

**T.C.**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HIV POZİTİF HASTALARDA HEPATİT E**  
**SEROPREVALANSININ ARAŞTIRILMASI**

**YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**ARŞ. GÖR. DR. SEMRA ÖZ**

**MART-2019**





**T.C.**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**HIV POZİTİF HASTALARDA HEPATİT E**  
**SEROPREVALANSININ ARAŞTIRILMASI**

**YANDAL UZMANLIK TEZİ**

**ARŞ. GÖR. DR. SEMRA ÖZ**

**DANIŞMAN:**

**PROF. DR. MUSTAFA ALTINDIŞ**

**MART-2019**

## BEYAN

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 12/12/2018 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih:

.../.../...

Arş. Gör. Dr. Semra ÖZ

İmza

## TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji uzmanlık eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı ve Tıbbi Viroloji Bilim Dalı Başkanı, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Mustafa Altındış'e, uzmanlık eğitim sürecim ve tez araştırmalarımın katkıları sunan değerli hocam Sayın, Prof. Dr. Mehmet Köroğlu'na, tez çalışmamın desteklerinden dolayı Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Oğuz Karabay'a, kliniğimizin uzmanlarına, asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz teknisyen ve personeline ve hayatım boyunca her zaman desteklerini yanımda hissettiğim sevgili eşim ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla.

Arş. Gör. Dr. Semra ÖZ

## İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMA VE SİMGELER.....	v
TABLolar.....	vi
ŞEKİLLER.....	vii
EKLER.....	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. VİROLOJİK ÖZELLİKLER.....	4
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	6
2.3. BULAŞ.....	10
2.4. PATOGENEZ.....	11
2.5. KLİNİK.....	13
2.5.1. Akut İkterik Hepatit.....	14
2.5.2. Anikterik Hepatit ve Asemptomatik Enfeksiyon.....	15
2.5.3. Kronik Enfeksiyon.....	15
2.6. TANI.....	16
2.7. TEDAVİ.....	18
2.8. KORUNMA VE KONTROL.....	19
3. MATERYAL ve METOD.....	20
3.1. ETİK KURUL ONAYI.....	20
3.2. ÇALIŞMA GRUBU.....	20
3.3. ÖRNEKLERİN ÇALIŞILMASI.....	20
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	22
4. BULGULAR.....	23

5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....	26
KAYNAKLAR .....	30
EK 1. Sakarya Üniversitesi Etik Kurulu Onayı .....	40
EK 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu .....	41
ÖZGEÇMİŞ .....	43





## KISALTMA VE SİMGELER

Anti-	Antikor
ALT	Alaninaminotransferaz
AST	Aspartataminotransferaz
DNA	Deoksiribonükleik asit
EIA	Enzim Immuno Assay
ELFA	Enzyme Linked Fluorescent Assay
HEV	Hepatit E Virüsü
HIV	Human Immunodeficiency Virus
Ig	Immunoglobulin
kb	kilobaz
ml	Mililitre
mm <sup>3</sup>	Milimetreküp
nm	Nanometre
ORF	Open Reading Frame
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RNA	Ribonükleik asit
RT-PCR	Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SPR	Katı Faz Sağlayıcı

## TABLolar

**Tablo 1.** Hepatit E virüsünün endemik ve endemik olmayan bölgedeki özellikleri

**Tablo 2.** Türkiye’de yapılan HEV seroprevalans çalışmaları

**Tablo 3.** Gelişmekte olan ülkeler ve gelişmiş ülkelerdeki HEV enfeksiyon klinik karşılaştırılması

**Tablo 4.** Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı

**Tablo 5.** Anti-HEV IgG pozitif olan hastaların özellikleri

**Tablo 6.** CD4 sayılarının dağılımı

**Tablo 7.** Hepatit koenfeksiyon ve VDRL test sonucunun dağılımı

**Tablo 8.** Hastaların bazı biyokimyasal değerlerinin Anti-HEV IgG durumuna göre dağılımı

## ŞEKİLLER

**Şekil 1.** Hepatit E virüsü genom yapısı

**Şekil 2.** HEV suşlarının tam uzunluktaki sekanslarına dayanan filogenetik analizi

**Şekil 3.** Dünya çapında HEV prevalansı (A) ve farklı HEV genotiplerinin coğrafi dağılımı (B)

**Şekil 4.** Akut HEV enfeksiyonu serolojik profili

**Şekil 5.** Kronik HEV enfeksiyonu serolojik profili



## **EKLER**

**Ek 1.** Sakarya Üniversitesi Etik Kurulu Onayı

**Ek 2.** Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu



## ÖZET

**Giriş ve amaç:** Hepatit E virüsü (HEV) enfeksiyonu genellikle akut kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır, hematolojik malignitesi olan, kemoterapi gerektiren hastalarda ve HIV'li bireylerde hızla ilerleyen siroza ve kronik enfeksiyona neden olur. Bu çalışmada ülkemiz için bir ilk olduğunu düşündüğümüz HIV pozitif hastalarda HEV seroprevelansının araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntem:** Çalışmada Ekim 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında HIV pozitifliği nedeniyle Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarına başvuran hastaların serum örnekleri Anti-HEV IgG ve IgM açısından değerlendirilmiştir. Çalışma grubunu HIV enfeksiyonu olan 126 hasta oluşturmuştur. Hastaların serum örneklerine ulaşarak öncelikle Anti-HEV IgG antikorları, Anti-HEV IgG pozitif saptanan hastalarda da Anti-HEV IgM ELFA (enzyme linked fluorescent assay) kitleri ile (bioMerieux, Fransa) araştırılmıştır. Ayrıca hastaların kayıtları taranarak ALT, AST, CD4, CD8, HIV RNA viral yük değerleri ve Anti-HCV, HBsAg ve VDRL sonuçları değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışma grubunun 114'ü (%90.5) erkek, 12'si (%9.5) kadın olup yaş ortalaması  $38.11 \pm 13.32$  (min: 18, max: 80) yıl idi. Çalışmada HIV pozitif hastalardan 5'inde (%4.0) Anti-HEV IgG pozitif saptanmıştır. Anti-HEV IgG pozitif hastalardan 1'inde HIV tanısı yeni olup diğer 4 hastanın ise HIV pozitifliği nedeniyle takipte olduğu tespit edilmiştir. Anti-HEV IgM ise hiçbir hastada pozitif olarak saptanmamıştır. Anti-HEV IgG pozitifliği olan hiçbir hastada Anti-HCV ve HBsAg pozitifliği yoktu. Çalışmada 77 (%61.1) hastada Anti-HAV IgG pozitif olup Anti-HAV IgM ise tüm hastalarda negatifti. Anti-HCV pozitifliği 2 (%1.6) hastada, HBsAg pozitifliği 8 (%6.3) hastada, VDRL pozitifliği ise 18 (%14.3) hastada saptanmıştır. Anti-HEV IgG pozitif olan bireylerde ALT, AST, CD4 ve CD8, HIV Viral yük değerleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanamadı (Her biri için  $p > 0.05$ ).

**Sonuç:** Çalışmada HIV pozitif bireylerde Anti-HEV IgG pozitifliği %4 saptanmış olup HIV-HEV birlikteliği olan hiçbir hastada HCV ve HBV ko-enfeksiyonu belirlenmemiştir. HEV enfeksiyonları, HIV ile enfekte kişiler arasında öncelikli

ortaya çıkılmaz ancak, belirsiz etiyolojili karaciğer anormallikleri olan HIV'li bireylerde HEV de araştırılmalıdır.

**Anahtar kelimeler:** Hepatit E, HIV enfeksiyonu, seroprevalans.



## SUMMARY

**Introduction and Aim:** Hepatitis E virus (HEV) infection is usually an acute self-limiting disease, which causes rapidly progressive cirrhosis and chronic infection in patients with hematological malignancy, chemotherapy and in individuals with HIV. The aim of this study that we think it is a first for our country was to investigate the seroprevalence of HEV in HIV-positive patients.

**Material and method:** In this study, plasma samples of patients who applied to Sakarya University Training and Research Hospital Clinical Microbiology Laboratory between October 2017 and December 2018 were evaluated for anti-HEV IgG and IgM. The study group consisted of 126 patients with HIV infection. Firstly, Anti-HEV IgG antibodies detected from the plasma samples we collected, then Anti-HEV IgM was detected by ELFA (enzyme linked fluorescent assay) kits (bioMerueux, France) in patients with positive anti-HEV IgG. In addition, ALT, AST, CD4, CD8, HIV RNA viral load values and Anti-HCV, HBsAg and VDRL results were evaluated.

**Results:** Of the study group, 114 (90.5%) were male and 12 (9.5%) were female. The mean age was  $38.11 \pm 13.32$  (min: 18, max: 80) years. In the study, anti-HEV IgG was positive in 5 (4.0%) of HIV positive patients. In one of the anti-HEV IgG positive patients, the HIV diagnosis was new and the other 4 patients were followed up because of HIV positivity. Anti-HEV IgM was not positive in any patient. None of the patients with anti-HEV IgG positivity had anti-HCV and HBsAg positivity. Anti-HAV IgG was positive in 77 (61.1%) patients and Anti-HAV IgM was negative in all patients. Anti-HCV positivity was detected in 2 (1.6%) patients, HBsAg positivity was found in 8 (6.3%) patients and VDRL positivity was found in 18 (14.3%) patients. No statistically significant difference was found between the patients with anti-HEV IgG positive for ALT, AST, CD4 and CD8, HIV viral load values ( $p > 0.05$  for each).

**Conclusion:** Anti-HEV IgG positivity was found 4% in HIV-positive individuals and HCV and HBV co-infection were not detected in any patient with HIV-HEV. HEV infections should not be a priority among HIV-infected individuals, but HEV

should also be investigated in individuals with HIV with liver abnormalities with unclear etiology.

**Key words:** Hepatitis E, HIV infection, seroprevalence





## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit E virüsü (HEV), fekal-oral yolla bulaşan ve muhtemelen dışkı ile kontamine olmuş suyla yayılan A olmayan ve B olmayan hepatit ajanıdır (Cevrioglu, et al. 2004). İlk defa 1983'de Afganistan'da askerlerde görülen bir hepatit salgınında bulunmuştur. Daha sonrasında ise öncesinde Hindistan'da su kaynaklı salgınlardan sorumlu olduğu anlaşılmıştır (Kamar, et al. 2014). *Caliciviridae* ailesi içine yerleştirilmiş ama sonra *Hepeviridae* ailesi *Hepevirus* cinsinde sınıflandırılmıştır. HEV, 27-34 nm büyüklüğünde, zarfsız, ikozahedral yapılı, tek iplikli, pozitif polariteli ribonükleik asit (RNA) içeren bir virüstür. HEV'in insan ve memelileri enfekte eden 4 genotipi ile kuşları enfekte eden genotip olup olmadığı belli olmayan bir grubu tanımlanmıştır (Aggarwal and Naik 2009). Yaklaşık 2 ile 8 haftalık inkübasyon dönemi sonrası akut viral hepatit tablolarına benzer klinik bulgularla HEV enfeksiyonu görülür (Kamar, et al. 2014). Genellikle kendini sınırlayan bir hastalıktır. Özellikle çocuklarda asemptomatik seyretmektedir (Topçu, et al. 2002). Ama gebelerde veya kronik karaciğer hastalığı olanlarda fulminan karaciğer yetmezliği gelişebilir. Önceleri HEV enfeksiyonunun kronikleşmediği sanılmaktaydı ancak yapılan çalışmalarda özellikle immün düşüklük görülen solid organ transplant alıcılarında ve HIV ile enfekte kişilerde kronikleştiği görülmüştür (Echevarría 2014). Genotipe göre enfeksiyonların özellikleri değişebilmektedir. Asya ve Afrika başta olmak üzere az gelişmiş ülkeler yüksek endemik bölgelerdir ve genellikle enfeksiyonlardan genotip 1 ve 2 sorumludur (Aggarwal and Naik 2009). Bulaş Genotip 1 ve 2 için fekal-oral yoldadır ve su kaynaklı salgınlar veya sporadik olarak rastlanabilir. Gelişmiş ülkelerde ise bulaş daha çok zoonotiktir ve sporadik yada veya otokton olgular şeklindedir ve sıklıkla genotip 3 ve 4 sorumludur (Echevarría 2014). Endemisitesi yüksek bölgeler olan Çin ve Hindistan'da HEV seroprevalansı genel popülasyonda %25'in üzerinde, Avrupa'da yaklaşık %2, Amerika'da ise yaklaşık %3 olarak bildirilmektedir (Kamar, et al. 2014). Ülkemizde 1993 yılında yayınlanan bir çalışmada seropozitiflik oranı %5.9 bulunmuştur (Thomas, et al. 1993). HEV seroprevalansı, ülkemizin çeşitli bölgelerinde ve farklı çalışma gruplarında büyük

değişiklikler göstermekte ve %0-73 arasında değişmektedir (Leblebicioglu and Ozaras 2018).

HEV antikorlarının HIV hastalarında daha sık rastlandığını bildiren çalışmalar olduğu gibi HIV enfekte olan ve olmayan bireylerde HEV antikor prevalansının benzer olduğunu bildiren çalışmalar da vardır. Ülkemizde bu alanda yapılan kapsamlı bir çalışmaya rastlanmamış olup bu çalışmada HIV pozitif hastalarda HEV seroprevalansının araştırılması amaçlanmıştır.



## 1. GENEL BİLGİLER

Hepatit E virüsünün neden olduğu Hepatit E, enterik bulaşım yol açtığı önemli bir halk sağlığı sorunudur. Endemik ülkelerde akut viral hepatitlerin %50'sinden fazlasına yol açan, dünya nüfusunun 1/3'ünden fazlasını etkileyen bir enfeksiyon hastalığıdır. İlk olarak Balayan ve arkadaşları tarafından 1983 yılında non-A non-B hepatit etkeni olarak havuzlanmış dışkı ekstraktlarının verildiği gönüllülerden izole edilmiştir. Bu hastalardan alınan dışkı örneklerinde elektron mikroskopu ile virüs gösterilmiş, serum örneklerinde ise akut hepatit A ve B serolojik testleri negatif olarak saptanmıştır. 1990 yılında virüs klonlanmış, ilk serolojik testleri 1991 yılında geliştirilmiştir (Reyes, et al. 1990; Yarbough, et al. 1991).

