

# Hepatit E: Gözden Geçirme

Nesrin Türker

İKÇÜ Atatürk Eğitim ve Araştırma  
Hastanesi

# GİRİŞ

- Hepatit E virüsü (HEV) ilk kez 1978 yılında Hindistan'ın Kaşmir bölgesindeki su kaynaklı salgında tanımlandı (tahmini 1700 kişi hayatını kaybetmiştir)
- O dönemde etkene enterik kaynaklı non-A, non-B ajanı adı verilmiştir
- İlerleyen yıllarda alınan gaita örneklerinde bu yeni virus elektron mikroskobu ile tanımlandı
- **Global olarak HEV en sık görülen akut hepatit nedenidir**
- Başlangıçta bu infeksiyonun gelişmiş olan toplumlarda görülmediği düşünülmüş olsa da günümüzde bu düşüncenin yanlış olduğu anlaşılmıştır

# GİRİŞ

- **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 HEV **sporadik** olgular şeklinde ortaya çıkmaktadır, **zoonotik** ve **gıda** kaynaklıdır
- HEV domuzlarda (swine HEV), tavuklarda (avian HEV) ve tavşan, kemirgen, yaban domuzu, gelincik, yarasa, koyunlarda bulunmakta
- Deneysel olarak domuz HEV'nün makaklara bulaştırılması (insan HEV bulaşı modeli) HEV'nin **zoonotik** kaynaklı olduğunu göstermektedir
- Yakın zamanlarda HEV infeksiyonunun immunsuprese hastalarda **kronikleşebildiği** gösterilmiştir

# Virusun Biyolojik Özellikleri

- Virus *Hepeviridae* ailesinde yer alan *Hepevirus* genusundadır
- HEV insanlar yanında evcil ve vahşi domuzlarda, geyiklerde ve kemiricilerde enfeksiyona yol açar
- Zarfsız, 27-34nm boyutlarında küçük, tek sarmallı bir RNA virüsü'dür
- Genomu 3 açık okuma bölgesi (ORF) içerir (ORF-1, ORF-2, ORF-3)

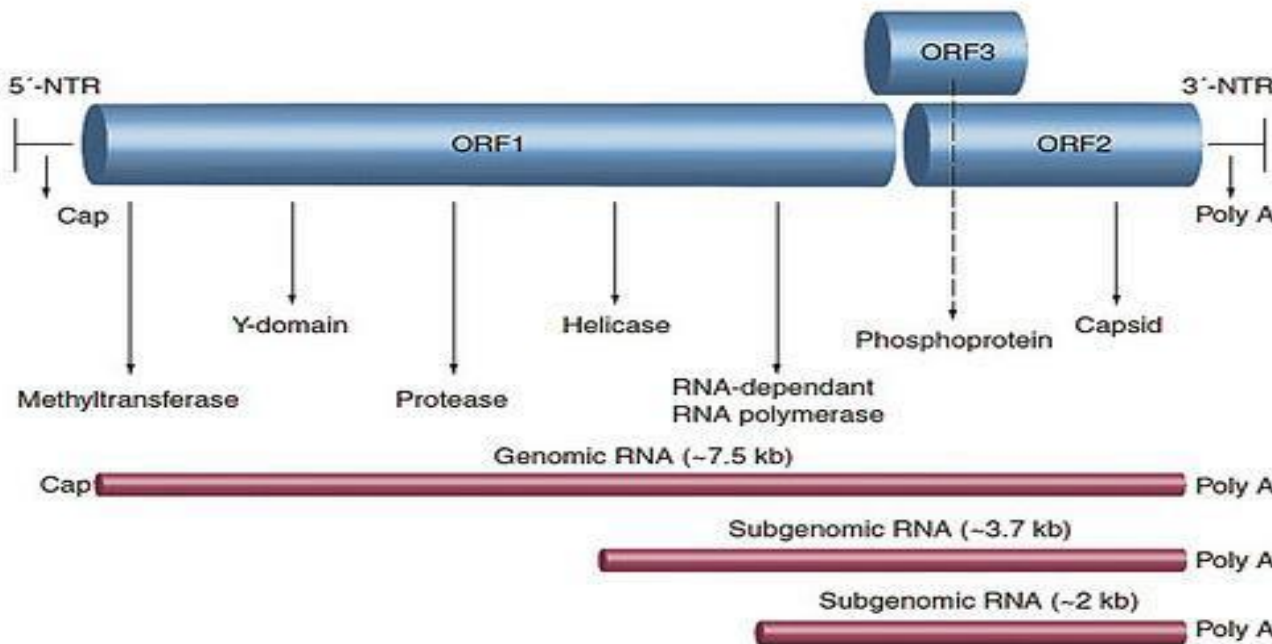
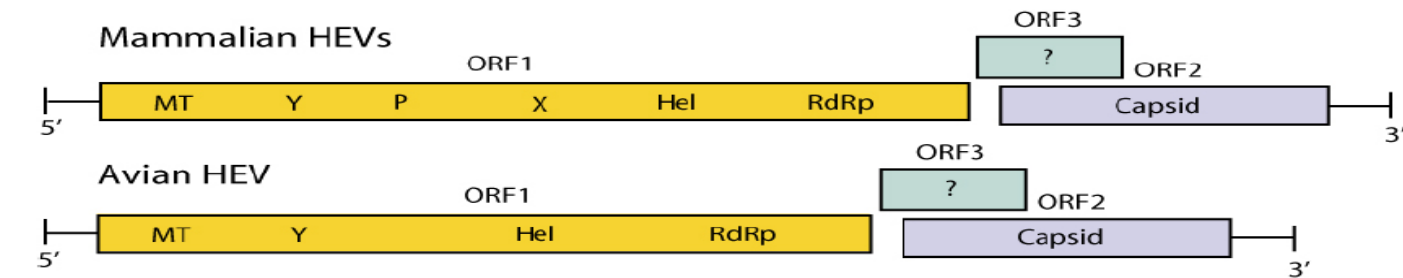
ORF-1 → Genomun 5' ucunda yer alır, yapısal ve non yapısal proteinleri kodlar

ORF-2 → genomun 3' ucunda yer alır, yapısal proteinleri kodlar

ORF-3 → Kısmen ORF1 ve ORF2 üzerinde yer alır, nükleer aktiviteyi düzenleyen fosfoproteini kodlar

Viral enfeksiyon esnasında tüm ORF'ler salgılanır ve enfeksiyon esnasında bu bölgelere karşı antikor gelişir

