısının görece olarak az (n=327) olmasına bağlı olabileceği gibi, bölgesel ve dönemsel farklılıklardan da kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. Bu grupta, gerek HEV-IgG pozitif bulunan donör sayısının çok düşük olması (n=3), gerekse kadın/erkek oranının (32/295) ve yaş grubu dağılımının homojen olmaması nedeniyle (Tablo 4.4.2.b), seropozitiflik için, yaş ve cinsiyet dağılımı açısından yorum yapılmasının doğru olmayacağı düşünülmüştür.

Çalışmamızda değerlendirilen poliklinik/servis olgularının HEV-IgG seropozitifliği irdelendiğinde; kadınlarda %5.8 ve erkeklerde %6.4 olmak üzere, toplam seroprevalansın %6.0 (43/716) olduğu görülmektedir (Tablo 4.4.3.a). HEV-IgG seropozitifliği açısından kadın ve erkek cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0.751). Bu grupta da, anti-HEV antikoru en yüksek oranda 65 yaş üstünde (%20.8) izlenmiş, bunu 56-65 yaş grubu (%13.9) takip etmiştir (Tablo 4.4.3.b). Daha önce belirtildiği gibi, bu grupta 1-18 yaş arasında pozitiflik saptanmamış; 19-25 ve 26-35 yaş gruplarında seropozitiflik oranları sırasıyla, %3.2 ve %3.6 olarak belirlenmiştir. Poliklinik/servis olgularındaki HEV-IgG seropozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı, tüm olgulardaki dağılım ile benzerdir (Tablo 4.4.1.b ve Tablo 4.4.3.b). Yapılan istatistiksel değerlendirmede, poliklinik/servis olgularında HEV-IgG seropozitifliğinin yaş grupları arasındaki dağılımı anlamlı farklılık göstermiştir (p<0.001).

Poliklinik/servis olgularına ait serum örneklerinin gönderildikleri bölümlere göre dağılımı incelendiğinde, en yüksek olgu sayısının dahiliye polikliniklerine (381/716, %53.2) ait olduğu ve genelde kadın olgu sayısının daha fazla olduğu (482/716, %67.3) görülmektedir (Tablo 4.3.2). Poliklinik ve servis olguları ayrı ayrı değerlendirildiğinde; dahiliye ve cerrahi poliklinik

olgularının sırasıyla %6.3 ve %6.2'sinde, dahiliye ve cerrahi servis olgularının ise sırasıyla %7.5 ve %7.5'inde HEV-IgG seropozitifliği saptanmıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.4.3.c). HEV-IgG pozitifliği, dahili bölümlere başvuran olgularda %6.6, cerrahi bölümlere başvuran olgularda ise %6.7 olarak bulunmuştur ($p>0.05$). HEV-IgG pozitifliği açısından, poliklinik ve servis olguları arasında ve dahili ve cerrahi bölümler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$). Buna karşın, pediatri poliklinik ve servis olgularının hiçbirisinde pozitiflik saptanmamış ve pediatri bölümü ile dahili ve cerrahi bölümler arasındaki seropozitiflik oranları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p<0.001$).

Çalışmamızda iki temel grubu oluşturan kan donörleri ve poliklinik/servis olgularında saptanan seropozitiflik oranları sırasıyla, %0.9 (3/327) ve %6.0 (43/716) olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Kan donörlerinin tamamen sağlıklı erişkinler arasından seçildiği dikkate alındığında bu sonuç şaşırtıcı değildir. Bu fark ayrıca, kan donörlerinin yaş ortalamasının daha düşük olmasından (31.1'e karşı 41.7) ve sosyoekonomik düzey farklılıklarından kaynaklanmış olabilir. Ancak yine de, çalışmamızda kan donörlerinde tespit edilen oranın, ülkemizde aynı grup üzerinde yapılan diğer çalışmalarda elden edilen oranlardan (%4-10) daha düşük olduğu göz önüne alınmalıdır. Kan donörlerinde saptanan bu düşük oran, çalışmamızın toplam seropozitiflik oranını da %4.4'e çekmektedir.

Çalışmamızda değerlendirilen olguların hiçbirisinde anti-HEV IgM pozitifliği saptanmamıştır. HEV-IgM antikoru, akut enfeksiyonun ilk 4 haftasında hastaların serumlarında en yüksek düzeydedir ve tedrici olarak azalarak kısa sürede kaybolur (2, 30) (Şekil 2.10). Ancak HEV-IgG antikoru da akut enfeksiyonun 2. haftasından sonra saptanmaya başladığı için, anti-HEV IgG pozitif olgularda anti-HEV IgM tespitinin yapılması, enfeksiyonun yeni ya da önceden geçirilmiş olduğuna ilişkin önemli bir işarettir (30). Bu nedenle çalışmamızda, HEV-IgG pozitif bulunan serum örneklerinde, HEV-IgM antikoru da araştırılmış, ancak tüm örneklerden negatif sonuç alınmıştır. Bu veri, olgularımızın enfeksiyonu daha önceden geçirdiğini ifade etmektedir.

