



HEPATİT A ve HEPATİT E' de NELER DEĞİŞTİ?

Doç.Dr. Ayşe Batirel

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Enfeksiyon Hastalıkları AD**

**Kartal Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji**



Hepatitis A


Viral Hepatitis

Hepatitis A Information

Q&As for Health Professionals

Q&As for the Public

CDC Guidelines & Recommendations – Hepatitis A

Statistics & Surveillance 

Professional Resources

Patient Education Resources

Quick Links to Hepatitis ...

[A](#) | [B](#) | [C](#) | [D](#) | [E](#)

Viral Hepatitis Home

[Viral Hepatitis](#) > [Hepatitis A Information](#)

Guidelines and Recommendations – Hepatitis A

[Updated Dosing Instructions for Immune Globulin \(Human\) GamaSTAN S/D for Hepatitis A Virus Prophylaxis](#)

MMWR 2017;66(36):959-960

[Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2015](#)

MMWR 2015;64(3); – Includes a chapter on Hepatitis A

[Updated Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices \(ACIP\) for Use of Hepatitis A Vaccine in Close Contacts of Newly](#)

[Arriving International Adoptees September 18, 2009](#)

MMWR 2009;58(36):1006-1007

[Updated Hepatitis A Postexposure Prophylaxis and Traveler Vaccination Recommendations](#)

MMWR 2007;56(41):1080-4

[Prevention of Hepatitis A Through Active or Passive Immunization:](#)

[Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices \(ACIP\)](#)

MMWR 2006;55(RR-7)



[Hepatitis A: temporary adult immunisation recommendations](#)

Ref: PHE publications gateway number 2017175
PDF, 239KB, 10 pages

This file may not be suitable for users of assistive technology. [Request an accessible format.](#)



[Hepatitis A: temporary children immunisation recommendations](#)

Ref: PHE publications gateway number 2017204
PDF, 320KB, 10 pages

This file may not be suitable for users of assistive technology. [Request an accessible format.](#)



[Public health control and management of hepatitis A](#)

Ref: PHE publications gateway number 2017126
PDF, 1.18MB, 84 pages

This file may not be suitable for users of assistive technology. [Request an accessible format.](#)

australian
STI MANAGEMENT
GUIDELINES
FOR USE IN PRIMARY CARE



Standard
asymptomatic check-up

STIs

Syndromes

Populations
& situations

Resources



Hepatitis A

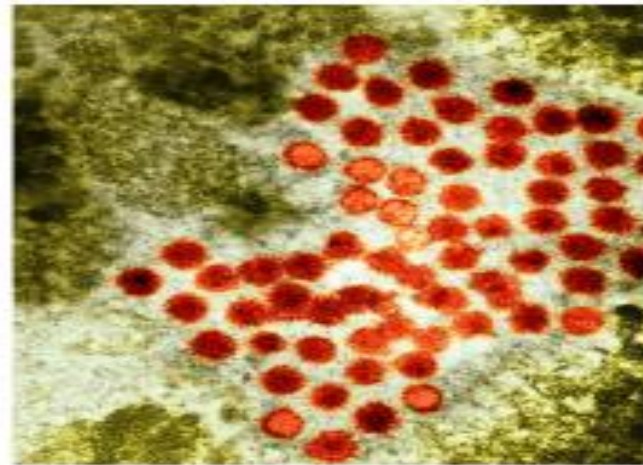
Hep A | HAV |

Overview

- Hepatitis A is an acute infection of the liver.
- Most infections are from contaminated food or water but sexual transmission can occur, especially in [men who have sex with men \(MSM\)](#).
- Does not cause chronic hepatitis, care is usually symptomatic.