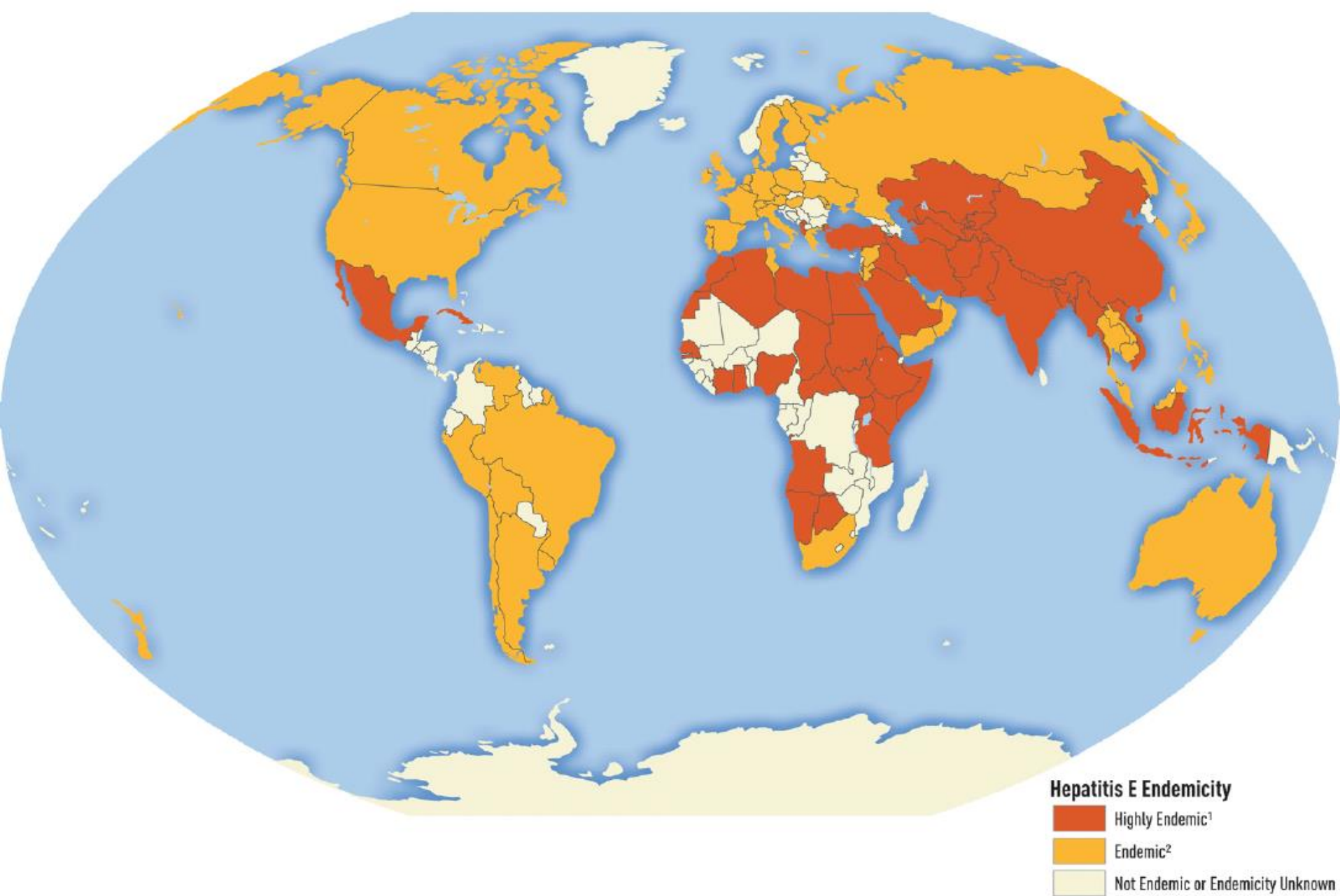
# Genomic organization of HEV



**ORF1:** Yapısal olmayan poliproteinleri kodlar  
**ORF2:** Viral kapsid proteinlerini kodlar  
**ORF3:** Küçük regülatuar fosfoproteinleri kodlar

# HEV Epidemiyolojisi

- Yapılan genomik dizi analizlerine göre HEV'in insanlarda enfeksiyona neden olan 4 genotipi bulunmaktadır
- Herbir HEV genotipi farklı coğrafyada dağılım gösterir
- **Genotip 1 ve 2** → Asya ve Afrika ülkeleri ile Meksika'daki birçok salgından sorumludur
- **Genotip 3 ve 4** → ABD, Arjantin, Avrupa ülkeleri, Japonya ve Çin'den izole edilen otokontöz (yerel) vakalardan sorumludur



**MAP 3-6. DISTRIBUTION OF HEPATITIS E VIRUS INFECTION<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Disease data adapted from: World Health Organization. "The Global Prevalence of Hepatitis E Virus Infection and Susceptibility: A Systematic Review" at [http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO\\_IVB\\_10.14\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_IVB_10.14_eng.pdf). Accessed November 13, 1024.

<sup>2</sup> Defined as waterborne outbreaks or confirmed Hepatitis E virus infection  $\geq 25\%$  of sporadic non-A, non-B hepatitis

<sup>3</sup> Defined as confirmed Hepatitis E virus infection in  $<25\%$  of sporadic non-A, non-B hepatitis

# HEV Epidemiyolojisi

## Genotip 1

- Epidemik ve sporadik HEV infeksiyonlarından sorumludur
- Asya ve Afrika'da endemik olarak görülür
- Bu bölgelere seyahat eden kişilerde seyahat infeksiyonuna yol açar

## Genotip 2

- Dizilimi %75 oranında genotip 1'e benzer
- İlk kez Meksiko'daki salgında izole edilmiştir
- Batı Afrika, Nijerya, Çad'da hastalığa yol açtığı rapor edilmiş