Enfeksiyonun geçirilmesinden sonra, anti-HEV IgG antikorlarının serumdaki kalıcılığı ile ilgili veriler açık değildir (2, 30). Yapılan çeşitli çalışmalarda, HEV-IgG antikorlarının, enfeksiyondan sonra serumda 1-5 yıl süreyle saptanabildiği, hatta endemik bölgelerde, virusla sık karşılaşmaya bağlı olarak, bu sürenin 14 yıla kadar uzadığı belirtilmektedir (2, 7, 17, 30). Bizim çalışmamızda, serum örneklerinin dördünde (%0.38) HEV-IgG düzeyi sınırdan pozitif (S/CO=0.86-1.07) olarak bulunmuş ve tekrarlanan testlerle de aynı sonuçlar alınmıştır. Bu durum, çapraz reaksiyon ya da yalancı pozitiflik olasılıklarından ziyade, bu olguların enfeksiyonu 14 yıldan daha uzun süre önce geçirdiklerini ve HEV-IgG düzeyinin saptanabilme sınırına kadar gerilediğini düşündürmüştür. Nitekim sınırdan pozitifliğin saptandığı bu olguların yaşları (sırasıyla, 52, 59, 64 ve 30 yıl), bu yorumu yapmak için uygundur.

Hepatit E enfeksiyonunun rutin laboratuvar tanısı başlıca serolojik testlerle yapılmakta olup, bu amaçla en yaygın kullanılan yöntem ELISA'dır (139). Günümüzde, HEV-IgG ve HEV-IgM saptamaya yönelik, geliştirilmiş çeşitli ticari kitler mevcuttur. Bu yöntemlerin duyarlılığı %94-99, özgüllüğü ise >%99 olarak bildirilmektedir (139, 141). Ancak, özellikle HEV-IgM testlerinde yalancı pozitif sonuçların alınabileceği vurgulanmaktadır (138, 168). Anti-HEV ELISA testlerinin ayrıca, endemik olmayan bölgelerde süveyans çalışmaları için de uygun olduğu bildirilmektedir (169). Bizim çalışmamızda kullanılan ticari ELISA kitinin (Euroimmun, Almanya) özgüllük ve duyarlılığı HEV-IgG için %99, HEV-IgM için %100 olarak bildirilmektedir (158).

Gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olan HEV, su kaynaklı salgınlar ve zayıf sanitasyon ve hijyen koşulları nedeniyle yaygın sporadik enfeksiyonlara neden olmaktadır. Yakın zamanda HEV'in zoonotik bulaş özelliğinin anlaşılması, gelişmiş ülkelerde de enfeksiyonlara neden olduğunun belirlenmesi ve gebelerde ve immün yetmezliği olan kişilerde kronik enfeksiyonlara yol açtığına gösterilmesi ile HEV enfeksiyonu yeniden önem kazanmıştır. Dünya üzerindeki ülkelerde HEV seroprevalansının bilinmesi, hastalığın yayılımının anlaşılması ve kontrolünde önem taşımaktadır.

Ülkemizdeki HEV seroprevalansına katkıda bulunmak amacıyla gerçekleştirilen bu çalışmada, HEV-IgG seropozitifliği %4.4 olarak belirlenmiş ve 2000 yılından bu yana Ankara ili için saptanan oranın önemli bir değişiklik göstermediği ortaya konulmuştur. Bu sonuç, ilimizde HEV yayılımının kontrol altında tutulduğunu düşündürmektedir.

6. SONUÇLAR

Bölgemizdeki HEV seroprevalansını belirlemek amacıyla gerçekleştirilen bu çalışmada, aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Hastanemize başvuran 1-90 yaş arası 1043 olgudaki HEV-IgG seropozitifliği %4.4 olarak belirlenmiştir. Bu oran; kan donörlerinde %0.9, poliklinik/servis olgularında ise %6.0'dır. Bu sonuçlar, ülkemiz genelinde bildirilen oranlarla uyumludur.
2. Anti-HEV seropozitifliği, erkeklerin %3.2'si ve kadınların %5.6'sında saptanmış, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuç, HEV seroprevalansının cinsiyetler arasında fark göstermediğini ortaya koymuştur.
3. Anti-HEV seropozitifliği, çocuk yaş grubunda (1-18 yıl) %0, 19-55 yaş grubunda %1.9 ve 56 yaş üzeri grupta %16.5 olarak tespit edilmiş, yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Bu sonuç, HEV-IgG pozitifliğinin ileri yaşlarda daha yüksek olduğunu göstermektedir.
4. Anti-HEV IgG pozitif bulunan tüm olgularda anti-HEV IgM antikorları araştırılmış ve hiçbirisinde pozitiflik saptanmamıştır. Bu sonuç, olgularımızın enfeksiyonu daha önceden geçirdiğini ifade etmektedir.
5. Anti-HEV seropozitifliği, dahiliye ve cerrahi poliklinik olguları (sırasıyla, %6.3 ve %6.2) ile servis olgularında (sırasıyla, %7.5 ve %7.5) benzer oranlarda saptanmıştır. Bu sonuç, HEV-IgG pozitifliğinin olguların başvurduğu bölümlere göre farklılık göstermediğini vurgulamaktadır.
6. Çalışmamızda, hastanemize başvuran olgularda saptadığımız HEV-IgG seropozitiflik oranı, son olarak 2002 yılında Ankara'da benzer çalışma gruplarıyla gerçekleştirilen çalışmanın sonuçlarına (%3.8) yakın bulunmuş ve bu sonuç, Ankara ili için saptanan oranın önemli bir değişiklik göstermediğini ve ilimizde HEV yayılımının sınırlı olduğunu düşündürmüştür.