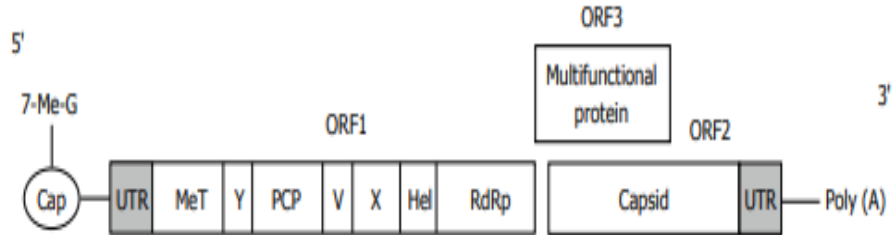
Gelişmekte olan ülkelerde başlıca bulaş su kaynaklı olup, kontamine su kaynakları ve kötü sanitasyon koşullarına bağlı olarak büyük epidemiler görülebilmektedir. Avrupa ülkeleri, ABD, Japonya gibi gelişmiş ülkelerde ise akut hepatit E daha çok sporadik olgular şeklinde ortaya çıkmaktadır ancak kontaminasyon yolu net olarak açıklığa kavuşmamıştır. Bu durum, Farklı HEV suşlarının olduğu endemik ülkelere seyahat ile açıklanmaya çalışılsa da gelişmiş ülkelerde farklı HEV genotiplerinin varlığı sporadik vakaların yerli olduğunu göstermektedir (Pérez-Gracia, et al. 2007; Purcell and Emerson 2005a).

HEV'in domuzlarda (swine HEV), tavuklarda (avian HEV) ve son zamanlarda tavşan, kemirgen, yaban domuzu, gelincik, yarasa, koyunlarda bulunmasının yanı sıra deneysel olarak domuz HEV virüsünün makaklara deneysel olarak bulaştırılması hepatit E'nin zoonotik kaynaklı olduğunu göstermektedir. Japonya'da yapılan pişmemiş domuz ve geyik eti ile insanların enfekte edildiği güçlü çalışmalarla da desteklenmiştir (Miyashita, et al. 2012).

## 2.1.VİROLOJİK ÖZELLİKLER

Hepatit E virüsü, zarfsız, ikozahedral simetrikli 27nm-34 nm çapındadır. Yoğunluğu 1.39 ila 1.40 g/cm<sup>3</sup>'dür. HEV izolatlarının uzunluğu ortalama 6.6 - 7.3 kb arasındadır. Tek sarmallı pozitif polariteli RNA virüsüdür. Virion yüzeyinde elektron mikroskobu ile dikensi çıkıntılar ve çukurcuklar gözlenmektedir (Kamar, et al. 2012).

Virüs üç adet ORF (open reading frame-açık okuma bölgesi)'ne sahiptir. ORF1, genomun 5'-ucunda bulunur ve en uzun açık okuma bölgesidir. Metiltransferaz, Y domaini, bir papain benzeri proteaz, bir poliprolin bölgesi (çok değişken bölge= hypervariable region), bir makro domain ve RNA'ya bağımlı RNA polimeraz içerir. ORF2, genomun 3' ucunda yer alır ve majör kapsid proteinini kodlar. Üç glikolizasyon bölgesi ORF2 tarafından tanınır. ORF3 ise kısmen ORF1 ve ORF2 üzerinde yer alır ve hücrel aktiviteyi düzenleyen fosfoproteini kodlar. Viral enfeksiyon esnasında tüm ORF'ler salgılanır ve enfeksiyon esnasında bu bölgelere karşı antikor gelişir. Bunlara ilaveten 3' ve 5' uçlarında 2 adet untranslate bölge mevcuttur (Tam, et al. 1991). Virüsün genom yapısı şekil 1'de gösterilmiştir.



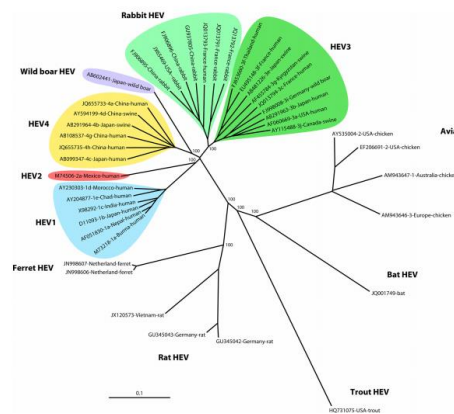
**Şekil 1:** Hepatit E virüsü genom yapısı (Lee, et al. 2015).

ORF: Open reading frame; UTR: Untranslated region; MeT: Methyltransferase; PCP: A papain like cysteine protease; Hel: Helicase. Y, Y domain; X, macrodomain; RdRp, RNA bağımlı RNA polimeraz.

International Committee of Taxonomic Virology tarafından yapılan en son sınıflamaya göre HEV *Hepeviridae* ailesine aittir. Bu aile, *Orthohepevirus* (memeliler ve avian HEV izolatları) ve *Piscihepevirus* (katil alabalık HEV'i) olarak 2'ye ayrılır. *Orthohepevirus* genusu *Orthohepevirus A* (insan, domuz, yaban domuzu, geyik, firavun faresi, tavşan, deve izolatları), *Orthohepevirus B* (tavuk izolatları), *Orthohepevirus C* (rat, greater bandicoot, Asya misk faresi, gelincik, vizon izolatları), *Orthohepevirus D* (yarasa izolatları) izolatlarını içermektedir (Perez-Gracia et al. 2015).

*Orthohepevirus A* içerisinde insanları enfekte eden 4 genotip tanımlanmıştır. Genotip 1, insan Burma suşu (prototip) ve Asya ve Afrika suşlarından oluşur. Genotip 2, insan Meksika suşu (prototip) ve Nijerya ve Çad salgınlarından izole edilen bir çok suşu içerir. Genotip 3, ABD, Kanada, Arjantin, Fransa, İngiltere, Avusturya, Hollanda ve Yeni Zelanda ve diğer gelişmiş ülkelerden izole edilen insan ve hayvan suşlarını içerir. Genotip 4 ise Çin, Tayvan, Japonya, Hindistan, Vietnam, Fransa ve İtalya'dan izole edilen insan ve hayvan suşlarını içerir. Genotip 1 ve 2, Asya ve Afrika ülkeleri ile Meksika'daki çoğusalından sorumludur. Genotip 3 ve 4 ise daha çok ABD, Arjantin, Avrupa Ülkeleri, Japonya ve Çin'den izole edilen yerel vakalardan sorumludur (Lu, et al. 2006).

Hepatit E virüsünün suşlarının tam uzunluktaki sekanslarına dayanan filogenetik analizi şekil 2.2'de gösterilmiştir.

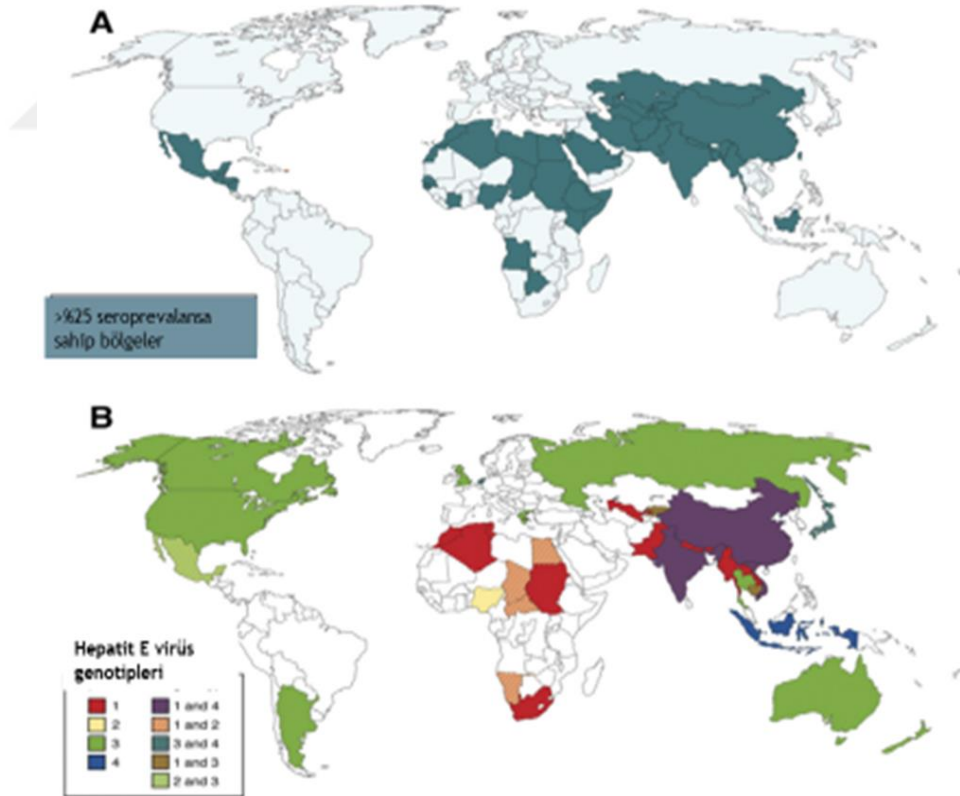


**Şekil 2:** HEV suşlarının tam uzunluktaki sekanslarına dayanan filogenetik analizi (Kamar, et al. 2014)

## 2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Hepatit E enterik yolla fekal-oral olarak bulaşır (Balayan, et al. 1997). Epidemik ülkelerde en önemli kaynak kontamine içme sularıdır. Endüstrileşmiş ülkelerde ise daha farklı olup zamanla değişmektedir. Gelişmiş ülkelerde önceleri endemik bölgelere seyahat ile ilişkilendirilmiş olmasına karşın bugün daha çok hayvan rezervuarlarla ilişkili bulunmaktadır. Gelişmiş ülkelerde otokontöz (yerel) vaka sunumlarına oranla bugün seroprevalans sanılanın aksine daha fazladır. Genotip 1 ve 2'ye gelişmekte olan ülkelerde daha sık rastlanırken, genotip 3 ve 4'e endüstrileşmiş ülkelerde daha sık rastlanmaktadır ve yiyecek kaynaklı zoonotik enfeksiyon şeklinde gözlenmektedir (Teshale, et al. 2010).

Dünya çapında HEV prevalansı ve farklı HEV genotiplerinin coğrafi dağılımı Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3: Dünya çapında HEV prevalansı (A) ve farklı HEV genotiplerinin coğrafi dağılımı (B) (Wedemeyer, et al. 2012).

Gelişmekte olan ülkelerde HEV enfeksiyonunun uzun süreden beri olduğu düşünülmektedir. Rutin testler olmadığı ve HAV ile dual enfeksiyon söz konusu olduğu için gerçek sıklığı hakkında karar vermek zor olup %50'ye varan yüksek oranlar bildirilmiştir. Salgınlar yaz mevsiminde daha sıktır. Nedeni tam açıklanamamakla birlikte daha çok 15-30 yaş arası genç erkekleri etkilemekte olup 10 yaş altı çocuklarda sık rastlanmaz. Erkekler, kadınlardan daha sık etkilenir (Innis, et al. 1997).

Genotip 1, daha çok Güney ve Orta Asya'da yaygın olup diğer genotipler başka coğrafik bölgelerde sıktır. Genotip 1 Güney ve Orta Asya, Uzak Doğu, Kuzey Afrika ve Karayipler'de sıktır. Genotip 2 Meksika'da (subtip 2a) ve Batı Afrika'da (subtip 2b) predominanttır. Genotip 3 enfeksiyonları Amerika, Avrupa, Çin, Japonya dahil tüm dünyada, Genotip 4 ise Çin ve son zamanlarda domuz çiftliklerinde saptanmakta Hindistan ve Endonezya'da, yakın zamanlarda da Orta Avrupa'da sık gözlenmeye başlamıştır(Purcell and Emerson 2005b; Tei, et al. 2003).

HEV enfeksiyonu Orta ve Güneydoğu Asya'da epidemiktir. Orta Doğu, Kuzey ve Güney Afrika ve Orta Amerika'dan (Meksika) çok sayıda salgın bildirilmiştir. Dünyanın geri kalan bölümünde HEV enfeksiyonunun sık olmadığı ve endemik bölgelere seyahat edenlerde gözleendiği rapor edilmiştir (Balayan, et al. 1997).

İnsandan insana bulaş nadirdir; ortak içme suyu kullandıkları için aile içinde daha sık gözlenir. Bu şekilde bulaş epidemiler sırasında görülebilmektedir ama başka enterik geçişli viral enfeksiyonlara göre az rastlanmaktadır (Teshale, et al. 2010).

Gelişmiş ülkelerde geleneksel olarak endemik bölgelerden dönen kişilerde HEV enfeksiyonuna rastlanmaktadır. Bununla birlikte, son dekatta yakın zamanda endemik bölgelere seyahat öyküsü olmaksızın genotip 3 ve 4'e bağlı otokontöz (lokal olarak edinilen) 40 yaş üzeri erkeklerde ( ortalama 60 yaş, kadın/erkek oranı: 3 :1) daha fazla olma eğilimi gösteren sporadik vakalar bildirilmiştir (Balayan, et al. 1997). Gelişmekte olan ülkelerin aksine endemik olmayan ülkelerde akut viral hepatitlerin yaklaşık %1'inden HEV sorumludur. Maruziyetin cinsiyet ve yaşla ilgisini açıklamak mümkün gözükme de yaşlı erkeklerin HEV enfeksiyonuna daha fazla maruz kaldıkları söylenebilir ve konak faktörü önemli gözükmektedir (Teo, et al. 2005).