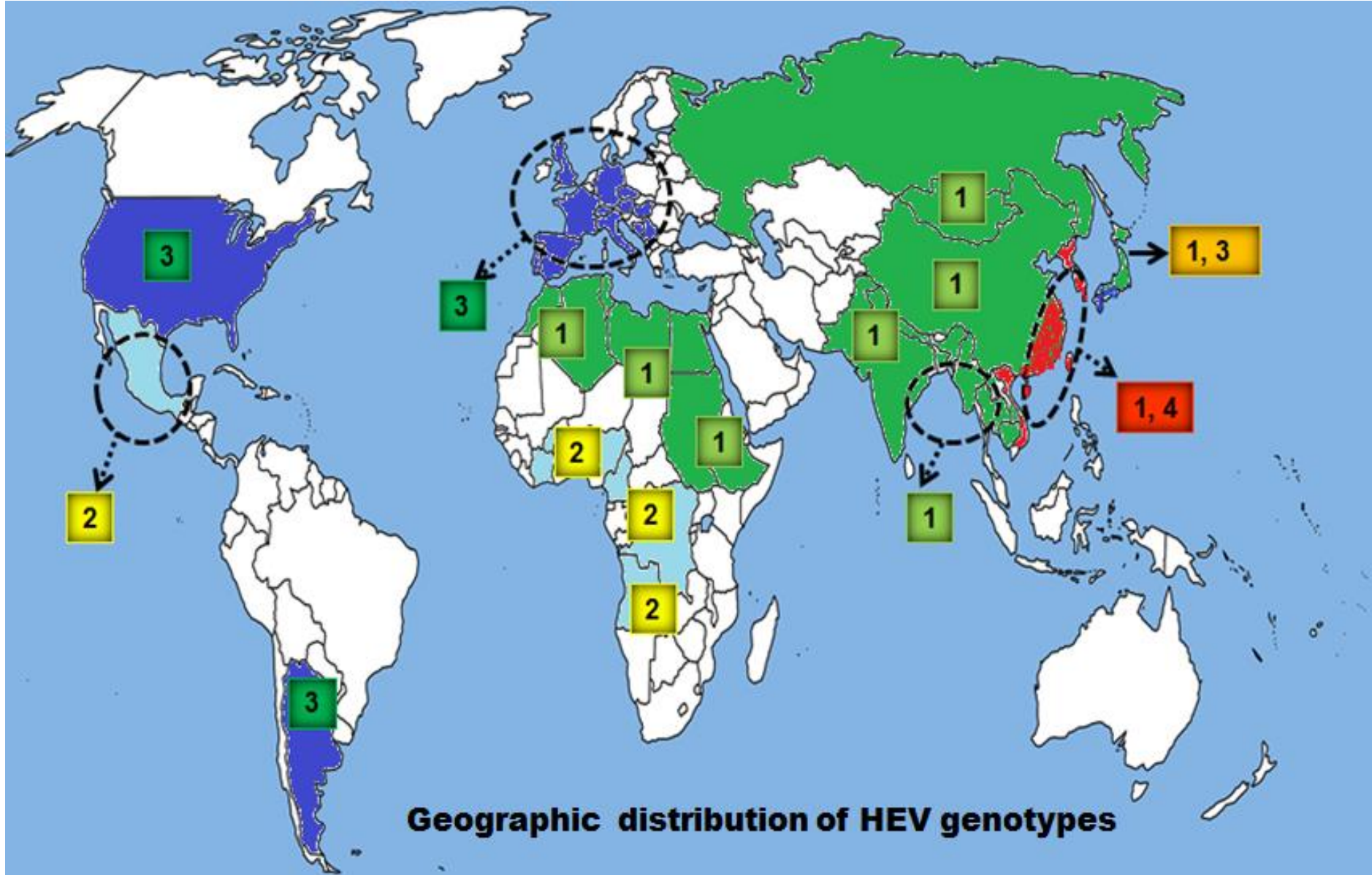
# HEV Epidemiyolojisi

## Genotip 3

- İlk kez Amerika'da izole edilmiştir
- Dizilimi %75 oranında genotip 1 ve 2'ile benzer
- İngiltere, Fransa, Hollanda, İspanya, Avusturya, Yunanistan, İtalya, Japonya, Avustralya, Yeni Zelanda izole edilmiştir

## Genotip 4

- Sporadik olgular şeklinde Çin, Tayvan, Japonya ve Vietnam'da akut hepatit tablolarına yol açmıştır



# HEV 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 ve 2 → Gelişmekte olan ülkelerde daha sık rastlanır  
Genotip 3 ve 4 → Endüstrileşmiş ülkelerde daha sık rastlanır ve yiyecek kaynaklı zoonotik infeksiyon şeklinde gözlenir

# Gelişmekte olan ülkelerde epidemiyoloji

- 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
- Genotip 1 ve 2'ye bağı insan kaynaklı infeksiyonlar görülür
- Bulaş yolu infekte sudan fekal-oral yoldur
- Hastalık genç erişkinlerde daha sık gözlenmektedir
- Erkekler, kadınlardan daha sık etkilenir
- İnsandan insana bulaş nadirdir, ortak içme suyu kullandıkları için aile içinde daha sık gözlenir

# Gelişmiş ülkelerde epidemiyoloji

- Gelişmiş ülkelerde geleneksel olarak endemik bölgelerden dönen kişilerde HEV infeksiyonuna rastlanmaktadır
- Son dekatta yakın zamanda endemik bölgelere seyahat öyküsü olmaksızın genotip 3 ve 4'e bağlı otokontöz (lokal olarak edinilen) sporadik vakalar bildirilmiştir
- Endemik olmayan ülkelerde akut viral hepatitlerin yaklaşık %1'inden HEV sorumludur
- Lokal olarak edinilen enfeksiyonlardan sorumlu suşlar,
  - Yabani domuz, geyik, tavuk, sıçan, tavşan, gibi çeşitli hayvan türleri
  - Nehirler, deniz, göl çamurları, kabuklu deniz ürünleri ve yumuşak meyvelerden de izole edilmiştir
- Filogenetik çalışmalar insan ve domuzlarda bulunan HEV kökenlerinin benzer olduğunu bu nedenle HEV infeksiyonun zoonoz olabileceğini göstermekte

# Ülkemizdeki durum

- Ülkemizde sporadik olarak rastlanmakta (%3-29 seroprevalans)
- En yüksek atak hızı genç erişkinlerde (%1-15) olup gebelerde fatalite yüksektir
- Ülkemizde Sağlık Bakanlığının son verilerinde HEV infeksiyonu ile ilgili bilgilere ulaşamamış olup daha çok bölgesel yapılan çalışmalar da anti HEV pozitiflikleri bildirilmektedir
- Bölgelere göre anti HEV prevalansı →%10
- 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<br>15.7        | Sağlıklı kişi IGM<br>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<br>3.8<br>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                  |



# Edirne'de Erişkinlerde Hepatit E Virus İnfeksiyonu Epidemiyolojisi

- İlk kez yapılan toplum tabanlı çalışma
- HEV seroprevalansının ve risk faktörlerinin saptanması amaçlanmış
- 15 yaş üzeri 582 kişi (273 erkek, 309 kadın) alınmış
- 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 saptanmış
- Seropozitif ve seronegatif olgular arasında sosyoekonomik düzey açısından anlamlı bir fark gözlenmemiş



# *İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran Erişkin Hastalardaki Hepatit A ve Hepatit E Seroprevalansı*

Seroprevalence of Hepatitis A and Hepatitis E in Adults Patient Admitted  
İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital

Berrin KARAAYAK UZUN<sup>1</sup>, Hüseyin Hakan ER<sup>1</sup>, Serdar GÜNGÖR<sup>1</sup>, Bayram PEKTAŞ<sup>1</sup>, Nurten BARAN<sup>1</sup>, Süreyya GÜL YURTSEVER<sup>1</sup>, Tuna DEMİRDAL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

## **ÖZET**

**Amaç:** Hepatit A dünyada akut viral hepatitin en sık görülen şeklidir. Hepatit E virusu (HEV), asemptomatik seyirden gebe kadınlarda sıklıkla görülen fulminant hepatite kadar değişen klinik tablolara neden olabilmektedir. Bu çalışmada, hastanemize başvuran erişkin popülasyonunda fekal oral yolla bulaşan Hepatit A ve E sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak-Aralık 2012 arasında hastanemize başvuran ve çeşitli nedenlerle Anti-HAV IgG ve Anti-HAV IgM, Anti-HEV IgG ve Anti-HEV IgM tetkiki istenen hastaların test sonuçları retrospektif incelenmiştir. Testler Advia Centaur XP Bayer-Siemens (Germany) ile çalışılmıştır.

**Bulgular:** Anti-HAV IgG seropozitifliği %85,2 (3310/3887), Anti-HAV IgM seropozitifliği %0,51 (20/3887), Anti-HEV IgG seropozitifliği %6,7 (18/270), Anti-HEV IgM seropozitifliği %0,7 (2/270) olarak saptanmıştır. HAV seropozitif hastalar sıklıkla sırasıyla %42 enfeksiyon hastalıkları, %22,4 iç hastalıkları, %25,8 diğer dahili branşlar, %3,4 genel cerrahi, %4,5 diğer cerrahi branşlar ve %1,9 acil servise başvuran hastalardır. HEV seropozitif hastalar ise %39 enfeksiyon hastalıkları, %33 genel cerrahi ve %17 gastroenteroloji kliniklerine başvuran hastalardır.

## **ABSTRACT**

**Objective:** Hepatitis A is the most common form of acute viral hepatitis in the world. Hepatitis E virus (HEV) clinical presentations range from asymptomatic infection to fulminant hepatitis which is frequently seen in pregnant women. The aim of this study is to determine the prevalence of hepatitis A and E transmitted fecal oral in adult population admitted to the hospital.