Cause

Guidance for the Prevention and Control of Hepatitis A Infection



Hepatitis E

ARTICLE IN PRESS

Clinical Practice Guidelines

JOURNAL
OF HEPATOLOGY

EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver*



ELSEVIER

Journal of Hepatology

Available online 31 March 2018

In Press, Corrected Proof 

KLİNİK

	HAV	HEV
İnkübasyon	Ortalama 30 gün (15-45 gün)	Ortalama 40 gün (3-8 hafta)
Hastalık seyri	Yaşa bağlı	Gebelik ve immun duruma bağlı
Semptom ve bulgular	Benzer Sarılık: < 6 yaş <%10 6-14 yaş %40-50 >14 yaş %70-80	Benzer Halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, ateş, sarılık, koyu idrар, hepatomegali, nadiren diyare, artralji, kaşıntı ve ürtikeryal döküntü
Komplikasyonlar	Fulminan hepatit Uzamış kolestatik hepatit Tekrarlayan/relapslarla hepatit	Gebelerde veya kr.karaciğer hast.: Akut hepatik yetmezlik Fulminan hepatit
Kronikleşme	Yok	İmmunosuprese hastalarda var
Karaciğer-dışı bulgu	Nadir: Ciltte döküntü Ürtiker Kriyoglobulinemi	•Kas zayıflığı •Poliradikülopati •Guillain Barre sendromu •Ensefalit •Glomerulonefrit •Kriyoglobulinemi

TANI ve TEDAVİ

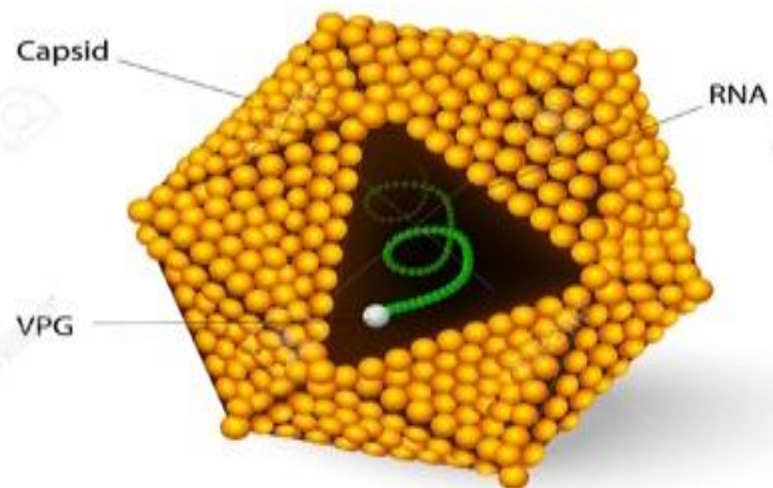
	HAV	HEV
TANI	anti-HAV IgM pozitifliği	anti-HEV IgM pozitifliği (serolojik tanı yöntemleriyle yanlış pozitiflik ve yanlış negatiflikler) HEV RNA
TEDAVİ		
SEMPTOMATİK	Akut HAV enfeksiyonunda Yatak istirahati <input type="checkbox"/> Anti-emetik <input type="checkbox"/> Sıvı ve elektrolit replasmanı <input type="checkbox"/> Beslenmenin düzenlenmesi <input type="checkbox"/> Laktuloz	Akut HEV enfeksiyonunda Benzer
ÖZGÜL TEDAVİ	Interferon ya da antivirallerin yeri yok	Kronik HEV enfeksiyonunda: İmmünosüpresyon azaltılmalı RİBAVİRİN (Gebede kontrendike) Peg-IFN alfa (3-12 ay)
Karaciğer Transplantasyonu	Fulminan seyirde	Fulminan seyirde