Lokal olarak edinilen enfeksiyonlardan sorumlu suşlar, yabani domuz, geyik, tavuk, sıçan, tavşan, deve dahil olmak üzere çeşitli hayvan türleri ile nehirler, deniz, göl çamurları, kabuklu deniz ürünleri ve yumuşak meyvelerden de izole edilmiştir. Filogenetik çalışmalar insan ve domuzlarda bulunan HEV kökenlerinin benzer ve bulaşın zoonotik kökenli olduğunu düşündürmektedir (Colson, et al. 2010).

Endemik olmayan ülkelerde sporadik hepatit E %1–11 oranında gözlenmekte ve esas olarak endemik bölgelere seyahat ile ilişkili olarak gösterilmiştir. Ancak son zamanlarda yerel vakaların sayısında artış olduğu da bildirilmektedir. Endüstrileşmiş ülkelerde sağlıklı popülasyonda HEV seroprevalansı %1-5 arasında bildirilmektedir. Bu ülkelerde yüksek prevalans akut hepatitin düşük insidanda görülmesi ile korelasyon göstermemektedir. Bu durum endemik yörelerde seroaktivitenin, subklinik enfeksiyon, diğer etkenlere çapraz reaksiyon, yanlış pozitiflik şeklinde yorumlanabilir. Diğer bir olasılık, sağlıklı kişilerdeki yüksek seroprevalansın domuz HEV virüsü ile subklinik enfeksiyona işaret edebileceğidir. Bu bölgelerde domuz HEV epidemiyolojisinin detaylı çalışılması gerekmektedir (Teo, et al. 2005).

Hepatit E virüsünün endemik ve endemik olmayan bölgedeki özellikleri Tablo 1’de belirtilmiştir.

**Tablo 1:** Hepatit E virüsünün endemik ve endemik olmayan bölgedeki özellikleri (Kırdar 2012).

ÖZELLİKLER	ENDEMİK BÖLGE	ENDEMİK OLMAYAN BÖLGE
Hastalık	Sıklıkla, hem sporadik hem endemik olgular	Nadir, sporadik olgular
Rezervuar	Primer olarak insan, çevre	Zoonotik olabilir (domuz, yaban domuzu)
Geçiş yolu	Fekal-oral, temel olarak kontamine su ile	Pişmemiş et yenmesi, hayvanlarla temas
Etkilenen kişiler	Genç sağlıklı kişiler	Çoğunlukla yaşlılarda, eşlik eden bir hastalıkla



Gebelik Genotip Sıklığı	Sıklıkla 1, 2, 4*	Rapor edilmemiş 3, 4*
Kronik Enfeksiyon	Belirlenmemiş	İmmünyetmezliği olan kişilerde
*Sıklığı az olan genotip		

Hepatit E'nin vertikal geçişi ile ilgili bilgiler kısıtlıdır. Hepatit E'li gebelerde fulminan hepatit riski yüksektir (Aggarwal and Jameel 2011; Patra, et al. 2007). HEV kan aracılığıyla da geçebilmektedir. Kan vericilerinde yapılan çalışmalarda HEV antikor pozitiflikleri %2,3 ile %32,6 arasında bildirilmiştir. Hastame kaynaklı bulaş da olabilmektedir (Bajpai and Gupta 2011; Wedemeyer, et al. 2012).

Ülkemizde anti-HEV pozitifliği bölgeler arasında değişmektedir. Adana (Erdurak ve ark. 1994), Ankara (Cesur ve ark. 2002), Antalya (Gültekin ve ark. 1994), Afyon (Cevrioğlu ve ark. 2004), Edirne (Eker ve ark. 2009), İzmir (Özacar et al. 1994), Malatya (Otlu ve ark. 2001), Diyarbakır ve Trabzon illerinde yapılan çalışmalarda seroprevalansının %2,4 ile %29 arasında bulunmuştur. En yüksek prevalans Diyarbakır olarak bildirilmiştir (Aydın ve ark. 1994).

Ülkemizde HEV enfeksiyonu seroprevalansı ile ilgili yapılan çalışmalar Tablo 2'de özetlenmiştir (Leblebicioğlu and Ozaras 2018).

**Tablo 2:** Türkiye'de yapılan HEV seroprevalans çalışmaları (Leblebicioğlu and Ozaras 2018).

Referans	Yayın Tarihi	Çalışmanın Yılı	Bölge	Örneklem Sayısı	Prevalans	Çalışma Tipi
Arıbaş ve ark.	2000	Ulaşılamadı	Konya	162	12.3	C-S
Atabek ve ark.	2004	2001-2002	Konya	210	5.7	C-S
Aydın ve ark.	2015	2012-2013	Ankara	1043	4.4	C-S
Bayhan ve ark.	2016	2014	Van	408	4.2	C-S
Cesur ve ark.	2002	2000-2001	Ankara	1046	3.8	C-S
Cevahir ve ark.	2013	NA	Denizli	185	12.4	C-S
Çolak ve ark.	2002	1996-1997	Antalya	338	0.9	C-S
Eker ve ark.	2009	2005	Edirne	582	2.4	C-S

Kaya ve ark.	2008	2003	Düzce	589	0.3	C-S
Maral ve ark.	2009	2003-2005	Ankara	515	1.7-2.1	L
Olçay ve ark.	2003	2000	Ankara, Manisa, Diyarbakır	910	6.3	C-S
Sidal ve ark.	2001	1997-1998	İstanbul	909	2.1	C-S
Thomas ve ark.	1993	1990-1992	İstanbul, Aydın, Ayvalık, Adana, Trabzon	1350	5.9	C-S
Yüce ve ark.	1998	Ulaşılamadı	Ankara	400	0	C-S
C-S: Cross-sectional, L: Longitudinal,						

### 2.3. BULAŞ

Hepatit E virüsü, genel olarak kontamine su ve yiyeceklerin alınmasına bağlı olarak fekal-oral yolla bulaşır. Özellikle yağmur ve sel sonrası kontaminant sularının kullanımı büyük olasılıkla salgınların asıl sebebidir. Bazen de su temininin kesintili olduğunda da negatif basınçla içme sularının kontamine olması da enfeksiyona neden olabilmektedir (Aggarwal and Naik 1997). Gelişmekte olan ülkelerde böylelikle salgınlara yol açabilmektedir.

Gıda temelli salgınlar daha nadirdir ve az kişi etkilenir. Geyik ve domuz etlerinde virüs bulunmuştur. (Colson, et al. 2010). Bir araştırmada çiftliklerde çalışan ve hayvanlarla yakın temas halindeki kişilerde HEV antikorları yüksek oranda pozitif bildirilmiştir (Christensen, et al. 2008).

Hepatit A ve diğer enterik virüslerin aksine HEV'in insandan insana bulaşı nadirdir. Transfüzyon ve vertikal bulaş gibi diğer bulaş yolları giderek artan oranlarda bildirilmektedir. Gelişmiş ülkelerde kan nakli ile bulaş önemlidir. Güneydoğu İngiltere'de 225.000 kan donörü retrospektif olarak irdelenmiş, bunların 79'unun HEV genotip 3 ile viremik oldukları saptanmıştır. 43 kan alıcısının takibinde 18'inde (%42) enfeksiyon kanıtına rastlanmıştır, yalnızca immünsüpresif olanlarda akut hastalık ortaya çıkmıştır (Hewitt, et al. 2014; Kumar, et al. 2013).

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada gelişmekte olan ülkelerde doğum öncesi maternal mortalite ile ilişkili olarak her yıl 3.000'den fazla düşüğe yol açtığı bildirilmiştir (Krain, et al. 2014).

#### **2.4. PATOGENEZ**

Şempanzelerde ve maymunlarda yapılan çalışmalarda virüsün patogenezi ile ilişkili bilgiler elde edilmiştir (Khuroo 2011; Pavio, et al. 2010). HEV enfeksiyonu iki dönemlidir. Birinci dönemde enfeksiyon başlar ve virüs hepatositlerde replike olur ve subklinik hepatit tablosu görülür. Sonrasında humoral immün yanıt devreye girer. Maymunlarda, inokulasyondan sonra hepatositlerinde histopatolojik farklılıklar ve serum Alaninaminotransferaz (ALT) değerlerinde artış görülmüştür. Virüs, ALT artışından önce ve yükselme döneminde kanda mevcuttur. Vireminin sonlandığında serokonversiyon oluşur (Aydın 2007).

Virüs, karaciğerden safra kesesine, sonrasında barsaklara geçerek dışkıyla vücuttan uzaklaştırılmaktadır. İnkübasyon başlangıcında ve hastağın ilk evresinde dışkıda en yüksek seviyededir. Virüsün dışkıyla atılım ve viremi süresi tam bilinmeyip kısa sürdüğü tahmin edilmektedir. İntestinal taşıyıcılık tanımlanmamıştır. Kuluçka süresi 2 hafta ile 2 ay arasında değişir; ortalama 40 gündür. HEV, semptomlar öncesi bir hafta ve sonrası iki hafta süresince dışkıyla atılmaktadır. Viremi süresi 1 hafta ile 4 ay arasında olabilir. Özellikle prodromal dönemde geçici viremiye yol açar, klinik belirtilerin başlaması ile viremi sonlanır (Kamar, et al. 2008).

Kronik hepatit E, şu ana kadar yalnızca genotip 3 ile oluşan enfeksiyonlarda görülmüştür. Organ transplantasyonu sonrası genotip 3'le enfekte kronik hepatit E hastalarında yoğun portal infiltrasyon ve nekroz görülür (Purdy and Krawczynsky 1994). Genotip 1 ve 4 ile enfeksiyon sonrasında iyileşen bireylerin serumlarında koruyucu nötralizan antikorlar bulunur. Akut hepatit E'li hastalarda virüse özgül ve uzun süreli CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları gözlenmektedir (Wedemeyer, et al. 2012).

Fulminant hepatit, vakaların %1–4'ünde rastlanmakta olup hepatit A'da gözlenenenden daha yüksektir. Bazı endemik ülkelerde gebe kadınlarda mortalite oranı %25'e kadar yükselir. Hastalığın ciddiyetini belirleyen konak ve viral faktörler arasındaki ilişki

net anlaşılamamıştır. HEV suşu (genotip veya subtip) gibi viral faktörler, viral yük ve diğer koenfeksiyonlar patogeneizde rol oynayabilir (Nanda, et al. 1994).

Genotip 3 ve 4, genotip 1 ve 2'den daha az patojeniktir. Japonya'dan 538 hastayı kapsayan bir çalışmada genotip 4'ün genotip 3'ten daha ciddi hastalığa yol açtığı bildirilmiştir. Genotip 4 HEV ile infekte hastalarda ALT düzeyleri anlamlı derecede daha yüksek, PT düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Genotip 2'de fulminan hepatit bildirilmemiştir, ancak bilgiler yeterli olmayabilir (Ohnishi, et al. 2006).

Viral inokulum dozu hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olabilir; primatlarda yüksek inokulum dozunun daha ciddi karaciğer hasarına yol açtığı gösterilmiştir (Aggarwal, et al. 2000).

Hastalığın ciddiyeti konağa da bağlıdır. Özellikle, gebelik, kontraseptif kullanımı, yaş, önceden var olan karaciğer hastalığı, son derece önemlidir. Konak immün yanıt önemli rol oynar. Son zamanlarda transplant alıcıları veya lösemi immünsüpresif durumda olan hastalarda HEV'in diğer klinik formları da gözlenmiştir. Bu hastalardan bazılarında kronik HEV enfeksiyonu ve akabinde siroz gelişimi gözlenmiştir. Bu hastalarda suboptimal HEV'e spesifik immün yanıt oluşmakta ve viral persistans gözlenmektedir. Kronik hastalığı ve fulminan karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda CD2, CD3 ve CD4 lenfosit sayılarının düşük olduğunu gösterilmiştir.

HIV enfeksiyonu olan immün sistemi baskılanmış bireyler için HEV enfeksiyonu olan kronik enfeksiyona neden olabilmektedir (Kamar, et al. 2008). HIV pozitif hastalarda anti-HEV IgG'nin seroprevalansı % 1.5 ile % 11.2 arasında değişmektedir (Kaba, et al. 2011; Keane, et al. 2012; Kenfak-Foguena, et al. 2011). Serumdaki HEV RNA'nın tespiti ile tanımlanan HEV enfeksiyonu insidansı düşüktür, % 0 ile 1.3 arasında değişmektedir (Pischke, et al. 2010; Sellier, et al. 2011; van Welzen, et al. 2012). HEV RNA'nın tespiti ile kanıtlanmış yaklaşık 20 HEV koinfeksiyonu vakası dünya çapında belgelenmiştir (Andersson, et al. 2013; Jardi, et al. 2012; Thoden, et al. 2008). HEV kaynaklı sirozlu HIV pozitif bir hastanın dışkılarından elde edilen HEV genotip 3 suşunun analizi ile virüsün insan ribozomal protein geni tarafından kodlanan 58 aminoasit ilavesi içerdiğini gösterilmiştir (Nguyen, et al. 2012). Klinik ve biyolojik açıdan organ transplant alıcılarındaki duruma benzerdir. HIV ile enfekte

hastalarda HEV edinimi muhtemelen organ transplant alıcılarına ve genel popülasyonla benzerdir. Cinsel yoldan HEV bulaşma olasılığı tartışmalıdır (Kaba, et al. 2010). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada erkeklerle seks yapan erkeklerin HEV edinme riski altında olabileceği gösterilmiştir (Payne, et al. 2013).

İntravenöz ilaç kullanımının HEV enfeksiyonu için risk faktörü olabileceğini bildiren çalışmalar olduğu gibi, risk faktörü olarak görmeyen çalışmalar da bildirilmiştir (Larrat, et al. 2012).