**Materials and Methods:** It was retrospectively evaluated to test results of the patients admitted to the hospital for various reasons and requested to anti-HAV IgG and anti-HAV IgM, anti-HEV IgG and anti-HEV IgM assay between January-December. It was studied by Advia Centaur XP Bayer-Siemens (Germany).

**Results:** It was found as %85.2 (3310/3887) to Anti-HAV IgG seropositivity, %0.51 (20/3887) to Anti-HAV IgM seropositivity, %6.7 (18/270) Anti-HEV IgG seropositivity, %0.7 (2/270) Anti-HEV IgM seropositivity. HAV seropositive patients was admitted 42% to infectious diseases, 22.4% to internal medicine, 25.8 % to other internal branches, 3.4% to general surgery, 4.5% other surgical branches and 1.9% to emergency service, respectively. HEV seropositive patients was admitted 39% to infectious diseases, 33% to general surgery, 17% to gastroenterology clinics,

RESEARCH ARTICLE

## Doğurganlık Yaşındaki Kadınlarda Hepatit E Virus IgG Seroprevalansının Araştırılması

*Erdal Özbek<sup>1</sup>, Hakan Temiz<sup>2</sup>, Ayşe Batgi Azarkan<sup>1</sup>, Mehmet Obut<sup>3</sup>, Şeyhmus Mete<sup>4</sup>*

### ÖZET

**Amaç:** Hepatit E virüsü (HEV) enfeksiyonu özellikle gebelerde ölümcül hepatite neden olabilir. Bu çalışmada, doğurganlık çağındaki kadınlarda anti HEV IgG seroprevalansının belirlenmesi ve kentsel ya da kırsal alanlarda yaşayan insanlar arasında seroprevalans farklılıkları olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

**Yöntemler:** Çalışmaya, kentsel ya da kırsal alanda ikamet eden 15-49 yaş arası toplam 158 kadın gönüllü dahil edildi. Anti HEV IgG testleri enzim immünassay yöntemi ile çalışıldı. Elde edilen veriler sayı ve yüzdeler olarak gösterilip istatistiksel olarak analiz edildi.

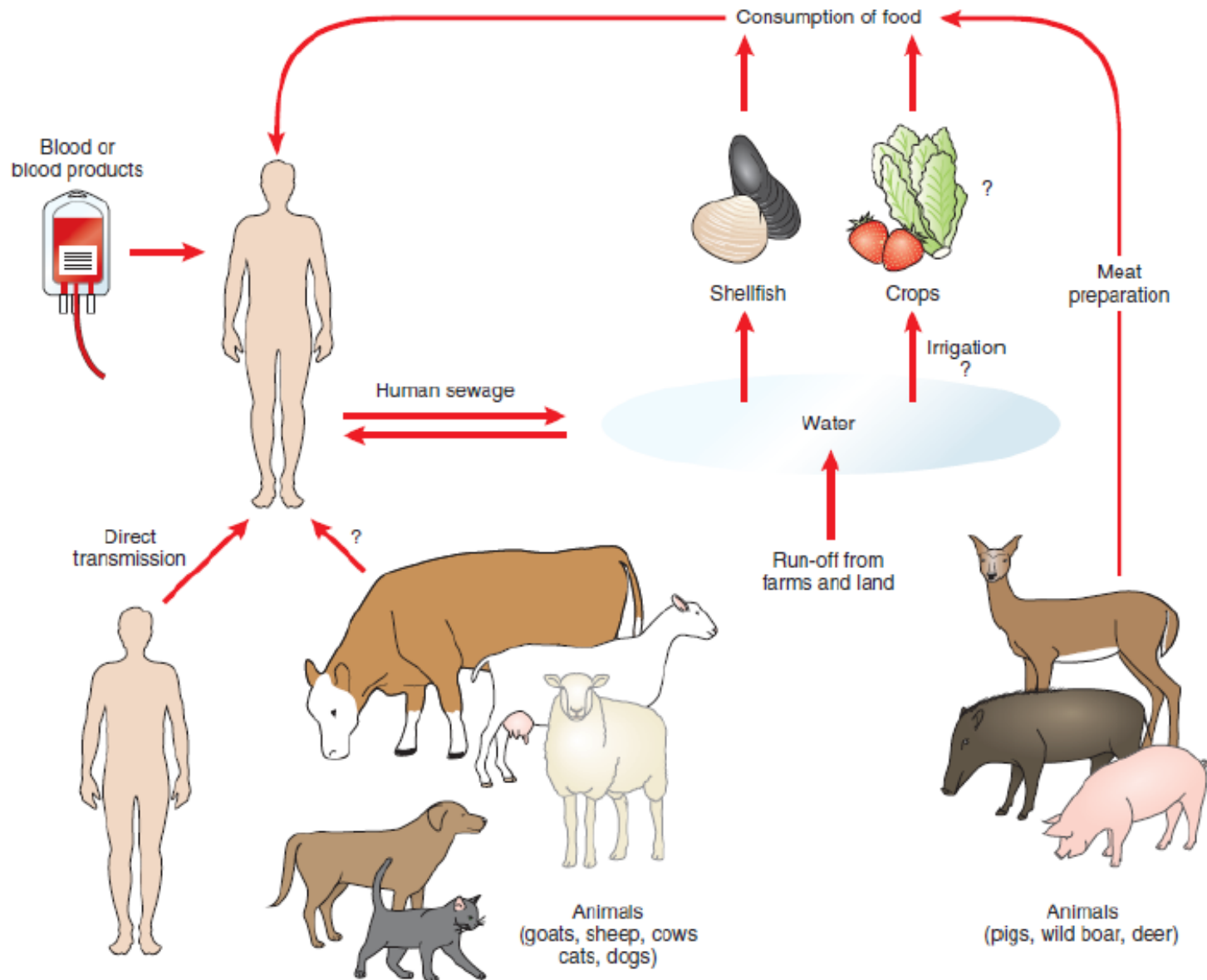
**Bulgular:** 158 gönüllünün 41'inde (%25,9) anti HEV IgG pozitif olarak saptandı. Kentsel alanda yaşayan 92 gönüllünün 25'inde (%27,2), kırsal alanda yaşayan 66 gönüllünün 16'sında (%24,2) anti HEV IgG pozitif bulundu.