7. HEV enfeksiyonunun epidemiyolojik özellikleri dikkate alındığında, ülkemizde HEV bulaşının su kaynaklı olduğu, dolayısıyla altyapı sistemlerinin iyileştirilmesi ve temiz içme sularının kullanımı ile yayılımın önlenilebileceği kanısına varılmıştır.

KAYNAKÇA

1. 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.
2. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27(1):116-38.
3. Teshale EH, Hu DJ, Holmberg SD. The two faces of hepatitis E virus. *Clin Infect Dis*. 2010; 51(3):328-34
4. Yugo DM, Meng XJ. Hepatitis E virus: foodborne, waterborne and zoonotic transmission. *Int J Environ Res Public Health*. 2013; 10(10):4507-33.
5. 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.
6. Aggarwal R, Naik SR. Epidemiology of hepatitis E: Past, present and future. *Trop Gastroenterol*. 1997; 18(2):49-56.
7. Aggarwal R, Naik S. Epidemiology of hepatitis E: current status. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009; 24(9):1484-93.
8. Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis*. 2008; 8(11):698-709.
9. Purdy MA, Khudyakov YE. The molecular epidemiology of hepatitis E virus infection. *Virus Res*. 2011; 161(1):31-9.
10. 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.

11. Thomas DL, Mahley RW, Badur S, Palaoglu KE, Quinn TC. Epidemiology of hepatitis E virus infection in Turkey. *Lancet*. 1993; 341(8860):1561-2.
12. Köksal I, Aydın K, Kardes B, Turgut H, Murt F. The role of hepatitis E virus in acute sporadic non-A, non-B hepatitis. *Infection*. 1994; 22(6):407-10.
13. Yüce A, Hasçelik G. Absence of antibody to hepatitis E virus in Turkish children. *Eur J Pediatr*. 1999; 158(8):685-6.
14. Altındış M. Afyon Sultandağı ilçesi çocuklarında hepatit A ve hepatit E enfeksiyon prevalansı. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2000; 57(3): 147-52.
15. Doyuk Kartal E, Özgüneş İ, Gülbaş Z, Usluer G. Eskişehir'de Kan Donörlerinde Anti HEV seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg*. 2003; 8(1): 43-6.
16. Olcay D, Eyügün 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(1):33-8.
17. Aydın K. Hepatit E, Tarihçe ve epidemiyolojik özellikler, s: 285-309. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Ed), *Viral Hepatit 2007*. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Ankara.
18. Oon GC. Viral hepatitis--the silent killer. *Ann Acad Med Singapore*. 2012; 41(7):279-80.
19. Khuroo MS. Discovery of hepatitis E: the epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. *Virus Res*. 2011; 161(1):3-14.
20. Viswanathan R. Infectious hepatitis in Delhi (1955-56): a critical study: epidemiology. *Indian J Med Res*. 1957; 45(Suppl): 1-29.

21. Khuroo, MS. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis. Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. *Am J Med.* 1980; 68(6): 818-24.
22. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al. Evidence of a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal oral route. *Intervirology* 1983; 20(1):23-31.
23. Reyes GR, Purdy MA, Kim J, et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 1990; 247(4948):1335-9.
24. Tam AW, Smit, MM, Guerra ME, et al. Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology* 1991; 185(1):120-31.
25. Teo CG. Much meat, much malady: changing perceptions of the epidemiology of hepatitis E. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16(1):24-32.
26. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abrevanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet.* 2012; 379(9835):2477-88.
27. Panda SK, Varma SP. Hepatitis E: molecular virology and pathogenesis. *J Clin Exp Hepatol.* 2013; 3(2):114-24.
28. Cao D, Meng XJ. Molecular biology and replication of hepatitis E virus. *Emerg Microbes Infect.* 2012; 1(8):e17.
29. Gu Y, Tang X, Zhang X, et al. Structural basis for the neutralization of hepatitis E virus by a cross-genotype antibody. *Cell Res.* 2015; 25(5):604-20.
30. Krain LJ, Nelson KE, Labrique AB. Host immune status and response to hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27(1):139-65.
31. Nan Y, Yu Y, Ma Z, Khattar SK, Fredericksen B, Zhang YJ. Hepatitis E virus inhibits type I interferon induction by ORF1 products. *J Virol.* 2014; 88(20):11924-32.

32. Graff J, Nguyen H, Yu C, et al. The open reading frame 3 gene of hepatitis E virus contains a cis-reactive element and encodes a protein required for infection of macaques. *J Virol.* 2005; 79(11):6680-9.
33. Chandra V, Taneja S, Kalia M, Jameel S. Molecular biology and pathogenesis of hepatitis E virus. *J Biosci.* 2008; 33(4):451-64.
34. Huang CC, Nguyen D, Fernandez J, et al. Molecular cloning and sequencing of the Mexico isolate of hepatitis E virus (HEV). *Virology.* 1992; 191(2): 550-8.
35. Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG, et al. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci. U.S.A.* 1997; 94(18):9860-986.
36. Wang Y, Ling R, Erker JC, et al. A divergent genotype of hepatitis E virus in Chinese patients with acute hepatitis. *J Gen Virol.* 1999; 80(1):169-77.
37. Ahmed A, Ali IA, Ghazal H, Fazili J, Nusrat S. Mystery of hepatitis E virus: recent advances in its diagnosis and management. *Int J Hepatol.* 2015; 2015:872431.
38. Wedermeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infection. *Gastroenterology.* 2012; 142(6): 1388-97.e1.
39. Pavio N, Meng XJ, Doceul V. Zoonotic origin of hepatitis E. *Curr Opin Virol.* 2015; 10:34-41.
40. Pischke S, Behrendt P, Bock CT, Jilg W, Manns MP, Wedemeyer H. Hepatitis E in Germany--an under-reported infectious disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2014; 111(35-36):577-83.
41. Kalia M, Chandra V, Rahman SA, Sehgal D, Jameel S. Heparan sulfate proteoglycans are required for cellular binding of the hepatitis E virus ORF2 capsid protein and for viral infection. *J Virol.* 2009; 83(24):12714-24.