Gebelerde HEV enfeksiyonuna bağlı komplikasyon riski yüksektir. Gebelik ilerledikçe risk artar, hastaların önemli bir bölümünde fulminan yetmezlik ve ölüm görülür. Akut HEV enfeksiyonu özellikle 2. ve 3. trimesterde ciddi seyrederek, hastaların %30- 100'ünde fulminan ke yetmezliği ve ölüm görülebilir. Prematür rüptür, postpartum hemoraji, spontan abortus, intrauterin fetal ölüm gibi obstetrik komplikasyonlar da artar. Prematürite ve düşük doğum ağırlığıdır görülebilir (Gurley, et al. 2012).

Akut hepatit E'nin gebelikte yüksek mortalite ile seyretmesi gebelikteki hormonal (östrojen ve progesteron) ve immünolojik değişikliklerle ilişkilidir. NF- $\kappa$ B düzeylerinde azalma, T helper-1/T helper-2 dengesinin Th2 yönünde olması ve konak duyarlılığında artış görülür. Çalışmalarda HEV enfeksiyonuna karşı erken hücrel immün yanıt oluştuğunu ve enfeksiyonun konak yanıtını uyardığı gösterilmiştir. Hastalarda sitokin ve kemokin genlerinde artış oluşmakta ve HEV ile infekte epitelyal hücrelerden interleukin-6 (sIL-6), IL-8 ve TNF- $\alpha$  salgılanması artmaktadır (Devhare, et al. 2013). Kanda IL-1  $\alpha$  ve sIL-2 reseptör  $\alpha$  (sIL-2R  $\alpha$ ) düzeylerinde artış görülür ve patogeneizde asıl rol oynayan bu sitokinlerdir. Enfeksiyon bölgesinde doğal immün yanıtta artış gerçekleşir. Ayrıca deneysel çalışmada tavşan plasentasında HEV virüsü izole edilmiş vertikal bulaş gösterilmiştir (Srivastava, et al. 2007; Tripathy, et al. 2012; Xia, et al. 2015).

## **2.5. KLİNİK**

Hepatit E virüs enfeksiyonu, akut kendini sınırlayıcı hastalıktan semptomatik hastalığa, subklinik formdan fulminan forma kadar değişen klinik şekillerde kendini gösterebilir (Topçu, et al. 2002).

### 2.5.1. Akut İkterik Hepatit

HEV enfeksiyonunda en sık gözlenen form akut ikterik hepatittir. Hastalığın prodromal, preikterik dönem ile ikterik dönemi olmak üzere iki dönemi mevcuttur. Prodromal dönem yaklaşık 1-4 gün sürer. Grip benzeri belirtilerle seyreder. Ateş, kırgınlık, karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kokulara karşı hassasiyet, kusma, ishal, artralji, zayıflık ve ürtikeryal döküntü görülür. Bu belirtilerden birkaç gün sonra sarılık ortaya çıkar. Genellikle idrar renginde koyulaşma olur, kaşıntı ve dışkı renginde açılma olabilir. Sarılığın başlaması ile ateş ve diğer prodromal belirtiler azalmaya ve tamamen kaybolmaya başlar. Gastrointestinal semptomlar dışındakiler ortadan kalkar ancak GIS belirtileri persiste olabilir. Fizik muayenede sarılık, karaciğerde hafif büyüme, hassasiyet gözlenir. İkterik dönem semptomları bazen haftalarca sürebilir. Bazı hastalarda cilt renginden dolayı ayırt etmek güç olabilir, dikkat etmek gerekir (Kamar, et al. 2014; Topçu, et al. 2002; Wedemeyer, et al. 2012).

Diğer belirtiler arasında; kırgınlık, artrit, pankreatit, aplastik anemi, trombositopeni gözlenebilir. Nörolojik semptomlardan poliradikülopati, Guillain–Barré sendromu, Bell paralizi, periferik nöropati, ataksi, mental konfüzyon görülebilir. Membranoproliferatif glomerulonefrit ve membranöz glomerulonefrit saptanabilir. Serum bilirubin düzeylerinde değişen oranlarda artış (konjuge ön planda), aminotransferaz düzeylerinde yükselme,  $\gamma$ -glutamil transferaz artışı, alkalik fosfataz düzeylerinde hafif yükselme gözlenir (Dalton, et al. 2009; Wedemeyer, et al. 2012).

ALT düzeylerinde artış belirtiler başlamadan yaklaşık on gün önce gözlenmeye başlar, sarılıkla korele olarak birinci haftanın sonunda en yüksek düzeylere ulaşır. Hastalık düzelmeye başlayınca ALT düzeyleri de kayda değer şekilde azalmaya başlar. ALT azalmasını bilirubinde düşme takip eder, 6 hafta içinde normal sınırlara ulaşırlar (Topçu, et al. 2002; Wedemeyer, et al. 2012).

İkterik dönem başladıktan 10-52 gün sonrasına kadar dışkıda HEV RNA saptanabilir. Preikterik dönemde ve dışkıda saptanmadan önce kanda HEV RNA saptanır. Serum aminotransferaz aktivitesinin pik yaptığı dönemde serumda saptanamaz hale gelir. Preikterik dönemde kanda HEV RNA bulunması sporadik parenteral bulaş olabileceğini düşündürmektedir (Kamar, et al. 2014).

### 2.5.2. Anikterik Hepatit ve Asemptomatik Enfeksiyon

Bazı hastalarda sarılık olmaksızın akut viral ateşli hastalık şeklinde seyreder. Karaciğer tutulumu sadece laboratuvar olarak saptanır. En benign form olup HEV enfeksiyonu klinik olarak farkedilmez. Anikterik hepatiti ve asemptomatik enfeksiyonun sıklığı tam olarak bilinmemektedir ancak muhtemelen ikterik hepatitten çok daha fazladır. Salgınların çoğunda klinik bulgular HAV'nın aksine (atak hızı çocuklarda en yüksek) çoğunlukla 15-40 yaş arası bireylerde gözlenmektedir. Çocuklarda sıklıkla asemptomatik geçirilmesi hastalık sıklığının bu yaşlarda düşük olduğu şeklinde yorumlanmaktadır (Innis, et al. 1997; Lin, et al. 2000).

### 2.5.3. Kronik Enfeksiyon

Özellikle HEV genotip 3 tarafından immünsüpresif ve solid organ alıcılarında kronik enfeksiyon gelişmektedir. Bu olgularda akut hepatit semptomları ya çok azdır ya da yoktur. Avrupa'da 2008'den bu yana solid organ transplant alıcılarında kronik enfeksiyonlar belirtilmektedir. Hepatit sebebi bulunamayan ve karaciğer enzimlerinde yükselme gözlenen bu hastalarda moleküler olarak virüs araştırılmalıdır. Karaciğer transplantasyonu yapılanlarda reenfeksiyon bildirilmiştir (Suneetha, et al. 2012; Wedemeyer, et al. 2012). Ayrıca, hematolojik maligniteli hastalarda, CD4+ T hücre sayısı 250/mm<sup>3</sup>'ün altında olan HIV enfeksiyonu bulunanlarda, başta anti-TNF alanlar olmak üzere immünsüpresif tedavi alan romatoloji hastalarında da kronik HEV enfeksiyonu gelişmektedir (Dalton, et al. 2009).

Gelişmekte olan ülkeler ve gelişmiş ülkelerdeki görülebilecek HEV enfeksiyon klinik bulgularının karşılaştırılması Tablo 3'te verilmiştir.

**Tablo 3:** Gelişmekte olan ülkeler ve gelişmiş ülkelerdeki HEV enfeksiyon klinik karşılaştırılması (Kamar, et al. 2014).

	Gelişmekte olan ülkelerde HEV	Gelişmiş ülkelerde HEV
Genotip	1-2	3-4
Klinik Bulgular		

Enfeksiyon yaşı	15-30	>50
Cinsiyet	2:1	>3:1
Klinik seyir	Çoğunda kendini sınırlayıcı	Çoğunda kendini sınırlayıcı
Nörolojik komplikasyonlar	Evet	Evet
Gebe kadınlarda ölüm	Evet, som trimesterde %20-25	Hayır
Altta yatan kronik karaciğer hastalığı olanlarda prognoz	Kötü	Kötü
Kronik enfeksiyon	Hayır	Evet; sadece genotip 3

## 2.6. TANI

Akut enfeksiyonda ALT, aspartat aminotransferaz (AST), bilirubin ve alkalen fosfataz seviyeleri artar. Karaciğer enzimleri ve bilirubin düzeylerindeki yükseklik ortalama 2-3 hafta, bazen daha uzun sürer. Yaklaşık iki içinde normal seviyelere iner (Topçu, et al. 2002).

Virüsün laboratuvar tanısında immün elektronmikroskopi, immünofloresan yöntem, immünoblot, enzim immunoassay (EIA) ve Revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) yöntemleri kullanılmaktadır (Durmaz 1990). Tanı metotları direkt ve indirekt olarak da ikiye ayrılabilir. Direkt yöntemde, immünelektron mikroskopi veya RT-PCR ile dışkı ve kan örneklerinde virüs, viral proteinler veya nükleik asit aranır. İndirekt yöntemde ise serolojik olarak HEV Immunoglobulin M (IgM) ve Immunoglobulin G (IgG) antikorları (anti-) aranır (Pischke, et al. 2014).

Virüs hayvanların enfekte karaciğer primer hücre kültüründe, PLC/PRF/5, Huh7, Hep-G2, 2BS, akciğer kanseri (A549) ve kolon kanseri (Caco-2) hücre hatlarında üretilenmiştir. Ancak tam olarak güvenilir bir hücre kültür sistemi olmadığından virüs izolasyonu pratikte pek uygulanmamaktadır (Okamoto 2011).

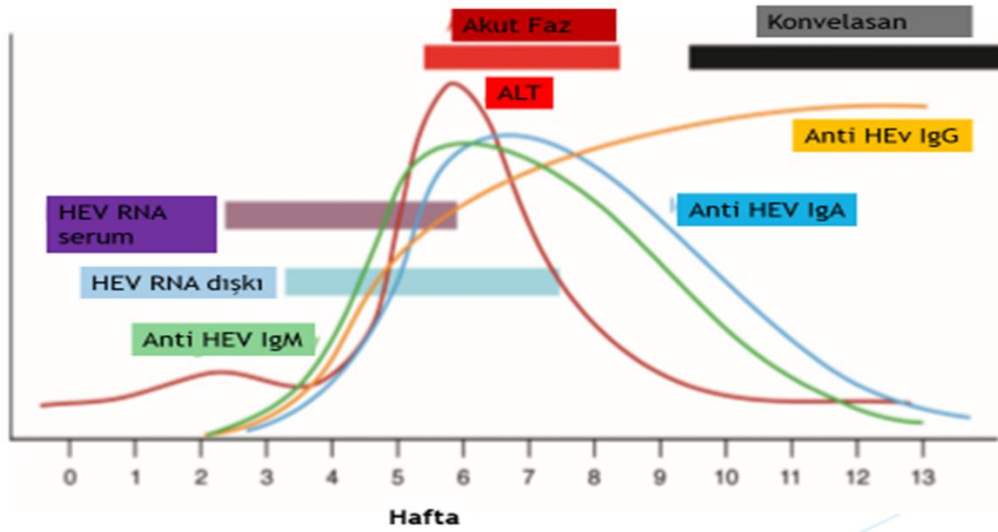
Virüs enfeksiyonunda serumda spesifik IgG, IgA ve IgM tipi antikorlar oluşur. Anti-HEV IgM, akut enfeksiyonun başlangıcından yaklaşık 1-4 hafta sonra ortaya çıkar. İlk bir ay titresinde pik görülür ve çoğunlukla ilk 6 ay içinde kaybolur (Purcell and Emerson 2005). Enfeksiyondan 1-14 yıl sonrasına dek saptanabildiği de



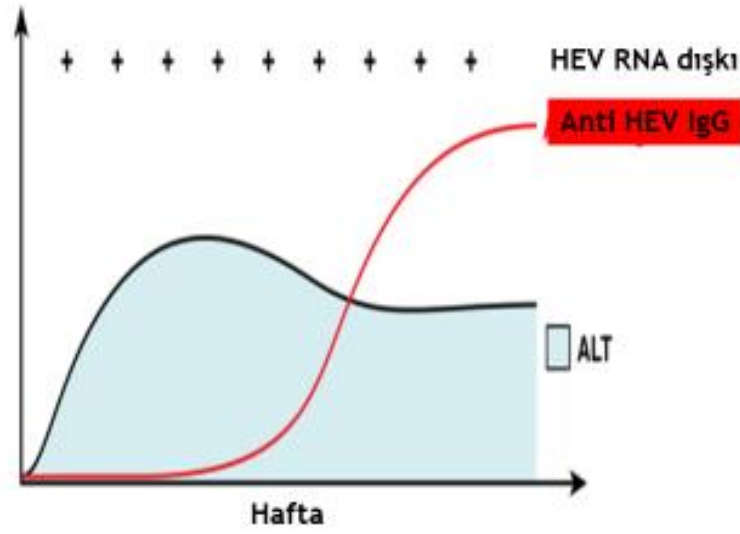
gösterilmiştir (Pischke, et al. 2014). Anti-HEV IgG yüksekliği geçirilmiş enfeksiyon göstergesidir. ORF-2 ve ORF-3'ün kodladığı korunmuş ve immünojenik antijenlerin kullanıldığı EIA yöntemi ile anti-HEV IgM, IgA ve IgG saptanabilmektedir (Durmaz 1990).

Dışkı ve/veya serumda HEV RNA saptanması akut HEV enfeksiyonu tanısı için altın standarttır. HEV RNA semptomlar başlamadan bir hafta önce ve semptomlar başladıktan 6 hafta sonraya kadar dışkıda, hastalığın başlangıcından sonraki 3-4 hafta içinde serumda saptanabilir. HEV RNA için yapılan moleküler testlerin duyarlılığı, hastanın ne kadar erken başvurduğuna, örneklerin zamanında alınması ve taşınmasına, moleküler laboratuvarının çalışma özenine göre değişmekte olup negatif olması yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonu ekarte ettirmez (Kamar, et al. 2014; Krain, et al. 2014).

Akut HEV enfeksiyonu ve kronik HEV enfeksiyonu serolojik profilleri Şekil 4 ve 5'de gösterilmiştir.



**Şekil 4:** Akut HEV enfeksiyonu serolojik profili (Pérez-Gracia, et al. 2015).



**Şekil 5:** Kronik HEV enfeksiyonu serolojik profili (Wedemeyer, et al. 2012)

Akut enfeksiyonun tanısı kişinin immünsüprese durumu yoksa anti-HEV IgM bakılması ve serokonversiyonun belirlenmesiyle yapılır. Fakat antikorların belirlenmesinde kullanılan testlerin duyarlılığı, özgüllüğü ve sonuçların uyumluluğu değişebilmektedir. İmmünsüprese hastaların tanısında ise antikor yanıtı gecikebildiği için daha çok moleküler yöntemler kullanılmaktadır (Kamar, et al. 2014; Wedemeyer, et al. 2012). Vireminin (10-30 gün) kısa sürmesi moleküler testlerin başarısını düşürmektedir. Antiviral tedaviye yanıtı izlemede HEV RNA miktarlarının ölçülmesi faydalı olabilir ancak testlerde standardizasyon henüz tam oluşturulamamıştır (Wedemeyer, et al. 2012).

## 2.7. TEDAVİ

İmmün yeterli bireylerde akut hepatit E genellikle tedavi gerektirmez. Ancak immünsüpresif bireylerde sıklıkla kronikleşme eğiliminde olduğu için tedavi gereklidir. Eğer HEV RNA 3 ay süre ile persiste ederse tedavi edilmeksizin spontan viral klirens genellikle gözlenmez. Burada en önemli nokta immünsüpresyon derecesinin azaltılıp azaltılamamasıdır. İmmünsüpresyon azaltılabilirse HEV seroklirensi %25 oranında gerçekleşebilir. Ancak, transplant yapılan hastalarda immünsüpresyonun azaltılması organ reddine yol açabilir. İnterferonlar tedavide oldukça yararlı olmalarına karşın yan etkileri kullanımında güçlükler yol açmaktadır. Dolayısıyla transplant alıcılarında immünsüpresyonun azaltılması iyi bir

seçenek değildir. İmmünsüpresif hastalarda ribavirin iyi bir seçenek olabilir (Gerolami, et al. 2011). Ancak etkinliği ile ilgili olarak daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir (Kamar, et al. 2010). Ayrıca ribavirin gebelikte kontrendikedir. Fulminan hepatite giden gebelerde karaciğer nakli şu anda en iyi seçenektir (Gerolami, et al. 2011).

## **2.8. KORUNMA VE KONTROL**

Hepatit E virüs genotip 1 ve 2 enfeksiyonları öncelikle temiz içme suyu sağlanması ve altyapı koşullarının düzeltilmesi ile önlenabilir. Salgın sırasında sular kaynatılarak ya da klorlanarak kullanılmalıdır. HEV 3 ve 4 genotip enfeksiyonları ise özellikle domuz eti olmak üzere az pişmiş etlerin tüketilmesinden kaçınılarak önlenir. HEV virüsü 70°C ve üzerinde 20 dakikada tamamen inaktive olur. Depolama, hazırlama gibi benzer işlemlerde pişmemiş etlere dokunurken çıplak elle temas edilmemelidir. Yabani hayvan temasında dikkatli olunmalıdır. Yüksek endemik bölgelere seyahatlerde gıda tüketiminde dikkatli olunmalıdır (Aggarwal and Jameel 2011).

Hepatit E geçiren kişilerde koruyucu immünite gelişmektedir. Çin’de yapılan ve faz III aşamasında olan bir araştırmada 6302 kişiye 0, 1 ve 6. aylarda üç doz aşı uygulanmış, kişiler 4.5 yıl takip edilmiştir. Aşının koruyuculuğu %86.6 olarak saptanmıştır. Bu aşı tip 1’e karşı geliştirilmesine karşın tip 1 ve 4’e karşı koruyuculuk sağlamaktadır. Genotip 3’e karşı yanıt bilinmemektedir. Yan etki oranları plasebodan farklı bulunmamıştır ve yalnızca Çin’de kullanımı onaylanmıştır (Zhu, et al. 2010).

Hepatit E virüs enfeksiyonu tüm dünyada belirgin morbidite ve mortalite nedenidir. Gebelerde fulminan hepatit tablosuna neden olabilmektedir. Gelişmiş ülkelerde zoonotik geçiş önemli bir risk olarak karşılaşılmaktadır. Organ transplant alıcıları, HIV hastaları veya başka nedenlerle immünsüpresyonu olan hastalarda kronik enfeksiyona neden olabilmesi dikkat edilmesi gereken konulardandır.

### **3. MATERYAL METOD**

#### **3.1. ETİK KURUL ONAYI**

Çalışmamızın etik kurul onay; Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan, 12.12.2018 tarihli 71522473/050.01.04/289 sayı ile alınmıştır (**EK-1**).

#### **3.2. ÇALIŞMA GRUBU**

Bu çalışma Ekim 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında HIV enfeksiyonu nedeniyle Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarına başvuran çalışma için onamı (**EK-2**) alınan hastaların plazma örnekleri Anti-HEV IgM ve Anti-HEV IgG açısından retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışma grubunu HIV-1 viral yükü pozitif olan 126 hasta oluşturmuştur.

#### **3.3. ÖRNEKLERİN ÇALIŞILMASI**

Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji laboratuvarına Ekim 2017-Aralık 2018 tarihleri arasında HIV enfeksiyonu nedeniyle tanı ve takip için plazma örnekleri gönderilen hastaların örnekleri bekletilmeden HIV-1 RNA viral yükü çalışılmıştır. Bu test *Cepheid* cihazında Xpert HIV-1 kantitatif viral yük ölçen kit ile çalışılmıştır. HIV- 1 ile enfekte kişilerden alınan 1 ml plazmada HIV-1 RNA viral yükünü alt saptama limiti 40 kopya/ml ve üst saptama limiti 10000000 kopya / ml aralığında veren kantitatif miktarını tayin edebilen invitro RT-PCR testidir. Hızlı sonuç vermektedir. Sonuçlar 90 dakika içerisinde alınmıştır. HIV-1 M Grubunun A, B, C, D, AE, F, G, H, AB, AG, J, K alt grupları, N ve O grupları subtiplerinde validedir. CE belgeli invitro diagnostik bir testtir. Üreticinin belirttiği >% 95 spesiflik ve özgüllükte sonuç alınmaktadır. HIV-1 RNA viral yük pozitifliği saptanan tüm örnekler Enzyme linked fluorescent assay (ELFA) çalışma zamanına kadar -80°C'de derin dondurucuda saklanmıştır.

Çalışma yapılacağı tarihte saklanan tüm örnekler derin dondurucudan çıkarılmış ve çözünmesi sağlanmıştır. Sonrasından çözünen plazma örneklerinden Anti-HEV IgM ve Anti-HEV IgG antikorları ELFA yöntemi ile VIDAS cihazında bioMerieux, Fransa kitleri kullanılarak üretici firmanın talimatları doğrultusunda çalışılmıştır. Hepatit semptomları ve/veya klinik belirtileri sergileyen hastalarda Hepatit E enfeksiyonunun tanısına yardımcı olması amaçlanmaktadır. Öncelikle Anti-HEV IgG antikorları çalışılmıştır. Anti-HEV IgG pozitif saptanan hastalarda da Anti-HEV IgM araştırılmıştır.

ELFA yöntemi prensip olarak iki basamaklı enzim immünotest sandviç yöntemini son floresans okuma ile birleştirir. Katı Faz Sağlayıcı (SPR), katı faz olarak işlev görmeyen yanı sıra, test için pipetleme aygıtı olarak da kullanılır. Testin reaktifleri kullanıma hazırdır ve kaplanmış reaktif striplerine ön dağıtım yapılmıştır. Testin tüm adımları cihaz tarafından otomatik olarak yapılır. Reaksiyon besiyeri SPR'nin içine defalarca çekilip bırakılır. Numunede bulunan antikorlar SPR'nin içini kaplayan HEV antijeni tarafından tutulur. Bağlanmayan içerikler yıkama adımları sırasında uzaklaştırılır. Antikorlar alkalik fosfatlı işaretli anti-insan IgM antikor (konjugat) tarafından spesifik olarak saptanır. Yine bağlanmayan bileşenler yıkama adımları sırasında uzaklaştırılır. Son tespit basamağında, substrat (4-metil-umbelliferil fosfat) SPR içerisine döngüsel olarak alınıp bırakılır. Konjugat enzim, substratın floresansı 450 nm'de ölçülen floresan bir ürüne (4-Metil-umbelliferon) hidrolizini katalize eder. Floresansın yoğunluğu numunede bulunan antikorlara bağlıdır. Testin sonunda, sonuçlar hafızada saklanan standarta göre cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanır, bir test değeri elde edilir ve rapor yazdırılır.

Üretici firmanın önerdiği talimatlarla 100 µl plazma örneği ELFA yöntemi ile çalışılmıştır. Değerlendirmelerde Anti-HEV IgG ve Anti HEV IgM testleri, eşik değer konsantrasyonları 0,56 U/ml olarak saptanmıştır. < 0,56 U/ml altı değerler negatif olarak yorumlanırken, ≥ 0,56 U/ml üstü değerler pozitif sonuç olarak kabul edilmiştir. Testin duyarlılığını üretici firma immünkompetan ve immünsüprese hasta gruplarında viremik ve viremik sonrası dönemde moleküler yöntemlerle karşılaştırdığında % 59,15 ve % 97,65 arasında değerler olarak bildirmektedir.

Hastaların retrospektif kayıtları taranarak eş zamanlı istenen ALT (0-50 U/ml), AST (0-50 U/ml), CD4 (mm<sup>3</sup>), CD8 (mm<sup>3</sup>), toplam lenfosit (mm<sup>3</sup>), HIV-1 RNA viral yük (kopya/ml) değerleri, Anti-HCV, HBsAg, Anti-HAV IgM, Anti-HAV IgG, VDRL sonuçları değerlendirilmiştir.

### **3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Veriler “SPSS for Windows V 20.0” programı ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda ki-kare ve Fisher’s exact testi kullanıldı. Ortalamaların karşılaştırılmasında normaliteye göre t testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. p< 0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışma grubunun 114'ü (%90.5) erkek, 12'si (%9.5) kadındı. Yaş ortalaması  $38.11 \pm 13.32$  (min: 18, max: 80) yıl idi.

Çalışmada HIV pozitif hastalardan 5'inde (%4.0) Anti-HEV IgG pozitif saptanmıştır. Anti-HEV IgG pozitif olan tüm hastalar erkek olup yaş ortalaması  $51.8 \pm 10.5$  olarak bulundu ve diğer hastalardan anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p=0.023$ ). Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 4'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.** Hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı

	Anti-HEV IgG pozitif n=5	Anti-HEV IgG negatif n=121	<i>p</i>
Yaş, ortalama $\pm$ SD*	51.8 $\pm$ 10.5	37.5 $\pm$ 13.1	<b>0.018</b>
Cinsiyet n (%)			
Erkek	5 (4.4)	109 (95.6)	0.601
Kadın	0 (0)	12 (100)	

SD: standart deviasyon

Anti-HEV IgG pozitif hastalardan 1'inde HIV tanısı yeni olup diğer 4 hastanın ise HIV pozitifliği nedeniyle takipte olduğu tespit edilmiştir. Anti-HEV IgM ise hiçbir hastada pozitif olarak saptanmamıştır. Anti HEV IgG pozitif olarak saptanan hastaların bazı özellikleri Tablo 5'de verilmiştir.

**Tablo 5.** Anti-HEV IgG pozitif olan hastaların özellikleri

Hasta no	Cinsiyet /yaş	Tanısı	Viral yük (Kopya/ml)	ALT (U/L)	AST (U/L)	Cd4 %	Cd8 %	Lenfosit (hücre/ $\mu$ l)
1	E/48	Eski	2030	27	23	14.1	62.0	3920
2	E/61	Eski	3280	25	30	26.7	51.8	1570
3	E/35	Eski	<40	42	25	40.6	41.3	1850

4	E/58	Eski	<40	11	13	22.5	59.2	2280
5	E/57	Yeni	60000	16	27	23.8	49.5	1430

Çalışmada hastaların CD4 sayılarını değerlendirdiğimizde CD4'ü 200 hücre/ $\mu$ l altında olan 24 (%19.0) hasta mevcuttu. Fakat bu hastaların hiçbirinde Anti HEV IgG pozitifliği saptanamadı. CD4 sayısı ile Anti HEV IgG pozitifliği arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanamadı ( $p=0.488$ ). CD4 sayılarının dağılımı Tablo 6'da verilmiştir.

**Tablo 6.** CD4 sayılarının dağılımı

	Anti-HEV IgG pozitif n=5 (%)	Anti-HEV IgG negatif n=121 (%)	<i>p</i>
<b>CD4 (hücre/<math>\mu</math>l)</b>			
<200	0 (0)	24 (100)	
200-499	2 (4.0)	48 (96.0)	0.488
500 ve üzeri	3 (5.8)	49 (94.2)	

Anti-HEV IgG pozitifliği olan hiçbir hastada Anti-HCV ve HBsAg pozitifliği yoktu. Çalışmada 77 (%61.1) hastada Anti-HAV IgG pozitif olup Anti-HAV IgM ise tüm hastalarda negatifti. Anti-HCV pozitifliği 2 (%1.6) hastada, HBsAg pozitifliği 8 (%6.3) hastada, VDRL pozitifliği ise 18 (%14.3) hastada saptanmıştır. Çalışmada hepatit koenfeksiyon ve VDRL test sonucunun dağılımı Tablo 7'de verilmiştir.

**Tablo 7.** Hepatit koenfeksiyon ve VDRL test sonucunun dağılımı

	Anti-HEV IgG pozitif n=5	Anti-HEV IgG negatif n=121	<i>p</i>
<b>HBsAg</b>			
Pozitif	0 (0)	8 (1009)	0.716
Negatif	5 (4.2)	113 (95.8)	
<b>Anti HCV</b>			
Pozitif	0 (0)	2 (100)	0.922



Negatif	5 (4.0)	119 (96.0)	
<b>HAV IgG</b>			
Pozitif	2 (2.6)	75 (97.4)	0.376
Negatif	3 (6.1)	46 (93.9)	
<b>HAV IgM</b>			
Pozitif	-	-	-
Negatif	5 (4.0)	121 (96.0)	
<b>VDRL</b>			
Pozitif	0 (0)	18 (100)	0.456
Negatif	5 (4.6)	103 (95.4)	

Anti-HEV IgG pozitif olan bireylerde ALT, AST, CD4 ve CD8, HIV RNA viral yük değerleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark saptanamadı (Her biri için  $p>0.05$ ). Hastaların bazı biyokimyasal değerlerinin AntiHEV IgG durumuna göre dağılımı Tablo 8’de verilmiştir.

**Tablo 8.** Hastaların bazı biyokimyasal değerlerinin AntiHEV IgG durumuna göre dağılımı

	<b>Anti-HEV IgG pozitif Median (IQR*)</b>	<b>Anti-HEV IgG negatif Median (IQR*)</b>	<b><i>p</i></b>
HIV RNA viral yük	2030 (40-31640)	17900 (116-180500)	0.132
ALT (normal değer <50 IU/L)	25.0 (13.5-34.5)	22.0 (16.0-31.0)	0.788
AST (normal değer <50 IU/L)	25.0 (18.0-28.5)	22.0 (18.5-28.5)	0.735
CD4 (hücre/ $\mu$ l)	513 (379-651)	386 (237-604)	0.372
CD8 (hücre/ $\mu$ l)	813 (735-1890)	932 (719-1240)	0.817
Lenfosit (K/mikrolitre)	1850 (1500-3100)	2000 (1520-2495)	0.910

IQR: interquartil range

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Hepatit E virüsünün sadece az gelişmiş ülkelerde yaygın olduğu düşünülürken yapılan çalışmalarla gelişmiş ülkelerde de bulunduğu ve rezervuar olabilen birçok hayvanı enfekte ettiği belirlenmiştir (Aggarwal and Naik 2009; Kamar, et al. 2014). Başlıca bulaşı fekal-oral olmakla beraber, enfeksiyonların zoonotik özellik taşıdığı da anlaşılmıştır (Pavio, et al. 2015). HEV, sanitasyon ve hijyen koşullarının yetersiz olduğu ülkelerde su kaynaklı epidemilere neden olmakla beraber hepatit olgularının önemli bir kısmı sporadik olarak ortaya çıkmaktadır (Aggarwal and Naik 2009; Kamar, et al. 2014).

Hastalığın prevalansı, sosyoekonomik seviyeye ve bölgelere göre değişiklik göstermektedir (Echevarría 2014). Gelişmekte olan ülkelerde HEV seroprevalansı %10-78 arasında bildirilirken, gelişmiş ülkelerde bu oran %0.4-5.5 arasında verilmektedir (Echevarría 2014; Kamar, et al. 2014; Pavio, et al. 2015; Pischke, et al. 2014).

Uzun yıllar boyunca, HEV enfeksiyonunun özellikle gelişmekte olan ülkelerde meydana gelen kendini sınırlayan bir hastalık olduğu düşünülmekteydi. Bununla birlikte, son 10 yıl içinde gelişmiş ülkelerde de artan sayıda vakalar bildirilmiş ve bu ülkelerde zoonotik yolun hepatit E enfeksiyonundan temel olarak sorumlu olduğu bulunmuştur (Borgen, et al. 2008; Lewis, et al. 2008; Wichmann, et al. 2008). Son zamanlarda solid organ nakli alıcıları ve malign hematolojik rahatsızlığı olan hastalar da dahil olmak üzere immün sistemi baskılanmış hastalar arasında Almanya, Hollanda ve Fransa gibi endemik olmayan bölgelerde siroza olası ilerlemesi olan kronik HEV enfeksiyonunun ortaya çıktığı bildirilmiştir (Gerolami, et al. 2008; Haagsma, et al. 2009; Kamar, et al. 2008).

Bu çalışmanın amacı HIV ile enfekte olmuş bir grup hastada HEV enfeksiyonunun sero-virolojik prevalansını değerlendirmektir. Çalışmamızda HIV pozitif hastalardaki

HEV seroprevalansı %4 olarak saptandı. Yapılan çalışmalarda HIV pozitif hastalardaki HEV enfeksiyonu sıklığı ile ilgili çok farklı sonuçlar elde edilmiştir. Shrestha ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HEV IgG seroprevalansının HIV negatif sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu (%39.4) bildirilmiştir. Çalışmalarında HIV pozitif bireylerin HEV enfeksiyonu açısından yüksek riske sahip olduğu bildirilmiştir (Shrestha, et al. 2017). Abravanel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da benzer şekilde Anti-HEV IgG pozitifliği %38.7 olarak bildirilmiştir (Abravanel, et al. 2017). Bu yüksek prevalans değerlerinin aksine Debes ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada HIV pozitif hastalarda Anti-HEV IgG pozitifliğini %7.3 olarak, sağlıklı kontrol grubunda ise %4.4 olarak saptamışlardır. Fakat iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı rapor edilmiştir (Debes, et al. 2016). Ferreira ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise Anti-HEV IgG antikörlerinin %10.7 olarak saptandığı bildirilmiştir (Ferreira, et al. 2018). Lindemann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da Anti-HEV IgG pozitifliği %10.4 olarak bulunduğu rapor edilmiştir (Mateos-Lindemann, et al. 2014). HIV pozitif bireylerde HEV seroprevalansının çok değişken olmasında birçok faktör rol oynamış olabilir. Ülkelerin sosyodemografik yapısındaki farklılıklar, temiz suya erişimin yetersiz olması, bağışıklık durumu gibi faktörler etkilemiş olabilir. Ayrıca sonuçlardaki bu farklılıkların HEV genotipi ile ilgili olup olmadığını değerlendirmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ülkemiz açısından konuyu ele aldığımızda HIV pozitif hastalarda HEV seroprevalansını değerlendiren bir çalışmaya rastlayamadık. Çalışmalarda genellikle genel popülasyondaki HEV sıklığı değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların tamamının değerlendirildiği henüz yeni yapılmış bir sistematik derleme çalışmasında 1980-2017 yılları arasında yapılan çalışmalar değerlendirilerek HEV enfeksiyonu sıklığı araştırılmıştır. Çalışmada genel popülasyondaki ve bazı özel gruplarda HEV enfeksiyonu değerlendirilmiş ve sağlıklı bireylerdeki sıklığın %0 ile %12.4 arasında olduğu bildirilmiştir (Leblebicioglu and Ozaras 2018). Fakat çalışmalarında HIV pozitif bireylerdeki sıklık açısından değerlendirilen bir çalışma olmadığından bizim sonuçlarımızla karşılaştırma yapılması tam olarak mümkün değildir. Yine de genel popülasyonda bildirilen HEV sıklığı ile bizim çalışmamızdaki prevalans değerinin benzer olduğu dolayısıyla çalışmamıza göre HIV pozitif hastalardaki HEV

enfeksiyonu sıklığının genel popülasyondaki HEV enfeksiyonu sıklığından farklı olmadığı söylenebilir. Yine de HIV enfeksiyonunun insanlarda HEV enfeksiyonuna yol açıp açmadığına dair sorunun cevabı hala netlik kazanmamıştır (Renou, et al. 2010). Endemik olmayan bölgelerde yapılmış olan çalışmalarda HIV ile enfekte bireylerde HEV seroprevalansının kontrol grubuna göre herhangi bir yüksekliğinin olmadığını göstermiştir (Rivero-Juarez, et al. 2015). Sadece Fransa, İngiltere ve ABD'deki bazı akut ve kronik HEV enfeksiyonu vakalarının HIV ile enfekte hastalarda meydana geldiğine dair vaka bildirimleri mevcuttur (Curry, et al. 2009; Dalton, et al. 2009).

Endemik bölgelerden yapılan çalışmalar, HIV ile enfekte kişilerde HEV seroprevalans oranlarının daha yüksek olduğunu saptamış ve HEV seropozitivitesi ile ileri düzey HIV hastalığı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir (Balayan, et al. 1997). Bunun fırsatçı bir enfeksiyona mı, yoksa ortak bulaş yolu gibi bir sebepten mi kaynaklandığı hala ortaya konulamamıştır. Bir çalışmada, oral anal cinsel temasın, HIV ile enfekte kişiler arasında HEV edinimi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (Montella, et al. 1994).

HIV pozitif hastalarda düşük CD4 sayımının, daha yüksek anti-HEV IgG seropozitifliği ile ilişkili olduğu yönünde bir görüş de mevcuttur (Debes, et al. 2016). Nepal'de yapılan bir çalışmada, CD4 sayısı > 200 olan bireylerde daha yüksek oranda HEV IgM pozitifliği gözlemlenmiştir (Shrestha, et al. 2017). Bu çalışmaların tam aksi yönünde sonuç bildiren çalışmalar da mevcuttur. İspanya'da yapılan bir çalışmada, ileri immünsüpresyon gelişmiş HIV hastalarında (CD4 <200 hücre/mm<sup>3</sup>) veya açıklanamayan aminotransferaz yüksekliği olan bir grup seçilmiş hasta grubundaki HEV enfeksiyonu araştırılmıştır (Madejón, et al. 2009). Çalışmalarında sadece HEV-RNA ile hastaların tarandığı, herhangi bir HEV-antikör incelemesi yapılmadığı ve ayrıca taranan hasta grubundan da hiçbir HEV viremi vakası saptanmadığı bildirilmiştir. Bu sonuca göre Madejón ve arkadaşları CD4 sayısı çok düşük olan HIV pozitif hastalar arasında HEV enfeksiyonunun olmamasını, immünoşüpresyonun, kronik hepatit E riskini arttırmadığı şeklinde yorumlamışlardır. Bizim çalışmamızda da bu sonucu destekler nitelikte CD4 sayısı 200 altında olan hiçbir hastada HEV pozitifliği saptanamadı. HEV pozitifliği saptanan 5 hastanın CD4 sayısının 340 ile 751 arasında olduğu tespit edilmiştir. Bununla birlikte,

çalışmalar arasında kullanılan yöntemsel farklılıklar ve yeterli örneklem hacmi gibi etkenler de sonuçlar arasındaki tutarsızlığı etkilemiş olabilir.

### **Sonuç ve öneriler;**

- Ülkemizde HEV seroprevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda, genel seropozitiflik oranı %0-%12.4 aralığında olarak rapor edilmiş.
- Ancak çalışmanın yapıldığı bölgelere, yaş gruplarına ve olgu gruplarına göre değişmek üzere %0-73 arasında değişen oranlar bildirilmiş.
- Bizim çalışmamızda HIV pozitif bireylerde Anti-HEV IgG pozitifliği %4 saptanmış olup genel popülasyonla benzerlik göstermektedir.
- HIV-HEV birlikteliği olan hiçbir hastada HCV ve HBV ko-enfeksiyonu belirlenmemiştir.
- HEV enfeksiyonu büyük bir küresel sağlık sorunudur.
- Dünya çapında önemli morbidite ve mortalite nedenidir.
- Gebelerde, organ nakli alıcılarında, hematolojik malignitesi olan ve kemoterapi gerektiren hastalarda ve HIV'li bireylerde hızla ilerleyen siroza ve kronik enfeksiyona neden olabilir.
- HEV enfeksiyonları, HIV ile enfekte kişiler arasında öncelikli ortaya çıkmaz ancak, belirsiz etiyolojili karaciğer anormallikleri olan HIV'li bireylerde HEV de araştırılmalıdır.
- Bu konuda yapılacak daha çok sayıda ve daha fazla örnekleme sahip kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## KAYNAKLAR

- Abravanel, F., Lhomme, S., Fougère, M. & Karine Saune, M. A., Jean-Marie Péron, Pierre Delobel, Jacques Izopet. (2017). HEV Infection In French Hiv-Infected Patients. *Journal Of Infection*, 74, 310-313.
- Aggarwal, R. & Jameel, S. (2011). Hepatitis. *Hepatology*, 54, 2218-2226.
- Aggarwal, R., Kini, D., Sofat, S., Naik, S. R. & Krawczynski, K. (2000). Duration of viraemia and faecal viral excretion in acute hepatitis E. *Lancet*, 356, 1081-1082.
- Aggarwal, R. & Naik, S. (1997). Epidemiology of hepatitis E: Past, present and future 18: 49-56. *Trop Gastroenterol*, 18, 49-56.
- Aggarwal, R. & Naik, S. (2009). Epidemiology of hepatitis E: current status. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 24, 1484-1493.
- Andersson, M. I., Preiser, W., Maponga, T. G., Heys, I., Taljaard, J. J., Van Rensburg, C., Tedder, R. S. & Ijaz, s. (2013). Immune reconstitution hepatitis E: a neglected complication of antiretroviral therapy in Africa? *AIDS*, 27, 487-489.
- Aydın, K. (2007). Hepatit E, Tarihçe ve epidemiyolojik özellikler. Ed: Tabak F , Tekeli E, Balık İ. *Viral Hepatit*. 285-309.
- Bajpai, M. & Gupta, E. (2011). Transfusion-transmitted hepatitis E: Is screening warranted? *Indian Journal of Medical Microbiology*, 29, 353-358.
- Balayan, M. S., Fedorova, O. E., Mikhailov, M. I., Rytick, P. G., Eremin, V. F., Danilova, T. I., Shevelev, B. I., Gorbacheva, E. C. & Pankova, G. Y. (1997). Antibody to hepatitis E virus in HIV-infected individuals and AIDS patients. *J Viral Hepat*, 4, 279-83.

- Borgen, K., Herremans, T., Duizer, E., Vennema, H., Rutjes, S., Bosman, A., De Roda Husman, A. M. & Koopmans, M. (2008). Non-travel related Hepatitis E virus genotype 3 infections in the Netherlands; a case series 2004–2006. *BMC infectious diseases*, 8, 61.
- Cevrioglu, A. S., Altindis, M., Tanir, H. M. & Aksoy, F. (2004). Investigation of the incidence of hepatitis E virus among pregnant women in Turkey. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 30, 48-52.
- Christensen, P. B., Georgsen, J., Vach, W., Hjort, C., Homburg, K. M., Purcell, R. H. & Engle, R. E. (2008). Time Trend of the Prevalence of Hepatitis E Antibodies among Farmers and Blood Donors: A Potential Zoonosis in Denmark. *Clinical Infectious Diseases*, 47, 1026-1031.
- Colson, P., Borentain, P., Queyriaux, B., Kaba, M., Moal, V., Gallian, P., Heyries, L., Raoult, D. & Gerolami, R. (2010). Pig Liver Sausage as a Source of Hepatitis E Virus Transmission to Humans. *The Journal of Infectious Diseases*, 202, 825-834.
- Curry, J. A., Adams, N. & Crum-Cianflone, N. F. (2009). Acute hepatitis E virus infection in an HIV-infected person in the United States. *Ann Intern Med*, 150, 226-7.
- Dalton, H. R., Bendall, R. P., Keane, F. E., Tedder, R. S. & IJAZ, S. (2009). Persistent Carriage of Hepatitis E Virus in Patients with HIV Infection. *New England Journal of Medicine*, 361, 1025-1027.
- Debes, J. D., Wassaf, M. M., Pisano, M. B. & María Beatriz Isa, M. L., Leonardo G. Marianelli, Natalia Frassone, Estefania Ballari, Paul R. Bohjanen, Bettina E. Hansen, Viviana Ré (2016). Increased Hepatitis E Virus Seroprevalence Correlates with Lower CD4+ Cell Counts in HIV-Infected Persons in Argentina. *PLoS ONE* 11, e0160082.
- Devhare, P. B., Chatterjee, S. N., Arankalle, V. A. & Lole, K. S. (2013). Analysis of antiviral response in human epithelial cells infected with hepatitis E virus. 2013;8. *PLoS One*, 8, e63793.

- Durmaz, R. (1990). Hepatit E virusu. Ed: Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi Ankara. 889-92.
- Echevarría, J.-M. (2014). Light and darkness: prevalence of hepatitis E virus infection among the general population. *Scientifica*, 2014.
- Ferreira, A., Gouvêa, M. S. G. & Pinho, G. L.-N. C. J. M.-C. M. P. A. S. M.-J. J. C. R. R. (2018). Serological and molecular markers of hepatitis E virus infection in HIV-infected patients in Brazil. *Arch Virol* 163, 43.
- Gerolami, R., Borentain, P., Raissouni, F., Motte, A., Solas, C. & Colson, P. (2011). Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *Journal of Clinical Virology*, 52, 60-62.
- Gerolami, R., Moal, V. & Colson, P. (2008). Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med*, 358, 859-860.
- Gurley, E. S., Halder, A. K., Streatfield, P. K., Sazzad, H. M. S., Huda, T. M. N., Hossain, M. J. & Luby, S. P. (2012). Estimating the Burden of Maternal and Neonatal Deaths Associated With Jaundice in Bangladesh: Possible Role of Hepatitis E Infection. *American Journal of Public Health*, 102, 2248-2254.
- Haagsma, E. B., Niesters, H. G. M., Van Den Berg, A. P., Riezebos-Brilman, A., Porte, R. J., Vennema, H., Reimerink, J. H. J. & Koopmans, M. P. G. (2009). Prevalence of hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transplantation*, 15, 1225-1228.
- Hewitt, P. E., Ijaz, S., Brailsford, S. R., Brett, R., Dicks, S., Haywood, B., Kennedy, I. T. R., Kitchen, A., Patel, P., Poh, J., Russell, K., Tettmar, K. I., Tossell, J., Ushiro-Lumb, I. & Tedder, R. S. (2014). Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet*, 384, 1766-1773.
- Innis, B. L., Longer, C. F., Vaughn, D. W., Clayson, E. T., Shrestha, K. B., Shrestha, M. P. & Snitbhan, R. (1997). Rates of Hepatitis E Virus Infection and Disease among Adolescents and Adults in Kathmandu, Nepal. *The Journal of Infectious Diseases*, 176, 763-766.



- Jardi, R., Crespo, M., Homs, M., Van Den Eynde, E., Girones, R., Rodriguez-Manzano, J., Caballero, A., Buti, M., Esteban, R. & Rodriguez-Frias, F. (2012). HIV, HEV and cirrhosis: evidence of a possible link from eastern Spain. *HIV Medicine*, 13, 379-383.
- Kaba, M., Brouqui, P., Richet, H., Badiaga, S., Gallian, P., Raoult, D. & Colson, P. (2010). Hepatitis E virus infection in sheltered homeless persons, France. *Emerg Infect Dis*, 16, 1761-3.
- Kaba, M., Richet, H., Ravaux, I., Moreau, J., Poizot-Martin, I., Motte, A., Nicolino-Brunet, C., Dignat-George, F., Ménard, A., Dhiver, C., Brouqui, P. & Colson, P. (2011). Hepatitis E virus infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Journal of Medical Virology*, 83, 1704-1716.
- Kamar, N., Abravanel, F., Garrouste, C., Cardeau-Desangles, I., Mansuy, J. M., Weclawiak, H., Izopet, J. & Rostaing, L. (2010). Three-month pegylated interferon-alpha-2a therapy for chronic hepatitis E virus infection in a haemodialysis patient. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25, 2792-2795.
- Kamar, N., Bendall, R. & Legrand, A. (2012). Hepatitis E. *Lancet*, 379, 2477.
- Kamar, N., Dalton, H. R., Abravanel, F. & Izopet, J. (2014). Hepatitis E virus infection. *Clinical microbiology reviews*, 27, 116-138.
- Kamar, N., Selves, J., Mansuy, J.-M., Ouezzani, L., Péron, J.-M., Guitard, J., Cointault, O., Esposito, L., Abravanel, F. & Danjoux, M. (2008). Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *New England Journal of Medicine*, 358, 811-817.
- Keane, F., Gompels, M., Bendall, R., Drayton, R., Jennings, L., Black, J., Baragwanath, G., Lin, N., Henley, W., Ngui, S.-L., Ijaz, S. & Dalton, H. (2012). Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. *HIV Medicine*, 13, 83-88.
- Kenfak-Foguena, A., Schöni-affolter, F., Bürgisser, P., Witteck, A., Darling, K. E., Kovari, H., Kaiser, L., Evison, J. M., Elzi, L., Gurter-De La Fuente, V., Jost, J., Moradpour, D., Abravanel, F., Izopet, J. & Cavassini, M. (2011).

- Hepatitis E Virus seroprevalence and chronic infections in patients with HIV, Switzerland. *Emerg Infect Dis*, 17, 1074-8.
- Khuroo, M. S. (2011). Discovery of hepatitis E: the epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. *Virus Res*, 161, 3-14.
- Kırdar, S. (2012). Hepatit E Virüs Enfeksiyonu. *Viral Hepatit Dergisi* 18, 1-5.
- Krain, L. J., Atwell, J. E., Nelson, K. E. & Labrique, A. B. (2014). Fetal and Neonatal Health Consequences of Vertically Transmitted Hepatitis E Virus Infection. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 90, 365-370.
- Kumar, S., Subhadra, S., Singh, B. & Panda, B. (2013). Hepatitis E virus: the current scenario. 17(4):e228–e233. *Int J Infect Dis*, 17, 228-233.
- Larrat, S., Gaillard, S., Baccard, M., Piroth, L., Cacoub, P., Pol, S., Perronne, C., Carrat, F. & Morand, P. (2012). Hepatitis E virus infection in sheltered homeless persons, France. *Emerg Infect Dis* 18, 1031.
- Leblebicioglu, H. & Ozaras, R. (2018). Hepatitis E virus infection in Turkey: a systematic review. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 17, 17.
- Lee, G. Y., Poovorawan, K., Intharasongkroh, D., Sa-Nguanmoo, P., Vongpunsawad, S., Chirathaworn, C. & Poovorawan, Y. (2015). Hepatitis E virus infection: Epidemiology and treatment implications. *World journal of virology*, 4, 343.
- Lewis, H. C., Boisson, S., Ijaz, S., Hewitt, K., Ngui, S. L., Boxall, E., Teo, C. G. & Morgan, D. (2008). Hepatitis E in England and Wales. *Emerging infectious diseases*, 14, 165.
- Lin, C.-C., Wu, J.-C., Chang, T.-T., Chang, W.-Y., Yu, M.-L., Tam, A. W., Wang, S.-C., Huang, Y.-H., Chang, F.-Y. & Lee, S.-D. (2000). Diagnostic Value of Immunoglobulin G (IgG) and IgM Anti-Hepatitis E Virus (HEV) Tests Based on HEV RNA in an Area Where Hepatitis E Is Not Endemic. *Journal of Clinical Microbiology*, 38, 3915-3918.

- Lu, L., Li, C. & Hagedorn, C. H. (2006). Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol*, 16, 5-36.
- Madejón, A., Vispo, E., Bottecchia, M., Sánchez-Carrillo, M., García-Samaniego, J. & Soriano, V. (2009). Lack of hepatitis E virus infection in HIV patients with advanced immunodeficiency or idiopathic liver enzyme elevations. *Journal of Viral Hepatitis*, 16, 895-896.
- Mateos-Lindemann, M. L., Diez-Aguilar, M., Galdamez, A. L. G., Galán, J. C., Moreno, A. & Pérez-Gracia, M. T. (2014). Patients infected with HIV are at high-risk for hepatitis E virus infection in Spain. *Journal of Medical Virology*, 86, 71-74.
- Miyashita, K., Kang, J. H., Saga, A., Takahashi, K., Shimamura, T., Yasumoto, A., Fukushima, H., Sogabe, S., Konishi, K. & Uchida, T. (2012). Three cases of acute or fulminant hepatitis E caused by ingestion of pork meat and entrails in Hokkaido, Japan: zoonotic food-borne transmission of hepatitis E virus and public health concerns. *Hepatology Research*, 42, 870-878.
- Montella, F., Rezza, G. & Di Sora F, P. P., Recchia O. (1994). Association between hepatitis E virus and HIV infection in homosexual men. *Lancet*, 344, 1433.
- Nanda, S. K., Yalcinkaya, K., Panigrahi, A. K., Acharya, S. K., Jameel, S. & Panda, S. K. (1994). Etiological role of hepatitis E virus in sporadic fulminant hepatitis. *Journal of Medical Virology*, 42, 133-137.
- Nguyen, H. T., Torian, U., Faulk, K., Mather, K., Engle, R. E., Thompson, E., Bonkovsky, H. L. & Emerson, S. U. (2012). A naturally occurring human/hepatitis E recombinant virus predominates in serum but not in faeces of a chronic hepatitis E patient and has a growth advantage in cell culture. *J Gen Virol*, 93, 526-30.
- Ohnishi, S., Kang, J.-H., Maekubo, H., Arakawa, T., Karino, Y., Toyota, J., Takahashi, K. & Mishiro, S. (2006). Comparison of clinical features of acute hepatitis caused by hepatitis E virus (HEV) genotypes 3 and 4 in Sapporo, Japan. *Hepatology Research*, 36, 301-307.

- Okamoto, H. (2011). Efficient cell culture systems for hepatitis E virus strains in feces and circulating blood. *Reviews in Medical Virology*, 21, 18-31.
- Patra, S., Kumar, A., Trivedi, S. S., Puri, M. & Sarin, S. K. (2007). Maternal and Fetal Outcomes in Pregnant Women with Acute Hepatitis E Virus Infection. *Annals of Internal Medicine*, 147, 28-33.
- Pavio, N., Meng, X.-J. & Doceul, V. (2015). Zoonotic origin of hepatitis E. *Current opinion in virology*, 10, 34-41.
- Pavio, N., Meng, X. J. & Renou, C. (2010). Zoonotic hepatitis E: animal reservoirs and emerging risks. *Vet Res*, 41, 46.
- Payne, B. A., Medhi, M., Ijaz, S., Valappil, M., Savage, E. J., Gill, O. N., Tedder, R. & Schwab, U. (2013). Hepatitis E virus seroprevalence among men who have sex with men, United Kingdom. *Emerg Infect Dis*, 19, 333-5.
- Pérez-Gracia, M. T., García, M., Suay, B. & Mateos-Lindemann, M. L. (2015). Current Knowledge on Hepatitis E. *J Clin Transl Hepatol*, 3, 117-26.
- Pérez-Gracia, M. T., Mateos, M. L., Galiana, C., Fernández-Barredo, S., García, A., Gómez, M. T. & Moreira, V. (2007). Autochthonous hepatitis E infection in a slaughterhouse worker. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 77, 893-896.
- PISCHKE, S., BEHRENDT, P., BOCK, C.-T., JILG, W., MANNNS, M. P. & WEDEMEYER, H. 2014. Hepatitis E in Germany—an under-reported infectious disease. *Deutsches Ärzteblatt International*, 111, 577.
- Pischke, S., Ho, H., Urbanek, F., Meyer-Olsen, D., Suneetha, P. V., Manns, M. P., Stoll, M. & Wedemeyer, H. (2010). Hepatitis E in HIV-positive patients in a low-endemic country. *Journal of Viral Hepatitis*, 17, 598-599.
- Purcell, R. & Emerson, S. (2005). Hepatitis E virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth edition. Churchill Livingstone, Philadelphia. 2204-2218.

- Purdy, M. & Krawczynsky, K. (1994). Hepatitis E. *Gastroenterology Clinics of North America*, 23, 537-46.
- Renou, C., Lafeuillade, A., Cadranel, J.-F., Pavio, N., Pariente, A., Allègre, T., Poggi, C., Pénaranda, G., Cordier, F., Nicand, E. & Angh, F. T. (2010). Hepatitis E virus in HIV-infected patients. *AIDS*, 24, 1493-1499.
- Reyes, G. R., Purdy, M. A., Kim, J. P., Luk, K.-C., Young, L. M., Fry, K. E. & Bradley, D. W. (1990). Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science*, 247, 1335-1339.
- Rivero-Juarez, Martinez, A. & Peinado, A., Angelacifuentes, Celiagordon, Anapineda, Juan A. Rivero (2015). Absence of occult Hepatitis E virus infection among HIV immunosuppressed patients. *Journal of Infection*, 70, 680-683.
- Sellier, P., Mazon, M.-C., Tesse, S., Badsì, E., Evans, J., Magnier, J.-D., Sanson-Le-Pors, M.-J., Bergmann, J.-F. & Nicand, E. (2011). Hepatitis E Virus infection in HIV-infected patients with elevated serum transaminases levels. *Virology Journal*, 8, 171.
- Shrestha, A., Adhikari, A., Bhattarai, M., Rauniyar, R., Debes, J. D., Boonstra, A., Lama, T. K., Al Mahtab, M., Butt, A. S., Akbar, S. M. F., Aryal, N., Karn, S., Manandhar, K. D. & Gupta, B. P. (2017). Prevalence and risk of hepatitis E virus infection in the HIV population of Nepal. *Virology Journal*, 14, 228.
- Srivastava, R., Aggarwal, R., Jameel, S., Puri, P., Gupta, V. K., Ramesh, V. S., Bhatia, S. & Naik, S. (2007). Cellular Immune Responses in Acute Hepatitis E Virus Infection to The Viral Open Reading Frame 2 Protein. *Viral Immunology*, 20, 56-65.
- Suneetha, P., Pischke, S., Schlaphoff, V., Grabowski, J., Fytily, P., Gronert, A., Bremer, B., Markova, A., Jaroszewicz, J., Bara, C., Manns, M., Cornberg, M. & Wedemeyer, H. (2012). HEV-specific T-cell responses are associated with control of HEV infection. *Hepatology*, 55, 695-708.

- Tam, A. W., Smith, M. M., Guerra, M. E., Huang, C.-C., Bradley, D. W., Fry, K. E. & Reyes, G. R. (1991). Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology*, 185, 120-131.
- Tei, S., Kitajima, N., Takahashi, K. & Mishiro, S. (2003). Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet*, 362, 371-373.
- Teo, C.-G., Ijaz, S., Macfarlane, L., Meigh, R. E., Shafi, S., Sheppard, M. J., Smithson, J., Wilson, M. P., Arnold, E., Harrison, T. J., Bendall, R. P., Dalton, H. R., Cramp, M. E., Cunningham, R., Banks, M. & Hill, S. F. (2005). Non-Travel-Associated Hepatitis E in England and Wales: Demographic, Clinical, and Molecular Epidemiological Characteristics. *The Journal of Infectious Diseases*, 192, 1166-1172.
- Teshale, E. H., Hu, D. J. & Holmberg, S. D. (2010). The two faces of hepatitis E virus. *Clin Infect Dis*, 51, 328-34.
- Thoden, J., Venhoff, N., Miehle, N., Klar, M., Huzly, D., Panther, E., Jilg, N., Kunze, M. & Warnatz, K. (2008). Hepatitis E and jaundice in an HIV-positive pregnant woman. *AIDS*, 22, 909-910.
- Thomas, D. L., Quinn, T. C., Mahley, R., Palaoglu, K. E. & Badur, S. (1993). Epidemiology of hepatitis E virus infection in Turkey. *The Lancet*, 341, 1561-1562.
- Topçu, A. W., Söyletir, G. & Doğanay, M. (2002). *İnfeksiyon hastalıkları ve mikrobiyolojisi*, Nobel Tıp.
- Tripathy, A. S., Das, R., Rathod, S. B. & Arankalle, V. A. (2012). Cytokine profiles, CTL response and T cell frequencies in the peripheral blood of acute patients and individuals recovered from hepatitis E infection. *PLoS One*, 7, e31822.
- Van Welzen, B. J., Lunel, F. M. V., Meindertsmā, F., Hoepelman, A. I. M. & Arends, J. E. (2012). Hepatitis E Virus as a Causative Agent of Unexplained Liver Enzyme Elevations in HIV-Infected Patients. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 60, e65-e67.

- Wedemeyer, H., Pischke, S. & Manns, M. P. (2012). Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection. *Gastroenterology*, 142, 1388-1397.e1.
- Wichmann, O., Schimanski, S., Koch, J., Kohler, M., Rothe, C., Plentz, A., Jilg, W. & Stark, K. (2008). Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. *The Journal of infectious diseases*, 198, 1732-1741.
- Xia, J., Liu, L., Wang, L., Zhang, Y., Zeng, H., Liu, P., Zou, Q., Wang, L. & Zhuang, H. (2015). Experimental infection of pregnant rabbits with hepatitis E virus demonstrating high mortality and vertical transmission. *Journal of Viral Hepatitis*, 22, 850-857.
- Yarborough, P., Tam, A., Fry, K., Krawczynski, K., Mccaustland, K., Bradley, D. & Reyes, G. (1991). Hepatitis E virus: identification of type-common epitopes. *Journal of virology*, 65, 5790-5797.
- Zhu, F.-C., Zhang, J., Zhang, X.-F. & Cheng Zhou, Z.-Z. W., Shou-Jie Huang, Hua Wang, Chang-Lin Yang, Han-Min Jiang, Jia-Ping Cai, Yi-Jun Wang, Xing Ai, Yue-Mei Hu, Quan Tang, Xin Yao, Qiang Yan, Yang-Ling Xian, Ting Wu, Yi-Min Li, Ji Miao, Mun-Hon Ng, James Wai-Kuo Shih, Ning-Shao Xia, (2010). Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 376, 895-902.

## EKLER

### Ek 1. Sakarya Üniversitesi Etik Kurulu Onayı

ve Sayısı: 03/01/2019-E.88

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 71522473/050.01.04/289  
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul  
Başvuru Dosyası Hk.

Sayın Prof. Dr. Mustafa ALTINDIŞ  
Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

İlgi : 12.12.2018 tarihli 225 sayılı düzeltme başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ile Enfekte ve Diğer İmmün Yetmezlikli Olgularda Hepatit E Virüs Sıklığının Araştırılması" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.  
Bilgilerinize rica ederim.

Prof.Dr. Hasan Çetin EKERBİÇER  
Etik Kurulu Başkanı

02/01/2019 Y.DEMİR

Etik Kurulu Başkanı İçin : <http://193.140.233.222/envelon.sakarya.belgeDegrulmesi.aspx?v=BE3U43PUJ>

Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu - Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Dekanlığı - Kocazuk Kampüsü, Kocazuk - Adapazarı/Sakarya  
Tic. Sic. No: 08301 - Tels. No: 038 8420  
E-Posta: [etik@sakarya.edu.tr](mailto:etik@sakarya.edu.tr) - Etiltirenlik@[www.tip.sakarya.edu.tr](http://www.tip.sakarya.edu.tr)

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ



## Ek 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

### BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

#### **Araştırmanın adı: HIV pozitif Hastalarda Hepatit E Seroprevalansının Araştırılması**

Çalışmamızda HIV’li ve transplantasyon gibi diğer immünsüprese hastalarda HEV sıklığını araştırıp bu alandaki bilgi birikimine katkı sağlamayı planlıyoruz.

Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz mevcut kan örneklerinden ELISA yöntemiyle HEV IgM ve IgG antikorunu çalışılacaktır. Anti-HEV IgM parametresi pozitif bulunan örnekler moleküler yöntemle de çalışılacaktır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir.

#### **Olası riskler :**

Çalışmaya katılmanız herhangi bir yan etki ve risk taşımamaktadır.

#### **Olası yararlar:**

Hastanın HEV enfeksiyonu geçirip geçirmediği tesbit edilmiş olacaktır.

#### ***(Katılımcının/Hastanın Beyanı)***

Sayın Prof. Dr. Oğuz Karabay tarafından Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı ve Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” 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 ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim)* Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırma konusunda herhangi bir sorun ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Prof. Dr. Oğuz Karabay'ı Sakarya Üniversitesi EAH 4445400 (2046,2025) no'lu telefonlardan ve Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun mesleki veya sosyal ilişkilerime 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" 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.

### **GÖNÜLLÜ ONAY FORMU**

Yukarıda, Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Bu araştırmaya gönüllü olarak kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katıldığımı kabul ediyorum, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum.

Tarih:

Gönüllünün Adı-soyadı :

İmzası

Gönüllünün Telefonu :

Adresi :

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı-soyadı:

İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı-soyadı:

İmzası

## ÖZGEÇMİŞ

### I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Semra ÖZ

Doğum yeri ve tarihi: Uşak-1985

Uyruğu: TC

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: Serdivan/Sakarya, 05320530546

Yabancı dili: İngilizce

### II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

2016- Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Yandal Uzmanlık eğitimi

2010- Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık eğitimi

2003-2009 Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

### III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2009-2010 Doktor

2010-2014 Araştırma Görevlisi

2014-2016 Uzman Doktor

2016- Araştırma Görevlisi

### IV- Mesleki Deneyimi

2010-2014 Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim, Araştırma Görevlisi

2014-2015 Eskişehir Devlet Hastanesi, Uzman Doktor

2015-2016 Yozgat Devlet Hastanesi, Uzman Doktor

2016- Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Yandal Uzmanlık eğitimi

### V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Viral Hepatitle Savaşım Derneği

KLİMUD

## VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınlar:

Polat ZM, Gürel S, Altındış S. Hasta Güvenliğinde Ambulans Hijyeni. J Hum Rhythm 2017; 3(1): 8-14

Öz S, Altındış M. Viral Mikrobiyogenom. J Biotechnol and Strategic Health Res. 2017;1 (Special issue):44-49.

Öz S, Bolat M, Altındış M. Alkhurma Hemorajik Ateş Virüsü. FLORA. 2017;22(2):51-57.

Kasıfoğlu N., Öz s., Dınleyıcı E.C., Us T., Bor O., Durmaz G., Akgun Y. 6287. Comparison of methods used for the diagnosis of epstein-barr virus infections in children. polish journal of microbiology 2018, vol. 67, no 1, 81–88. doi: 10.5604/01.3001.0010.6287

Öz S., Altındış M. Respiratuvar Sinsityal Virüs, Parainfluenza Virüs, Human Metapneumovirüs. Altındış M., Özdemir M., Feyzioğlu B. (Editörler). Temel, Klinik ve Tanısal Tıbbi Viroloji.1. Baskı.İstanbul: Nobel Yayınevi; 2018: 155-169.

Öz S., Altındış M. Varicella Zoster Virüsü, Sitomegalovirüs, Epstein-Bar Virüs. Altındış M., Özdemir M., Feyzioğlu B. (Editörler). Temel, Klinik ve Tanısal Tıbbi Viroloji.1. Baskı.İstanbul: Nobel Yayınevi; 2018: 95-113.

Kirazaldı Y.Y., Öz S., Altındış S. Acil Servis Çalışanlarının Enfeksiyon Etkenlerine Maruziyetleri ve kontrol Önlemleri Hakkındaki Bilgi Düzeyleri. 4.Uluslararası Sağlık Yönetimi Kongresi.14-18 Şubat 2018.

Öz S., Uslu Yuvacı H., Köroğlu M., Altındış M. Mülteci ve Türk Uyruklu Gebelerde HBsAg, Anti-HBs ve Anti-HCv Seropozitiflik Oranları, Sakarya.

XIV. Ulusal Viral Hepatit Kongresi.Kongre Kitabı S.166. 26-29 Nisan 2018 Antalya.

Özbayraktar S., Özçelik Ü., Öz S., Demiray T., Köroğlu M., Altındış M. Hemovijilans Hemşireliği Gözüyle Transfüzyon Reaksiyonları. XI. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi. Kongre Kitabı s.244. 11-15 Mart 2018 Antalya.

Gün R., Özbayraktar S., Öz S., Bolat M., Altındış S., Uyutan Y., Köroğlu M., Altındış M. Sağlık Personelinin Kan Transfüzyon Güvenliği ve Hemovijilans Bilgi Düzeyleri. XI. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi. Kongre Kitabı s.246. 11-15 Mart 2018 Antalya.

Özbayraktar S., Öz S., Özçelik Ü., Köroğlu M., Mustafa Altındış M. Toplumun Kan Bağışı Hakkındaki Bilgi ve Tutumları. XI. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi. Kongre Kitabı. s. 248. 11-15 Mart 2018 Antalya.

Öz S., Köroğlu M., Özbek A., Demiray T., Karabay O., Şimşek G., Altındış M. Hepatit C Virüs Genotip Dağılımı, Sakarya. 2. Ulusal Viroloji Günleri. Kongre Kitabı s.133. 22-24 Mart 2018 İzmir.

Şimşek G., Karabay M., Öz S., Aslan F.G., Köroğlu M., Altındış M. Yenidoğan yoğun bakım Ünitesi hastalarında Alt Solunum Yolu Enfeksiyon etkenlerinin DFA ve Multipleks Real-time PCR ile Araştırılması. 2. Ulusal Viroloji Günleri. Kongre Kitabı s.135. 22-24 Mart 2018 İzmir.

Öz S, Çınar B, Altındış M.. Nipah Virüsü Enfeksiyonu J Biotechnol and Strategic Health Res. 2018;2(2):1-8.

Öz S., Adıgöl Pilavcı M., Altındış M. İnsan Anellovirüsleri. Sakarya Med Journal. 2018;8(3):462-469