**Sonuç:** İlimizde HEV seroprevalansı Türkiye ortalamasının üzerinde bulundu. Bunun epidemiyolojik nedenlerinin araştırılması gerektiği ve gebelik izleminde HEV serolojisinin araştırılmasının yararlı olabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** HEV, seroprevalans, kadın

# Bulaş

- Hepatit E, genel olarak kontamine su ve yiyeceklerin alınmasına bağlı olarak **fekal-oral** yolla bulaşır
- Gelişmekte olan ülkelerde bu yol salgınlara yol açar
- **Çiğ veya pişmemiş kabuklu deniz ürünleri** yenmesi ile bulaş mevcut
- **Geyik, domuz, yaban domuzu ile gıda kaynaklı zoonotik HEV** bulaşları bildirilmiştir
- Hepatit A ve diğer enterik virusların 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 ana bulaş yoludur
- HEV'in seksüel yolla geçişi konusunda veri az



**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**

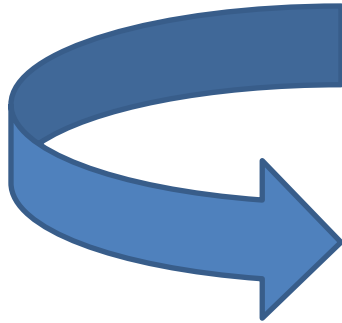
Dtsch Arztebl Int 2014; 111(35-36): 577-83; DOI: 10.3238/arztebl.2014.0577

# Klinik

- Akut kendini sınırlayıcı hst → Fulminan Hepatit'e  
Subklinik form → Semptomatik hst farklı klinik tablolar
- Kuluçka Süresi: 2 hft- 2 ay (ort: 40 gün)
- Özellikle prodromal dönemde geçici viremiye yol açar, klinik belirtilerin başlaması ile viremi sonlanır
- Virusun fekal atılımı sarılık ortaya çıkmadan birkaç gün önce (ort: 5 gün) başlar, 2 ila 3 hafta içinde sarılığın başlaması ile azalır

# Klinik

- Semptomatik veya asemptomatik seyredebilir
- **Asemptomatik / subklinik formu** → Çocukluk yaş grubunda
- **Semptomatik form** → 15-40 yaş grubunda gözlenmekte
- **Prodrom dönemi** : Halsizlik, bulantı, ateş
- **Klinik bulgular**



Sarılık  
Ateş  
Yorgunluk  
İştah kaybı  
Bulantı  
Kusma

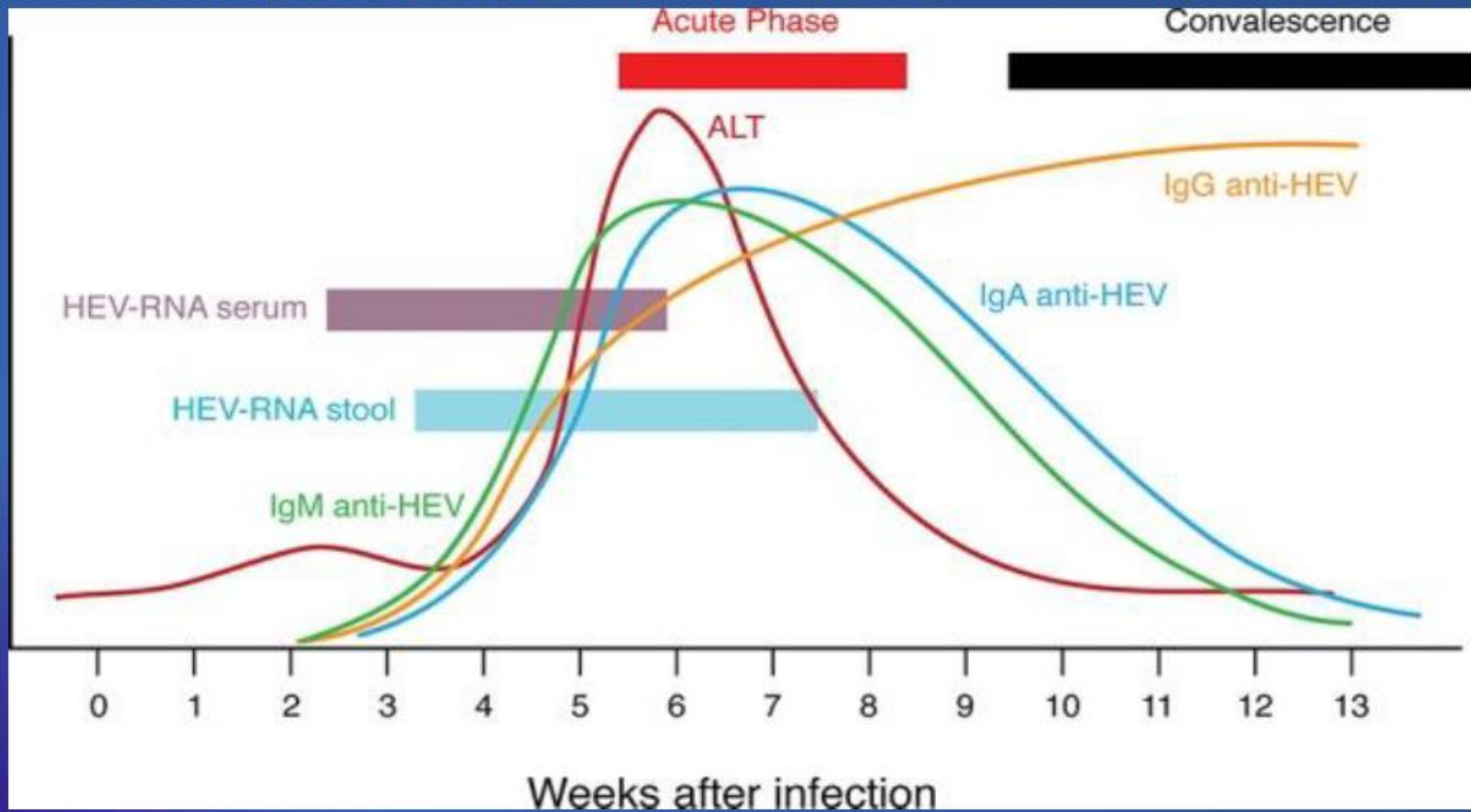
Karın ağrısı  
Koyu renkli idrar  
Dışkı renginin açılması  
Eklem ağrıları  
Hepatomegali



# Ekstra Hepatik Belirtiler

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

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



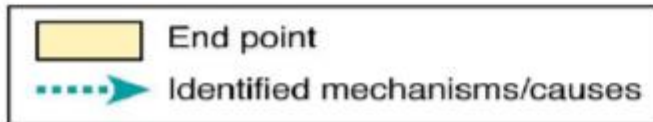
- Hastalığın ciddiyeti konağa bağlıdır, konak immün yanıtı önemli rol oynar
- Özellikle, gebelik, yaş, var olan karaciğer hastalığı önemli
- Son zamanlarda transplant alıcıları, immünsüpresif tıvı alan hastalarda kronik HEV enfeksiyonu ve sonrasında siroz gelişimi gözlenmiştir
- Bu hastalarda sub-optimal 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

Expression level of PR  
(progesterone receptor)  
Bose PD et al.  
*J. Hep* 2011 Jun;54(6):1107-13

Type and level of immunosuppression  
Ribavirin therapy  
Kamar N et al.  
*Gastroenterology* 2011 May;140(5):1481-9  
*Gastroenterology* 2011 Nov;139(5):1612-8



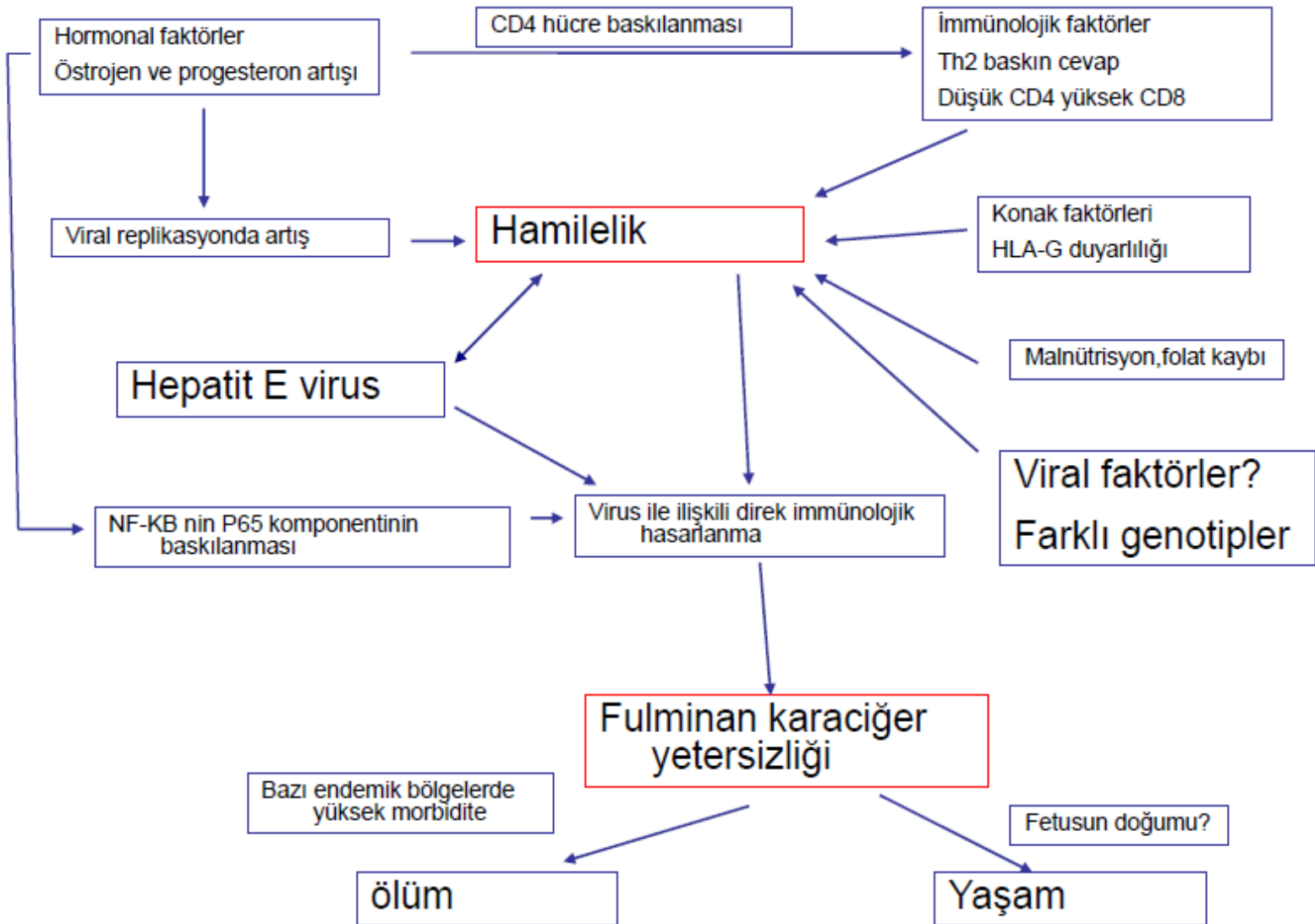
Wedemeyer H et al, *Gastroenterology*  
2012;142;1388-1392

## 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 patemi            | 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                                          |

# Hamilelerde HEV infeksiyonu

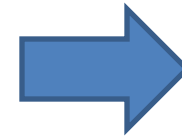
- Gebe kadınlarda vaka ölüm oranı % 20
- Bu oran 2. ve 3. trimestrede daha yüksek
- Bildirilen ölüm nedenleri ensefalopati ve yaygın damar içi pıhtılaşma
- Fulminan hepatit oranı yüksek
- Gebe kadınlarda fulminan karaciğer yetmezliği ilerlemesi immünolojik hasarlanma ile ilgili olabilir
- Hamilelerdeki 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



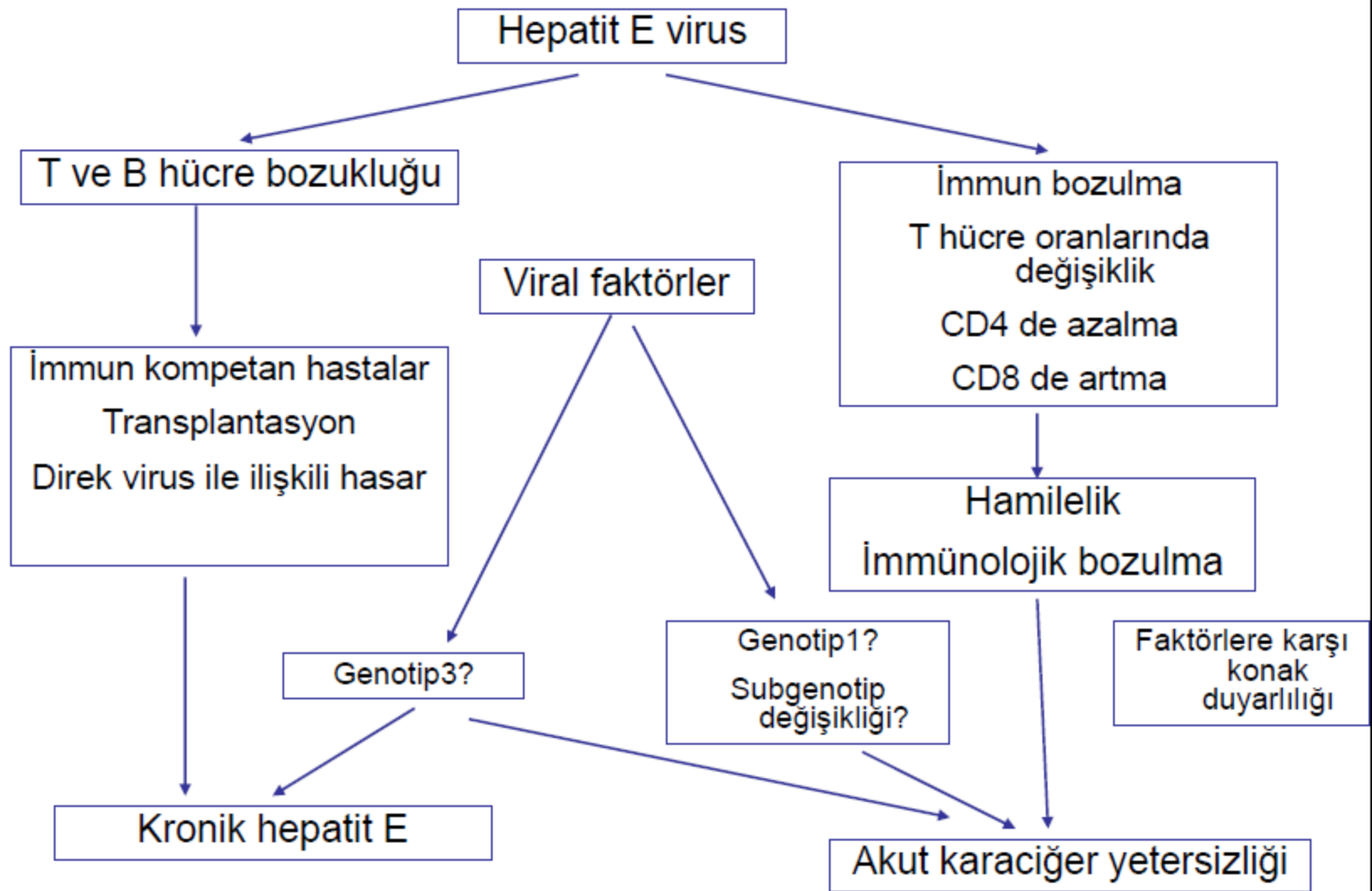
# Kronik HEV İnfeksiyonu

- 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
- Akut hepatit geçiren olguların tedavisiz %60'ında kronik HEV enfeksiyonu geliştiği, siroza ilerlemenin de hızlı olduğu bildirilmiştir
- Karaciğer transplantasyonu yapılanlarda re-enfeksiyon bildirilmiştir
- Organ alıcılarda kronik hepatit E nin, HEV spesifik T hücre cevabı ile ilişkili olduğu bildirilmektedir

- Hematolojik maligniteli hastalarda
- CD4+ T hücre sayısı 250/mm<sup>3</sup>'ün altında HIV inf olgularında
- Anti-TNF gibi immünsüpresif tedavi alan romatoloji hastaları



Kronik HEV inf





# Tanı

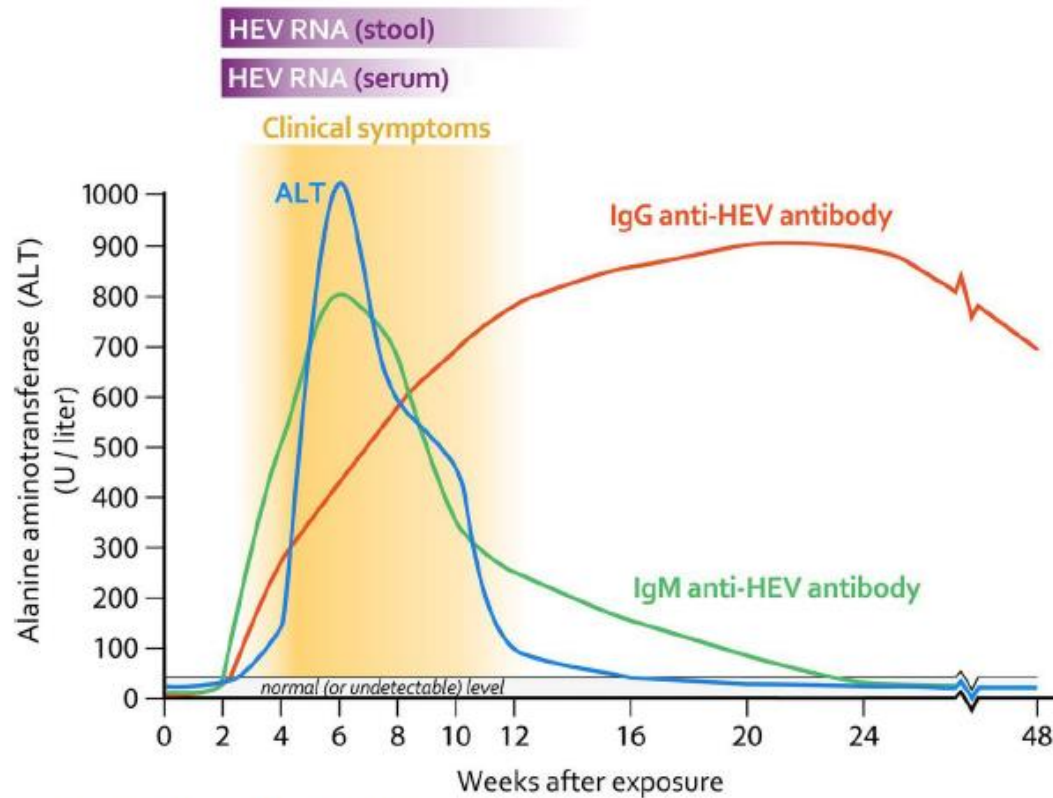
- Tanı metotları direkt ve indirekt olarak ikiye ayrılır
- **Direkt yöntemde**, immün-elektron mikroskopi veya RT-PCR ile dışkı ve kan örneklerinde virus, viral proteinler veya nükleik asit aranır
- **İndirekt yöntemde** ise anti-HEV IgM ve IgG antikorları aranır
- Anti-HEV IgM pozitifliği akut infeksiyonu 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 infeksiyondan 1-14 yıl sonrasına dek saptanabilir.

# Tanı

- 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 negatif olması yakın zamanda geçirilmiş infeksiyonu ekarte ettirmez

# Tani

Course of acute hepatitis E virus (HEV) infection.



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

Clinical Microbiology Reviews



# Tedavi

- İnterferonlar tedavide oldukça yararlı olmalarına karşın yan etkileri kullanımında güçlüklerle yol açmaktadır
- İmmunsupresif hastalarda ribavirin iyi bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır

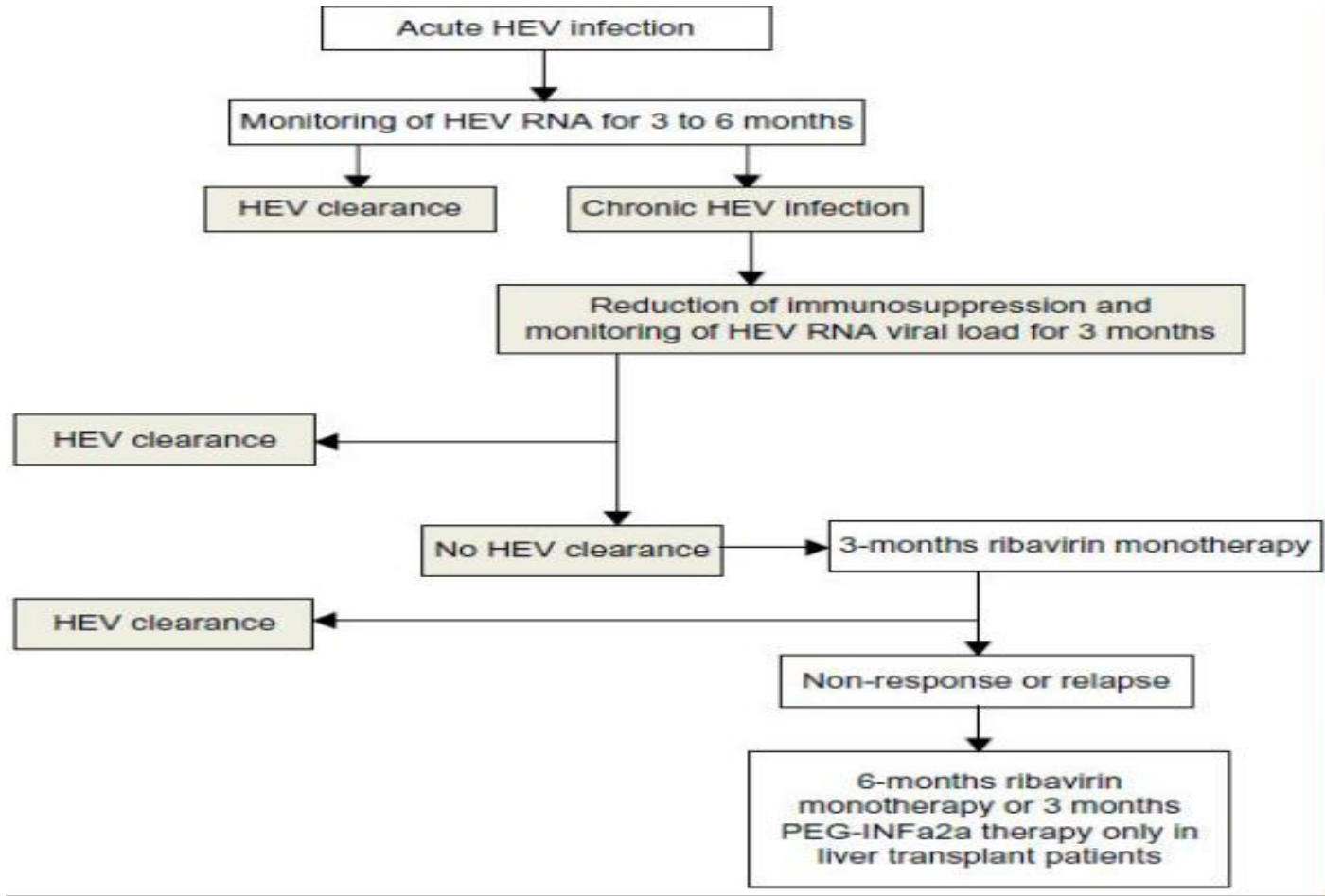
# Akut HEV İnfeksiyonunun Tedavisi

- İmmün yeterli bireylerde akut hepatit E için yalnızca semptomatik tedavi verilir
- Ciddi akut hepatit E olgularında 21 gün ribavirin kullanımının karaciğer fonksiyonlarında hızlı düzelme sağladığı gösterilmiştir
- Ancak gebe kadınlarda ribavirin kontrendike olduğu için kullanılamaz
- Fulminan hepatite giden gebelerde karaciğer nakli şu anda en iyi seçenektir

# Kronik HEV infeksiyonun tedavisi

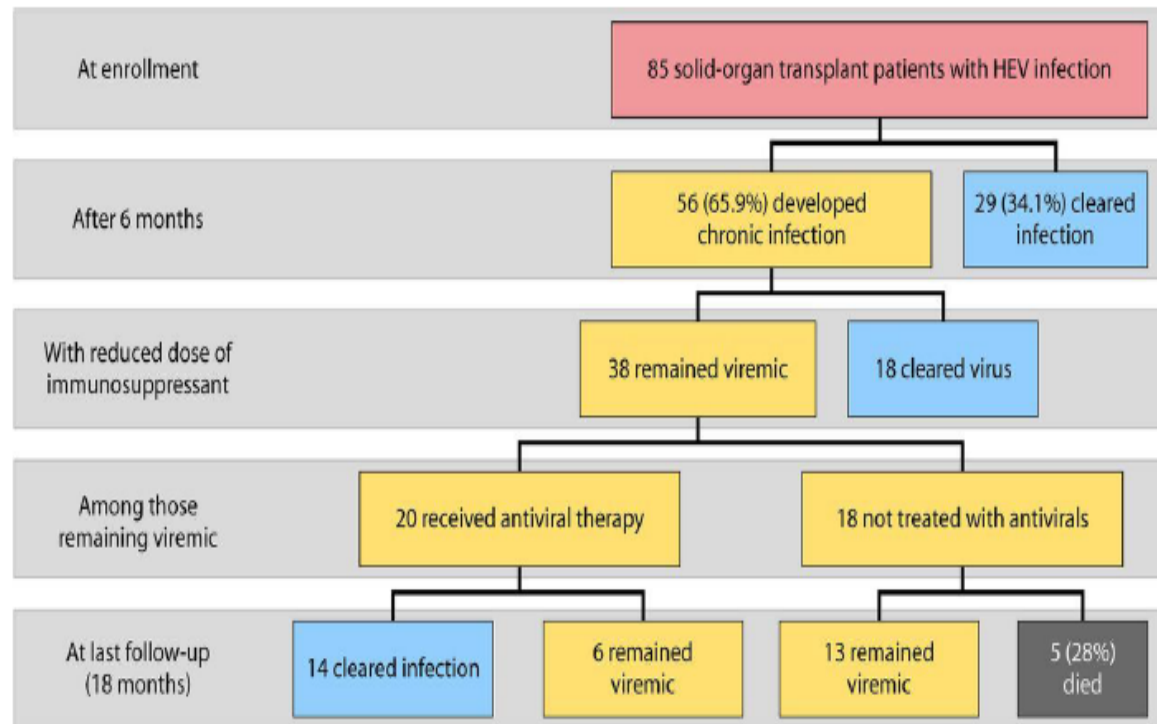
- İmmüsupresif bireylerde sıklıkla kronikleşme eğiliminde olduğu için tedavi gereklidir
- Eğer HEV RNA 3 ay süre ile persiste ederse tedavi edilmeksizin spontan viral klirens genellikle gözlenmez
- Burada en önemli nokta immünsüpresyon derecesinin azaltılıp azaltılamamasıdır
- İmmüsupresyon azaltılabilirse HEV seroklirensi %25 oranında gerçekleşebilir
- Transplant yapılan hastalarda immünsüpresyonun azaltılması organ reddine yol açabilir

# Solid organ alıcılarında HEV tedavi önerisi





## 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

Clinical Microbiology Reviews

# Korunma – Bireysel Korunma Önlemleri

- Hijyen kurallarına uyma
- **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 C° ve üzerinde tamamen inaktif olur
- Pişmemiş etlere dokunurken çıplak elle temas edilmemelidir (depolama, hazırlama vs esnasında)
- Yabani hayvan temasında dikkatli olunmalı
- Pişmemiş kabuklu deniz ürünleri yenmemeli
- Yüksek derecede endemik ülkelere seyahat edenlerin aşılması
- İçme sularının kaynatılması
- Klorlama

# Korunma – 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

# AŞI [HEV 239 (Hecolin; Xiamen Innovax Biotech, Xiamen, China)]

- Çin'de yapılan ve faz III aşaması tamamlamış bir aşı
- 0., 1., ve 6. aylarda 3 doz aşı uygulanmış
- Kişiler 19ay takip edilmiş
- Aşı güvenli, iyi tolere edilmiş ve etkinliği %100
- Bu aşı tip 1'e karşı geliştirilmesine karşın tip 1 ve 4'e karşı koruyuculuk sağlamaktadır
- Genotip 3'e karşı yanıt bilinmemektedir
- Aşının koruyuculuk süresi net bilinmemektedir
- Yan etki oranları plasebodan farklı bulunmamıştır ve yalnızca Çin'de kullanımı onaylanmıştır

# Sonuç

- Gelişmekte olan ülkelerde HEV infeksiyonu daha çok su kaynaklı epidemilere neden olmakta ve daha çok Genotip 1,2 infeksiyonları görülmektedir
- Gelişmiş ülkelerde sporadik olgular şeklinde Genotip 3 ve 4'e bağlı zoonotik gıda kaynaklı (özellikle domuz eti) infeksiyonlar görülmektedir
- Hamilelerde özellikle 2.-3. trimestrda hormonal ve immunolojik nedenlere bağlı fulminan hepatit gelişme ve ölüm oranı yüksek
- İmmunsupresif tedavi alan ve solid organ alıcılarında özellikle HEV Genotip 3 infeksiyonları kronikleşebilmektedir

# Sonuç

- İmmün yeterli bireylerde akut hepatit E için yalnızca semptomatik tedavi yeterli
- İmmünespresif bireylerde sıklıkla kronikleşme eğiliminde olduğu için tedavi gereklidir
- Aşısı vardır ancak henüz sadece Çin'de kullanıma girmiştir

# Sabrınız için teşekkürler