42. Zheng ZZ, Miao J, Zhao M, et al. Role of heat-shock protein 90 in hepatitis E virus capsid trafficking. *J Gen Virol*. 2010; 91(Pt 7):1728-36.
43. Kapur N, Thakral D, Durgapal H, Panda SK. Hepatitis E virus enters liver cells through receptor-dependent clathrin-mediated endocytosis. *J Viral Hepat*. 2012; 19(6):436-48.
44. Yamada K, Takahashi M, Hoshino Y, et al. ORF3 protein of hepatitis E virus is essential for virion release from infected cells. *J Gen Virol*. 2009; 90(Pt 8):1880-91.
45. Okamoto H. Culture systems for hepatitis E virus. *J Gastroenterol*. 2013; 48(2):147-58.
46. Takahashi M, Tanaka T, Azuma M, et al. Prolonged fecal shedding of hepatitis E virus (HEV) during sporadic acute hepatitis E: evaluation of infectivity of HEV in fecal specimens in a cell culture system. *J Clin Microbiol*. 2007; 45(11):3671-9.
47. Pavio N, Meng XJ, Renou C. Zoonotic hepatitis E: animal reservoirs and emerging risks. *Vet Res*. 2010; 41(6):46.
48. 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.
49. Banks M, Heath GS, Grierson SS, et al. Evidence for the presence of hepatitis E virus in pigs in the United Kingdom. *Vet Rec*. 2004; 154(8): 223-7.
50. Meng XJ Hepatitis E virus: cross-species infection and zoonotic risk. *Clin Microbiol Newsletter* 2005; 27(6): 43-8.
51. Chandra NS, Sharma A, Malhotra B, Rai RR. Dynamics of HEV viremia, fecal shedding and its relationship with transaminases and antibody response in patients with sporadic acute hepatitis E. *Virol J*. 2010; 7:213.

52. Yugo DM, Cossaboom CM, Meng XJ. Naturally occurring animal models of human hepatitis E virus infection. *ILAR J.* 2014; 55(1):187-99.
53. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2008; 358(8):811-7.
54. Zhang S, Tian D, Zhang Z, et al. Clinical significance of anti-HEV IgA in diagnosis of acute genotype 4 hepatitis E virus infection negative for anti-HEV IgM. *Dig Dis Sci.* 2009; 54(11):2512-8.
55. Wu T, Zhang J, Su ZJ, et al. Specific cellular immune response in hepatitis E patients. *Intervirology.* 2008; 51(5):322-7.
56. Wedemeyer H, Rybczynska J, Pischke S, Krawczynski K. Immunopathogenesis of hepatitis E virus infection. *Semin Liver Dis.* 2013; 33(1):71-8.
57. Saravanabalaji S, Tripathy AS, Dhoot RR, et al. Viral load, antibody titers and recombinant open reading frame 2 protein-induced TH1/TH2 cytokines and cellular immune responses in self-limiting and fulminant hepatitis E. *Intervirology.* 2009; 52(2):78-85.
58. 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.
59. Pal R, Aggarwal R, Naik SR, Das V, Das S, Naik S. Immunological alterations in pregnant women with acute hepatitis E. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 20(7):1094-101.
60. Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int.* 2008; 28(9):1190-9.
61. Aggarwal R. Clinical presentation of hepatitis E. *Virus Research.* 2011; 161(1):15-22.

62. Pérez-Gracia MT, Suay B, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E: an emerging disease. *Infect Genet Evol.* 2014; 22:40-59
63. Verghese VP, Robinson JL. A systematic review of hepatitis E virus infection in children. *Clin Infect Dis.* 2014; 59(5):689-97.
64. Tahaei SM, Mohebbi SR, Zali MR. Enteric hepatitis viruses. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2012; 5(1):7-15.
65. Smith DB, Simmonds P. Hepatitis E virus and fulminant hepatitis--a virus or host-specific pathology? *Liver Int.* 2015; 35(4):1334-40.
66. Nanda KS, Yalçınkaya K, Panigrahi AK, Acharya SK, Jameel S, Panda SK. Etiological role of hepatitis E virus in sporadic fulminant hepatitis. *J Med Virol.* 1994; 42(2):133-7.
67. 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. *Hepatol Res.* 2007; 37(2):113-20.
68. Haagsma EB, van den Berg AP, Porte RJ, et al. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2008; 14(4):547-53.
69. Behrendt P, Steinmann E, Manns MP, Wedemeyer H. The impact of hepatitis E in the liver transplant setting. *J Hepatol.* 2014; 61(6):1418-29.
70. 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.
71. Suneetha PV, Pischke S, Schlaphoff V, et al. Hepatitis E virus (HEV)-specific T cell responses are associated with control of HEV infection. *Hepatology.* 2012; 55(3): 695-708.
72. Bouts AH, Schriemer PJ, Zaaijer HL. Chronic hepatitis E resolved by reduced immunosuppression in pediatric kidney transplant patients. *Pediatrics.* 2015; 135(4):e1075-8.