KORUNMA

	HAV	HEV
Genel önlemler	Hijyen (el yıkama, tuvalet temizliği) Sanitasyon (Sağlıklı temiz içme suyu) Eğitim	Hijyen (el yıkama, tuvalet temizliği) Sanitasyon (Sağlıklı temiz içme suyu) Eğitim
AŞILAMA (Aktif İmmünizasyon)	Hepatit A aşısı: Yüksek immünojenite <input type="checkbox"/> İlk aşıdan sonra tüm yaş gruplarında yüksek antikor yanıtı (%97-100) <input type="checkbox"/> İkinci aşıdan sonra %100 <input type="checkbox"/> Yüksek etkinlik <input type="checkbox"/> Tama yakın koruma <input type="checkbox"/> Uzun süreli koruma <input type="checkbox"/> 25 yıl (?)	Hepatit E aşısı (Çin)*: ORF2 proteini rekombinan aşı ORF2- p239 proteini rekombinan aşı (2012) 0,1, 6. aylarda üç doz IM Üçüncü aşıdan sonra %100 etkinlik
Pasif İmmünizasyon	Standart IG, Enfeksiyon ya tamamen önlenir ya da semptomlar hafifler Erken inkübasyon döneminde koruyuculuk %80-90, Koruyuculuk süresi 4-6 ay	

