

Hepatit E: Gözden Geçirme

İlhami ÇELİK

21-24 Ocak 2016, Hatay

Giriş

- Hepatitis E virusunun (HEV) neden olduğu Hepatit E, enterik bulaşın yol açtığı önemli bir halk sağlığı sorunu.
- Endemik ülkelerde akut viral hepatitlerin %50'sinden fazlasına yol açan, dünya nüfusunun 1/3'ünden fazlasını etkileyen (~2 milyar) bir infeksiyon hastalığı.
- İlk olarak Balayan ve ark. tarafından 1983 yılında non-A non-B hepatit etkeni olduğu içeren havuzlanmış dışkı ekstraktalarının verildiği gönüllülerden izole edilmiştir.
- Bu hastalardan alınan dışkı örneklerinde elektron mikroskopu ile virüs gösterilmiş, bu hastaların serum örneklerinde akut hepatit A ve B serolojik testleri negatif olarak saptanmıştır.
- Virus 1990 yılında klonlanmış, ilk serolojik testleri 1991 yılında geliştirilmiştir.

- Gelişmekte olan ülkelerde primer olarak su-kaynaklı olup kontamine su kaynakları ve kötü sanitasyon koşullarına bağlı olarak büyük epidemilere yol açmaktadır.
- Avrupa ülkeleri, ABD, Japonya gibi gelişmiş ülkelerde ise akut hepatit E sporadik olgular şeklinde ortaya çıkmaktadır ancak kontaminasyon yolu net olarak açıklığa kavuşmamıştır.
- Farklı HEV suşlarının olduğu endemik ülkelere seyahat ile açıklanmaya çalışılsa da gelişmiş ülkelerde farklı HRV genotiplerinin varlığı sporadik vakaların otokontöz (yerli) olduğunu göstermektedir.

Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. J Hepatol. 2008; 48(3):494-503.

Autochthonous hepatitis E infection in a slaughterhouse worker. Pérez-García MT, Mateos ML, Galiana C, Fernández-Barredo S, García A, Gómez MT, Moreira V

Am J Trop Med Hyg. 2007 Nov; 77(5):893-6.

- HEV majör hepatit virusları içerisinde (A, B, C, D) hayvan rezervuarına sahip tek virüstür.
- 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 virsunun makaklara deneysel olarak bulaştırılması (insan HEV bulaşı modeli) hepatit E'nin zoonotik kaynaklı olduğunu göstermektedir.
- Bu teori, Japonya'da yapılan pişmemiş domuz ve geyik eti ile insanların enfekte edildiği güçlü çalışmalarla desteklenmiştir.

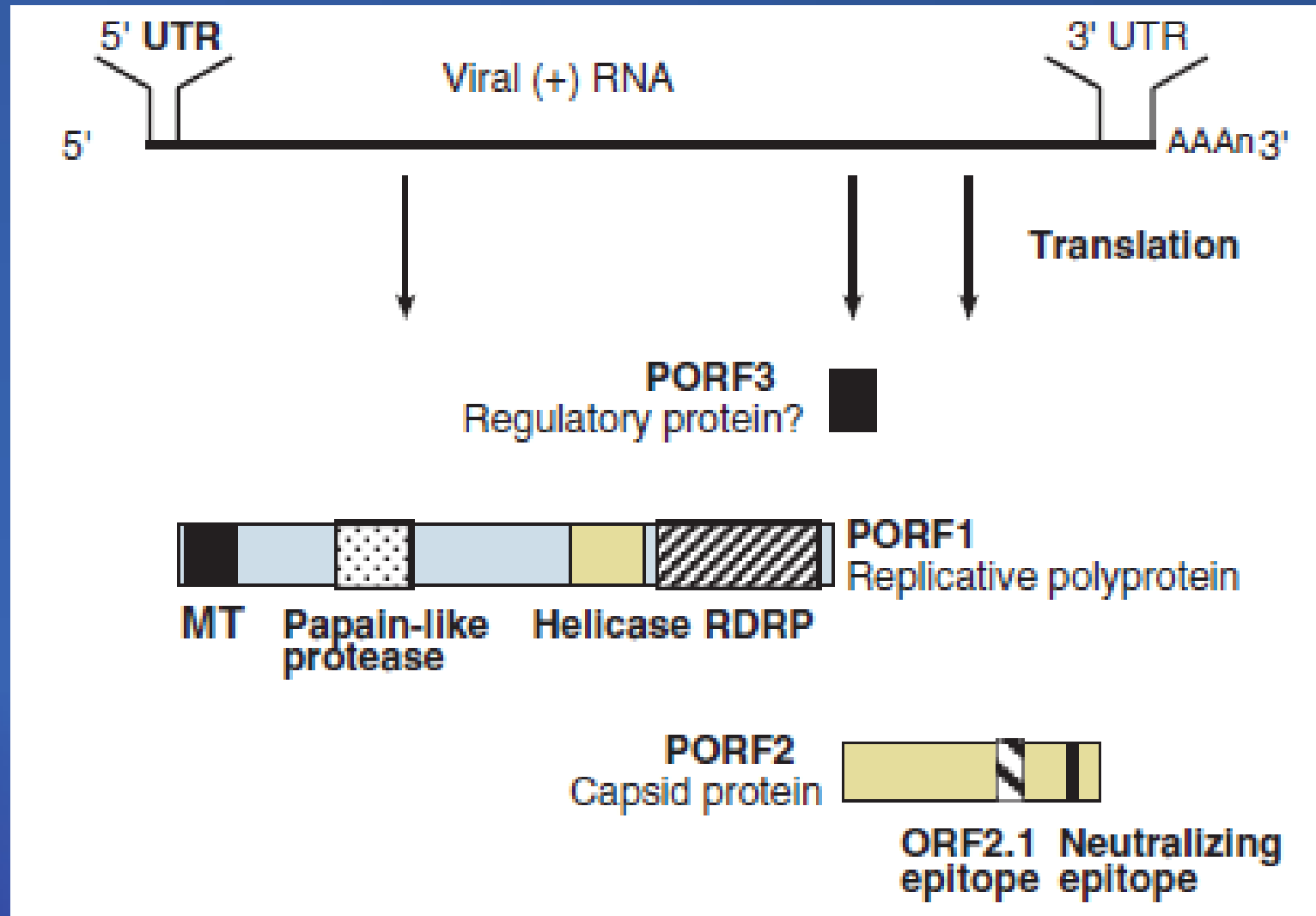
Miyashita K, Kang JH, Saga A. Three cases of acute or fulminant hepatitis E caused by ingestion of pork meat and entrails in Hokkaido, Japan: Zoonotic food-borne transmission of hepatitis E virus and public health concerns. *Hepatal Res.* 2012; 42(9):370-3.

Viral partikül

- Hepatit E virusu (HEV), zarfsız ikozahedral simetrikli 32 - 34 nm çapında bir virüstür.
- Yoğunluğu 1.39 ila 1.40 g/cm³, sedimentasyon katsayısı 183 S.
- HEV izolatlarının uzunluğu 6.6 - 7.3 kb.
- Tek-sarmal pozitif polariteli RNA ve 3 adet ORF'ye sahip.
- ORF1, genomun 5'-ucunda en uzun reading frame.
- ORF1 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, kısmen ORF1 ve ORF2 üzerinde yer alır ve hücresel aktiviteyi düzenleyen fosfoproteini kodlar.
- Viral infeksiyon esnasında tüm ORF'ler salgılanır ve infeksiyon esnasında bu bölgelere karşı antikor gelişir.
- Bunlara ilaveten 3' ve 5' uçlarında 2 adet untranslase bölge mevcuttur.

Hepatit E virusunun genomik organizasyonu.



ORF: Open reading frame; UTR: Untranslated region; MeT: Methyltransferase; PCP: A papain like cysteine protease; Hel: Helicase.

Sınıflama

- International Committee of Taxonomic Virology tarafından yapılan en son sınıflamaya göre HEV *Hepeviridae* familyasına 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).
- *Orthohepevirus* A içerisinde insanları infekte eden 4 genotip tanımlanmıştır.

Family	Genus	Species	Genotype	Source
Hepeviridae	Orthohepevirus		1	
			2	
			3	    
		<i>Orthohepevirus A</i>	4	 
			5	
			6	
			7	

Family	Genus	Species	Genotype	Source
<i>Hepeviridae</i>		<i>Orthohepevirus B</i>	–	
	<i>Orthohepevirus</i>	<i>Orthohepevirus</i>	C1	 
			C2	 
	<i>Hepeviridae</i>			
			–	
	<i>Piscihepevirus</i>	<i>Piscihepevirus A</i>	–	

Sınıflama

- 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, 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 bir çok salgından sorumludur.
- Genotip 3 ve 4 ABD, Arjantin, Avrupa Ülkeleri, Japonya ve Çin'den izole edilen otokontöz (yerel) vakalardan sorumludur.

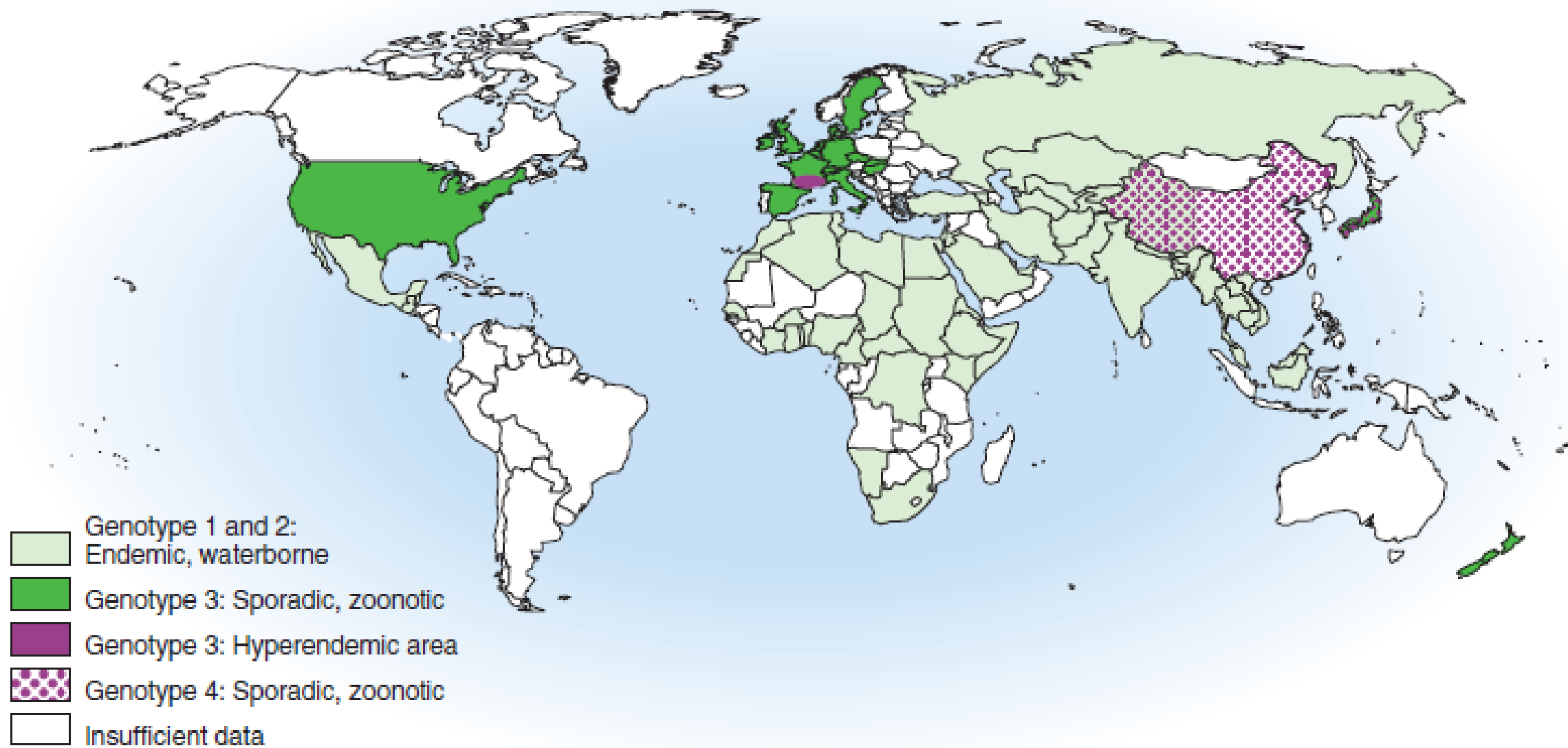
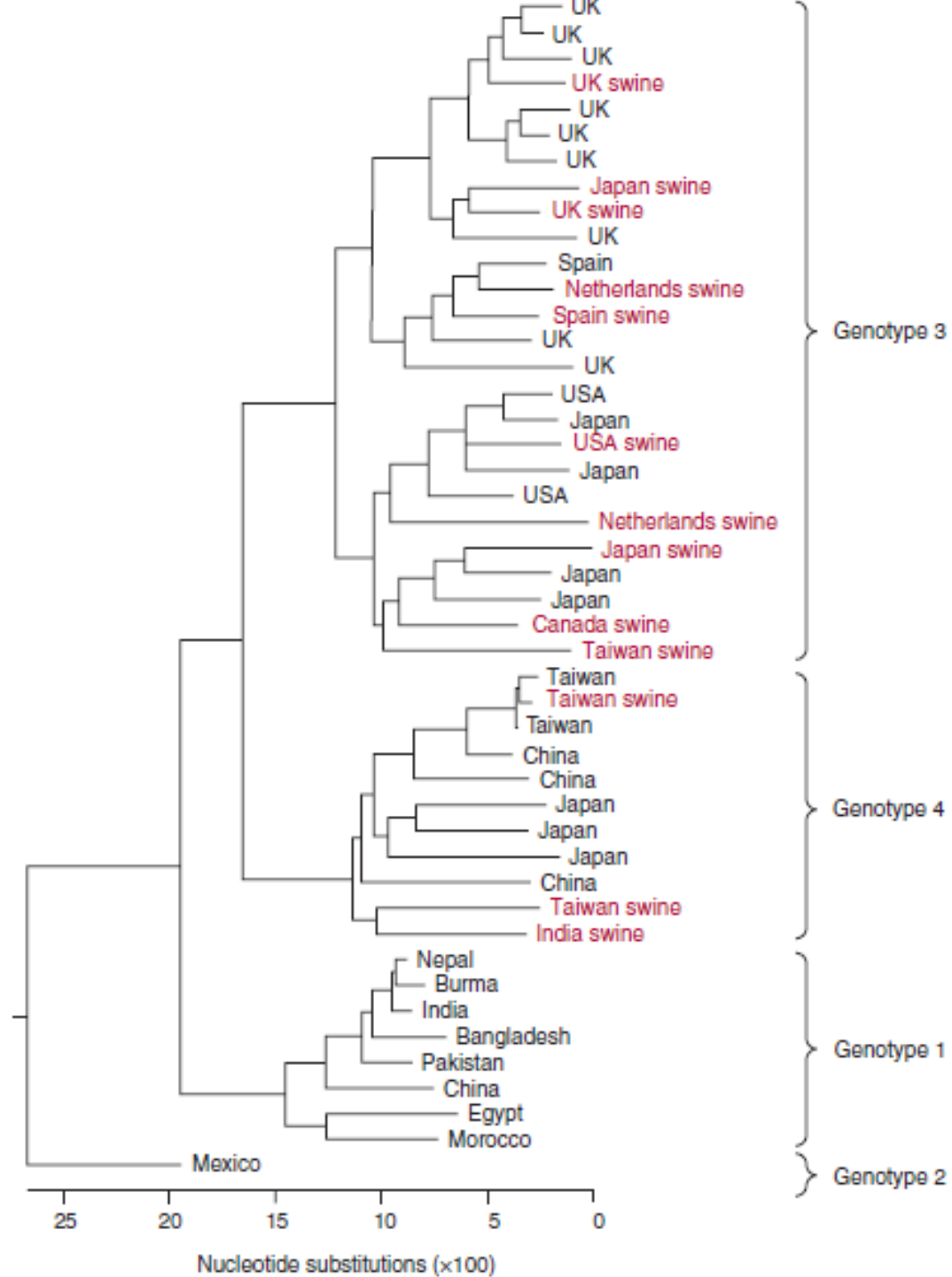


FIGURE 180-3 Worldwide distribution of clinical cases of hepatitis E virus infection. Countries left blank are those with insufficient data. (Modified from Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet*. 2012;379:2477-2488.)



Phylogeny of HEV genotypes (Gt.) based on the 301-nucleotide-long 5' end of the ORF2 region, the most conserved in all HEV isolates. Sequences determined from this region accounted for the majority of HEV sequences.

Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. Rev Med Virol. 2006;16:5–36.

Epidemiyoloji

- Hepatit E enterik yolla bulaşır (fokal-oral).
- 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 vaka sunumlarına oranla bugün seroprevalans sanılanın aksine daha fazladır.
- Genotip 1 & 2'ye gelişmekte olan ülkelerde daha sık rastlanırken genotip 3 ve 4'e endüstrileşmiş ülkelerde daha sık rastlanmaktadır ve yiyecek kaynaklı zoonotik infeksiyon şeklinde gözlenmektedir.

Epidemiyoloji	Gelişmekte olan ülkelerde HEV	Gelişmiş Ülkelerde HEV
Genotip	1 ve 2	3 ve 4
İnfeksiyon kaynağı	İnsan	Zoonotik; domuzlar birincil konak
Bulaş yolu	İnfekte sudan fekal-oral	İnfekte domuz eti, direkt temas, infekte su ile fekal-oral,
Transfüzyon ilişkili infeksiyon	Evet	Evet

Seroprevalans	15 yaş altında düşük, özellikle 15-30 yaş arasında yaşla birlikte artar	Yaş gruplarına göre tedrici artış
İnsidans	Değişken: 64/1,000 hasta-yıl, Bangladeş	Değişken: 3/100 hasta-yıl, Güney Fransa; 7/1,000 hasta-yıl, ABD
Salgınlar	Evet; binlerce kişiyi etkileyebilir	Hayır; gıdaya bağlı küçük vaka kümelenmeleri
Atak hızı	~2 kişiden 1'inde	İnfekte olanların %67–98'i asemptomatik
Kişiden kişiye bulaş	Çok sınırlı	Hayır
Mevsimsel özellik	Evet; sel ve muson zamanlarında salgınlar oluşmakta	Hayır
Endemik alanlara seyahat edenlerde dönüşte hastalık ortaya çıkışı	İyi tanımlanmıştır	Yüksek riskli alanlarda tanımlandığı şekli ile oluşmakta

Gelişmekte olan ülkelerde epidemiyoloji:

- Gelişmekte olan ülkelerde uzun süreden beri olduğu düşünülmektedir. Rutin testler olmadığı ve HAV ile dual infeksiyon söz konusu olduğu için gerçek sıklığı hakkında karar vermek zor olup %50'ye varan yüksek oranlar bildirilmiştir.
- Salgınlar yaz mevsiminde daha siktir. Nedeni tam açıklanamamakla birlikte daha çok 15-30 yaş arası genç erkekleri etkilemekte olup 10 yaş altı çocuklarda sık rastlanmaz.
- Genotip 1, daha çok Güney ve Orta Asya'da yaygın olup diğer genotipler başka coğrafik bölgelerde siktir.
- HEV1, Güney ve Orta Asya, Uzak Doğu, Kuzey Afrika ve Karayiplerde siktir.
- HEV2 Meksika'da (subtip 2a) ve Batı Afrika'da (subtip 2b) predominanttır.
- HEV3 infeksiyonları Amerika, Avrupa, Çin, Japonya dahil tüm dünyada,
- HEV4 Çin ve son zamanlarda domuz çiftliklerinde saptanmakta Hindistan ve Endonezya'da, yakın zamanlarda da Orta Avrupa'da sık gözlenmeye başlamıştır.

- HEV infeksiyonu 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 infeksiyonunun sık olmadığı ve endemik bölgelere seyahat edenlerde gözleendiği rapor edilmiştir.
- HEV salgınları uzun sürer ve yüzlerce-binlerce insanı etkiler.
- Salgınlar kısa süreli (akut) salgınlar ve uzun süren epidemiler (>1 yıl) olarak ayrılır.
- Bu salgınlar sırasında toplumun %1-15'i etkilenmektedir.
- Hastalık erişkinlerde (%3–30) çocuklardan (%0.25–10) daha sık gözlenmektedir.
- Bu oranlar çocuklarda anikterik ve/veya subklinik infeksiyonun daha sık görüldüğünü göstermektedir.
- Erkekler, kadınlardan daha sık etkilenir.
- İnsandan insana bulaş nadirdir; ortak içme suyu kullandıkları için aile içinde daha sık gözlenir.

- Gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla hepatit A salgınları ile birlikte dual infeksiyon etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır.
- Su kaynaklı salgınlar özellikle genotip 1 ve 2 ile ilişkilidir.
- HEV, dış ortama daha az dayanıklı olduğu için HAV'a göre daha az sıklıkta saptanmaktadır

Gelişmiş ülkelerde epidemiyoloji:

- Gelişmiş ülkelerde geleneksel olarak endemik bölgelerden dönen kişilerde HEV infeksiyonuna 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 (5).
- Gelişmekte olan ülkelerin aksine endemik olmayan ülkelerde akut viral hepatitlerin yaklaşık %1'inden HEV sorumludur.
- Maruziyetin cinsiyet ve yaşla ilgisini açıklamak mümkün gözükmesine de yaşlı erkeklerin HEV infeksiyonuna daha fazla maruz kaldıkları söylenebilir ve konak faktörü önemli gözükmemektedir.

Gelişmiş ülkelerde epidemiyoloji:

- 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.

- Endemik olmayan ülkelerde sporadik hepatit E %1–11 oranında gözlenmekte ve esas olarak endemik bölgelere seyahat ile ilişkili.
- Ancak zon zamanlarda yerel vakaların sayısında artış olduğu da bildirilmekte.
- Endüstrileşmiş ülkelerde sağlıklı popülasyonda HEV seroprevalansı %1-5 arasında bildirilmektedir.
- Bu ülkelerde yüksek prevalans akut hepatitin düşük insidansla görülmesi ile korelasyon göstermemekte.
- Bu, endemik yörelerde seroaktivitenin, subklinik infeksiyon, diğer etkenlere çapraz reaksiyon, yanlış pozitiflik, ya da tümü birlikte veya hiçbirinin doğru olmadığı şeklinde yorumlanabilir.
- Diğer bir olasılık, sağlıklı kişilerdeki yüksek seroprevalansın domuz HEV virüsü ile subklinik infeksiyona işaret edebileceğinden bu bölgelerde swine HEV epidemiyolojisinin iyi çalışılması gerektiğini bize göstermektedir.

- Hepatit E'nin zoonotik bir infeksiyon olduğuna dair çalışmaların sayısında giderek artan oranda artış gözlenmekte.
- Endemik olmayan ülkelerde yaşayan insanlarda yapılan çalışmalarda kaydadeğer sıklıkta HEV antikörlerinin saptanması hastalığın hayvan rezervuarlarına sahip olduğunu düşündürmekte.
- Bu anlamda, yapılan deneysel çalışmalarda da türler arası geçişin gösterilmesi bu konudaki kanıtları desteklemekte.
- Örneğin primatlar domuz HEV ile infekte olurken, domuzlar, kuzular ve ratlar insan HEV ile infekte edilmiştir.
- İnsan izolatları ile inoküle edilen domuzlar hızla viremik hale geçip serokonversiyon yanıtı vermişlerdir.
- Bu deney, bu suşun domuzlara iyi adapte olduğunu ve belki de domuz orijinli olduğunu göstermektedir.
- HEV, vahşi ve evcil hayvanlar da dahil olmak üzere yaygın bir hayvan popülasyonunu kapsayan enzootik bir enfeksiyondur.

Global prevalence of anti-hepatitis E virus IgG in different populations

Regions	Prevalence (%)
<u>Low-to-medium income</u>	
Kashmir region	49.6
India	23.8-28.7
Myanmar	32.0
Egypt	67.7
Bangladesh	22.5
China	19.7
Mexico	36.6
Thailand	14.0
Nigeria	42.7
<u>Industrialized</u>	
Germany	17.0
United States	6.0

Hepatitis E seroprevalence in general populations and risk groups in European countries.

Country	Population	Seroprevalence (%)	Assay
Sweden	BD	9.3	Abbott HEV EIA
	<i>SW</i>	13.0	
Finland	<i>PT</i>	11.3	Genelabs
England	BD	16–25	Genelabs
Scotland	BD	4.7	Wantai
Denmark	BD	20.6	In house assay
	P	16.9	In house assay
	<i>D</i>	4.1	Abbott HEV EIA
	<i>SW</i>	50.4	In house assay
Belgium	<i>PT</i>	14.0	Biorex diagnostics
Russia	CH	18.2	In house assay
Germany	AD	16.8	Mikrogen
	BD	6.8	Mikrogen
	BD	11.0	Mikrogen
	<i>FW</i>	18.0	Mikrogen

Poland	<i>PT</i>	15.9	Adaltis
Moldova	<i>SW</i>	51.1	In house assay
Czech Republic	<i>AH</i>	5.0	Not done
	<i>AH</i>	27.8	Abbott HEV EIA
The Netherlands	BD	26.7	Wantai
	<i>PV</i>	11.0	Abbott HEV EIA
	<i>NPV</i>	6.0	Abbott HEV EIA
France	BD	52.0	Wantai
	BD	16.6	Genelabs
	BD	3.2	Genelabs
	<i>AH</i>	10.7	Abbott HEV EIA
	<i>FW</i>	31.2	MP Biomedicals
Austria	C-S	14.3	Wantai
Switzerland	BD	4.9	Genelabs
Romania	ST	12.5	Mikrogen
	HW	14.0	Mikrogen
Hungary	<i>AH</i>	9.6	HEV Ab, Dia.Pro
Spain	BD	1.08	HEV Ab, Dia.Pro
	BD	3.9	Abbott HEV EIA
	I	5.5	Abbott HEV EIA
	<i>PT</i>	11.4	Mikrogen
Portugal	BD	4	Abbott HEV EIA

Italy	I	3.9	HEV Ab Dia.Pro
	BD	1.3	HEV Ab Dia.Pro
	<i>D</i>	0.7	Abbott HEV EIA
	<i>AH</i>	10.1	Abbott HEV EIA
	<i>AH</i>	20.6	Genelabs
	<i>AH</i>	6.0	HEV Ab Dia.Pro
	AD	5.38	HEV Ab Dia.Pro
Serbia	BD	15.0	In house assay
Albania	<i>CLD</i>	36.6	Abbott HEV EIA
Greece	R	4.85	Abbott HEV EIA
	<i>CVHB</i>	5.3	
Turkey	PW	12.6	Virotech
	PW	7.0	Globe Diagnostics
	CH	2.1	HEV Ab Dia.Pro
	CH	8.5	Not done
	<i>AW</i>	34.8	Biyoser S.r.l.

General populations: BD, blood donors; P, prisoners; CH, children; AD, adult population; ST, students; HW, health workers; C-S, civilians and soldiers; I, Italians; R, refugees; PW, pregnant women; Risk groups (in italics): *SW*, swine workers; *D*, drug users; *FW*, forestry workers; *PT*, patients; *AH*, acute hepatitis; *PV*, pig veterinarians;*NPV*, non-pig veterinarians; *CVHB*, patients with chronic viral hepatitis B; *CLD*, chronic liver disease; *AW*, agricultural workers.

Bulaş

- Hepatit E, genel olarak kontamine su ve yiyeceklerin alınmasına bağlı olarak fekal-oral yolla bulaşır.
- Gelişmekte olan ülkelerde bu yol salgınlara yol açar.
- Hepatit A ve diğer enterik virusların aksine HEV'nin insandan insana bulaşı nadirdir.
- Transfüzyon ve vertikal bulaş gibi diğer bulaş yolları giderek artan oranlarda bildirilmektedir.
- Gelişmiş ülkelerde kan nakli ile bulaş ana bulaş yoludur.

- 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) infeksiyon kanıtına rastlanmış, yalnızca immünsüpresif olanlarda akut hastalık ortaya çıkmıştır.
- Vertikal bulaş: Son zamanlatrda yapılan bir çalışmada gelişmekte olan ülkelerde doğum öncesi maternal mortalite ile ilişkili olarak her yıl 3.000’den fazla düşüğe yol açtığı bildirilmiştir.

Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. Lancet. 2014 Nov 15; 384(9956):1766-73.

Hepatitis E virus: the current. Int J Infect Dis. 2013 Apr; 17(4):e228-33.

Fetal and neonatal health consequences of vertically transmitted hepatitis E virus infection. Am J Trop Med Hyg. 2014 Feb; 90(2):365-70.

Distribution, hosts, and transmission routes of major hepatitis E virus (HEV) genotypes.

HEV genotype	Natural host	Geographical distribution	Transmission route in human infection
Genotype 1	Humans	Asia, Africa	Human-to-human, waterborne outbreaks
Genotype 2	Humans	Africa, Mexico	Human-to-human, waterborne outbreaks
Genotype 3	Humans, domestic pigs, wild boar, mongoose, deer	Worldwide distribution in pigs, human infection in Europe, North/South America, East Asia, and Australia	Zoonotic foodborne, blood products
Genotype 4	Humans, domestic pigs, wild boar	China, Japan	Zoonotic foodborne
Rabbit HEV	Rabbits	China, North America, Europe	Some evidence for zoonotic transmission, pending definitive confirmation
Rat HEV	Rats	Asia, Europe, North America	N/A ^a
Camel HEV	Camels	Middle East	N/A ^a
Avian HEV	Chickens, turkeys	Worldwide	N/A ^a

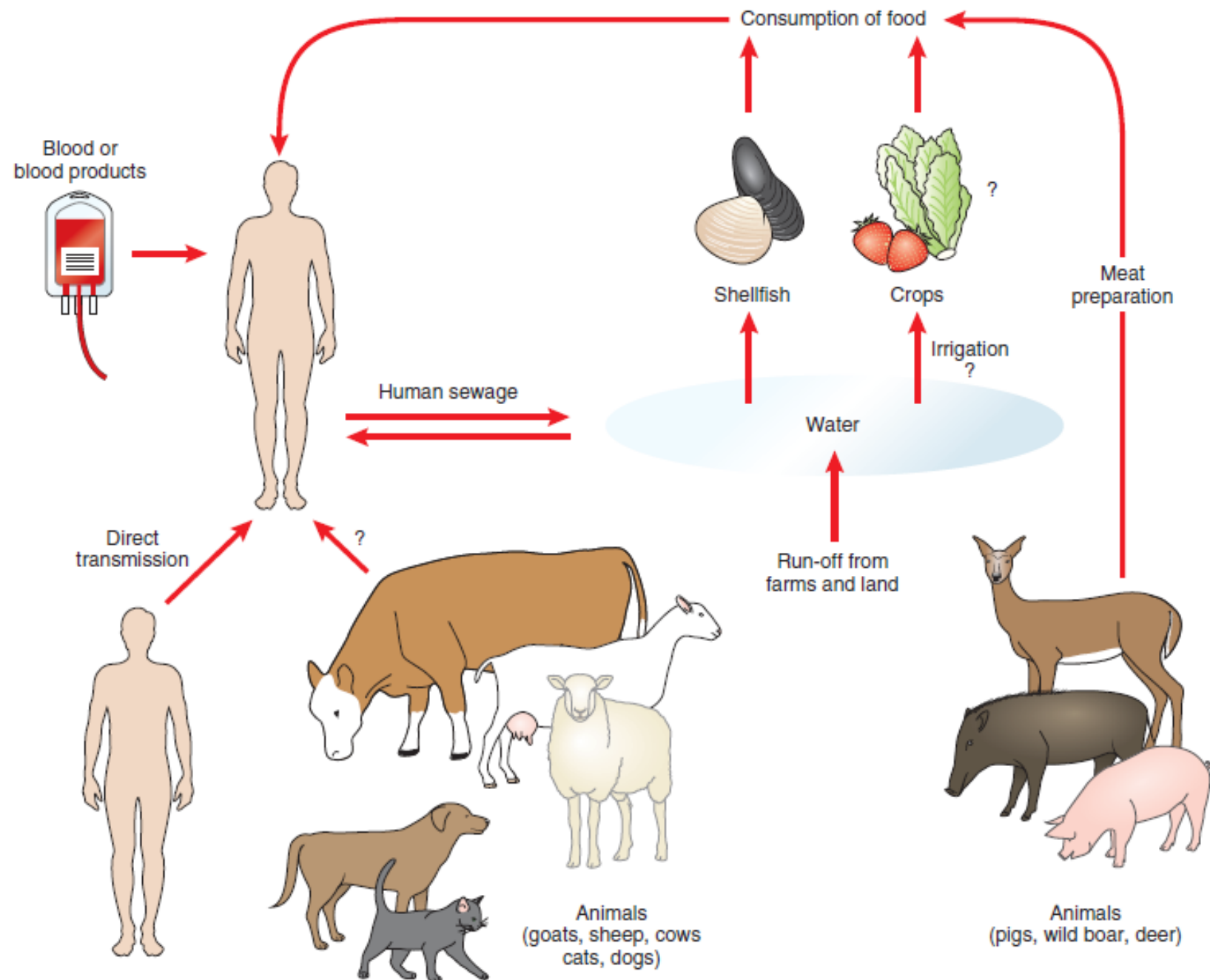


FIGURE 180-5 Sources and routes of hepatitis E virus infection. (Modified from Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. Lancet. 2012;379:2477-2488.)

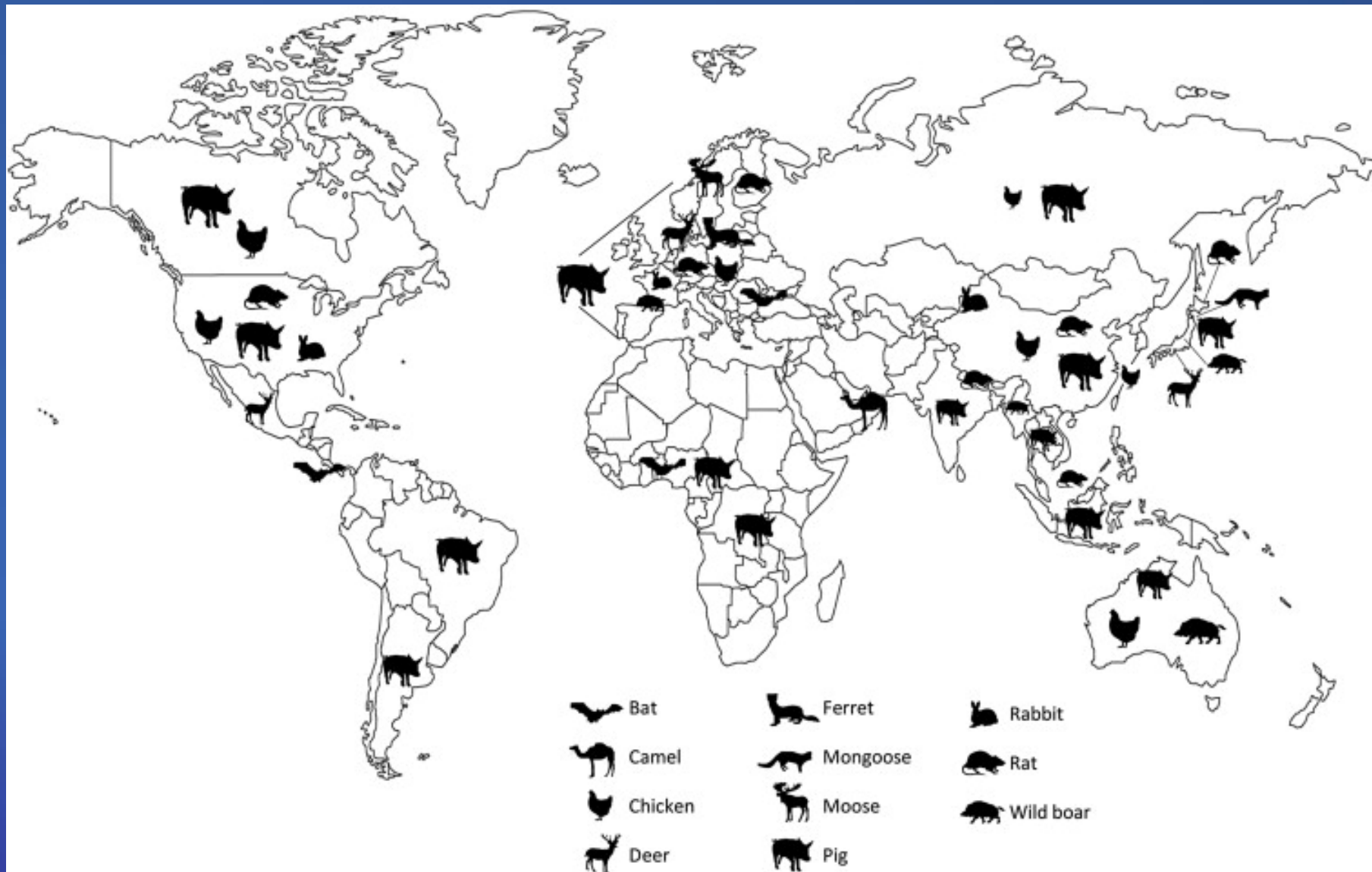
TABLE 1**Transmission of hepatitis E virus**

Infection source	Remarks	Literature
Drinking water	Principle route of transmission in the tropics; does not apply in industrialized nations owing to better hygiene	Emerson 2004 (40)
Pork meat	Thought to be principle route of transmission in industrialized nations (virus inactivated by heating to over 70 °C)	Banks 2004 (e5)
Blood products	Precise role in industrialized nations not yet conclusively clarified, but possible source of infection. Universal testing of blood products for HEV would eliminate this risk but has not yet been recommended by the responsible authorities.	Nelson 2014 (e6)
Sea food	For example as cause of an outbreak on a cruise ship (essential to avoid uncooked food)	Said 2009 (13)
Strawberries	Relevant source of infection particularly in children. Still unclear whether thorough washing reduces the risk.	Halac 2011 (e7)
Person-to-person transmission	Described in Uganda and, in isolated cases, in Europe (risk reduced by good hygiene)	Teshale 2011 (e8)
Transplanted organs	Described in individual cases. Universal testing of all transplants for HEV has not yet been recommended.	Schlosser 2011 (e9)

Pischke, S; Behrendt, P; Bock, C; Jilg, W; Manns, M P; Wedemeyer, H

Hepatitis E in Germany—an Under-Reported Infectious Disease

Dtsch Arztebl Int 2014; 111(35-36): 577-83; DOI: 10.3238/arztebl.2014.0577

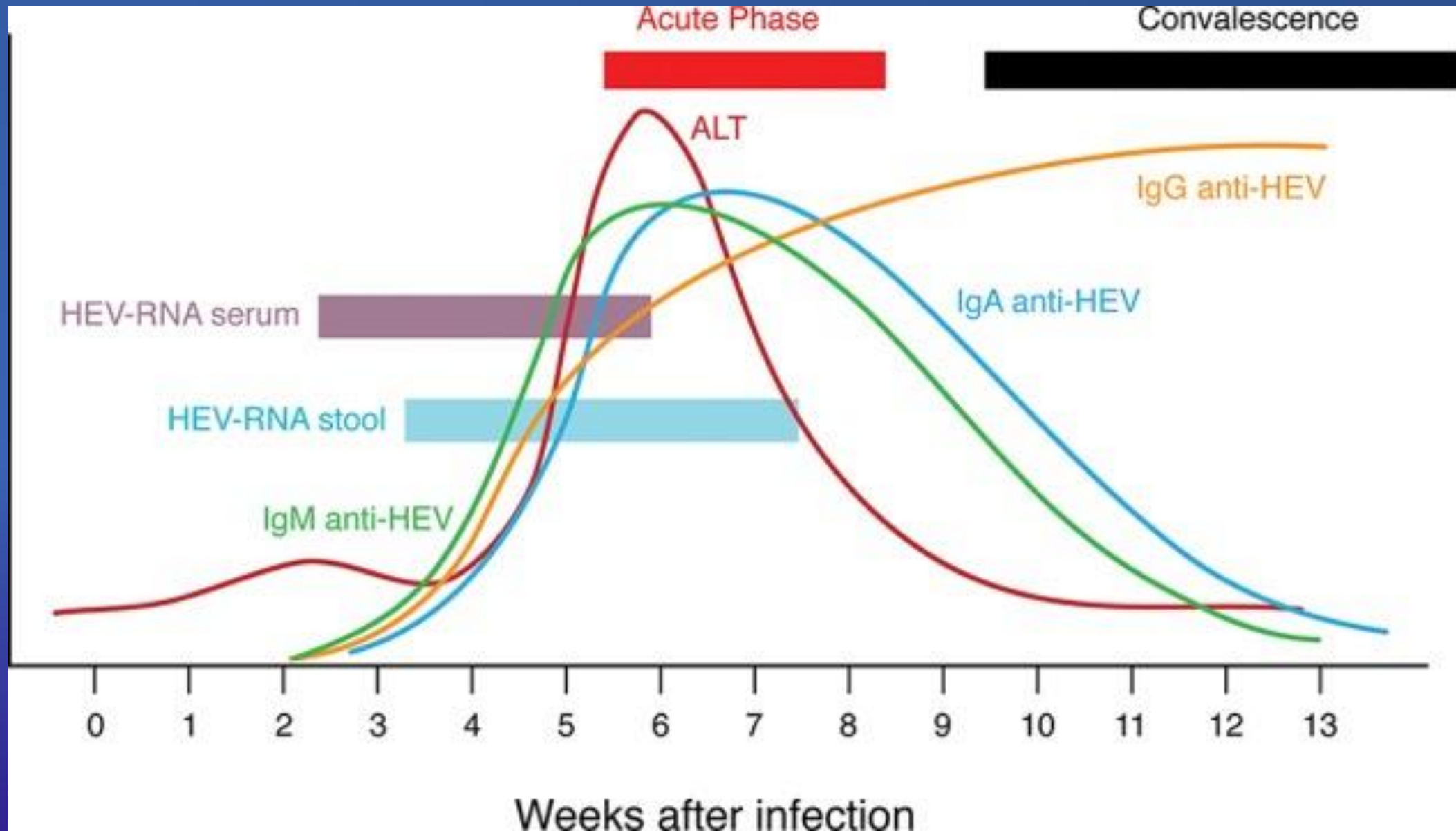


Geographical distribution of hepatitis E virus 3 (HEV3), HEV4, and novel HEV-like viruses in terrestrial animals. Pigs, wild boar, and deer have been definitively implicated in zoonotic transmission of HEV3 and HEV4 to humans. The role of mongooses, rats, and rabbits in causing human hepatitis E is unclear.

Patogenezi

- Hepatit E klinik açıdan hepatit A'ya benzer; akut kendi kendini sınırlayıcı hastalıktan semptomatik hastalığa, subklinik formdan fulminan forma kadar değişik klinik şekillerde kendini gösterebilir.
- Kuluçka süresi 2 hafta ile 2 ay arasında değişir; ortalama 40 gündür.
- Özellikle prodromal dönemde geçici viremiye yol açar, klinik belirtilerin başlaması ile viremi sonlanır.
- Virusun fekal atılımı sarılık ortaya çıkmadan birkaç gün içinde (ortalama 5 gün) başlar, 2 ila 3 hafta içinde sarılığın başlaması ile azalır.

Schematic summary of main pathogenetic events (virology, serology, disease) during acute HEV infection.



- Otokontöz vakaların çoğu orta yaş ve yaşlı erkeklerde gözlenir.
- Fulminant hepatit, vakaların %1–4'ünde rastlanmakta olup hepatit A'da gözlenenden 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 koinfeksiyonlar patogeneizde rol oynayabilir.

- 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.
- HEV genotiplerinin farklı coğrafik bölgelerde gebelik esnasında farklı ciddiyette seyretmesi bu bulgularla açıklanabilir.
- Viral inokulum dozu hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olabilir; primatlarda yüksek inokulum dozunun daha ciddi karaciğer hasarına yol açtığı gösterilmiştir.

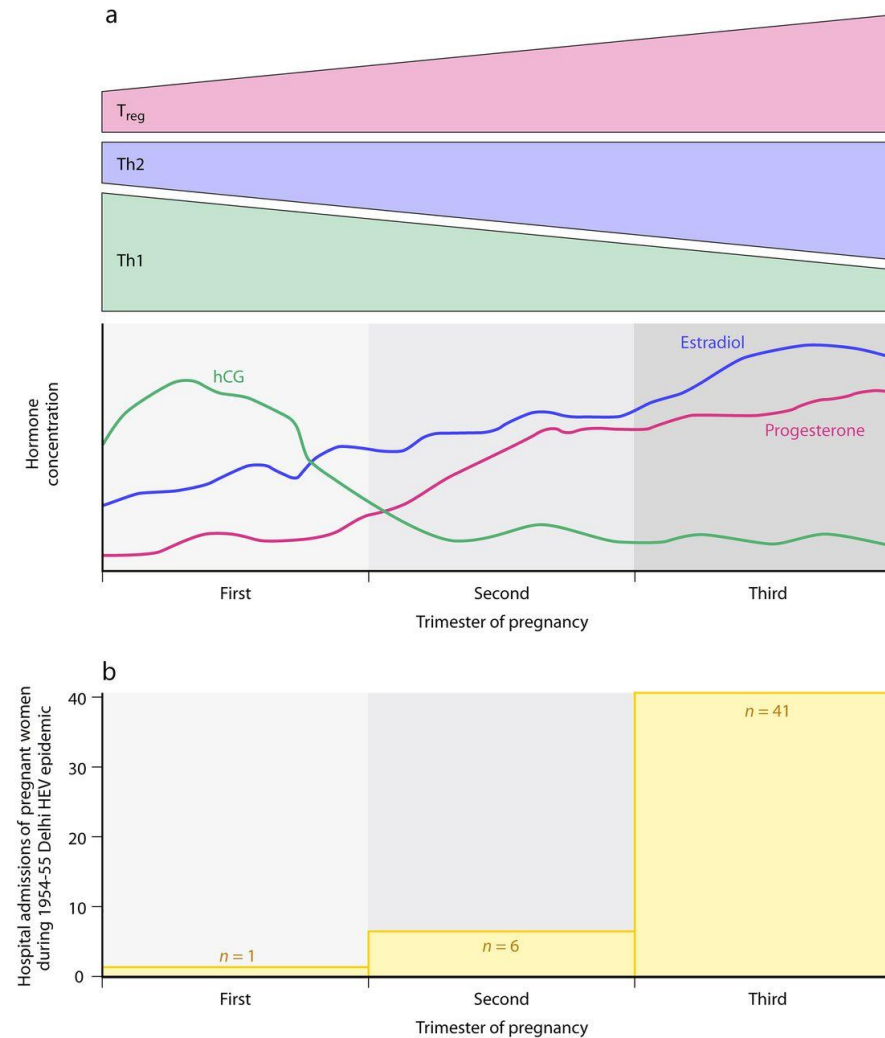
Comparison of clinical features of acute hepatitis caused by hepatitis E virus (HEV) genotypes 3 and 4 in Sapporo, Japan. *Hepatol Res.* 2006 Dec; 36(4):301-7.

Duration of viraemia and faecal viral excretion in acute hepatitis E. *Lancet.* 2000 Sep 23; 356(9235):1081-2.

- Hastalığın ciddiyeti konağa da bağlıdır.
- Özellikle, gebelik, kontraseptif kullanımı, yaş, önceden var olan karaciğer hastalığı, son derece önemlidir.
- Konak immun yanıtı önemli rol oynar.
- Son zamanlarda transplan 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 sub-optimal anti-HEV-spesifik immün yanıt oluşmakta ve viral persistans gözlenmektedir.
- Kamar *et al.* kronik hastalığı ve fulminan karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda CD2, CD3 ve CD4-lenfosit sayılarının düşük olduğunu göstermişlerdir.
- HIV'li hastalarda da kronik HEV enfeksiyonu riski söz konusudur.

Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant
N Engl J Med. 2008 Feb 21; 358(8):811-7.

Changes in hormone levels and immune function are associated with an increased risk of severe hepatitis E in late pregnancy.



Lisa J. Krain et al. Clin. Microbiol. Rev. 2014;27:139-165

Clinical Microbiology Reviews

Gebelik

- Gebelerde HEV infeksiyonuan bağı komplikasyon riski yüksektir
- Gebelik ilerledikçe risk artar, hastaların önemli bir bölümünde fulminan yetmezlik ve ölüm vuku bulur.
- Akut HEV infeksiyonu özellikle 2. ve 3. trimesterde ciddi seyreder, hastaların %30-100'ünde fulminan kc yetmezliği ve ölüm görülebilir.
- Obstetrik komplikasyonlarda artar; prematür rüptür, postpartum hemoraji, spontan abortus, intrauterin fetal ölüm gibi.
- Fetal komplikasyonlar: prematürite ve düşük doğum ağırlığı
- Bangladeşte yapılan bir çalışmada annedeki sarılığa bağı anne ölümü %19-25, yennidoğan ölümü %7-13 arasında bildirilmiştir.
- Ayrıca, ölen gebe kadınların %58'inde HEV'e bağı akut karaciğer yetmezliği gözlenmiştir.

Estimating the burden of maternal and neonatal deaths associated with jaundice in Bangladesh: possible role of hepatitis E. *Am J Public Health*. 2012 Dec; 102(12):2248-54.

- Akut hepatit E'nin gebelikte yüksek mortalite ile seyretmesi gebelikteki hormonal (östrojen ve progesteron) ve immünolojik değişikliklerle (NF- κ B düzeylerinde azalma, T helper-1/T helper-2 oranında ters dönme (Th2), dengenin Th2 yönünde olması) ve konak duyarlılığında artış ile ilişkilidir.
- Devhare *et al.* HEV infeksiyonuna karşı erken hücre sel immun yanıt oluştuğunu ve HEV infeksiyonunun konak yanıtını uyardığını göstermişlerdir.
- Hastalarda sitokin ve kemokin genlerinde artış oluşmakta ve HEV ile infekte epitelyal hücrelerden interleukin-6 (sIL-6), IL-8 ve TNF- α salgılanması artmaktadır.

Analysis of antiviral response in human epithelial cells infected with hepatitis E. *PLoS One*. 2013; 8(5):e63793.

- Kanda IL-1 α ve sIL-2 reseptör α (sIL-2R α) düzeylerinde artış olmakta ve patogeneizde asıl rol oynayan bu sitokinler.
- İnfeksiyon bölgesinde doğal immün yanıtta artış olmakta.
- İnterferon- γ salgılayan CD4 lenfositlerin tutulur ve intrahepatik sekestrasyonlarında artış olur.
- Tüm bu veriler hepatit E patogenezinde immün aracılı hasarın rolünü ortaya koymaktadır.
- Ayrıca deneysel çalışmada tavşan plasentasında HEV virüsü izole edilmiş: vertikal bulaş

Cytokine profiles, CTL response and T cell frequencies in the peripheral blood of acute patients and individuals recovered from hepatitis E. *PLoS One*. 2012; 7(2):e31822.

Cellular immune responses in acute hepatitis E virus infection to the viral open reading frame 2. *Viral Immunol*. 2007 Spring; 20(1):56-65.

Experimental infection of pregnant rabbits with hepatitis E virus demonstrating high mortality and vertical transmission. *J Viral Hepat*. 2015; 22(10):850-7.

Klinik Gidiş

- HEV infeksiyonunda en sık gözlenen form akut ikterik hepatittir.
- Hastalığın 2 dönemi mevcut:
 1. Prodromal ve preikterik dönem
 2. İkterik dönem
- Prodrom yaklaşık 1-4 gün sürer; grip benzeri tablonun farklı belirtilerinin birleşimi şeklinde gözlenir:
 - Ateş, kırgınlık, karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kokulara karşı hassasiyet, kusma, ishal, artralji, zayıflık ve ürtikeryal döküntü
- Bu belirtilerden birkaç gün sonra sarılık ortaya çıkar.
- İkterik dönem; 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 oratadan kalkar ancak GIS belirtileri persiste edebilir.
- FM'de sarılık, karaciğerde hafif büyüme, hassasiyet gözlenir.
- Splenomegali: %25 oranında gözlenir.

Prodromal dönem belirtileri

- Miyalji
- Artralji
- Hafif derecede ateş yüksekliği (%25-97)
- İştahsızlık (%66-100)
- Bulantı/kusma (%30-100)
- Kilo kaybı (tipik olarak 2-4 kg)
- Dehidratasyon
- Fiziksel aktivite ile artan sağ üst kadranda ağrı (%35-80)

İkterik dönem semptomları; haftalarca sürebilir.

- Sarılık –
 - Bazı hastalarda cilt renginden dolayı ayırt etmek güç olabilir
 - ancak bilirubin düzeyi genellikle 3 mg/dL'den yüksektir;
 - sklerada sarılık mevcuttur;
 - genellikle infeksiyonun başlangıcından sonraki 5-8. haftada ortaya çıkar.
- İdrar renginde koyulaşma
- Dışkı renginde açılma (%20-40)
- Kaşıntı (%50)

Diğer belirtiler

- Kırgınlık (en sık)
- Artrit
- Pankreatit
- Aplastik anemi
- Trombositopeni
- Neurolojik semptomlar: polyradikülopati, Guillain–Barré sendromu, Bell paralizi, periferik nöropati, ataksi, mental konfüzyon
- Membranoproliferatif glomerulonefrit ve membranöz glomerulonefrit

- Serum bilirubin düzeylerinde değişen oranlarda artış (konjuge ön planda), aminotransferaz düzeylerinde yükselme, γ -glutamil transferaz artışı, alkalın fosfataz düzeylerinde hafif yükselme gözlenir.
- ALT düzeylerinde artış belirtiler başlamadan yaklaşık 10 gün önce gözlenmeye başlar, sarılıkla körele olarak 1. haftanın sonunda en yüksek düzeylere ulaşır.
- Hastalık düzelmeye başlayınca ALT düzeyleri de kaydadeğer şekilde azalmaya başlar.
- ALT azalmasını bilirubinde düşme takip eder, 6 hafta içinde normal sınırlara ulaşırlar.

- İkterik dönem başladıktan 10 gün sonrasına kadar dışkıda HEV RNA saptanabilir (52 gün sonrasına kadar viral atılım bildirilmiştir).
- 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.

Antikor yanıtı

- IgM antikorları ALT pikinden hemen önce ortaya çıkar
- Pik antikor düzeyi ALT piki ile hemen hemen aynı zamanda gelişir ve sonra hızla düşer.
- Hastaların çoğunda hastalığın başlangıcından 5-6 ay sonra IgM anti-HEV saptanamaz hale gelir.,
- IgM anti-HEV saptanabilir hale geldikten kısa bir süre sonra ortaya çıkar ve akut ve konvelesan dönem boyunca titreleri artar.
- Akut enfeksiyondan bir yıl sonrasına kadar saptanabilir düzeylerde kalır.
- IgG anti-HEV yanıtının süresi bilinmemektedir, akut enfeksiyondan 14 yıl sonrasına dek saptanabilmektedir.
- Koruyucu bağışıklığın süresi bilinmemektedir, ancak kısa süre sonra reinfeksiyondan koruduğu bilinmektedir.
- Fatal olmayan vakalarda akut enfeksiyon tamamamen düzelir.
- İmmün sistemi yeterli bireylerde kronik hepatit ya da siroz gelişmez.

Anikterik hepatit ve asemptomatik infeksiyon

- Bazı hastalarda sarılık olmaksızın akut viral ateşli hastalık şeklinde seyreder.
 - Karaciğer tutulumu sadece laboratuvar olarak saptanır.
 - En benign form olup HEV infeksiyonu klinik olarak farkedilmez.
 - Anikterik hepatiti ve asemptomatik infeksiyonun sıklığı tam olarak bilinmemektedir ancak muhtemelen ikterik hepatitten çok daha fazladır.
 - Endemik bölgelerde anti-HEV sıklığı fazla olup bu hastalar tekrar çağırılıp semptom ve ikter açısından sorgulanmamaktadır.
-
- 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.

Kronik Enfeksiyon

- Özellikle HEV genotip 3 tarafından immünsüpresif ve solid organ alıcılarında kronik enfeksiyon gelişmektedir.
- Yakın zamanlarda immün yeterli ancak yaşlı bireylerde de kronik HEV enfeksiyonu bildirilmiştir.
- Bu olgularda akut hepatit semptomları ya çok azdır ya da yoktur.
- Güneybatı Fransa'da solid organ nakli yapılan hastalarda genotip 3'e bağlı enfeksiyon insidansı 3.2/1000 kişi/yıl
- Akut hepatit geçiren olguların tedavisiz %60'ında kronik HEV enfeksiyonu geliştiği, siroza ilerlemenin de hızlı olduğu bildirilmiştir.
- Karaciğer transplantasyonu yapılanlarda re-enfeksiyon bildirilmiştir.
- Ayrıca, hematolojik maligniteli hastalarda, CD4+ T hücre sayısı $250/\text{mm}^3$ 'ün altında olan HIV enfeksiyonu bulunanlarda, başta anti-TNF ajanlar olmak üzere immünsüpresif tedavi alan romatoloji hastalarında da kronik HEV enfeksiyonu gelişmektedir

Tanı

- Tanı metotları direkt ve indirekt olarak ikiye ayrılır.
- Direkt yöntemde, immün-elektron mikroskopi veya RT-PCR ile dışkı ve kan örneklerinde virus, viral proteinler veya nükleik asit aranır.
- İndirekt yöntemde ise anti-HEV IgM ve IgG antikorları aranır.
- Anti-HEV IgM pozitifliği akut enfeksiyonu düşündürür.
- IgG varlığı ise virusa maruziyeti gösterir.
- Anti-HEV IgM sarılık başladıktan 4 gün sonra saptanabilir ve 3-5 ay kanda kalır.
- IgM ortaya çıkışından kısa bir süre sonra IgG tipi antikorlar oluşur,
- 4. Hafta civarında pik yapar ve enfeksiyondan 1-14 yıl sonrasına dek saptanabilir.

TABLE 2

Extrahepatic manifestations of hepatitis E

Disease	Remarks	Literature
Guillain-Barré syndrome (GBS)	Three of 201 GBS patients (1.5%) were viremic for HEV	van den Berg 2014 (5)
Neuralgic amyotrophy	Five of 47 patients (10.6%) were viremic for HEV	van Eijk 2014 (e10)
Glomerulonephritis	An accumulation of glomerulonephritides was observed in a cohort of 51 transplant recipients (liver or kidney)	Kamar 2012 (e11)
Meningitis, encephalitis, myopathy	Isolated cases	Kamar 2011 (e12)
Erythema and arthralgia	Single case report	Al-Shukri 2013 (4)
Cryoglobulinemia	Single case of cryoglobulinemic vasculitis in connection with chronic hepatitis E	Pischke 2014 (e4)

HEV, hepatitis E virus

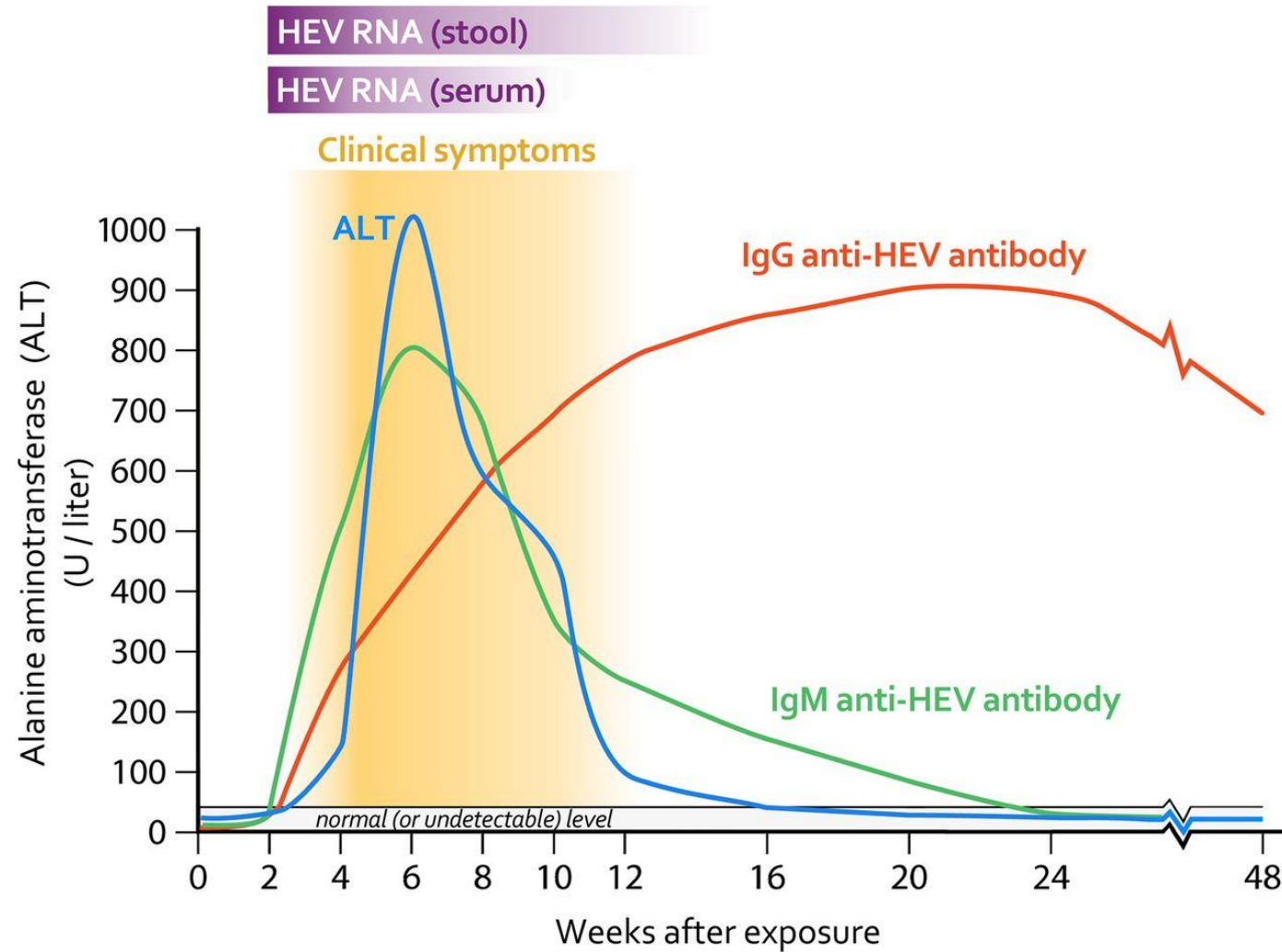
Pischke, S; Behrendt, P; Bock, C; Jilg, W; Manns, M P; Wedemeyer, H

Hepatitis E in Germany—an Under-Reported Infectious Disease

Dtsch Arztebl Int 2014; 111(35-36): 577-83; DOI: 10.3238/arztebl.2014.0577

- Dışkı ve/veya serumda HEV RNA saptanması akut HEV infeksiyonu tanısı için altın standarttır.
- HEV RNA semptomlar başlamadan 1 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 infeksiyonu ekarte ettirmez

Course of acute hepatitis E virus (HEV) infection.



Lisa J. Krain et al. Clin. Microbiol. Rev. 2014;27:139-165

Clinical Microbiology Reviews

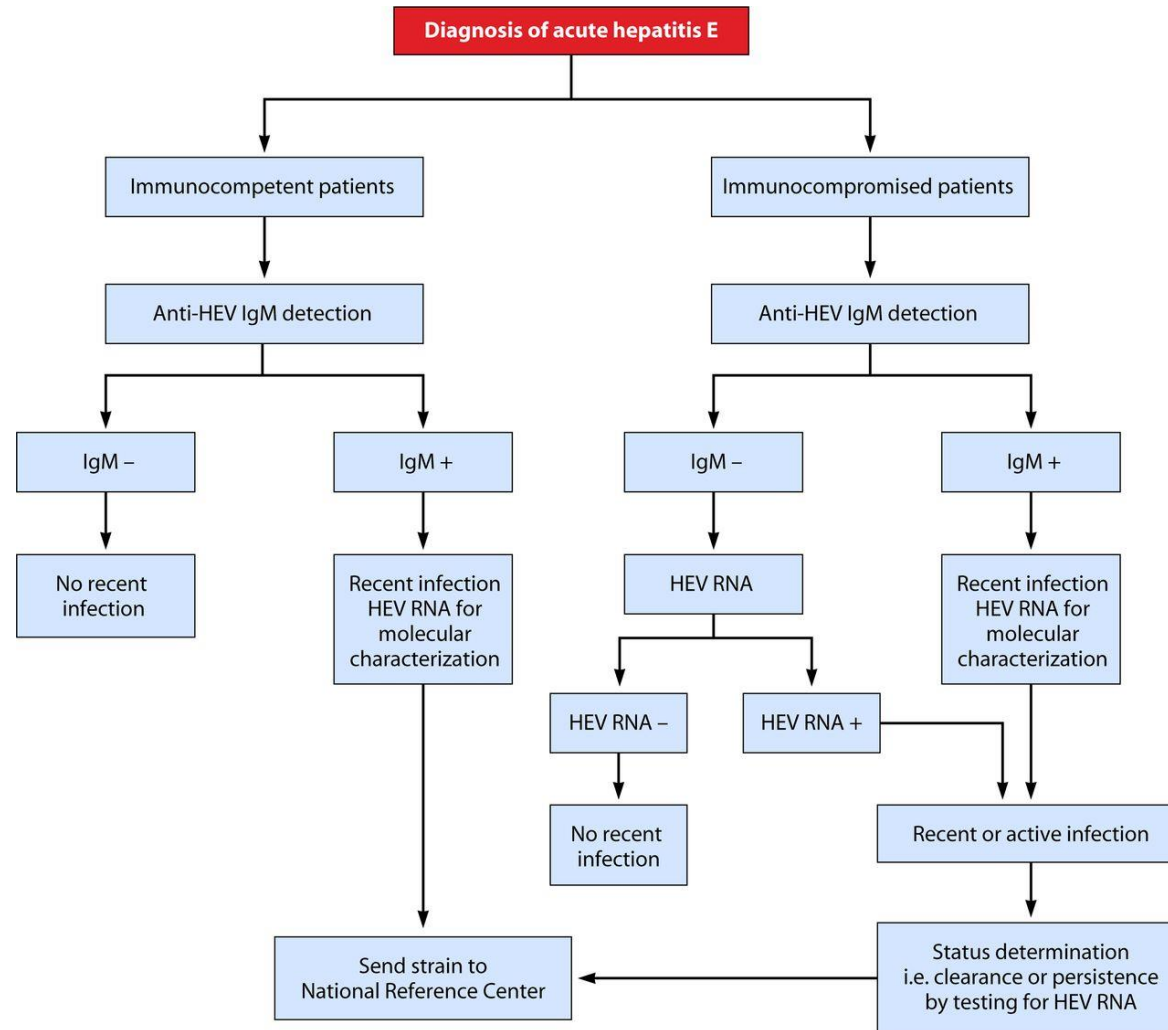
- Endemik olmayan bölgelerde (autochthonous) akut hepatit E özellikle kadınlarda ve genç bireylerde subklinik ve hafif belirtilerle seyreder
- Bir gezi gemisinde çıkan salgında 33 hastanın 7'sinde (%21) sarılık gözlenmiş olup olguların çoğu yaşlı erkekler olarak bildirilmiştir.
- Otokontöz hepatit E, aynı zamanda bir çok ciddi komplikasyonla da seyredebilir;
- “akut-on-kronik” karaciğer yetmezliği, nörolojik bozukluklar, kronik hepatit.
- Akut-on-kronik KC hastalığı, daha önceden karaciğer hastalığı bulunan birinde karaciğer yetmezliği belirtileri, asit ve ansefalopatinin hızla ortaya çıkması olarak kendini gösterir.

Hoofnagle JH, Nelson KE. Hepatitis E. *N Engl J Med*. 2012. 367:1237-44.

Said B, Ijaz S, Kafatos G, Booth L, Thomas HL, Walsh A, et al. Hepatitis E outbreak on cruise ship. *Emerg Infect Dis*. 2009. 15:1738-44.

	Gelişmekte olan Ülkelerde HEV	Gelişmiş Ülkelerde HEV
	1 ve 2	3 ve 4
Klinik bulgular		
İnfeksiyon yaşı (yıl)	15–30	>50
Cinsiyet (erkek/kadın oranı)	2:1	>3:1
Klinik seyir	Çoğunda kendini sınırlayıcı	Çoğunda kendini sınırlayıcı
Nörolojik komplikasyonlar	Evet	Evet
Gebe kadınlarda ölüm	Evet; son trimesterda %20–25 ^b	Hayır
Allta yatan kronik karaciğer hastalığı olanlarda prognoz	Kötü	Kötü
Kronik infeksiyon	Hayır	Evet; sadece genotip 3
Hastalığın şiddeti	3.4 milyon vaka/yıl, 70,000 ölüm, 3,000 ölüdoğum	Bilinmiyor

Flow diagram for diagnosis of acute hepatitis E virus infection.



Nassim Kamar et al. Clin. Microbiol. Rev. 2014;27:116-138

Clinical Microbiology Reviews

Tedavi

- 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 güçlüklerle yol açmaktadır.
- Dolayısıyla transplant alıcılarında immünsüpresyonun azaltılması iyi bir seçenek değildir.
- İmmünsüpresif hastalarda ribavirin iyi bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.
- Her ne kadar ribavirin henüz standart tedavi yöntemi olarak durmasa da iki Fransız çalışmasının birinde hastaların 2/2'sinde, diğerinde ise 4/6'ünde virolojik yanıt elde edildiği bildirilmiştir.
- Ancak, ribavirin gebelikte kontrendikedir.
- Fulminan hepatite giden gebelerde karaciğer nakli şu anda en iyi seçenektir.

Akut HEV İnfeksiyonun Tedavisi

- İmmün yeterli bireylerde akut hepatit E için yalnızca semptomatik tedavi verilir, zaten çoğu kendiliğinden düzelir.
- Ciddi akut hepatit E olgularında 21 gün ribavirin kullanımının karaciğer fonksiyonlarında hızlı düzelme sağladığı gösterilmiştir.
- Ancak gebe kadınlarda ribavirin kontrendike olduğu için kullanılamaz.

Gerolami R, Borentain P, Raissouni F, Motte A, Solas C, Colson P. Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *J Clin Virol* 2011. 2011. 52:60-2

Ref.	Type of study	Patient profile	HEV genotype	Ribavirin regimen	Results
Gerolami et al	Case report	61-year-old man, 7 d after admission ALT 4565 IU/L	3	1200 mg/d for 21 d	At day 21 of treatment, ALT normalized, RNA almost undetectable
Péron et al	Case report	79-year-old man with chronic liver disease, acute kidney failure	3f	200 mg/d for 3 mo	Serum HEV RNA negative at 1 mo therapy, stopped dialysis at 2 mo
		A patient with chronic liver disease	3f	1000 mg/d for 10 d	Viral load 4.07 log copies/mL declined to 2.54 log copies/mL at day 6, Hgb 12.6 g/dL declined to 11.6 g/dL at day 6 of treatment
Del Bello et al	Case report	65-year-old man, liver transplant recipient Guillain-Barré syndrome with severe necrotizing myositis	3f	400 mg/d adapted to GFR (40 mL/min) for 3 mo	HEV RNA undetectable by day 15, progressive recovery of mobility
Pischke et al	Case from prospective case series	42-year-old woman had traveled to Eritrea and acquired severe acute hepatitis E	1e	For 6 wk (dose: Undefined)	Rapidly improved liver function and cleared HEV
Robbins et al	Case report	39-year-old man HIV (+) CD4 51/mm ³ prothrombin index 45%	3c	1200 mg/d (15 mg/kg per day) for 12 wk	Gradual normalization of LFT-HEV RNA decreased to < 100 copies/mL at 1 mo of treatment
Riveiro-Barciela et al	Case report	68-year-old man with Waldenström's macroglobulinemia	3f	800 mg/d for 12 wk	Achieved SVR after 12 wk; no ribavirin-related side effect reported

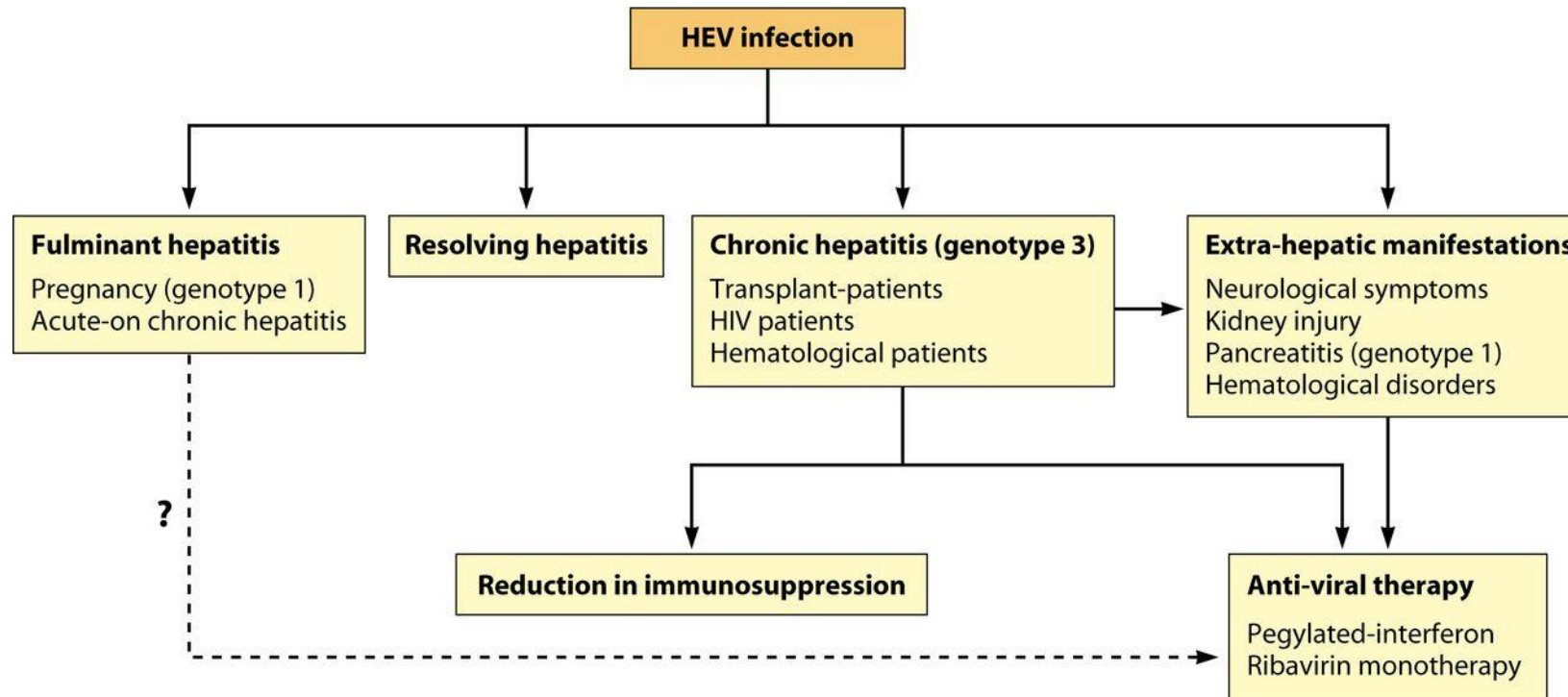
Kronik HEV infeksiyonun tedavisi

- İmmünsüpresif 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.

Kronik HEV infeksiyonun tedavisi

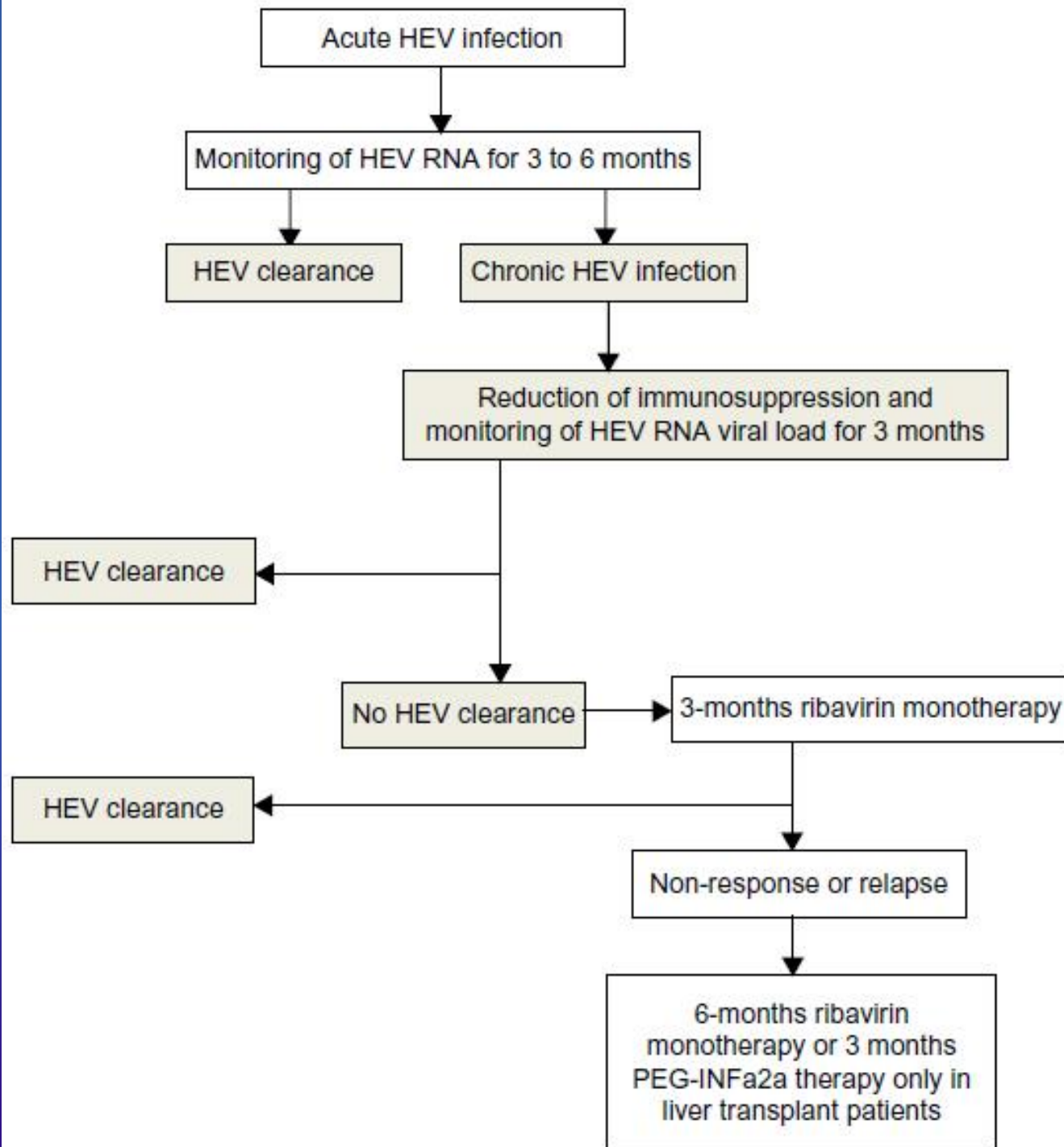
- İnterferonlar tedavide oldukça yararlı olmalarına karşın yan etkileri kullanımında güçlüklerle yol açmaktadır.
- Dolayısıyla transplant alıcılarında immünsüpresyonun azaltılması iyi bir seçenek değildir.
- İmmünsüpresif hastalarda ribavirin iyi bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.
- Her ne kadar ribavirin henüz standart tedavi yöntemi olarak durmasa da iki Fransız çalışmasının birinde hastaların 2/2'sinde, diğerinde ise 4/6'ünde virolojik yanıt elde edildiği bildirilmiştir.
- Ancak, ribavirin gebelikte kontrendikedir.
- Fulminan hepatite giden gebelerde karaciğer nakli şu anda en iyi seçenektir.

Different patterns of hepatitis E virus infection.



Nassim Kamar et al. Clin. Microbiol. Rev. 2014;27:116-138

Clinical Microbiology Reviews



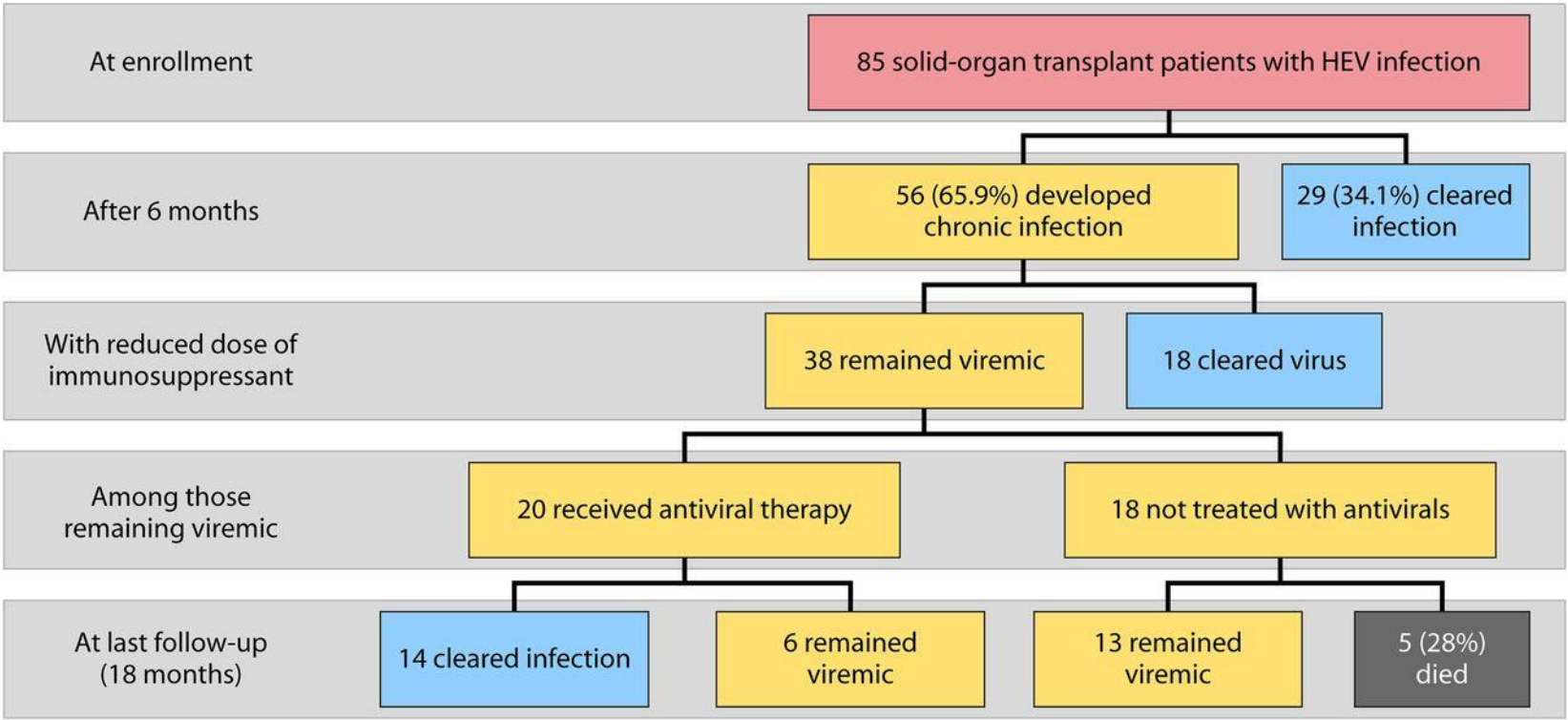
Solid organ alıcılarında HEV Tedavisi Önerisi

Transmission, diagnosis, and management of hepatitis E: an update.

Mirazo S, Ramos N, Mainardi V, Gerona S, Arbiza J.

Hepat Med. 2014 Jun 3;6:45-59.

Chronic hepatitis E in solid-organ transplant recipients (results of a 17-center study).



Lisa J. Krain et al. Clin. Microbiol. Rev. 2014;27:139-165

Ribavirin therapy in nonimmunocompetent patients					
Study	No. of patients	Immunosuppressed patient group ^a	Duration of treatment (mo)	No. of patients with:	
				Virological response	Sustained virological response
Alric et al. (279)	1	Hematological patient	3	1	1
Chaillon et al. (295)	1	HT	3	1	1
Dalton et al. (301)	1 ^b	HIV	3	1	1
de Niet et al. (222)	1	KT	3	1	1
Del Bello et al. (41)	1	LT	3	1	1
Hajji et al. (273)	1	HIV	3	1	1
Junge et al. (254)	1	LT	6	1	1
Kamar et al. (296)	8	KT/SPK	3	8	4 of 6 ^c
Koning et al. (226)	4	HT	3–12	3	3
Mallet et al. (282)	2	SPK, hematological patient	3	2	2
Neukam et al. (300)	1	HIV	6	2	1
Pischke et al. (297)	11	KT, HT, lung transplantation	5	9	9
Pischke et al. (227)	4	HT	5	3	3
Riezebos-Brilman et al. (241)	2	Lung transplantation	4	2	2

Clinical recognition in acute phase

Immunocompromised patient groups at risk of chronic hepatitis E:

- Solid organ transplant recipients
- Hemopoietic stem cell transplant recipients
- Hematological malignancy on chemotherapy
- HIV carriers with low CD4 count

with recent derangement of liver function tests,
 +/– history of undercooked pork, wild boar/deer venison, shellfish consumption
 +/– history of blood product transfusion
 +/– history of travel to an HEV3 endemic area

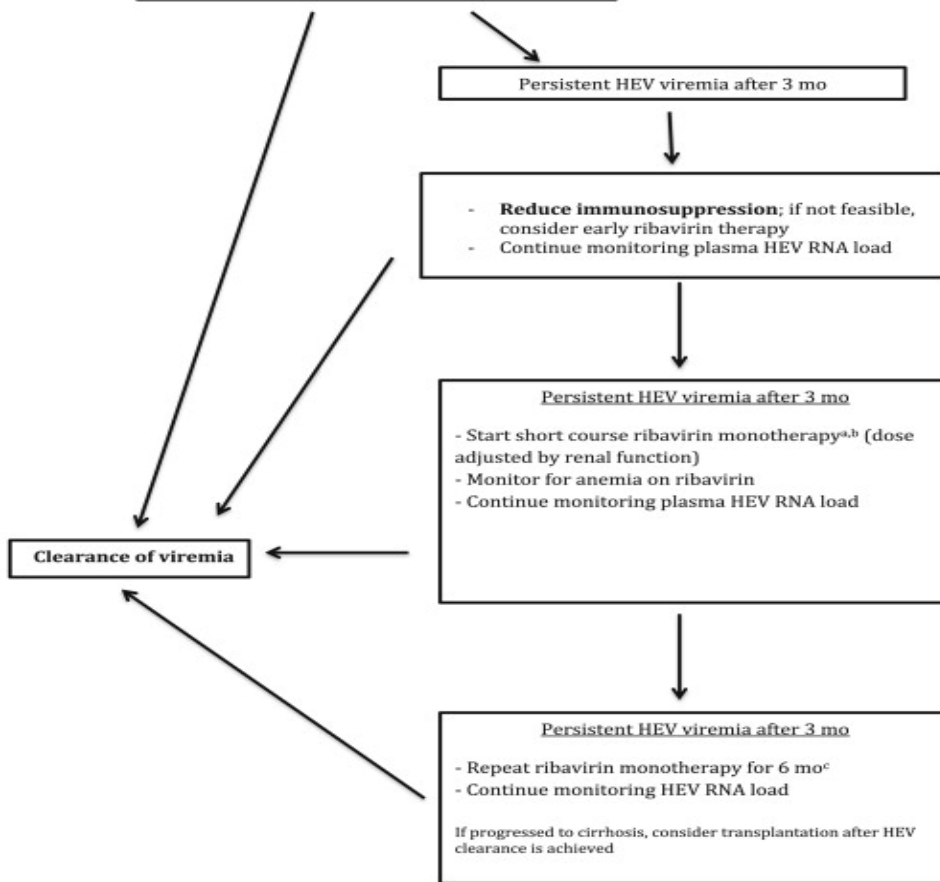
Laboratory diagnosis

Specimen: Plasma, feces
Test: HEV RT-PCR

Note: HEV IgM & IgG is frequently negative in these patients

Monitor plasma HEV RNA load for 3 mo
 Consider reducing immunosuppression

Clinical management of chronic hepatitis E



Management overview of hepatitis E in immunocompromised patients. ^a In HIV positive patients, may alternatively consider 6 month course of pegylated interferon therapy ± ribavirin. ^b Evidence based on 1 case series and several case reports. ^{83, 84} and ^{85c} Evidence based on 1 case series. ⁸⁵ HEV = hepatitis E virus; RT-PCR = reverse transcriptase-polymerase chain reaction.

Başıklama

- Hepatit E geiren kişilerde koruyucu imm nitede gelişmektedir.
- in'de yapılan ve faz III aşamasında olan bir araştırma;
- 56.302 kişiye 0., 1., ve 6. aylarda 3 doz aři uygulanmıř [HEV 239 (Hecolin; Xiamen Innovax Biotech, Xiamen, China)]
- Kiřiler 4.5 yıl takip edilmiş,
- Aşının koruyuculuğu %86.6 (%9 confidence interval, 71ila 94) olarak saptanmıştır.
- Bu aşi 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.

Efficacy and safety of a recombinant hepatitis e vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial," The Lancet, vol. 376, no. 9744, pp. 895–902, 2010

Korunma ve Kontrol

- HEV1 infeksiyonu temiz içme suyu sağlanması ve altyapı koşullarının düzeltilmesi ile önlenabilir.
- HEV3 infeksiyonu az pişmiş etlerin tüketilmesinden kaçınılarak önlenabilir; özellikle domuz eti.
- HEV virüsü 70 oC ve üzerinde tamamen inaktif olur. (70 oC'de 20 dakika)
- Pişmemiş etlere dokunurken çıplak elle temas edilmemelidir. (depolama, hazırlama vs esnasında).
- Yabani hayvan temasında dikkatli olunmalı
-

Korunma ve Kontrol

Su kaynaklı HEV salgınlarının önlenmesi için WHO stratejileri

Maruziyet	İnfeksiyon	Hastalık	Ölüm
İçme suyunun miktar ve kalitesinin arttırılması	Gebe kadınlar için prenatal test	Aşı (Chinese 239 vaccine Hecolin)	İnfekte vakaların doğru tanı ve uygun tedavisi
İnsan atıklarının uygun bertarafı	-	-	Sağlık kuruluşuna erken başvuru
Kişisel hijyenin arttırılması	-	-	Gereksiz hepatotoksik ilaçlardan kaçınılması
Güvenilir ve temiz yiyecek hazırlanması	-	-	-