73. 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.
74. Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, et al. Persistent carriage of hepatitis E in patients with HIV infection. *N Eng J Med*. 2009; 361(10):1025-7.
75. Cheung MC, Maguire J, Carey I, Wendon J, Agarwal K. Review of the neurological manifestations of hepatitis E infection. *Ann Hepatol*. 2012; 11(5):618-22.
76. Pischke S, Behrendt P, Manns MP, Wedemeyer H. HEV-associated cryoglobulinaemia and extrahepatic manifestations of hepatitis E. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14(8):678-9.
77. Kamar N, Bendall RP, Peron JM, et al. Hepatitis E virus and neurologic disorders. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(2):173-9.
78. Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet*. 1995;345(8956):1025-6.
79. 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 Gynecol Reprod Biol* 2001; 100(1):9-15.
80. Shalimar, Acharya SK. Hepatitis E and acute liver failure in pregnancy. *J Clin Exp Hepatol*. 2013; (3):213-24.
81. Aris A, Lambert F, Bessette P, Moutquin JM. Maternal circulating interferon-gamma and interleukin-6 as biomarkers of Th1/Th2 immune status throughout pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008; 34(1):7-11.
82. Robinson DP, Klein SL. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. *Horm Behav*. 2012; 62(3):263-71.

83. 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.
84. 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(7):1006-10.
85. 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.
86. Meng XJ. From barnyard to food table: the omnipresence of hepatitis E virus and risk for zoonotic infection and food safety. *Virus Res*. 2011; 161(1):23-30.
87. Christou L, Kosmidou M. Hepatitis E virus in the Western world--a pork-related zoonosis. *Clin Microbiol Infect*. 2013; 19(7):600-4.
88. Feagins AR, Opriessnig T, Guenette DK, Halbur PG, Meng XJ. Inactivation of infectious hepatitis E virus present in commercial pig livers sold in local grocery stores in the United States. *Int J Food Microbiol*. 2008; 123(1-2):32-7.
89. Robson SC, Adams S, Brink N, Woodruff B, Bradley D. Hospital outbreak of hepatitis E. *Lancet*. 1992;339(8806):1424-5.
90. Wang CH, Flehmig B, Moeckli R. Transmission of hepatitis E virus by transfusion? *Lancet*. 1993; 341(8848):825-6.
91. Siddiqui AR, Jooma RA, Smego RA Jr. Nosocomial outbreak of hepatitis E infection in Pakistan with possible parenteral transmission. *Clin Infect Dis*. 2005; 40(6):908-9.
92. Meng XJ. Hepatitis E virus: animal reservoirs and zoonotic risk. *Vet Microbiol*. 2010; 140(3-4):256-65.

93. Chaussade H, Rigaud E, Allix A, et al. Hepatitis E virus seroprevalence and risk factors for individuals in working contact with animals. *J Clin Virol.* 2013; 58(3):504-8.
94. Dreier J, Juhl D. Autochthonous hepatitis e virus infections: a new transfusion-associated risk? *Transfus Med Hemother.* 2014; 41(1):29-39.
95. Balayan MS. Epidemiology of hepatitis E virus infections. *J Viral Hepat.* 1997; 4(3):155-65.
96. Purdy MA, Krawczynsky K. Hepatitis E. *Gastroenterol Clin North Am.* 1994; 23(3):537-46.
97. Kamar N, Izopet J, Dalton HR. Chronic hepatitis E virus infection and treatment. *J Clin Exp Hepatol.* 2013; 3(2):134-40.
98. Browne LB, Menkir Z, Kahi V, et al. Notes from the field: Hepatitis E Outbreak Among Refugees from South Sudan — Gambella, Ethiopia, April 2014-January 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015; 64(19):537.
99. Arends JE, Ghisetti V, Irving W, et al. Hepatitis E: an emerging infection in high income countries. *J Clin Virol.* 2014; 59(2):81-8.
100. Badur S, Yenen OŞ, Yüksel D, Işık NH. Çeşitli gruplarda ve normal popülasyonda E hepatiti seroprevalansı. *Klimik Derg.* 1998; 8(1):10-2.
101. Sidal M, Ünüvar E, Oğuz F, Cihan C, Onel D, Badur S. Age-specific seroepidemiology of hepatitis A, B, and E infections among children in Istanbul, Turkey. *Eur J Epidemiol.* 2001; 17(2):141-4.
102. Bozdayı G, Verdi H, Derici Ü, Duranay M, Rota S, Uzunalimoğlu Ö. Hemodiyaliz hastalarında HEV ve HCV enfeksiyonları arasındaki ilişkinin araştırılması. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Derg.* 2001; 10(1):41-4.

103. Colak D, Ogunc D, Gunseren F, Velipasaoglu S, Aktekin MR, Gültekin M. Seroprevalence of antibodies to hepatitis A and E viruses in pediatric age groups in Turkey. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2002; 49(1):93-7.
104. Güdücüoğlu H, Kurtoğlu MG, Bozkurt H, Gül A, Gülmez S, Berktaş M. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde gebe kadınlarda hepatit E virus seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg*. 2003; 8(1):36-9.
105. Bozkurt H, Kurtoğlu MG, Güdücüoğlu H, Bayram Y, Berktaş M. Van Bölgesinde hepatit E virus seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg*. 2003; 8(2):102-6.
106. Sencan I, Sahin I, Kaya D, Oksuz S, Yildirim M. Assessment of HAV and HEV seroprevalence in children living in post-earthquake camps from Düzce, Turkey. *Eur J Epidemiol*. 2004; 19(5):461-5.
107. 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; 30(1):48-52.
108. Eker A, Tansel O, Kunduracilar H, Tokuç B, Yuluğkural Z, Yüksel P. Hepatitis E virus epidemiology in adult population in Edirne province, Turkey. *Mikrobiyol Bul*. 2009; 43(2):251-8.
109. Uçar E, Cetin M, Kuvandik C, Helvacı MR, Güllü M, Hüzmeli C. Hepatitis E virus seropositivity in hemodialysis patients in Hatay province, Turkey. *Mikrobiyol Bul*. 2009; 43(2):299-302
110. Maral I, Budakoglu II, Ceyhan MN, Atak A, Bumin MA. Hepatitis E virus seroepidemiology and its change during 1 year in primary school students in Ankara, Turkey. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16(7):831-5.
111. Cevahir N, Demir M, Bozkurt AI, Ergin A, Kaleli I. Seroprevalence of hepatitis E virus among primary school children. *Pak J Med Sci*. 2013; 29(2):629-32.

112. Cengiz K, Özyılkan E, Coşar AM ve ark. Hemodiyaliz hastalarında hepatitis E virüs seroprevalansı. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Derg. 1996; 5(1):16-8.
113. Çetinkaya AH, Uzunalimoğlu Ö, Soylu K, Anter U, Bozkaya H. Kan donörlerinde hepatit E virusu prevalansı. Viral Hepatit Derg. 1996; 2(1): 32-4.
114. İlkit M, Yarkin F, Serin MS, Alhan E, Akan E (1996). Adana bölgesinde çocuk popülasyonunda hepatit E virus enfeksiyonlarının seroepidemiyolojik incelenmesi. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, III. Viral Hepatit Sempozyumu, 1996, İstanbul.
115. Tülek N, Uysal G, Güven A, Mert A. Ankara'da çeşitli yaş gruplarında hepatit E seroprevalansı. Viral Hepatit Derg. 1997;19; 3(2):113-4.
116. Yükselen AV, Değertekin H, Badur S. Diyarbakır il merkezinde hepatit E. Viral Hepatit Derg. 1997; 3: 76-8.
117. Aldeniz C, Çavuşlu Ş, Altunay H ve ark. İstanbul'da A ve E hepatitlerinin seroprevalansı. Viral Hepatit Derg. 1998; 4: 31-6.
118. Aksu K, Kabasakal Y, Sayiner A, et al. Prevalences of hepatitis A, B, C and E viruses in Behçet's disease. Rheumatology (Oxford). 1999; 38(12):1279-81.
119. Alibey E, Çetinkaya Z, Özbakkaloğlu B, Şengil AZ. Çocuklarda anti-HAV ve anti-HEV seropozitifliği. Genel Tıp Derg. 1999; 9(2):49-51.
120. Kaleli İ, Çetin B, Cevahir N ve ark. Hemodiyaliz hastalarında hepatit E seroprevalansı. Viral Hepatit Derg. 1999; 5(2):142-4.
121. Gündeş SG, Özgüneş N. Düzenli hemodiyaliz gören ve akut hepatit tanısı almış iki farklı grupta anti-HEV seroprevalansı ve toplumda çocuk-erişkin yaş grupları arasında anti-HEV ve anti-HAV seroprevalans karşılaştırılması. Viral Hepatit Derg. 2000; 6(3):73-6.

122. Otlu B, Durmaz R. Malatya'da hepatit E virüs seropozitifliği. *İnfeksiyon Derg.* 2001; 15: 273-6.
123. Cesur S, Akin K, Doğaroğlu I, Birengel S, Balik I. Hepatitis A and hepatitis E seroprevalence in adults in the Ankara area. *Mikrobiyol Bul.* 2002; 36(1):79-83.
124. Yayli G, Kiliç S, Ormeci AR. Hepatitis agents with enteric transmission--an epidemiological analysis. *Infection.* 2002; 30(6):334-7.
125. Yazgı H, Kadanalı A, Ertek M, Gülen A. Gebelerde hepatit E seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg.* 2003; 8(1):40-2.
126. Altuntaş Aydın Ö, Mutlu M, Güldüren S, Alan MS, Nazlıcan Ö. Kan donörlerinde anti-HEV IgG sıklığı. *Viral Hepatit Derg.* 2003; 8(2):119-21.
127. Ertek M, Yazgı H, Yılmaz Ö, Erol S. Erzurum yöresinde hepatit E virüs seroprevalansı. *Flora.* 2003; 8(1):65-9.
128. 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.
129. Karslıgil T, Eksi F, Balcı İ, Belgin R. Bölgemizde A ve E hepatitlerinin seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg.* 2003; 8(3):155-9.
130. Atabek ME, Findik D, Gulyuz A, Erkul I. Prevalence of anti-HAV and anti-HEV antibodies in Konya, Turkey. *Health Policy.* 2004; 67(3):265-9.
131. Oncu S, Oncu S, Okyay P, Ertug S, Sakarya S. Prevalence and risk factors for HEV infection in pregnant women. *Med Sci Monit.* 2006; 12(1):CR36-39.
132. Bayram A, Eksi F, Mehli M, Sözen E. Prevalence of hepatitis E virus antibodies in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Intervirology.* 2007; 50(4):281-6.

133. Tok B, Öztürk Engin D, Çiçekler Tok N, Şengöz İnan A, Özyürek SÇ, Göktaş P. İstanbul'da farklı yaş gruplarında hepatit E seroprevalansının araştırılması. *Viral Hepatit Derg.* 2007; 12(1):35-9.
134. Kaya AD, Ozturk CE, Yavuz T, Ozaydin C, Bahcebasi T. Changing patterns of hepatitis A and E sero-prevalences in children after the 1999 earthquakes in Duzce, Turkey. *J Paediatr Child Health.* 2008; 44(4):205-7.
135. Aydın H, Uyanık H, Albayrak A, Özmen E, Aktaş O. Erzurum'da kan donörlerinde anti-HEV seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg.* 2013; 19(1): 00.
136. Karaayak Uzun B, Er HH, Güngör S ve ark. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran erişkin hastalardaki hepatit A ve hepatit E seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg.* 2013; 19(2): 00.
137. Aygen B. Hepatit E virusu, s: 1400-4. Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (Ed), *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.* 2002, 2. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.
138. Mirazo S, Ramos N, Mainardi V, Gerona S, Arbiza J. Transmission, diagnosis, and management of hepatitis E: an update. *Hepat Med.* 2014; 6:45-59.
139. Khudyakov Y, Kamili S. Serological diagnostics of hepatitis E virus infection. *Virus Res.* 2011; 161(1):84-92.
140. Mokhtari C, Marchadier E, Haïm-Boukoba S, et al. Comparison of real-time RT-PCR assays for hepatitis E virus RNA detection. *J Clin Virol.* 2013; 58(1):36-40.
141. Pas SD, Streefkerk RH, Pronk M, et al. Diagnostic performance of selected commercial HEV IgM and IgG ELISAs for immunocompromised and immunocompetent patients. *J Clin Virol.* 2013; 58(4):629-34.

142. Taherkhani R, Makvandi M, Farshadpour F. Development of enzyme-linked immunosorbent assays using 2 truncated ORF2 proteins for detection of IgG antibodies against hepatitis E virus. *Ann Lab Med.* 2014; 34(2):118-26.
143. Jothikumar N, Cromeans TL, Robertson BH, Meng XJ, Hill VR. A broadly reactive one-step real-time RT-PCR assay for rapid and sensitive detection of hepatitis E virus. *J Virol Methods.* 2006; 131(1):65-71.
144. Enouf V, Dos Reis G, Guthmann JP, 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; 78(8):1076-82.
145. Huang FF, Haqshenas G, Guenette DK, et al. Detection by reverse transcription-PCR and genetic characterization of field isolates of swine hepatitis E virus from pigs in different geographic regions of the United States. *J Clin Microbiol.* 2002; 40(4):1326-32.
146. Kumar S, Pujhari SK, Chawla YK, Chakraborti A, Ratho RK. Molecular detection and sequence analysis of hepatitis E virus in patients with viral hepatitis from North India. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011; 71(2):110-7.
147. Abbas Z, Afzal R. Hepatitis E: when to treat and how to treat. *Antivir Ther.* 2014; 19(2):125-31.
148. Kamar N, Abravanel F, Garrouste C, et al. Three month pegylated interferon-alpha-2a therapy for chronic hepatitis E virus infection in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(8):2792-5.
149. Kamar N, Mallet V, Izopet J. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection. *N Engl J Med.* 2014; 370(25):2447-8.
150. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, et al. Ribavirin therapy inhibits viral replication in patients with chronic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology.* 2010; 139(5):1612-8.

151. Tandon A, Tandon BN, Bhujwala RA. Clinical spectrum of acute sporadic hepatitis E and possible benefit of glycyrrhizin therapy. *Hepatol Res.* 2002; 23(1):55-61.
152. World Health Organization. Hepatitis E vaccine: WHO position paper, May 2015. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015; 90(18):185-200.
153. Van der Poel WH. Food and environmental routes of Hepatitis E virus transmission. *Curr Opin Virol.* 2014; 4:91-6.
154. Wu T, Li SW, Zhang J, Ng MH, Xia NS, Zhao Q. Hepatitis E vaccine development: a 14 year odyssey. *Hum Vaccin Immunother.* 2012; 8(6):823-7.
155. Li S, Zhang J, Xia N. Lessons from hepatitis E vaccine design. *Curr Opin Virol.* 2015; 11:130-6.
156. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med.* 2007; 356(9):895-903.
157. Li SW, Zhao Q, Wu T, Chen S, Zhang J, Xia NS. The development of a recombinant hepatitis E vaccine HEV 239. *Hum Vaccin Immunother.* 2015; 11(4):908-14.
158. Euroimmun. Reliable identification of hepatitis E virus infections. Erişim: http://www.euroimmun.de/fileadmin/template/images/pdf/qr/info_HEV_en.pdf
159. Darwish MA, Faris R, Clemens JD, Rao MR, Edelman R. High seroprevalance of hepatitis A, B, C and E viruses in residents in an Egyptian village in The Nil Delta: a pilot study. *Am J Trop Med Hyg.* 1996; 54(6): 554-8.
160. 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.