HEPATITIS A

Hepatitis A virus



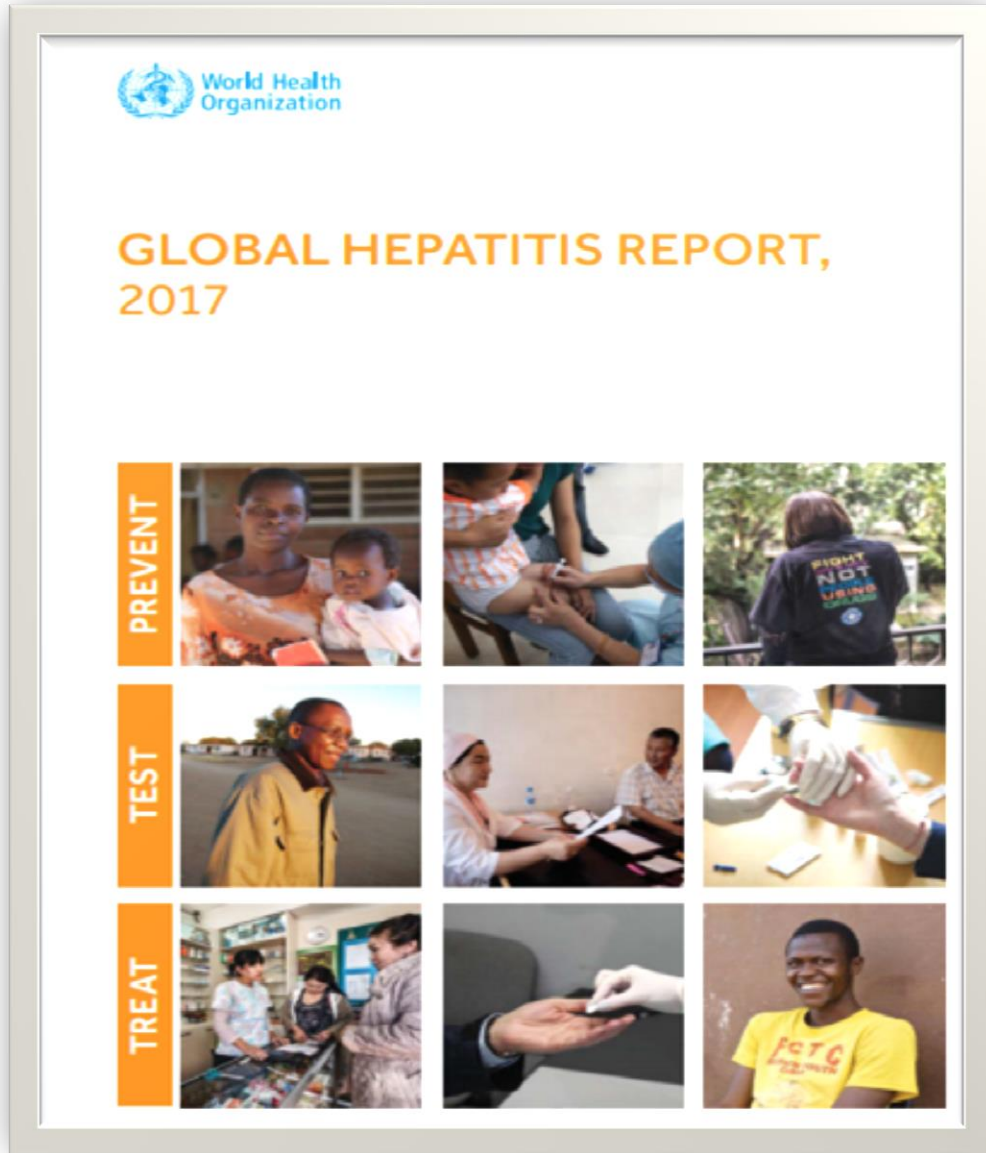
HAV

- *Picornaviridae* ailesi, *Hepatovirus* genusu
- Zarfsız, pozitif polariteli tek sarmallı RNA virüsü, 27-32 nm, protein yapıda kapsid
- Tek bir
- Sonb
- **Feka**
hayva
 - T
 - D
 - Düşünce, öğrenme, davranış
- Dünyada: Anti-HAV IgG (+): %15-100
- **Türkiye'de Anti-HAV IgG (+):**
 - **<10 yaş:** %20-30, **11-29 yaş:** %50, **>30 yaş:** ≥ %90

Son üç dekadda, HAV ile infekte olma yaşının erken çocukluk çağından adölesan ve genç erişkin döneme kaydığı gözlenmektedir

eniz

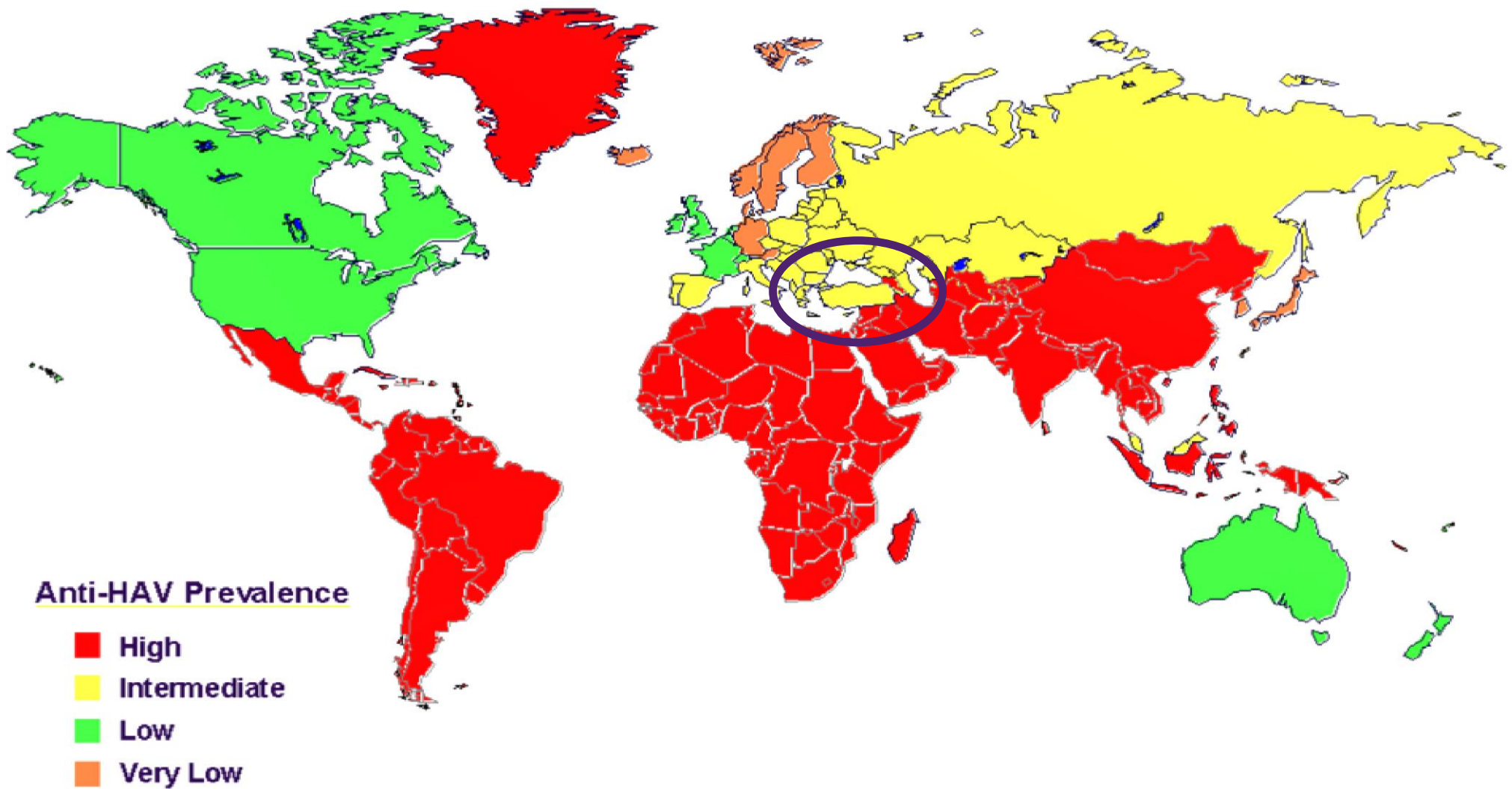
WHO Global Hepatit Raporu - 2017



HEPATIT A VIRUS

- **2015**'de Hepatit A nedeniyle tahmini **11000** ölüm
- Viral hepatitlere bağlı ölümlerin **% 0.8**'i

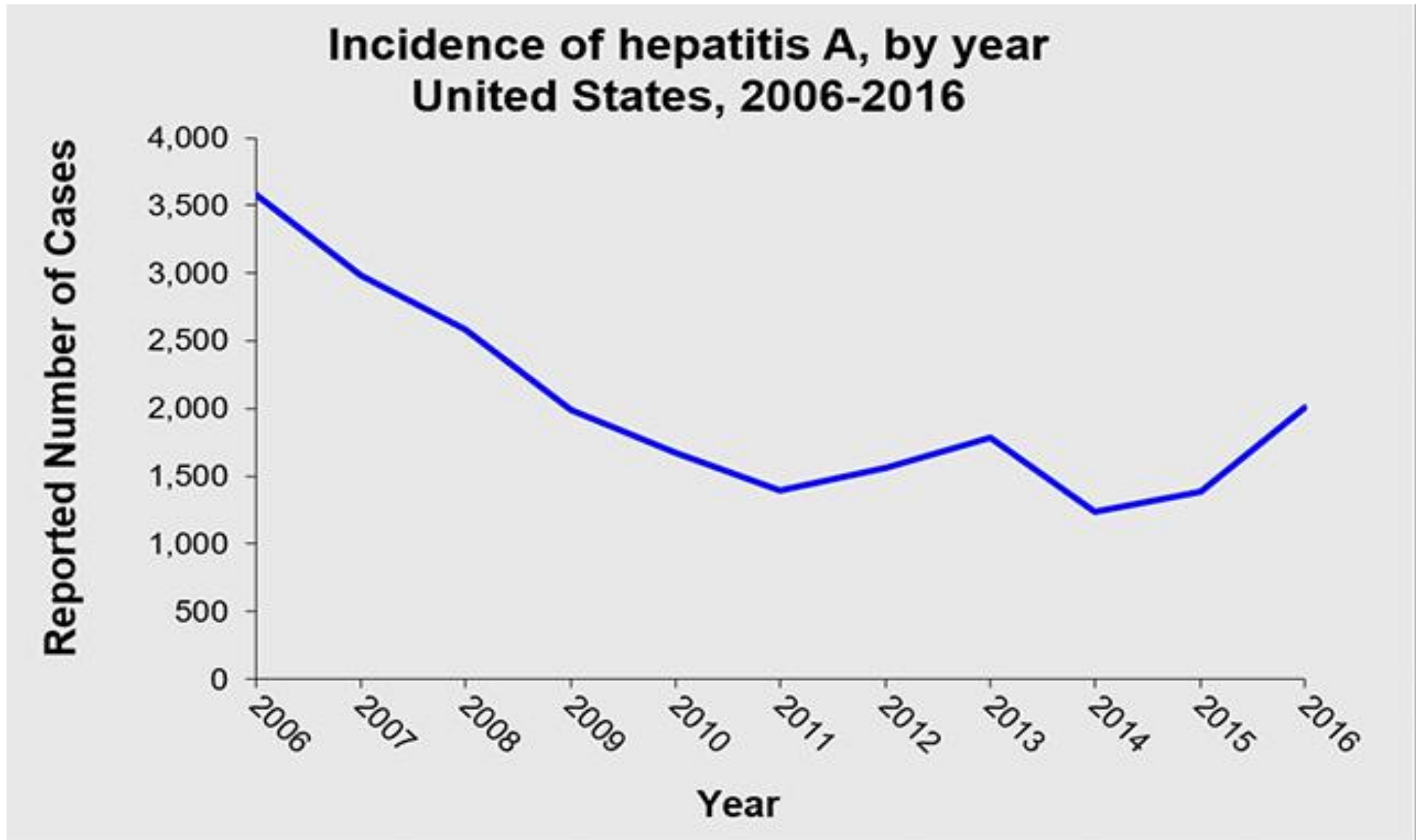
Geographic Distribution of HAV Infection



HAV

- **Yüksek endemisite bölgeleri (Güney Asya / Afrika Orta/Güney Amerika)**
 - Olguların tamamı **çocuk** (yüksek toplumsal immünite)
- **Orta endemisite bölgeleri (Doğu Avrupa, Kuzey Asya)**
 - Çocuk enfeksiyonu daha az, **adolesan ve yetişkinler** daha duyarlı (salgınlar)
- **Düşük endemisite bölgeleri (ABD, Batı Avrupa)**
 - Olguların çoğu yüksek **risk grubundaki adolesan ve yetişkinler**
 - Seyahat edenler
 - IV uyuşturucu kullanıcıları

Hepatit A İnsidansı - ABD (2006-2016)



Türkiye'de Akut Hepatit A Olguları (2000-2011)

Yıllar	Yıl Ortası Nufusu	Vaka Sayısı	Morbidite Hızı (100.000)	Ölüm Sayısı	Mortalite Hızı (1.000.000)
2000	67,844,903	10,654	15.70	4	0.06
2001	69,081,716	10,661	15.43	3	0.04
2002	70,415,064	10,600	15.05	5	0.07
2003	71,772,711	6,882	9.59	10	0.14
2004	71,152,000	8,822	12.40	4	0.06
2005	72,065,000	9,229	12.81	2	0.03
2006	72,974,000	7,137	9.78	5	0.07
2007	70,586,256	8,277	11.73	3	0.04
2008	71,517,100	7,063	9.88	3	0.04
2009	72,561,312	4,943	6.81	0	0.00
2010	73,722,988	2,787	3.78	2	0.03
2011	74,724,269	3,894	5.21	0	0.00

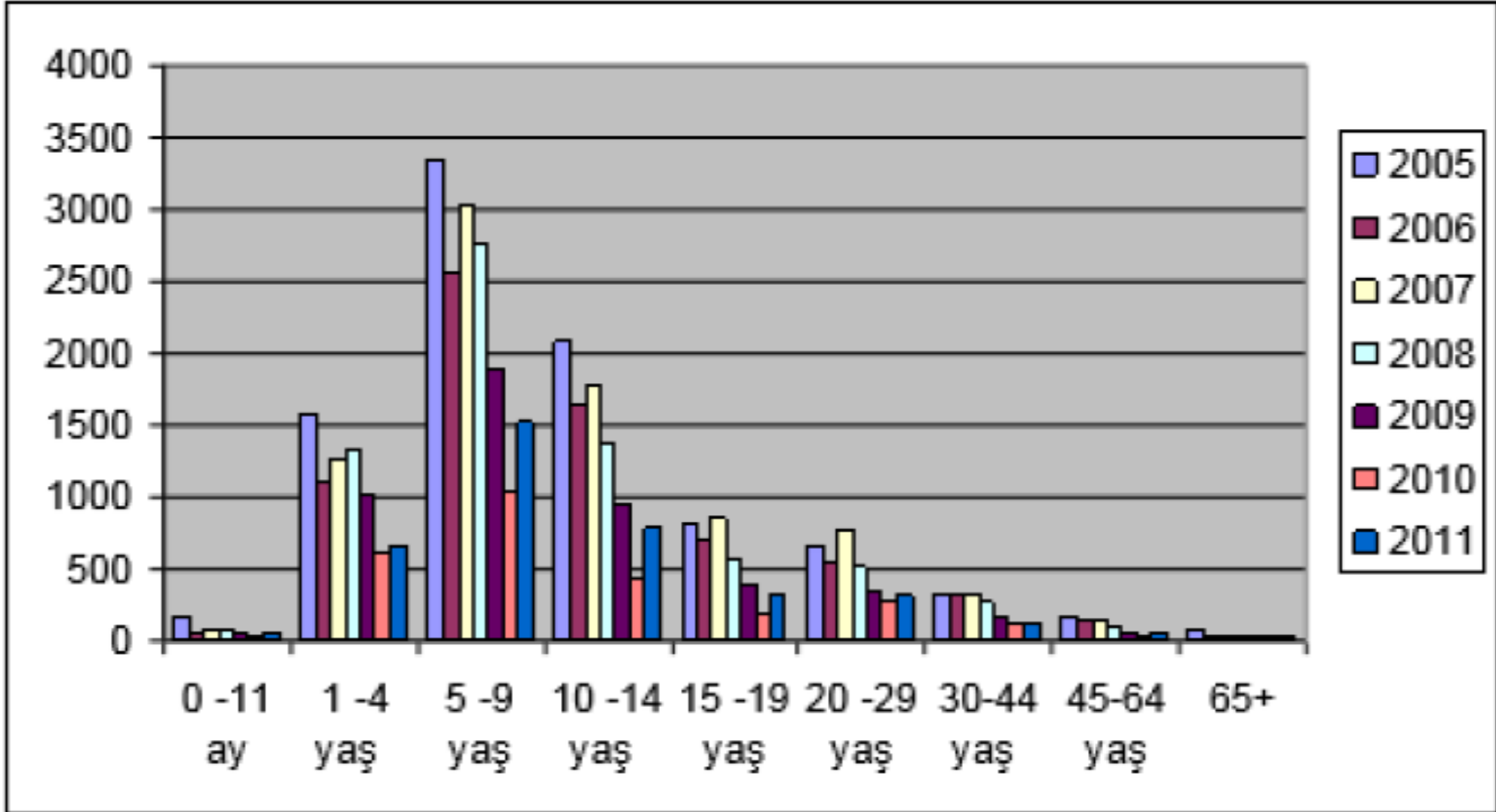
Kaynak: Sağlık Bakanlığı

Türkiye’de Akut Hepatit A Olguları (2008-2017)

Hepatit A Vaka ve Ölüm Sayıları, Morbidite ve Mortalite Hızları, Türkiye 2008-2017					
Yıllar	Yıl Ortası Nüfus	Vaka Sayısı	Morbidite Hızı	Ölüm Sayısı	Mortalite Hızı
2008	71.517.100	7.063	9,88	3	0,04
2009	72.561.312	4.943	6,81	0	0,00
2010	73.722.988	2.787	3,78	2	0,03
2011	73.722.989	3.894	5,28	0	0,00
2012	75.627.384	3.624	4,79	0	0,00
2013	76.667.864	4.518	5,89	0	0,00
2014	77.695.904	1.603	2,06	0	0,00
2015	78.741.053	707	0,90	0	0,00
2016	79.814.871	411	0,51	0	0,00
2017	80.810.525	471	0,58	2	0,02

Kaynak: Sağlık Bakanlığı

Akut Hepatit A- Yaş gruplarına göre dağılım (2005-2011)



Kaynak: Sağlık Bakanlığı

HAV - TÜRKİYE

- **Ülkemizin doğusundaki insidans yüksek, batısındaki insidans düşük**

[Demiray T, Turk J Pediatr. 2016;58\(5\):480-491](#)

- **HAV duyarlı adölesan ve genç erişkin havuzu artmakta ... Potansiyel HAV epidemisi riski hala mevcut. Kitle aşılmasına gereksinim var.**

[Kurugol Z, Vaccine. 2011 Aug 26;29\(37\):6259-61](#)

Impact of universal mass vaccination with monovalent inactivated hepatitis A vaccines – A systematic review

Anke L. Stuurman^a, Cinzia Marano^b, Eveline M. Bunge^a, Laurence De Moerlooze^b, and Daniel Shouval^c

^aPallas, Health Research and Consultancy BV, Rotterdam, The Netherlands; ^bGSK Vaccines, Wavre, Belgium; ^cHadassah Hebrew University Hospital, Liver Unit, Jerusalem, Israel

Monovalan inaktif hepatit A aşısının etkinliği?

- 2000 - 2015, PubMed, Cochrane Library, LILACS, IBECs
- **27 çalışma**
- Argentina, Belgium, China, Greece, Israel, Panama, US, Uruguay
- 26'sında aşılama sonrasında **HAV insidansında azalma**
- **Aşılanmamış olanlarda da insidans azalmış: "herd immunity"**
- **2 doz primer aşılama sonrası Anti-HAV antikor varlığı: ~ 17 yıl**

REVIEW

 OPEN ACCESS

A review of immunogenicity and tolerability of live attenuated Hepatitis A vaccine in children

Sameer Rao^a, J. S. Mao^b, Salman Motlekar^a, Zhuang Fangcheng^b, and Ganesh Kadhe^a

^aMedical Affairs Department, Wockhardt Ltd, Bandra (East), Mumbai, India; ^bInstitute of Viral Diseases, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou, China

Çocuklarda canlı attenüe hepatitis A aşısının immunojenitesi ve tolerabilitesi?

- HAV değişen epidemiyolojisi adölesan ve erişkinlerde duyarlılığı arttırdı
- Zayıflatılmış canlı Hepatit A aşısının etkinliği ve güvenliği ?
- Yüksek immunojenisite, kayda değer yanetki yok
- Tek doz aşı: uzun süreli immunitite → gelişmekte olan ülkelerde tercih

HAV aşılaması için risk grupları

- Çocuklar
- Yüksek endemisite bölgelerine (gelişmemiş ülkelere veya ülke içerisinde gelişmemiş bölgelere) seyahat edecekler
- Hepatit A geçiren bir kişinin ev halkı
- Kronik karaciğer hastaları
 - **HBV veya HCV ile kronik infekte erişkinler**
- Uyuşturucu bağımlıları
- