

Hepatit E Virus

Dr.Saadet Yazıcı

Plan

- Giriş
- Virusun özellikleri
- Coğrafi dağılım
- Klinik bulgular
- Tanı
- Tedavi
- Korunma

- İnsanda viral hepatite neden olan A, B, C, D, ve E olmak üzere 5 farklı virus vardır
- Herbiri farklı genom yapıları ile farklı virus ailelerinden gelmekte olup farklı çoğalma mekanizmalarına sahiptirler
- Hepatit E, hepatit E virusunun (HEV) neden olduğu gelişmiş ülkelerde daha çok seyahat ile ilgili, gelişmekte olan ülkelerde ise salgınlar halinde seyreden bir enfeksiyondur
- Fekal oral yolla bulaşan ve akut hastalığın kendini sınırlaması ile sonuçlanan nadiren fulminan seyreden inflamatuvar bir karaciğer hastalığıdır
- Hamilelik, yüksek mortalite hızı ile HEV enfeksiyonu için risk faktörüdür

Hepatit E

- 1978 yılında Hindistan'ın Kaşmir bölgesinde ki salgınla dikkat çekti
- İlk yıllarda enterik kaynaklı non A non B hepatitleri içinde değerlendirildi
- Bilinen ilk salgın 1955-56 yıllarında su kaynaklı Yeni Delhi salgını
- Hastalığın daha eski dönemlerde tüm dünyada yaygın olduğu görüşü vardır
- Halen tüm dünyada görülmekte
- Hijyen şartları iyi olmayan gelişmekte olan Asya ülkelerinde, Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da prevelans daha yüksek

Hepatit E

- Salgınlar genelde yağmurlu mevsimlerde görülür
- Yağmur sonrası içme sularının kontaminasyonu ile salgın ortaya çıkar
- Kişisel hijyen şartlarının kötü olması, yetersiz sanitasyon, güvenilir olmayan suların içilmesi
- Aşırı kalabalık ve kamplarda yaşam salgınlara neden olur
- Sporadik olgular, endemik olarak hastalığın devam ettiği ülkelerde sık olarak görülür
- Gelişmiş ülkelerde daha az sıklıkta olmasına rağmen endemik ve sporadik olgular halinde görülebilmekte

Hepatit E

- Yılda yaklaşık olarak 20 milyon kişiyi etkilemekte
- Yılda 3.4 milyon kişide akut hepatit E gelişmekte
- Ortalama 57 000 ölüme neden olmakta
- Genelde kontamine sularla olmak üzere fekal oral yolla virus bulaşır
- Kişiden kişiye bulaş nadir
- Salgınlar sırasında atak hızı %1-15 (vakaların büyük bir kısmı 15-40 yaş arasında)
- Epidemiler sırasında ölüm oranı %0.2-%4
- Hamilelerde ölüm oranı %10-20
- Hindistanda sporadik hepatit olguların %30-60 ı HEV infeksiyonu
- Ülkemizde hepatit E virus infeksiyonu daha çok Güneydoğu Anadolu Bölgesinden bildirilmektedir

Epidemiyoloji

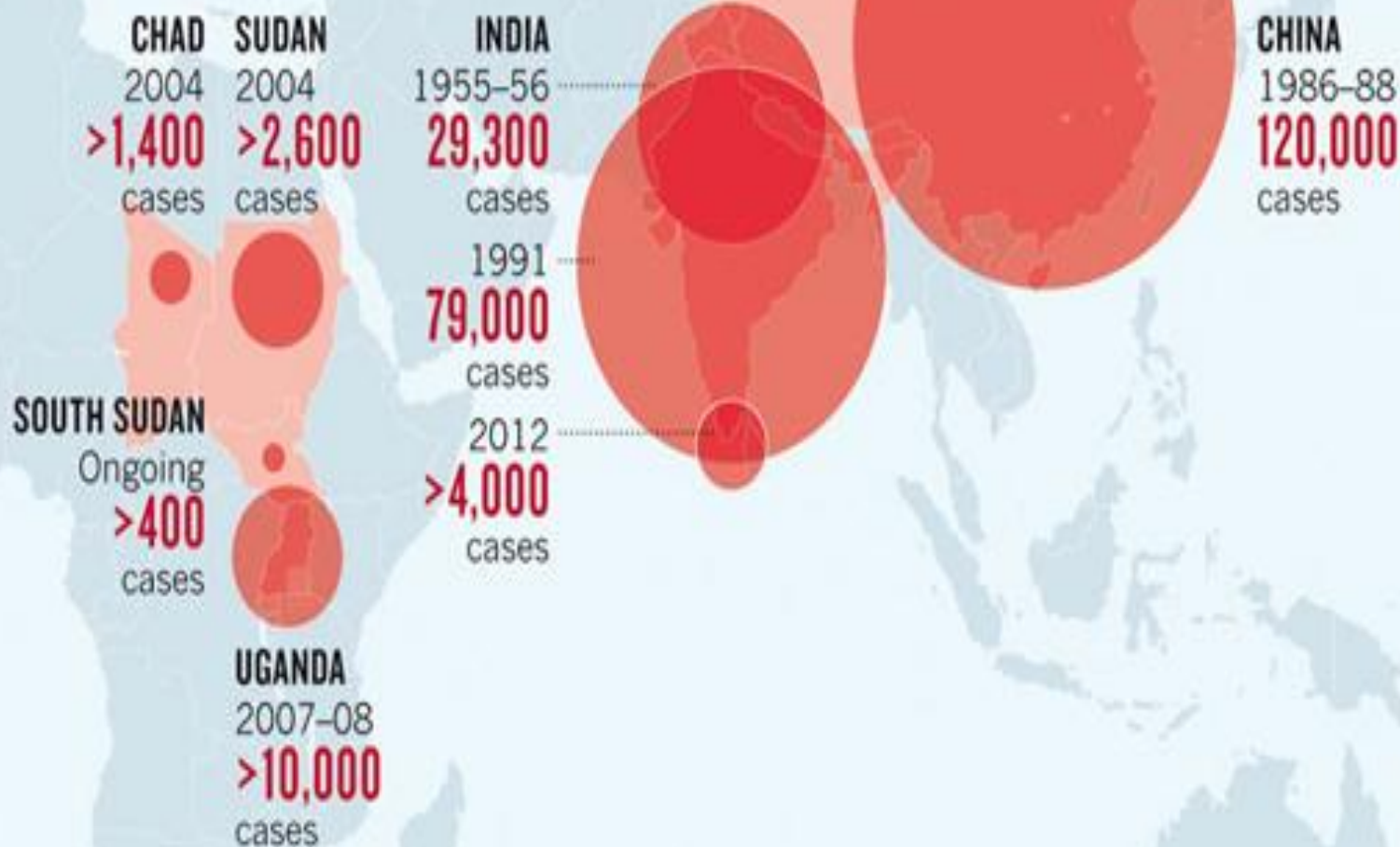
- Hepatit E dünya çapında bulunur
- Epidemiyolojik açıdan A hepatite benzer
- Virusun farklı genotipleri epidemiyolojik farklılıkları belirler
 - Örneğin; genotip 1, genellikle gelişmekte olan ülkelerde görülür ve salgınlara neden olur
 - Genotip 3 genellikle gelişmiş ülkelerde görülür ve salgınlara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

Epidemiyoloji

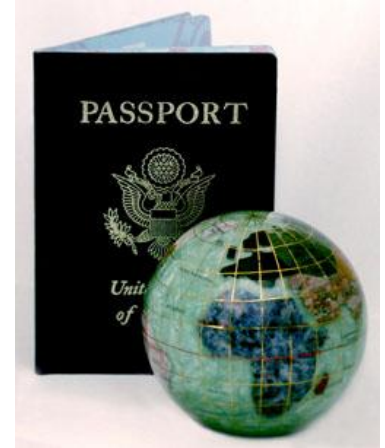
- Çin, Nepal , Hindistan, güneybatı Fransa , kuzey Afrika ülkeleri ve Borneo gibi endemik bölgelere seyahat sonrası gelişmiş ülkelerde sporadik olarak HEV enfeksiyonu görülür
- İnsan dışkıları ile suların kirlenmesi salgınların en önemli nedeni
- 1986 ve 1988 yılları arasında Çin'in Sincan bölgesindeki salgın 100 000 kişiyi etkilemiştir
- Büyük salgınlar Darfur, Güney Sudan, Çad ve Uganda'dan rapor edilmiştir
- HEV rezervuarı bilinmemekle beraber; Hindistandaki çalışmalarda domuz, koyun, keçi, manda ve tavukların rezervuar olduğu gösterildi
- Salgının atak hızı 15-35 yaş olanlar arasında en yüksek,
- Erkekler salgınlarda kadınlara göre 2-5 kez daha sık enfekte olur

HIDDEN EPIDEMICS

Hepatitis E is largely unknown in the West, but has been responsible for huge outbreaks in vulnerable populations.



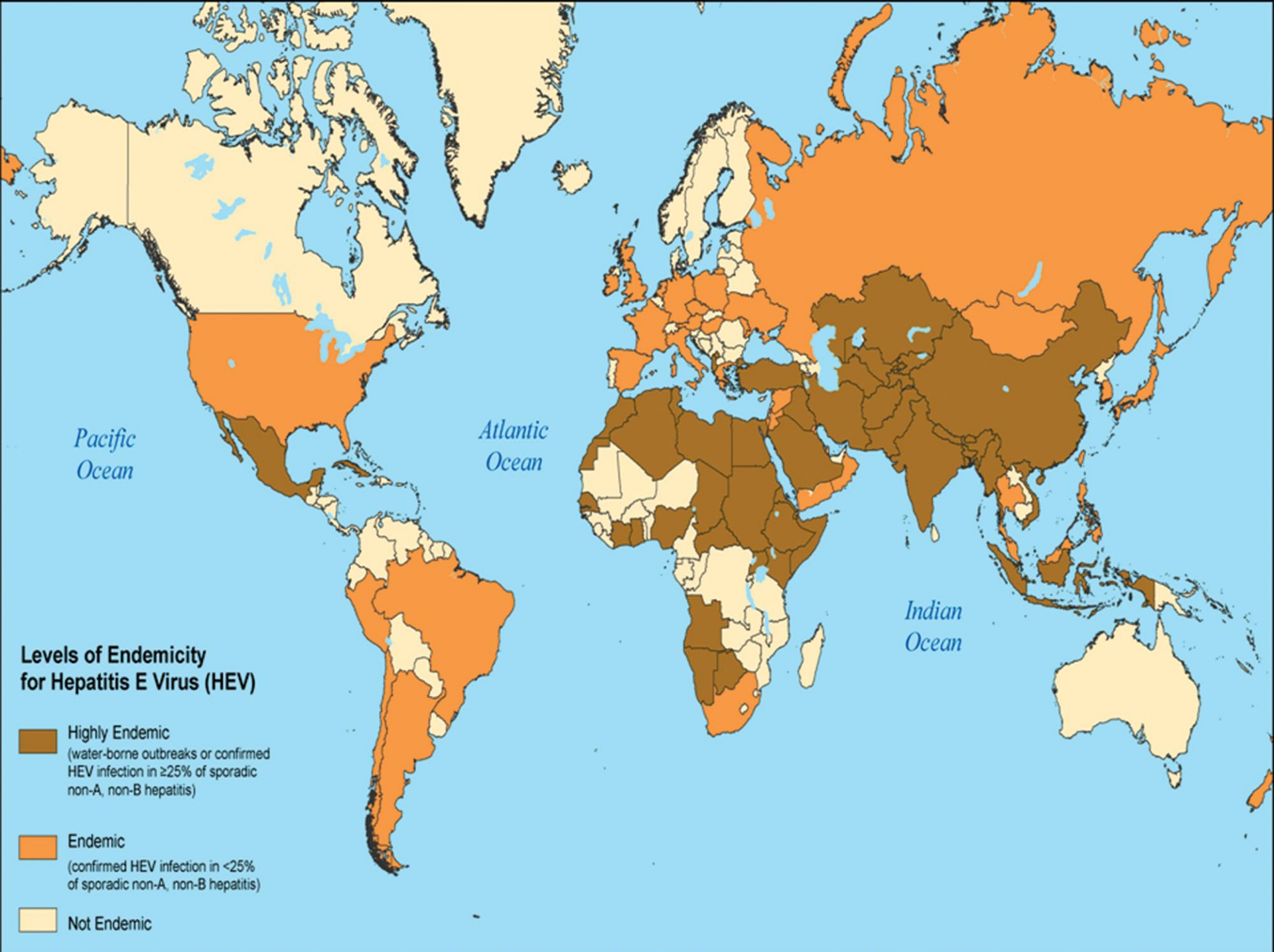
HEV Coğrafik dağılım



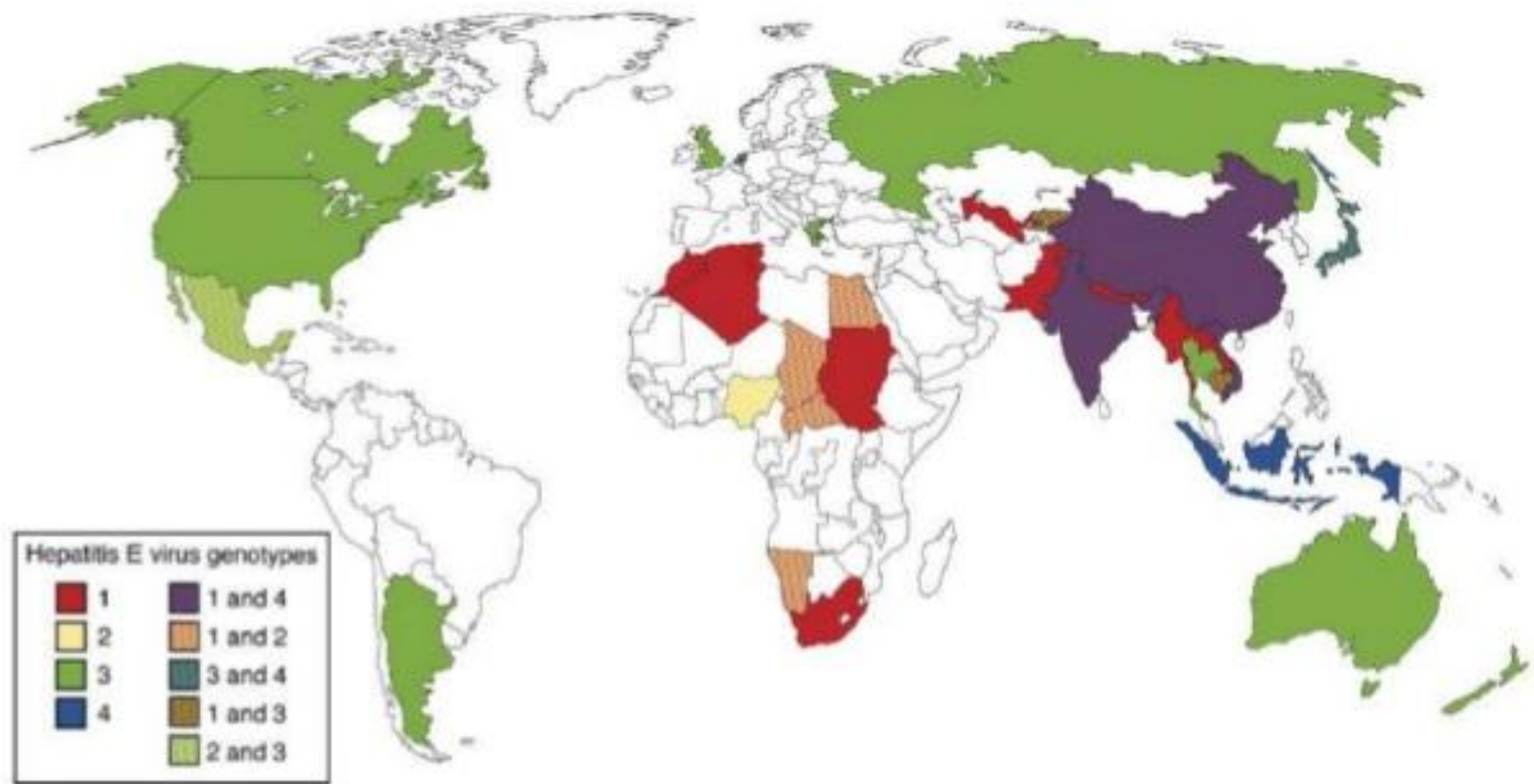
- Tüm dünyada görülür
- Genotiplerine göre farklı bölgelerden izole edilmişlerdir
- Gelişmekte olan ülkelerde endemik olarak bulunur ve salgınlar yapar
- Sanayileşmiş ülkelerde daha çok seyahat ile ilişkili olup zoonotik bir infeksiyon olarak kabul edilir

Hepatit E virusunun coğrafik dağılımı:

- Hepatit E yetersiz su temini ve çevre sağlığı yönünden kötü gelişmekte olan ülkelerde görülür
- Sosyoekonomik ve hijyen koşulları kötü, insan yoğunluğunun fazla olduğu birçok tropikal ve subtropikal ülkede salgınlar yapabilmektedir
- Hindistan, Pakistan, Nepal, Myanmar, Çin, Doğu Afrika, Somali, Sudan ve Merkez Asya'da endemik olarak görülmekte
- Salgınlar genellikle kontamine su kaynaklı
- 1975-1976 tarihleri arasında Ahmedabat (Hindistan) da ki epidemi de su kaynaklı olarak gelişmiştir
- Kuzey Afrika ülkelerinden Cezayir'den ve Fildişi Sahilleri'nden infekte gebelerde ölüm olgularının yüksek olduğu salgınlar bildirilmiştir
- ABD'de yaşayıp Pakistan'ı ziyaret eden kişilerde HEV infeksiyonunun geliştiği gözlenmiştir
- Japonya, Amerika gibi ülkelerde sporadik vakalar şeklinde HEV infeksiyonları bildirilmiştir
- Son zamanlardaki büyük salgınlardan biri 1985-1986'da Doğu Sudan'da kamp kurmuş olan Etopya'lı mültecilerde meydana gelmiştir, Bu salgına dışkı ile kontamine olmuş suyun neden olduğu belirlenmiştir



Geographic distribution of different HEV genotypes



Wedemeyer H et al. Gastroenterology 2012 ; 142 : 1388 – 1397.

Hepatit E zoonoz mu?

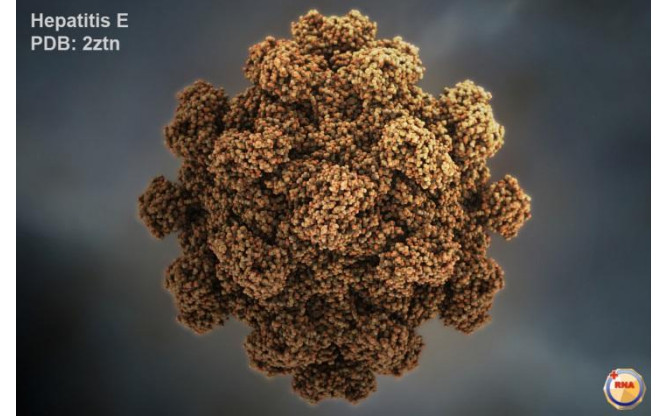
- Son yıllarda HEV infeksiyonu zoonoz olarak tanımlanmakta
- Bu hipotez biriken kanıtlar ile desteklenmiş
- 1997 ve 2001 yılında domuz HEV ve daha sonra bir kuş HEV u tanımlanmış
- Hepatit E ile infekte pişmemiş geyik etinin yenmesi Japonya'da insanlarda akut hepatit E infeksiyonuna yol açmıştır
- Japonya'da ve dünyanın birçok yerinde domuzlar arasında HEV yayılması zoonoz hipotezini desteklemektedir
- Süpermarketlerde satılan domuz karaciğerinde saptanan HEV genom dizileri için bildirimler vardır
- İngiltere, Hollanda ve ABD de domuz çiftliklerinde domuzlar % 90 üzerinde HEV ile infekte olmaktadır

HEV Zoonoz mu?

- Hayvan kaynaklı sporadik hepatit E vakaları, hem sanayileşmiş hem de geliştirmekte olan ülkelerde rapor edilmiştir
- Sanayileşmiş ülkelerdeki hepatitlerin çoğu zoonoz genotipleri 3 ve 4
- Sporadik vakalar için risk faktörleri kabuklu deniz ürünleri , kontamine hayvan etleri ve infekte hayvanlarla doğrudan temas sayılabilir
- Son çalışmalar, anti - HEV antikorlarının prevalansının bazı geliştirmekte olan ülkelerde çok yüksek olduğunu göstermekte
Örneğin Mısır genel nüfusun % 70'den fazlasında anti- HEV pozitif bulunmuş
- Bazı sanayileşmiş ülkelerde anti- HEV prevalansı beklenenden çok daha yüksektir : örneğin, Amerika Birleşik Devletlerinde , bazı bölgelerde, donörlerde anti - HEV % 30 pozitif bulunmuş
- Sanayileşmiş ülkelerde bireylerin seropozitiflik kaynağı hayvansal kökenli olabilir

Hepatit E Virusunun Özellikleri

HEV

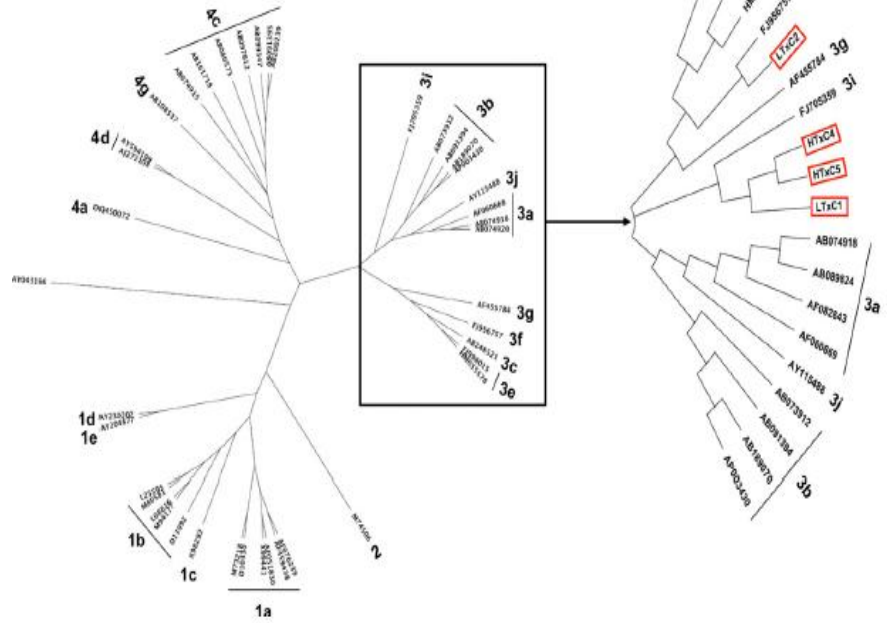
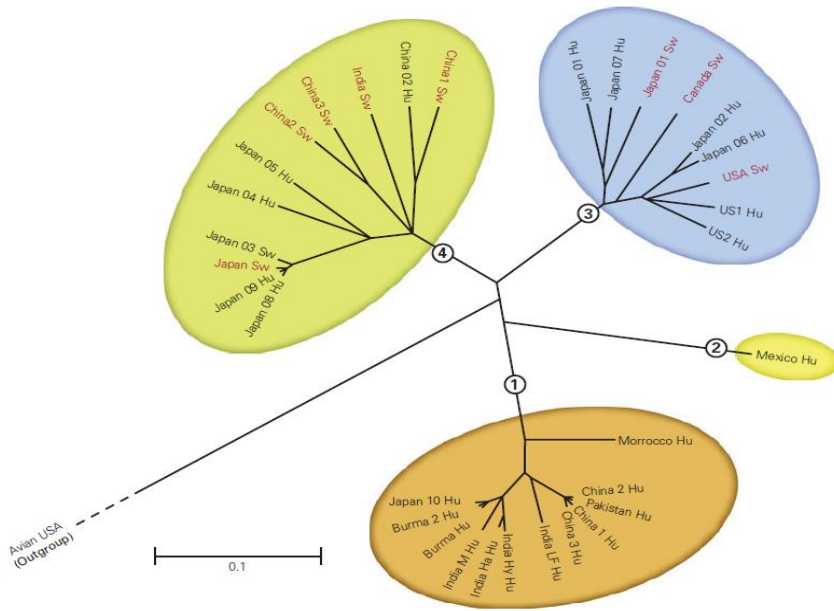


- HEV, küçük, zarfsız, tek sarmallı RNA virusudur
- Virus partiküllerinin büyüklüğü 27-34 nm
- Virion ikozahedral simetrik bir yapıya sahip olup, virus yüzeyinde elektron mikroskobu ile dikensi çıkıntılar ve çukurcuklar gözlenmektedir
- Norwalk virusu ile yakın benzerlik gösterir
- Moleküler klonlama çalışmaları sonucunda HEV'nun genom organizasyonunun norwalk virusundan daha farklı olduğu gösterilmiş
- HEV, morfolojik ve biyofiziksel özellikleri ile Hepeviridea ailesinde Hepevirus cinsi içine alındı.

Sınıflandırma ve Taksonomi

- Hepatit E virus, 1983 yılında immun elektron mikroskop ile Balayan ve arkadaşları tarafından keşfedildi
- Reyes ve arkadaşları tarafından 1990 da ilk defa klonlandı
- HEV başlangıçta Caliciaviridea ailesi içinde sınıflandırıldı (Calisiciaviridea ailesine genomik sekans benzerliği nedeni ile)
- Daha sonra HEV, Hepeviridea ailesi içinde tek bir cins hepevirus olarak adlandırılmış

B

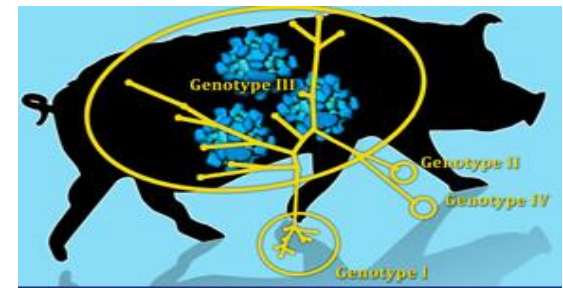


Şekil 1: İnsan ve domuz hepatit E virüsü (HEV)nün Filogenetik analizi

Şekil 2: HEV nun farklı genotip ve sub tiplerini gösteren filogenetik ağaç.

Kronik HEV genotip 3 enfeksiyonu olan hastalardan alınan sekanslar, ayrı bir filogenetik ağaç olarak gösterilmiştir

Kırmızı kareler Hannover'de kalp veya akciğer transplantasyon sonrası gelişen kronik HEV hastalarından izole edilmiş



HEV Genotipleri

- Genom sekanslanması ile 5 ana genotipi olduğu gösterildi
- Genotip 1 insan (Asya, Afrika)
- Genotip 2 insan (Meksika, Çad)
- Genotip 3 insan, domuz, yaban domuzu, geyik ve bir tür fare (dünyada yaygın)
- Genotip 4 insan, domuz ve kedi (Tayvan, Japonya, Çin)
- Genotip 5 tavuk, kuş (ABD,Brezilya, İspanya)
- Genotip 1 ve 2 sadece insanlarda, hem insanlarda hem de hayvanlarda bulundu
- Genotip 5 ise insanlar için enfeksiyöz olmayıp kuş orijinlidir
- 5 genotipin 4 ü insanları enfekte edebilir
- Genotip 1 epidemik ve sporadik HEV infeksiyonlarından sorumlu
- Bazı hayvanlarda özellikle domuzlarda HEV infeksiyonu görülebilmekte
- Evcil ve yabani domuzlar HEV rezervuarıdır
- Domuz HEV izolatları insan HEV izolatları ile benzerlik göstermekte

X. J. Meng Recent Advances in Hepatitis E Virus

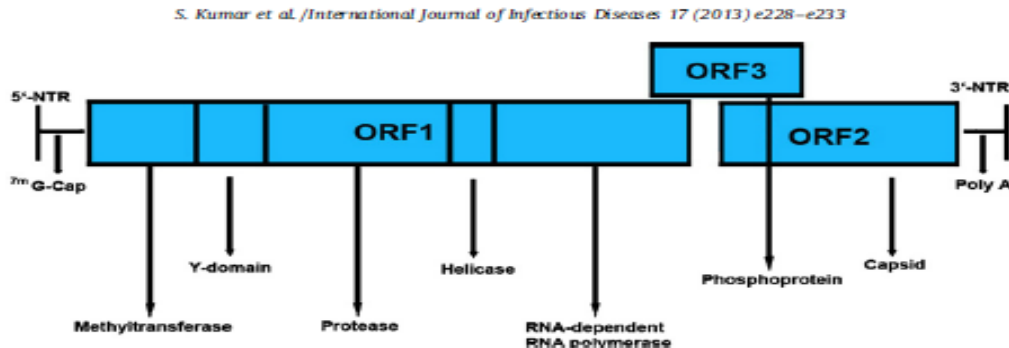
Disclosures J Viral Hepat. 2010;17(3):153-161

HEV'nun 24 subtipi var

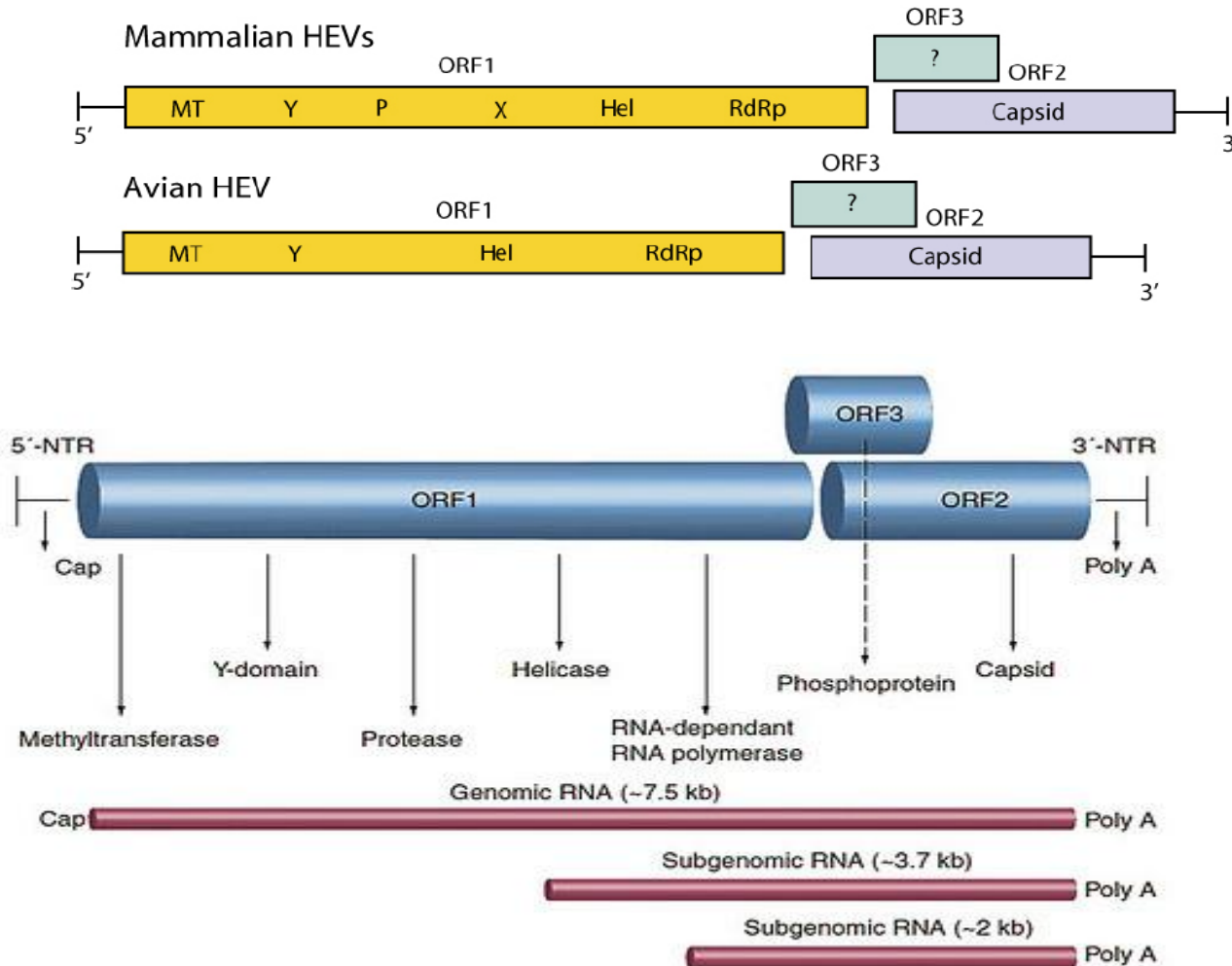
- Genotip 1 a – e
- Genotip 2 a – b
- Genotip 3 a – j
- Genotip 4 a – g
- HEV in, tek bir serotipi vardır. İnsan serumunda anti-HEV antikorlarının gösterilmesi oldukça önemlidir

HEV

- Tek bir proteinden yapılmış kapsid protein ve pozitif sens RNA dan oluşmakta
- Genom 7,2-7,8 kb boyutlarında olup üç açık okuma bölgesi (ORF) içerir
- ORF 1, ORF 2 ve ORF 3
- ORF 1, genomun 5' ucunda yer alır ve viral replikasyon için gerekli çeşitli viral yapısal olmayan proteinleri (örneğin; metil transferaz, proteaz , sarmal ve RNA - bağımlı RNA polimeraz) kodlar
- ORF 2 genomun 3' ucunda yer alır ve kısmen diğer 2 ORF'ler ile örtüşen viral kapsid proteinini (CP, ORF3) kodlar
- ORF 3 ise fosfoproteini kodlar
- HEV hücre reseptörü, şimdiye kadar tespit edilmemiştir. Ancak reseptör bağlanma yeri , polipeptid zincirinin ikinci yarısına haritalanmıştır



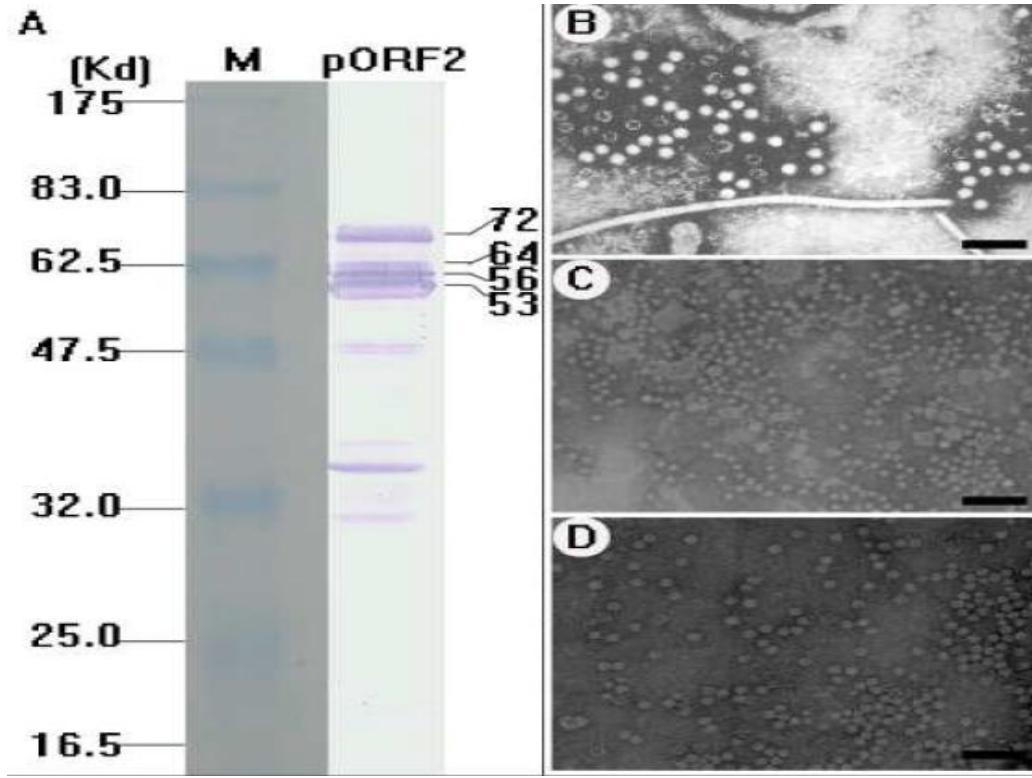
HEV' nun Genomik Organizasyonu



ORF1: Yapısal olmayan poliproteinleri kodlar

ORF2: Viral kapsid proteinlerini kodlar

ORF3: Küçük regülatuar fosfoproteinleri kodlar



Kapsid proteini ve HEV virionları:

A) Tn 5 hücrelerinde HEV genotip 4 ün çoğaltılmasından ORF2 proteinlerinin immünelektroforezde gösterilmesi.

Hedef proteinler western blot yöntemi ile akut hepatit E li hastanın serumu kullanılarak tespit edildi.

M) Moleküler ağırlığı standarttı

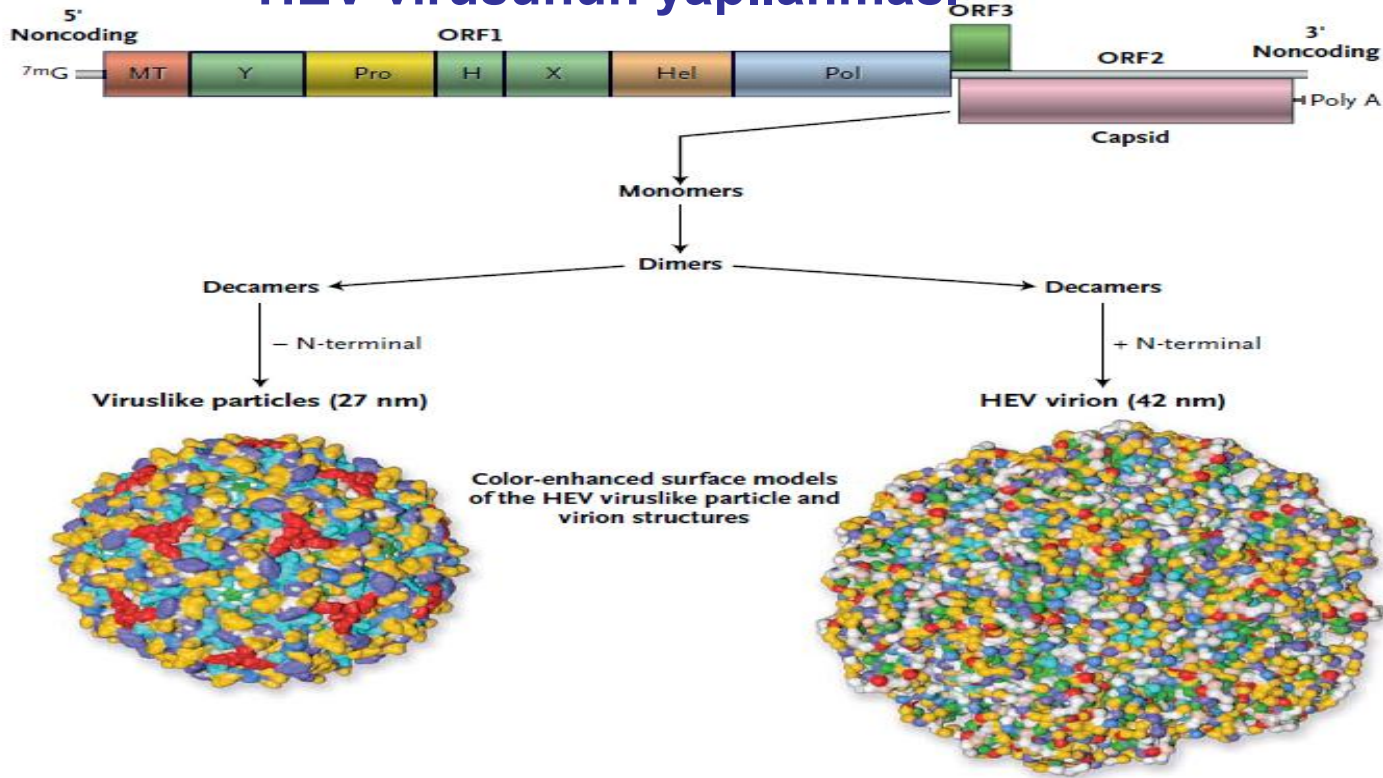
B) Elektron mikroskobu altında hepatit E virüsünün doğal hali

(C) Elektron mikroskop altında virusa benzeyen küçük partiküller (VLP) (~ 23.7nm)

(D) Büyük VLP lerin elektron mikroskop altında görüntüleri (~ 41.5nm)

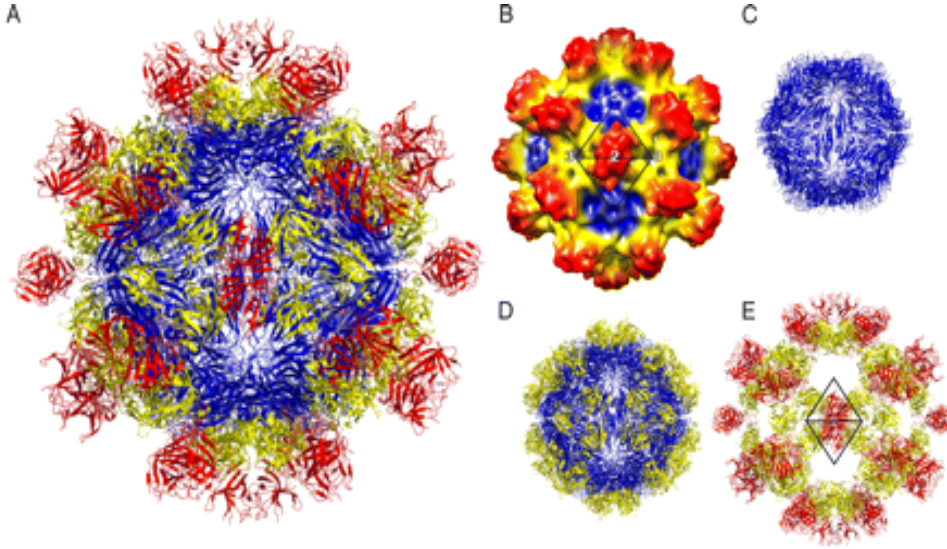
Tn 5 hücre kültürlerinden elde edilmiş.

HEV virusunun yaplanması

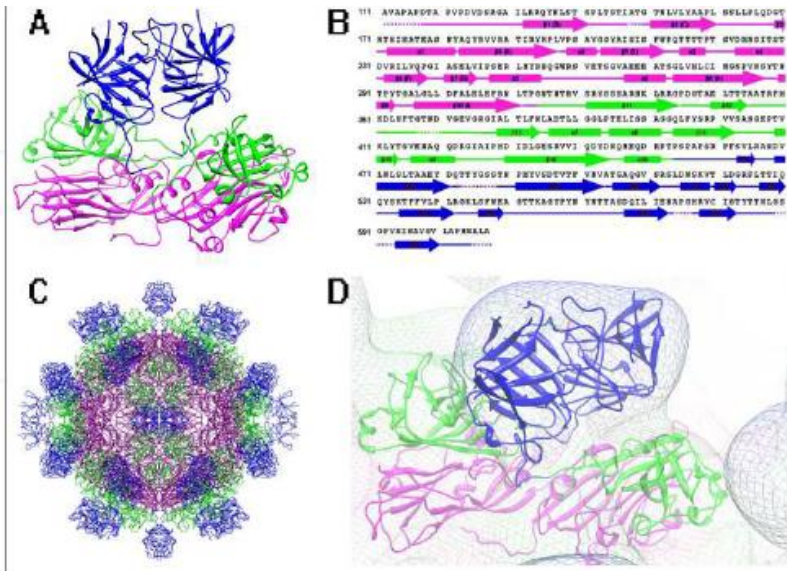


Hepatit E Virüsü (HEV) ve RNA genomunun yapısı.

Virionların montajı kapsid monomerlerinin üretilmesi ile başlar (N -terminal bölgesi ile birlikte veya bu bölge olmadan), dimerler içine monte ve ardından dekamerler yapılmaktadır. N –terminal kapsidi eksik olan dekamerler, HEV aşısı ve serolojik reaktiflerin kaynağı olan küçük parçacıklar halinde monte virüs benzeri partikülleri yapar. Tam uzunlukta dekamerler tam boy virionlar oluşturmak üzere viral RNA yaparlar . (Xing et al. uyarlanmıştır)

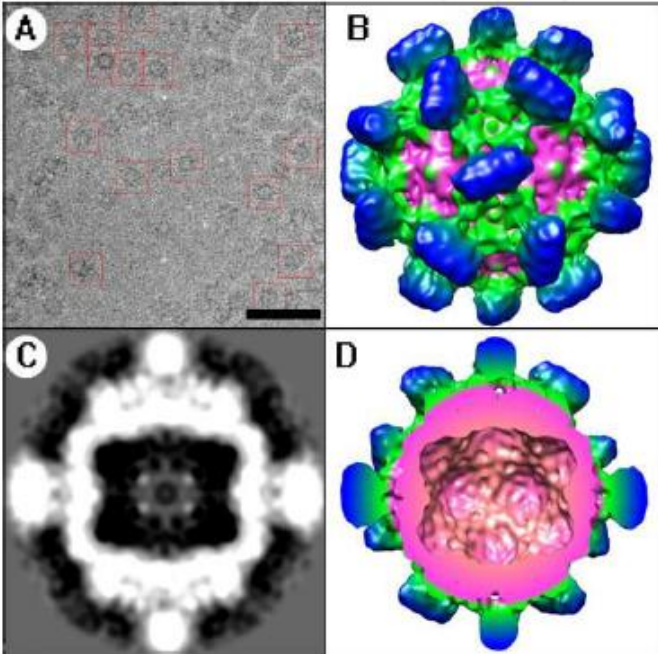


VLP' lerin kristal yapısı



Küçük VLP lerin X-ray yapısı:

- A) Bir kapsid monomerin şerit diyagramı
P2 (mavi), P1 (yeşil) ve S (eflatun)
- B) İkincil yapı; atama
- C) HEV T = 1 VLP' nin kristal yapısı
- D) Bir CP nin kristal yapısı



Küçük VLPler cryoEM yapısı:

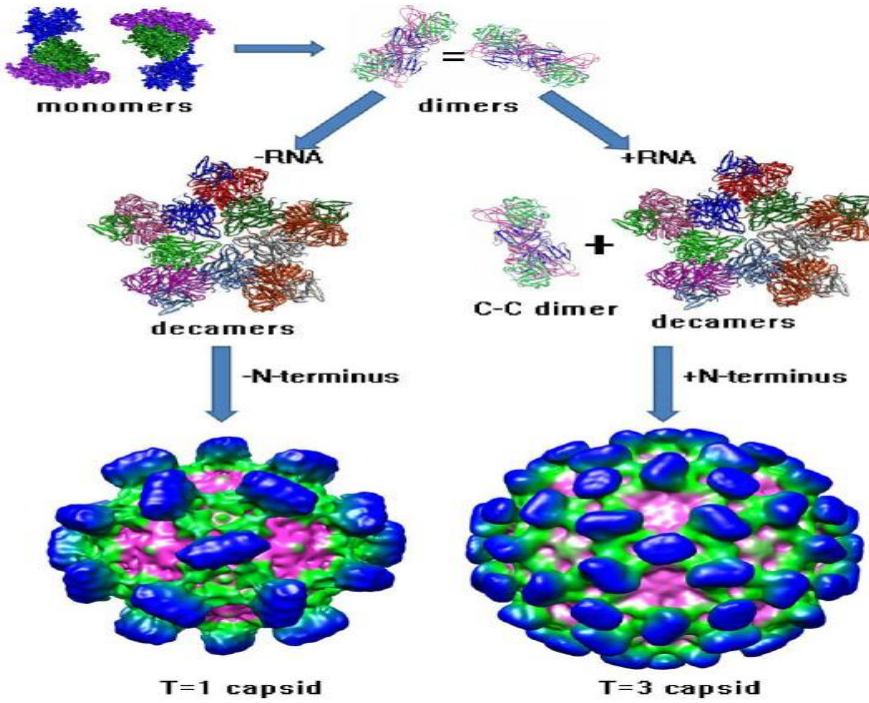
A) Küçük VLPler in cryoEM mikrografi camısı buz görülmüştür.

B) küçük VLP'lerin gölgeli yüzeyi yaklaşık 11-Å çözünürlükte iki kat ekseni boyunca izlendi. Kapsid radyal olarak renklendirilir içeriden dışarıya eflatun, yeşil ve mavi

C) İkii kat eksen boyunca bir merkez dilim görünümü

D) 3 boyutlu rekonstrüksiyon

üst yarısında iç özelliği gölge yüzey gösterimi

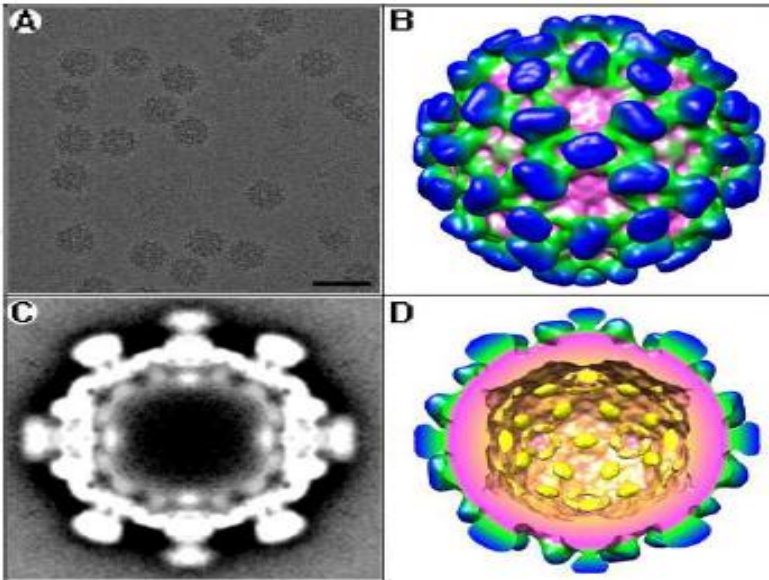


HEV T=1 ve T = 3 VLP'lerinin varsayılan montaj işlemini gösteren diyagram.

HEV CP dekamerlerin montajını kontrol eden bilgiyi kodlar
RNA fragmanı ile etkileşim yönlendiren, düz dimerik temas ve CC dimerlerin oluşumunu indükler
(Tam T = 3 icosahedral kapsid düzeneği)

Büyük VLP lerin CryoEM yapısı:

- Büyük VLPlerin cryoEM mikrografı camsı buz içine gömülmüştür.
- Büyük VLP rekonstrüksiyon gölgeli yüzeyde iki kat ekseni (Elektron Mikroskop) Farklı domain, farklı renklerle gösterilmiştir. S domain eflatun, P1 domain yeşil, P2 domain mavi
- Bir merkez dilim görünümüne ekseni
- Üst yarısından sonra 3 boyutlu gölgeli yüzey gösterimi iç görünümü ortaya çıkarılmıştır; N domain sarı renklidir.



- HEV virusunun kapsidi ile ilgili son yıllarda birçok çalışma yapılmış ve kapsidin yapımı gösterilmiştir
- HEV kapsidinin rekombinant üretimi sağlandı
- Kapsid proteinin rekombinan üretilmesine rağmen bazı sorular cevaplanamamakta;

Kapsidin hücreye bağlanması?

Kapsit virus infeksiyonu için gerekli mi ?

Kapsit yapısında olabilecek değişiklikler?

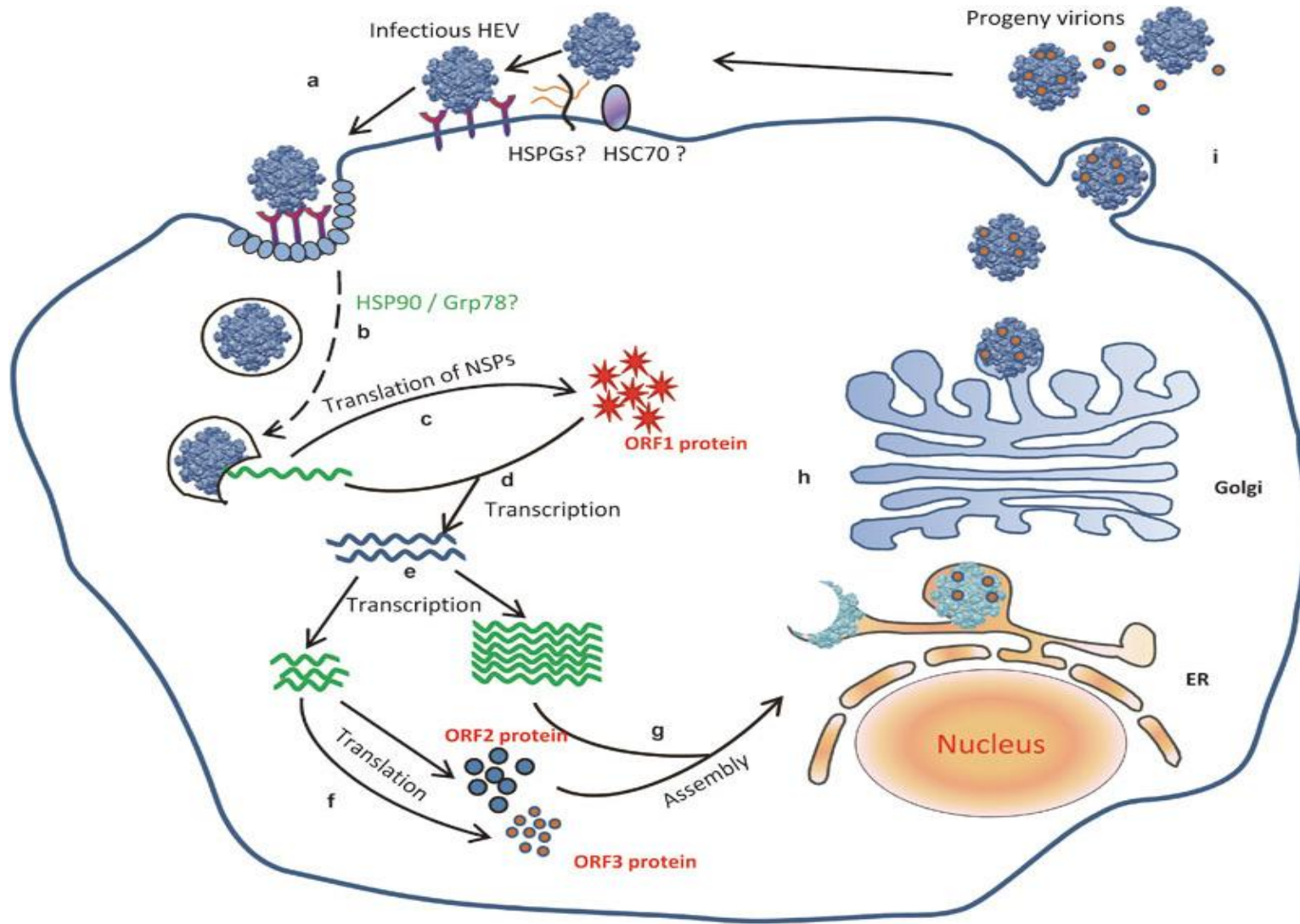
Kryo - EM ve X - ray olarak kristalografi önemli katkılar sağlayacaktır

HEV

- Sıvı nitrojende uzun süre canlı kalır
- Soğukta (+4 ile -200C) virusun yapısı bozulur ve dondurulup eritmeye duyarlı
- Diyaliz, tuz solüsyonları, sedimentasyon gibi rutin laboratuvar uygulamalarıyla bütünlüğü kolayca bozulabilir
- Elverişsiz faktörlerin bulunduğu (güneş ışığı, yüksek sıcaklık, düşük osmotik basınç gibi) ortamlarda stabil kalabilmekte

HEV nun replikasyonu:

- HEV önemli bir patojen
- Yeterli hücre kültürünün olmaması nedeni ile yeteri kadar incelenememiş.
- Yaşam döngüsü net olarak bilinmemekte
Yaşam siklusunun çeşitli basamakları için cevaplanması gereken bir çok soru var
Bununla birlikte son 10 yıl içinde, virionun üç boyutlu yapısı, bulaşıcı cDNA klonlanması, HEV hayvan türlerinin tanımlanması ve hayvan modellerinin gelişmesi ile HEV'nun çoğalması ve ile ilgili ilerlemeler kaydedilmiştir
Daha gelişmiş hücre kültür sistemleri HEV'nun moleküler biyolojisinin bilinmesine yardımcı olacaktır.



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

HEV replikasyon

- HEV, HSPG ve HSC70 vasıtası ile ya da başka kabul edilen bağlanma reseptör (ler) yoluyla hücre yüzeyine bağlanır
- HEV hücre membranını penetre eder ve hücre içine girer
- HSP90 ve Grp78 bu transporttan sorumlu olabilir
- Virion sonra hücrenin sitoplazması içine pozitif -sens genomik RNA kılıfını serbest bırakır
- Pozitif sens RNA viral genomik sitoplazmada ORF1 yapısal olmayan poliproteini çevirmek için şablon olarak hizmet vermektedir
- Viral RdRp pozitif sense üretimi için şablon olarak hizmet eden pozitif sense genomik RNA dan replikatif negatif sense RNA yavru viral genomları sentezler
- ORF2 ve ORF3 proteinler alt-genomiklerden, pozitif sarmallı RNA ya çevirir ve ORF2 kapsid proteini paketleri genomik viral RNA yı yeni virionları kurar.
- Olgunlaşmamış virionlar hücre zarına taşınmaktadır
- ORF3 protein leri virion trafiğini kolaylaştırır
- Olgunlaşmamış virionlar enfekte edilmiş hücrelerden salınırlar .

Ülkemizdeki durum

- **Ülkemizde sporadik olarak rastlanmakta(%3-29 seroprevalens)**
- En yüksek atak hızı genç erişkinlerde (%1-15) olup gebelerde fatalite yüksektir
- Ülkemizde Sağlık Bakanlığının son verilerinde HEV infeksiyonu ile ilgili bilgilere ulaşılammış olup daha çok bölgesel yapılan çalışmalar da anti HEV pozitiflikleri bildirilmektedir
- Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2005 de 42 olgu tespit edilmiş olup, 2011 de 4 olgu bildirilmiştir
- Bölgelere göre de anti HEV prevalansı %10 civarındadır
- Hepatit E virüs infeksiyonu daha çok Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nden bildirilmektedir
- Tanı olanaklarının özellikle perifer hastanelerde kısıtlı olması nedeniyle ülkemizdeki HEV infeksiyonu ile ilgili fazla çalışma bulunmamaktadır

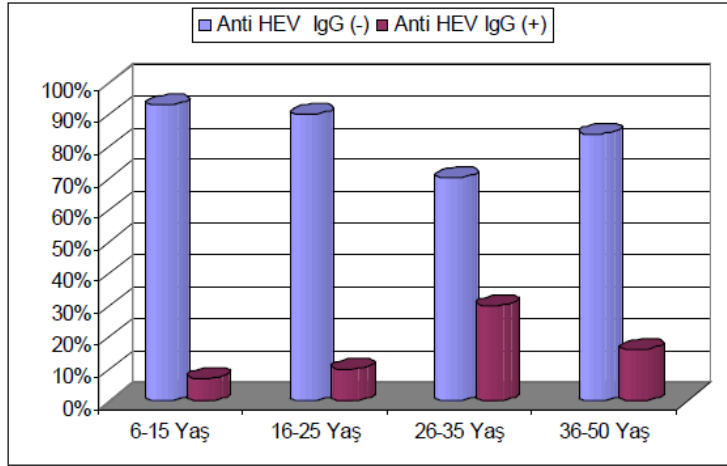
Türkiye’de anti-HEV seropozitifliği

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

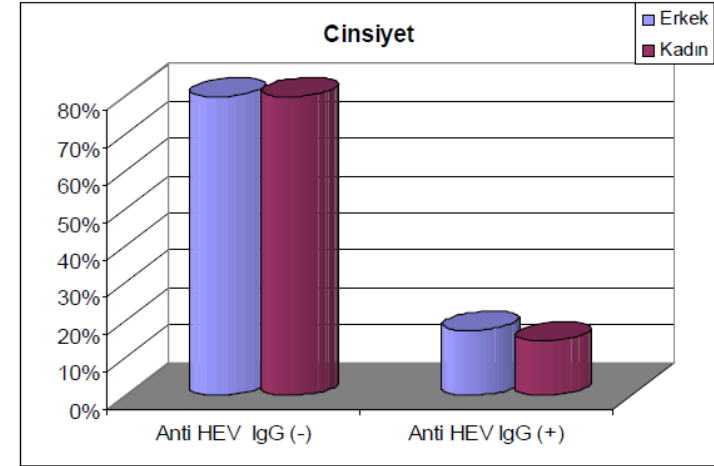
Türkiye’de gebelerde anti-HEV seroprevalansı

Anti HEV			
Yıl	Şehir	Pozitiflik oranı %	Testin yapıldığı grup
2002	Erzurum	9.0	Gebe
2010	İstanbul	1.3	Gebe
2003	İz/İst/Man	10.3	Gebe
2012	İzmir	12.6	Gebe
2001	Van	3.7	Gebe

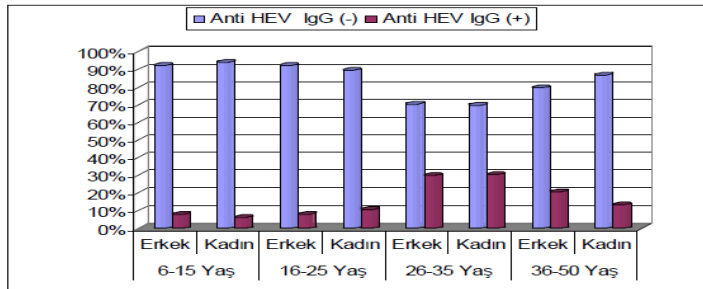
İstanbul'da Farklı Yaş Gruplarında Hepatit E Seroprevalansı



Grafik 1 : Yaş gruplarına göre anti HEV IgG pozitiflik oranları



Grafik 2 : Tüm grupta cinsiyete göre anti HEV IgG pozitifliği



Grafik 3 : Yaş grubu ve cinsiyete göre anti HEV IgG pozitifliği

İstanbulda 5-50 yaş arasındaki ortalama prevalans %15.8 olarak bulunmuş
Bu değer bazı illerden yüksek, bazı doğu illerinden ise düşük düzeydedir

İstanbul”da yapılan bir çalışmada; yaş gruplarına göre anti HEV IgG pozitifliği dağılımı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0001$).

6-15 yaş arasında anti HEV IgG(+) %7,

16-25 yaş arasında anti HEV IgG(+) %10,

26-35 yaş arasında anti HEV IgG (+) %30 iken,

36-50 yaş arasında %16 bulundu

Yaş grubu ve cinsiyete göre seropozitiflik değerlendirildiğinde cinsler arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterildi

Edirne'de Erişkinlerde Hepatit E Virus Enfeksiyonu Epidemiyolojisi

- Edirne'de ilk kez yapılan toplum tabanlı çalışma
- HEV seroprevalansının ve risk faktörlerinin saptanması amaçlanmıştır.
- 15 yaş üzeri 582 kişi (273 erkek, 309 kadın) alınmıştır
- Serumlarında HEV IgG antikorları ELISA yöntemiyle araştırılmıştır
- Çalışmada 3'ü erkek 11'i kadın olmak üzere toplam 14 kişide HEV-IgG antikor pozitif
- **Edirne'de HEV seroprevalansı %2.4 olarak saptanmıştır.**
- Seropozitif olan olguların yaş ortalaması 50.9 ± 16.8 yıl
- Seronegatif grubun yaş ortalaması 40.7 ± 16.9 yıl
- Seropozitif ve seronegatif olgular arasında sosyoekonomik düzey açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir

Gebelerde Hepatit E Seroprevalansı

- Erzurum da gebelerde HEV seroprevalansı saptamak
- 78 gebe kadın, kontrol grubu için gebe olmayan 25 kadın
- Mikro-ELISA yöntemiyle anti-HEV IgG ve anti-HEV IgM
- Gebe kadınlarda %9.0, kontrol grubunda ise %8.0 oranında anti-HEV IgG pozitif
- Gebeler ve kontrol grubundaki bireylerin hiçbirinde anti-HEV IgM pozitifliği saptanmamış
- Kontrol grubu ile gebeler arasında anti-HEV seropozitifliği yönünden anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$) .

Bulaş:

- Fekal-oral yolla bulaşmaktadır
- Kontamine su kullanımı
- Gıda kaynaklı infekte hayvanların ürünleri Çiğ veya pişmemiş kabuklu deniz ürünleri yenmesi
- Geyik, domuz, yaban domuzu gıda kaynaklı zoonotik HEV bulaşları
- Hepatit E'nin vertikal geçişi ile ilgili bilgiler azdır.
- HEV infeksiyonu kan transfüzyonu ile geçiş önemli bir bulaş yolu değildir



Bulaş

- Salgın sırasında atak hızı %1-15
- HEV in kişiden kişiye geçişi tam bilinmiyor
- Endemik bölgelerde vireminin olduğu dönemde kan donörleri ile kan alıcılarına bulaştığı bildirilmiştir
- Endemik ülkelerde gönüllü kan donörlerinde anti HEV prevalansı %7.8-45 arasında bildirilmiştir
- Buna karşın gelişmiş ülkelerde bu oran %1-4
- İsveç, Almanya ve ABD de plazma havuzlarında HEV varlığı rapor edilmiştir
- Bu bulgular kontamine kan ürünlerinin transfüzyonu ile HEV bulaşının mümkün olabileceğini göstermektedir

Bulaş

- İnkübasyon periyodunun uzun olması nedeni ile bazı durumlarda hastalığın gıda kanaklı olduğunu göstermek zordur
- Zoonotik geçiş ile endemik bölgelerdeki durumu açıklamak zordur
- HEV'in seksüel yolla geçişi konusunda veri az
- Homoseksüel geçiş olduğu raporlanmış
- Kuzey Hindistanda aktif homoseksüel erkekler arasında salgın bildirilmiştir

Yaş ve Cinsiyet Dağılımı

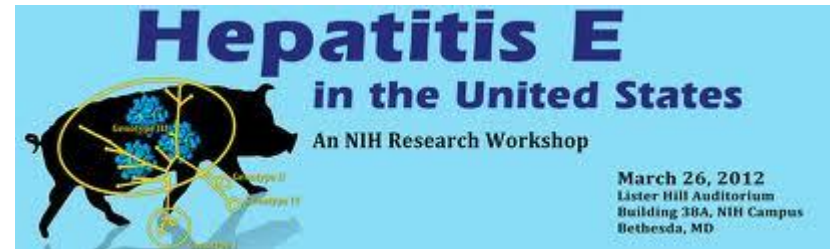
- Daha çok genç ve orta yaş grubunda görülmekte
- Çocuk ve yaşlılarda daha nadir rastlanmakta.
- Genç erişkinlerde (15-40 yaş arası) infeksiyon semptomatik bulgularla seyreder.
- Cinsler arasındaki dağılımı ile ilgili yeterli bir veri yoktur.
- İstanbulda yapılan bir çalışmada; yaş gruplarına göre anti HEV IgG pozitifliği dağılımı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,0001$).
 - 6-15 yaş arasında anti HEV IgG(+) %7,
 - 16-25 yaş arasında anti HEV IgG(+) %10,
 - 26-35 yaş arasında anti HEV IgG (+) %30
 - 36-50 yaş arasında %16 bulundu
- Yaş grubu ve cinsiyete göre seropozitiflik değerlendirildiğinde cinsler arasında anlamlı bir fark olmadığı gösterildi
- Erkeklerin iş ve sosyal yaşamda daha aktif olduklarından, bu infeksiyona kadınlardan daha fazla yakalandıklarını bildiren yayınlar vardır.

HEV İnfeksiyonunun klinik ve epidemiyolojik özellikleri

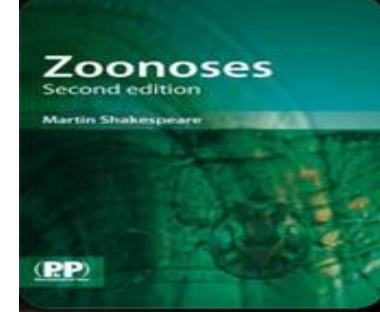
Karakteristikleri	Genotip 1 ve 2 (epidemik)	Genotip 3 ve 4(yerli)
Coğrafik dağılımı	Gelişmekte olan ülkelerde	Hem gelişmekte olan hemde gelişmiş ülkelerde
Yayılma paterni	Epidemik ve sporadik	Sporadik
ABD de görülme durumu	Seyahat ile ilişkili	Yerli
Sipesivitesi	İnsan	Domuz, insan
Bulaş şekli	Fekal-oral,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

Hayvanlardan bulaş

- Çin de yapılan bir çalışmada genel popülasyonda anti HEV Ig G pozitifliği domuzlarla temas edenlerde %32 , domuzlarla teması nadir olanlarda %21
- 3 aylıktan daha büyük domuzlarda anti HEV prevalansı %82
- Domuzlarda, kemiricilerde ve primatlarda doğal anti HEV antikorları tespit edilmiş
- Domuz HEV antikorları insan genotipi ile kros reaksiyon verir



Zoonotik enfeksiyon



- Japonya da, geyik, domuz ve yaban domuzu ile genotip 3 ve 4 ün bulaştığı gösterilmiş
- Genotip 3 ün havanlardan insanlara geçiş ile ilgili olarak Japonyada çiğ geyik eti yemiş 4 kişide akut hepatit E geliştiği tespit edilmiş
- Ancak, Japonya'da HEV antikoru pozitif geyik nadir
- HEV genotip 3 ve 4 yerli domuz ve yaban domuzlarında yüksek antiko rpozitifliği tespit edilmiş
- Pişmemiş et yemek i HEV ile enfeksiyon riski
- **HEV RNA domuz, yaban domuzu, geyik ve dahil olmak üzere bazı hayvan türlerinin et ve organlarından elde edilmiş**

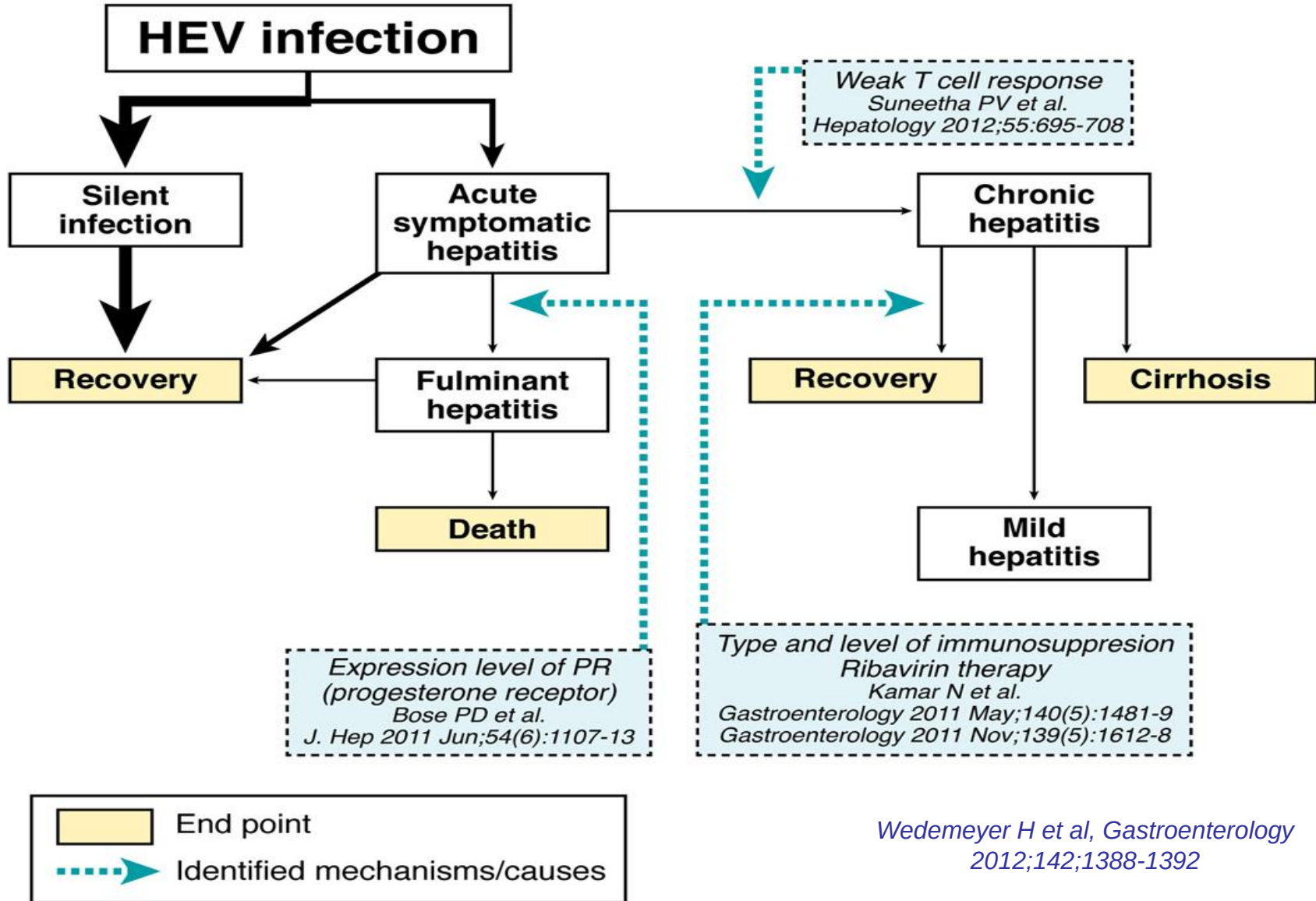
Klinik bulgular:

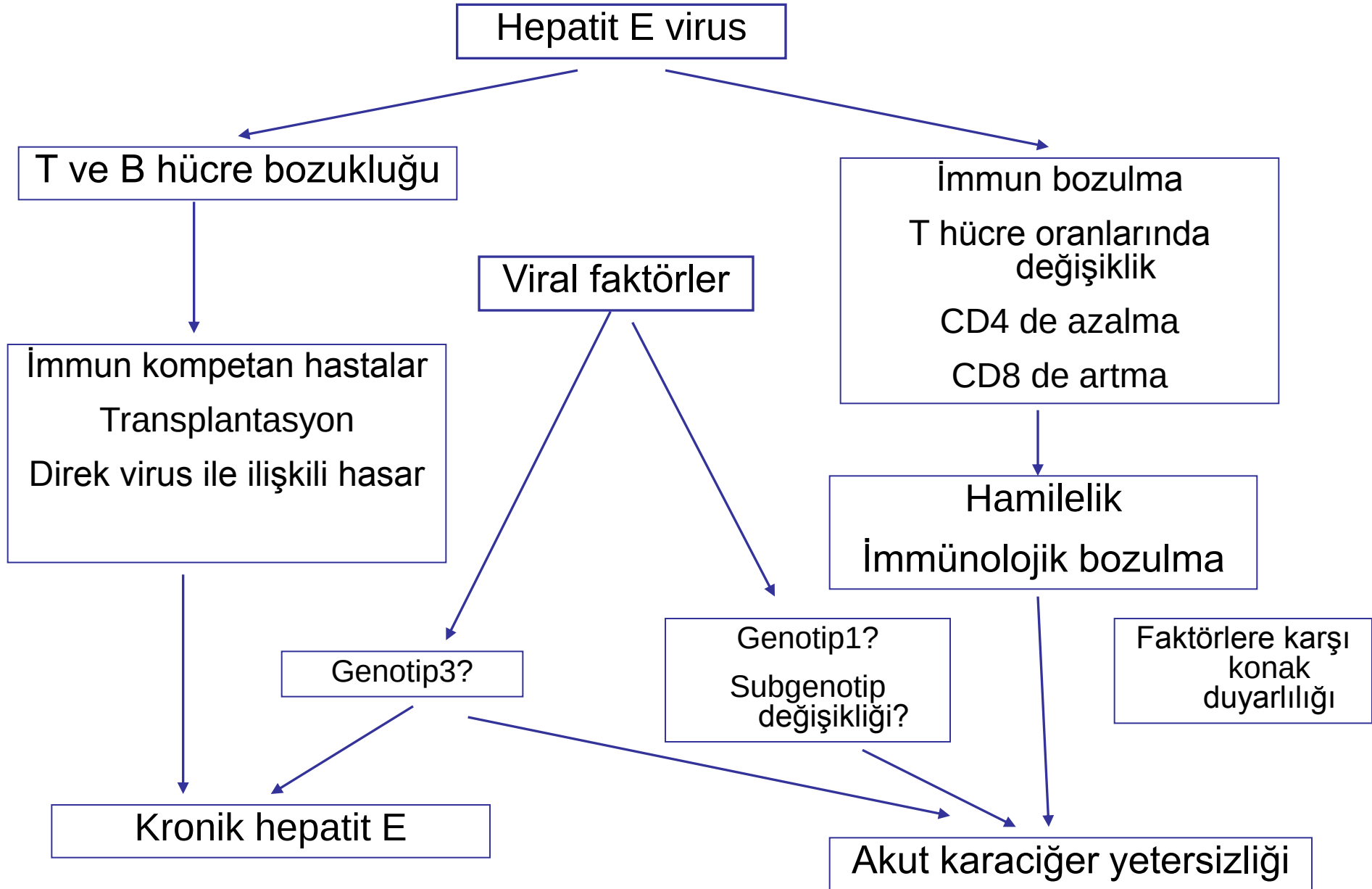


- **İnkübasyon dönemi 2-9 hafta**
- Bu dönemin ardından akut hepatit bulguları ile hastalığın klinik tablosu ortaya çıkabilir.
- Semptomatik veya asemptomatik seyredebilir.
- Asemptomatik veya subklinik formu daha çok çocukluk yaş grubunda, semptomatik şekil ise 15-40 yaş grubunda gözlenmekte
- Hastalığın semptomatik formunda, sarılık başlamadan 10 gün önce halsizlik, bulantı ve ateş şeklinde **prodrom dönemi** olabilir
- Daha sonra sarılık, ateş, yorgunluk, iştah kaybı, bulantı, kusma, karın ağrısı, koyu renkli idrar, dışkı renginin açılması, eklem ağrıları, hepatomegali gibi klinik bulgular ortaya çıkabilir.

- Bu bulgular genellikle 2 hafta kadar sürebilir.
- Şikayetler birkaç haftada geriler.
- Daha çok erişkinlerde olmak üzere uzamış bir kolestatik dönem görülebilir.
- Gebe kadınlarda sarılık görülme sıklığı gebe olmayanlara göre daha fazladır
- Nadiren , akut hepatit E fulminan seyreder (% 1 -% 4.)
- Fulminan hepatit gebelik sırasında daha sık ortaya çıkar.
- Özellikle üçüncü trimesterde fulminan hepatit ve koagülopati sonucu ölüme neden olmaktadır
- Üçüncü trimester gebe kadınlarda mortalite oranı % 20 ye kadar çıkabilir.

HEV İnfeksiyonunun seyri





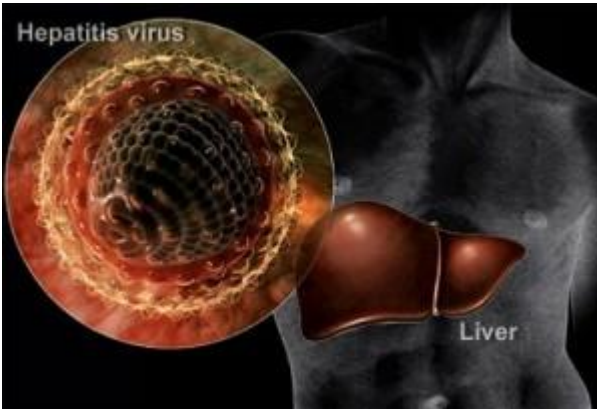
Akut Hepatit E

- Genellikle spesifik olmayan ve grip benzeri bulgular
- Adele ve eklem ağrıları, halsizlik ve kusma
- Bazı hastalarda sarılık , kaşıntı , renksiz dışkı , ve karaciğer enzim seviyelerinde artış
- Altta yatan kronik karaciğer hastalığı olanlarda HEV enfeksiyonu daha ağır seyreder ve akut karaciğer yetersizliğine neden olabilir
- HEV viremisinin uzun süreli olduğu olgular da tanımlanmış
- % 0.5 % 4.0 'e fulminan seyir

Hepatik belirtiler



- Belirgin olmayan asemptomatik infeksiyon
- Anikterk hepatit Biyokimyasal testlerde yükselme-İkter yok
- İkterik hepatit Diğer viral hepatitlere benzer
- Ciddi hepatit Fulminan hepatite gidiş
- Kronik karaciğer hastalığı zemininde akut hepatit



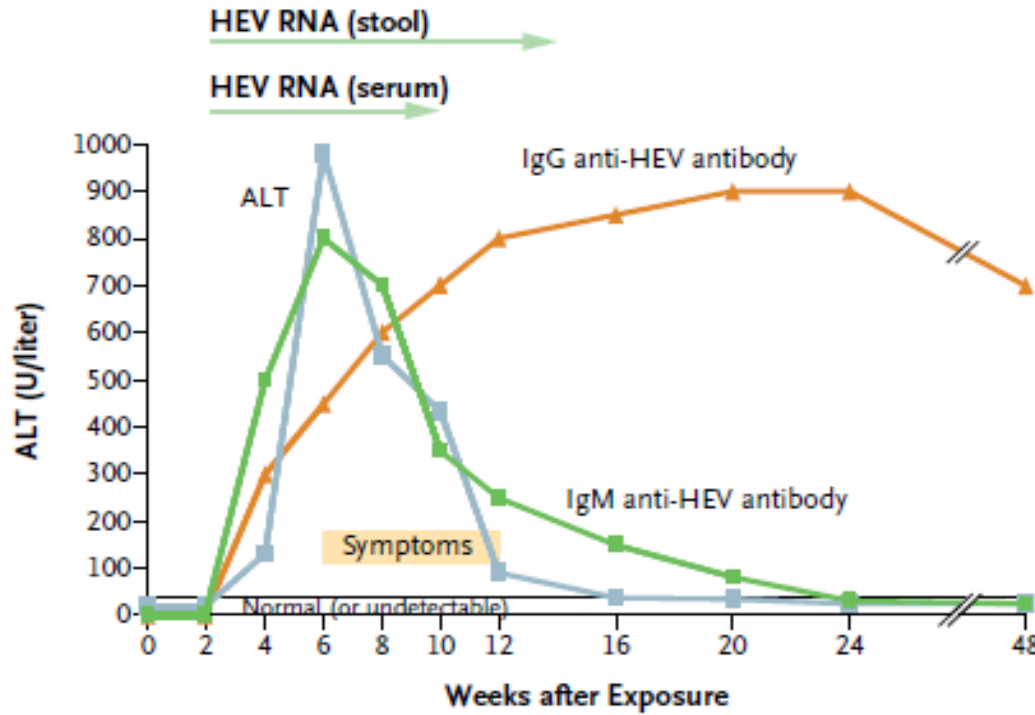
Ekstra hepatik belirtiler

- Akut pankreatit
 - Hematolijk belirtiler
 - Otoimmün hastalık
 - Nörolojik belirtiler
- Trombositopeni, hemoliz
Membranöz glomerulo nefrit
Henoch-Schonlein purpura
Guillain-Barre Sendrom
Meningoensafalitis
Psödotümör serebri
Kraniyal sinir felci
Bilateral piramidal sendrom
Periferik nöropati
Proksimal miyopati

Daha çok tek vakalarda ve vaka serileri bildirimleri

Daha çok anti HEV pozitifliği ve nadiren HEV RNA pozitifliğine dayandırılmış

Aggarwal R. and Shadid J. Hepatology 2011



Akut HEV Enfeksiyonu:

İnkübasyon periyodunda dışkı ve serumda HEV RNA saptanabilir

Bu süreyi takiben serumda anti HEV IGM ve Ig G antikorları ortaya çıkar

Ig M antikorları erken evrede pik yapar ve iyileşme evresinde tespit edilemez değerlere düşer

IgG antikor titresi artarak devam eder ve uzun bir süre kalıcı olur

Klinik belirtilerden (yorgunluk, bulantı ve sarılık) kısa bir süre sonra serum alanin aminotransferaz(ALT) yükselmeye başlar

HEV RNA, iyileşme ile serumdan kaybolur ise saptanabilir virüs genellikle dışkı da daha uzun süre devam etmektedir

HEV klinik özellikleri

Özet

- İnkübasyon periydu 3-8 hafta
- Prodromal dönem Kısa
- Semptomlar veya sarılık Günlerden birkaç haftaya
- Çoğunluk vakalar kendini sınırlar
- Ölüm oranı %0-10
Hamilelerde %20

Hamilelerde HEV infeksiyonu

- Gebe kadınlar arasında, vaka ölüm oranı% 20
- Bu oran 2. ve 3. trimestrede daha yüksek
- Bildirilen ölüm nedenleri ensefalopati ve yaygın damar içi pıhtılaşma
- Fulminan hepatit oranı yüksek
- Gebe kadınlarda fulminan karaciğer yetmezliği ilerlemesi immünolojik hasarlanma ile ilgili olabilir
- Gebe kadınların immünsüpresyon almadıkları ve immünolojik hasarları olmadığı göz önüne alındığında, viral replikasyonu inhibe etmek için immünolojik yaralanma olabilir.



- Hamilelerdeki ciddi durum, hamilenin hormonal ve immünolojik özelliklerine bağlı olabilir
- Progesteron ekspresyonlarındaki azalma hamile kadındaki hepatit E'nin öldürücü olması ile ilişkili
- HEV spesifik T hücre cevabı fulminan hepatitis E'li hastalarda zayıf olabilir
- Bazı immünkompetan kişilerde HEV viremisi uzayabilir
- İmmün kompetan kişilerde HEV ile ilişkili HCC ve siroz gelişimi bildirilmemiştir

Hamilelikte HEV

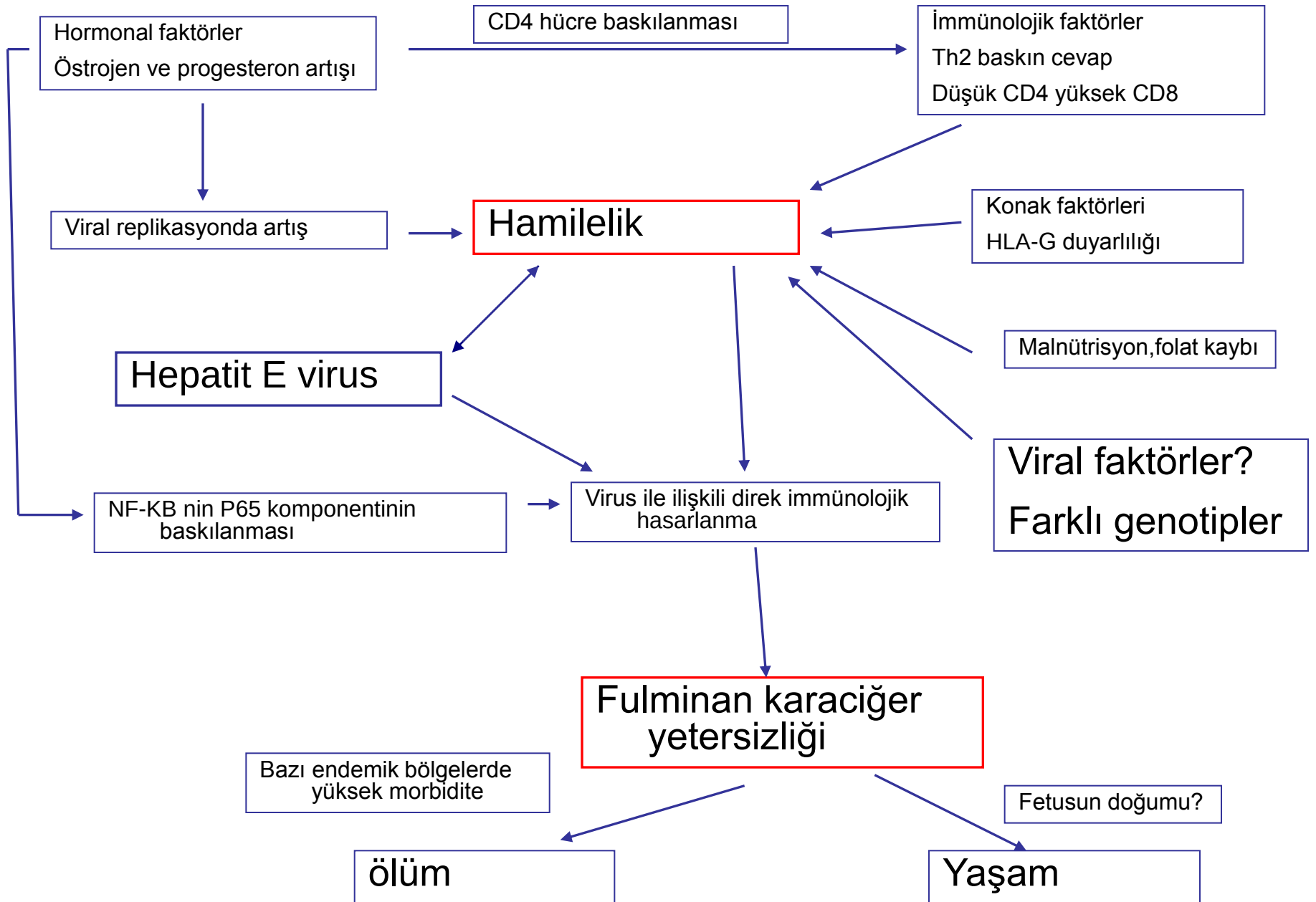
- Khuroo et al. HEV ile fetusun enfeksiyonu annedeki hastalığın artan şiddeti sorumlu olabileceğini düşündüler
- Antijen sunumuna aracılık eden MHC deki varyasyonlar, HEV ile enfekte kadınlarda farklı coğrafi bölgelerde de mortalite farklılıklarının bazılarını açıklayabilir
- Son zamanlarda, bir editör, bir grup HEV-enfekte hamile kadınlar da belli coğrafi bölgelerde, bitkisel ilaçlar alarak yüksek mortaliteye neden olduğunu açıkladılar
- Bitkisel ilaç kullanımı olan hastalarda kötü prognoz için bağımsız bir belirleyici olduğu görülmektedir

Hamilelikte HEV

- Jilani et al. FHF li HEV-enfekte gebe kadınlarda düşük CD4 sayımı ve daha yüksek CD8 sayımları tespit ettiler
- Onlar da HEV-negatif hastalar veya da sağlıklı gebe kadın kontrol gupları ile karşılaştırdıklarında HEV pozitif gebe kadınlarda östrojen, progesteron ve β -HCG düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemler
- Hormon seviyeleri normal kontrol grubunda fizyolojik yüksek olmasına rağmen , HEV enfeksiyonu olan hastalar, muhtemelen bağışıklık sistemi ile HEV nun doğrudan etkileşimile açıklanabilen kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek seviyeler gösterildi

Hamilelikte HEV

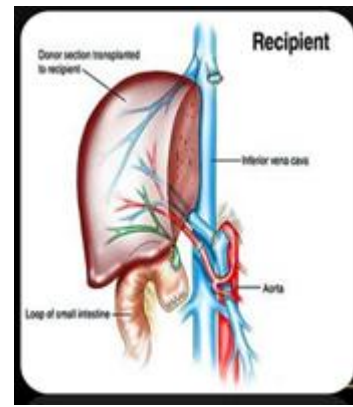
- Pal et al. akut hepatit E li hem hamile olan hem de olmayan akut hepatitli hastalarda kontrol gruplarında hücresel immüniteyi araştırdı
- Hamile HEV li kadınlarda genel immün baskılanma söz konusu idi
- Kontrol grupları ile karşılaştırdıklarında fitohemaglütime karşı lenfosit cevabında azalma olduğunu saptadılar
- Enfeksiyon riskinin artması ile sistemik immün süpresyonla ilişkili olduğu hipotezini geliştirdiler



Kronik hepatit E

- Bugüne kadar, gelişmekte olan ülkelerde akut hepatit E nin kronik hepatit E ye ilerlemesinde hiçbir rapor yoktur
- Ancak, hepatit E nin kronik hepatit ve kronik karaciğer hastalığına ilerlemesi ile daha fazla vaka gelişmiş ülkelerde edinilen olgular arasında rapor edilmekte
- Kronik vakalar solid organ nakli nedeni ile immunsupresif tedavi alan kişilerdir

Organ Transplantlı Hastalarda infeksiyon



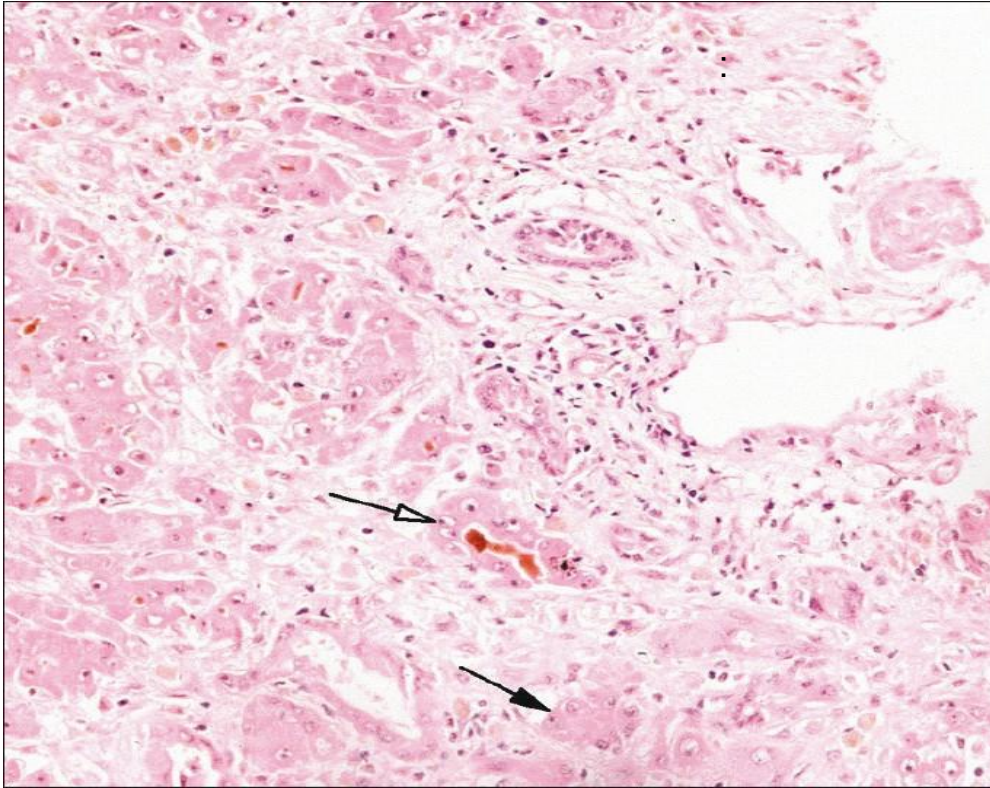
- Kronik HEV infeksiyonu Avrupa'da 2008 den beri tanımlanmış
- Kamar ve arkadaşları Fransa'da 14 akut HEV infeksiyonu gelişen böbrek ve karaciğer transplantasyonu yapılmış hastaların sekizinde ortalama 12 ay sonra kalıcı ALT yüksekliği ile beraber önemli histolojik aktivite ve fibrozis artışını tespit ettiler.
- Bu arada, organ alıcılarında kronik hepatit E gelişimi ile ilgili birkaç çalışma daha yayınlandı. 17 merkezli bir çalışmada HEV infeksiyonu geçiren 85 hastanın 56(%66)sında kronik hepatit E geliştiği bildirildi.
- Organ alıcılarda kronik hepatit E nin, HEV spesifik T hücre cevabı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir.

Kamar N, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. N Engl J Med 2008;358: 811–817

Patoloji

- Fulminan hepatit E li 11 Hint hastaya postmortem karaciğer biyopsisi yapılmış
- Fulminan hepatit B li 7 hastadan alınan biyopsiler ile karşılaştırılmış
- Akut fulminan hepatit E biyopsilerinde safra kanalı proliferasyonu, lenfositik kolanjit, Kupfer hücrelerinin baskınlığı, kolestazis, apoptotik cisimcikler, yalancı rozet şekli, steatozis ve portal traktta plazma hücre artışı görülmüş.
- Akut hepatit B ye göre interface hepatit ($p < 0.05$ 20 % vs % 100), akut hepatit E daha fazla görülmüş.
- Avrupa'da yerli hepatit E li bildirilenlerden farklı patolojik görüntü
- İmmünohistokimyasal yöntemlerle hem hepatit E ve hem de hepatit B de CD3 + T hücrelerinin baskın olduğu lenfosit infiltrasyonu görülmüş.
- Bu hücreler hepatit E olgularının % 81.8 'inde ve Hepatit B li olguların % 50 sinde baskın sitotoksik (CD8 +) hücre subpopülasyonu içeriyordu
- Sonuç : HEV enfeksiyonu histolojik değişiklikler nedeniyle yaygın HEV genotiplerinin coğrafi konumu ile değişebilir ve CD8 + lenfositler HEV bağlı karaciğer hasarında rol oynar

Akut fulminan hepatit E de karaciğer histolojisi; hepatositik nekrosis, kanaliküler kolestazis, rozet formasyonu ve portal alanda mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu (Hematoxylin ve eosin, × 200)



Histological and immunohistochemical features in fatal acute fulminant hepatitis E J Pathol Microbiol [serial online] 2012 [cited 2014 Jan 10];55:22-7.

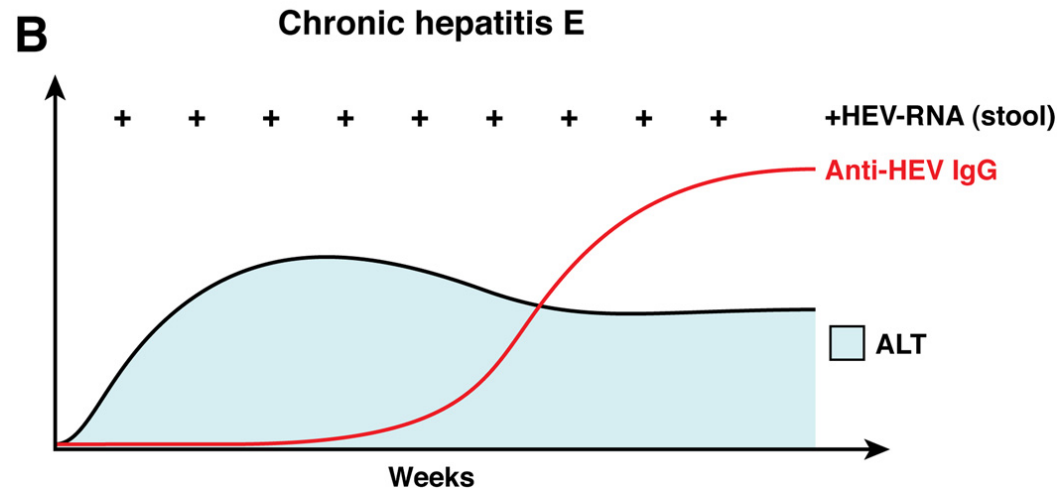
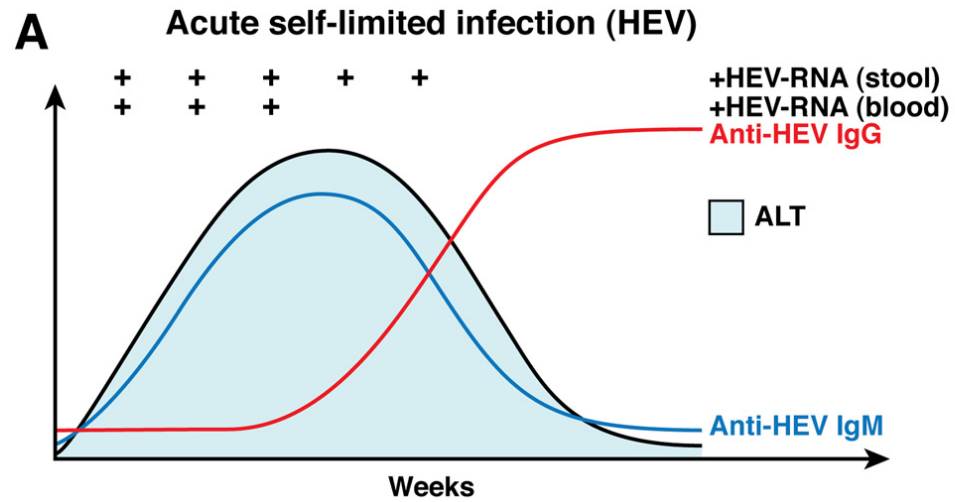
Available from: <http://www.ijpmonline.org/text.asp?2012/55/1/22/94849>

Tanı

- Hepatit E vakaları diğer akut viral hepatitlerden klinik olarak ayırt edilemez.
- ALT, AST, bilirubin ve kolestatik formda alkalen fosfataz düzeyleri yükselir.
- Karaciğer enzimleri ve bilirubin düzeylerindeki yükseklik ortalama 2-3 hafta, bazı olgularda daha uzun süre devam eder. Değerler ortalama 2 ay içinde normal düzeylere döner.
- Tanısı, genellikle kanda virüse özel antikorların tespiti göre olan tanısal testlerle konur.
- Serolojik testler Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanım için FDA tarafından onaylanmıştır

Tanı

- Elisa testleri
- Western Blot testi
- PCR testi
- İmmun floresan antikor testleri
- İmmun elektron Mikroskop
- Elektron mikroskop
- ORF-2 ve ORF-3'ün kodladığı antijenlerin kullanıldığı EIA testi ile anti-HEV IgM, IgA ve IgG saptanabilmektedir.
- Anti-HEV IgM erken dönemde, IgG'den önce ortaya çıkar. Vakaların %90'ında ilk 8 hafta içinde pozitifleşir. IgM antikorları ilk 6 ay içinde kaybolur



HIV li hastalarda HEV

- HIV ile infekte kişilerde HIV negatif kişilerden daha fazla oranda anti_HEV pozitifliğit test edilmiş fakat kronik hepatit E 2009 öncesindeki HIV pozitif hastalarda tanımlanmamıştır
- İspanya (93 hasta), Almanya (123 hasta), İngiltere (138 hasta) HIV infekte kohortlarda persiste HEV enfeksiyonu bildirilmemiştir
- Fransa'da 184 HIV (+) hastanın sadece 1 olguda HEV RNA 10 ay pozitif kalmıştır
- Bu hastanın CD4 hücre sayısının düşük olduğu görülmüştür (50 hücre/mm)
- CD4 hücre sayısı yüksek olan 2 hasta da spontan HEV klerensi gelişmiştir
- HIV ile infekte hastalarda kalıcı HEV enfeksiyonu nadir olup; sadece kuvvetli immün hasarlanma olması kronik hepatit E için risk olabilir

Akut Hepatit E Tedavisi:

- İmmun kompetan hastalara antiviral tedavi gerekmez.
- Enzimlerin yüksek olduğu dönemde aktivite kısıtlanabilir.
- Hastalara genellikle, istirahat etmeleri, yeterli beslenme ve sıvı almaları önerilir
- Alkol almamaları tavsiye edilir
- Bazen ciddi durumlarda hastane yatışı gerekli olabilir
- Hamile hastalar dikkatle izlenmeli
- HEV infeksiyonu spontan olarak gerilediği bazı hastalarda sadece semptomatik tedavi yapılır.

Tedavi:

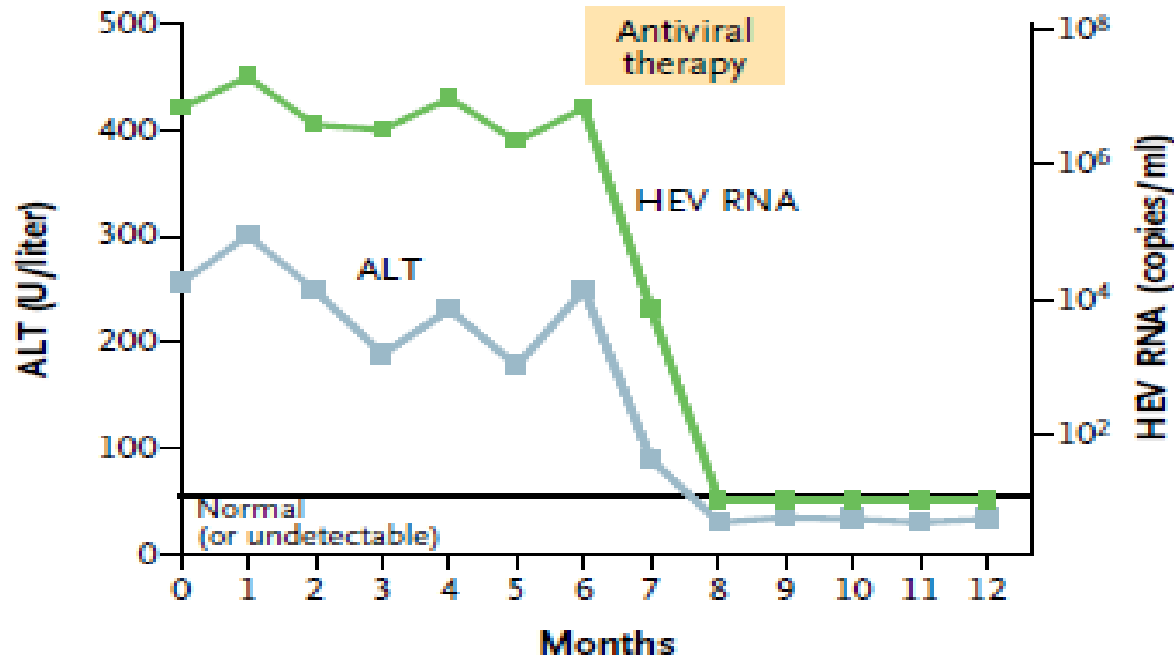
- Genotip 3 ile infekte bir hastada gelişen akut karaciğer yetersizliğinde ribavirin ile monoterapi yapılmış.
- Tedavi ile laboratuvar testleri hızla gerilemiş
- Ciddi akut hepatit E li hastalarda karaciğer yetersizliğine gidişi önlemek için ribavirin tedavisi için prospektif çalışmalara ihtiyaç var
- Fulminan seyirde hasta karaciğer transplantasyonuna gidebilir

Tedavi

- Kronik hepatit E infeksiyonunun tedavisinde ilk seçenek mümkünse immun süpresyonun azaltılması gerekir.
- Kronik hepatit E li solid organ transplantlı hastalarda PEG İFN alfa tedavi seçeneği olabilir
- Tedavi süresi 3 aydan 12 aya kadar
- Organ transplantlı hastalarda interferonun yan etkisi olarak organ reddi gelişebilir
- Ribavirinin monoterapi olarak uygulandığı az sayıda hastayı kapsayan çalışmalar vardır
- Kronik hepatit E li hastalarda, verilerin az olmasına rağmen, günde 600-1000 mg ribavirin en az 3 ay verilmesi ilk tedavi seçeneği gibi görülmektedir

Kronik HEV infeksiyonlu hastaların tedavisi

Hasta grupları	Tedavi	Sonuç	Otör ve uygulama yılı
16 Kronik HEV inf. karaciğer ve böbrek Tx hastalar	İmmünsüpresyonun baskılanması	16 hastanın 4ü HEV RNA negatif	Kamar 2011
56 Kronik HEV inf. karaciğer ve böbrek Tx alıcı hastalar	İmmünsüpresyonun baskılanması	56 hastanın 18 u HEV RNA negatif	Kamar 2011
3 Kronik HEV inf. karaciğer Tx alıcı hastalar	3 ay PEG İFN alfa 2a ile tedavi	3 hastanın 2 si HEV RNA negatif, tedavi sonrası 1 hasta relaps	Kamar 2010
2 Kronik HEV inf. karaciğer Tx alıcı hastalar	16 hafta veya 1 yıl PEG İFN alfa 2b ile tedavi	2 hastanın 2 si HEV RNA negatif	Haagsma, 2010
1 Kronik HEV inf. lu HIV hastaları	6 ay PEG İFN alfa ile tedavi takiben 12 hafta PEG İFN + ribavirin ile kombinasyon tedavisi	HEV RNA negatif	Dalton, 2011
7 Solid organ Tx alıcılar	5 aylık ribavirin monoterapi ile tedavi	7 hastanın 6 si HEV RNA negatif 1 hasta halen HEV RNA taşıyıcı	Unpublished
6 Solid organ Tx alıcılar	3 aylık ribavirin monoterapi ile tedavi	6 hastanın 4 ü HEV RNA negatif, 2 relaps	Kamar, 2010
9 Çeşitli nedenlerle immün süpresyon tedavi alan hastalar	3 aylık ribavirin monoterapi ile tedavi	9 hastanın 9 ü HEV RNA negatif, relaps yok	Mallet, 2010, AASLD Annual Meeting



IgG anti-HEV antibody
IgM anti-HEV antibody

+	+	+	+
+	+	+	-

Kronik Hepatit E ve Antiviral Tedavi Cevabı:

Kronik hepatit E serumda ve dışkıda kalıcı HEV RNA'nın varlığı ile karakterize edilir ve genellikle dalgalı, hafif-orta derecede yükselmeler, serum ALT seviyelerinde ve anti HEV IgG ve IgM düşük veya orta titrelerde eşlik eder

Peginterferon ya da ribavirin ile antiviral tedavi uygulandığında genellikle serum HEV RNA düzeylerinde hızlı bir azalma olur ve bunu takiben serum ALT seviyeleri düşer. Bazı durumlarda, HEV RNA tedavinin başlangıcında negatif olur ve anti HEV IgM antikörlerinin kaybı ile karaciğer hasarında iyileşme ile devam eder(kalıcı virolojik cevap)



Korunma



Bireysel Korunma Önlemleri:

- Bireysel düzeyde gerekli önlemleri alarak, enfeksiyon riski azaltılabilir:
- Özellikle yemek yemeden önce güvenli su ile el yıkama
- Hijyen kurallarına uyma
- Güvenli olmayan içme suyu ve / veya bilinmeyen saflıkta buzdan kaçınma
- Pişmemiş kabuklu deniz ürünleri yenmemeli
- Soyulmuş olmayan kabuklu meyvelerden kaçınmalı
- Pişmemiş sebze ve meyveden kaçınılmalı
- Yüksek derecede endemik ülkelere seyahat edenlerin aşılınması
- İ Suların kaynatılması
- Klorklama
- Aşı

Kamusal korunma önlemleri

- Uygun halk sağlığı önlemleri
- Su kaynaklarının kalite standartlarını koruyarak temiz içme ve kullanma suyu elde etme
- Tıbbi atıkları ortadan kaldırmak için uygun bertaraf sistemlerinin kurulması.



Çin dışında aşının kullanım onayı yoktur. ABD de FDA aşığı onaylamamıştır. Buna rağmen aşı diğer ülkelerde de kullanılabilir hale gelebilir

Aşılar

- **Rekombinant aşı** : ORF 2 proteinlerinin rekombinant hazırlanması ile
Hastalığın semptomlarından koruduğu gösterilmiş
- **Subunit HEV aşı**: ORF2 içeren DNA plazmid aşıları
Direk İM uygulama, uzun immun cevap >12 ay

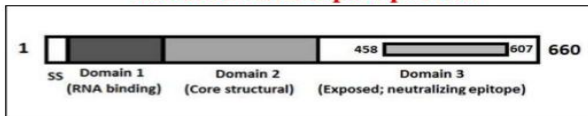
Hecolin aşısı nedir?

Faz III çalışması

- Rekombinant(E.coli) hepatit E aşısı
- Çin Xiamen üniversitesinde geliştirilmiş(Xiamen Innovax Biotech)
- 2011 yılında Çin Devlet Gıda ve İlaç uygulama Enstitüsünce (CSFDA) üretilip kullanım lisansı verilmiş(16 yaşından büyüklerle)
- HEV ORF 2 proteini antijen olarak kullanılmış
- İnsan ve hayvanlarda ORF 2 ye karşı antikor elde edilmiş
- Antikorlar uzun süre canlı kalıp farklı HEV genotiplerini in vitro olarak nötralize edebilmektedir
- 100 000 den fazla sağlıklı insana uygulama İ.M 0,1, 6 ay
- 3 doz aşı sonrası etkinliği 12 ay boyunca %100
- Genotip 1-4 baskın olarak genotip 4

Open Reading Frame 2 (ORF-2)

Encodes viral capsid protein



N-terminal signal sequence (SS)

Domain 1: RNA encapsidation

Domain 2: form core of viral capsid

Domain 3: exposed on virus particle

Neutralization epitope (aa 458 – 607) in domain 3

Binding of HEV to its cellular receptor

Kamili S. Virus Reserach 2011;161:93-100

Kim aşı olmalıdır?

Yüksek risk grupları

- Endemik bölgeye seyahat edenler
- Endemik bölgedeki hamile kadınlar
- Gıda endüstrisinde çalışanlar
- Yaşlı kişiler
- HEV salgını sırasında
- Organ alıcılarında
- Kronik karaciğer hastalığı olanlarda

HEV aşısı

- Sonuçlar çok cesaret verici
- Rekombinant HEV ORF2 proteine dayalı Hepatit E aşısı semptomatik hepatit E oluşmasına karşı korumada kanıtlar var

Aşı ile ilgili sorular:

1-Aşı aracılı koruma ne kadar sürer?

2-Aşı sadece semptomatik hastalığa karşı ya da HEV enfeksiyonuna karşı koruma sağlar mı?

3-Aşı temas sonrası profilaksi için yararlı olup olmadığı açık değildir

Aşı salgının belirlenmesinden önce , kontrol edilmesi için kullanılacak ise, bu özellikle önemlidir.

4- Kimin aşısı olması gerekir?

Gelecek te HEV na bakış

- HEV enfeksiyonu büyük bir küresel sağlık yükü
- Dünya çapında önemli morbidite ve mortaliteye nedeni
- Hamile kadınlar fulminan karaciğer için riskli
- Sanayileşmiş ülkelerde; zoonoz
- ABD, Avrupa ve Japonya da önemli bir enfeksiyon
- Hepatit E testleri gerekli
- Bireylerin bağışıklık için test edilmesi önemli
- HIV (+) ve organ alıcılarında önemli
- Kronik hepatit E li hastalar ribavirin ile tedavi için düşünülmelidir

Gelecekte HEV

- Aşı ve tanıda kullanılmak üzere yeni teknikler gelişecek
- HEV na özel proteinler ve epidemiyolojik durum hala tam olarak bilinmiyor
- Gebelikte açıklanamayan yüksek mortalite için hala hiçbir somut cevap yok
- Hamile maymunlar deneysel olarak enfekte edildi
- HEV ORF3 rolü anlaşıldı ve yeni çalışmalar bu yönde olacaktır
- HEV patogenezeve kapsid proteinin önemi araştırılacak

Epidemiyolojik çalışmaların genişletilmesi , özellikle klinik çalışmalarla hepatit E aşı çalışmaları gelecek için umut vericidir