161. Kırdar S. Hepatit E virus enfeksiyonu. *Viral Hepatit Derg.* 2012; 18(1):1-5.
162. Aydın K, Köksal I, Çaylan R, Ayaz C, Usta T, Günel A. Hepatit E seropozitifliğinin iki bölgede araştırılması. II. Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu. Ankara, 1994. Program Kitabı, s. 151.
163. Değertekin H, Yükselen V, Dalgıç G, Badur S. Güneydoğu Anadolu'da anti-HEV seropozitifliği. *Viral Hepatit Derg.* 1995; 1(1):42-5.
164. İzat A, Memikoğlu OK, Azap A. Ankara bölgesinde sağlıklı bireylerde hepatit E seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg.* 2004; 9(1):36-4.
165. Yamaç N. Van ilinde hepatit E virüsü seroprevalansı. Yüksek Lisans Tezi, 2011. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van.
166. Saltoğlu N, Karayaylı İ, Inal S ve ark. Hepatit E virusunun fekal oral ve olası parenteral geçişi. *Viral Hepatit Derg.* 1995; 1(2); 69-71.
167. Ayaz C, Merdan S, Çimen B, Arıturk S. Diyarbakır ili iki ayrı semtinde 7-17 yaş grubu çocuklarda anti-HEV seropozitifliğinin karşılaştırılması. *Viral Hepatit Derg.* 1996; 1(1);35-7.
168. 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):478-83.
169. Wu WC, Su CW, Yang JY, Lin SF, Chen JY, Wu JC. Application of serologic assays for diagnosing acute hepatitis E in national surveillance of a nonendemic area. *J Med Virol.* 2014; 86(4):720-8.

EK-1

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Toplam 2 sayfadır)

(Hekimin Açıklaması)

İnsanlarda hepatit etkeni olan ve çoğunlukla kirli sularla bulaşan hepatit E virusu (HEV) ile ilgili bir araştırma yapıyoruz. Araştırmanın ismi "**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Başvuran Olgularda Hepatit E Virusü Seroprevalansının Araştırılması**"dır.

Bu hastalık çoğu kişide belirtisiz olarak geçirilir ve hastalığı geçiren kişi bağışıklık kazanır. Kişinin virus ile karşılaşmış bağışıklık kazanması, serumunda anti-HEV antikorlarının varlığı ile anlaşılır. Çalışmamızın amacı, bu virusun bölgemizdeki yaygınlığını araştırmaktır.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz, sizden daha önce alınmış olan kan örneğinde doktorunuzun istediği testlerin yapılması ve işlemlerinin tamamlanmasından sonra, HEV antikorunun olup olmadığını araştıracağız. Bu test, sizin daha önceden bu virus ile karşılaşmış olup olmadığını ve bağışıklık olup olmadığını ortaya koymaya yöneliktir.

Hepatit E virusu enfeksiyonu Sağlık Bakanlığı'nın bildirim zorunlu hastalıklar listesinde yer almaktadır. Bu yüzden çalışma esnasında sizin serumunuzda anti-HEV IgM saptanırsa bu sonuç Sağlık Bakanlığı'na bildirilecektir.

Bu test için size hiçbir ek bir işlem yapılmayacak ve başka bir kan örneği alınmayacaktır. Sizden daha önce alınan ve tetkik için laboratuvara getirdiğiniz ya da gönderilen kan örneğinden, doktorunuzun istediği testler tamamlandıktan sonra, arta kalan kısım kullanılacaktır.

Çalışmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda, yapacağımız anti-HEV testi ve sonuçları için sizden herhangi bir ücret talep edilmesi söz konusu değildir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Çalışmanın tamamlanmasından sonra araştırmaya katılan doktorlardan test sonuçlarınızı öğrenebilirsiniz. İsteğiniz dahilinde sonuçlar size yazılı olarak da verilebilir. Test sonuçlarınız, isminiz ya da kişisel bilgileriniz gizli kalmak koşulu ile bilimsel amaçlı makalelerde yayınlanacak ve virusla diğer çalışmalarda kullanılacaktır. Çalışmadan elde edilen veriler, bu amaçların dışında kullanılmayacak ve kesinlikle başkalarına verilmeyecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Dr.Nesibe Nur Aydın tarafından, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji Ünitesi'nde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimalla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının bilincindeyim*). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma süreci ve sonucu ile ilgili bilgi almak istediğimde; herhangi bir saatte, sorumlu araştırmacı **Prof. Dr. Ayşe Dürdal Us'u 0532 426 7649** numaralı telefonda veya yardımcı araştırmacı **Dr. Nesibe Nur Aydın'ı 0532 796 6086** numaralı telefonda arayabileceğimi ve gerekirse **HÜTF Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalını 0312 305 1560** numaralı telefonda arayarak bilgi alabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.:

İmza

Görüşme tanığı:

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim:

Adı, soyadı, ünvanı:

Adres:

Tel:

İmza: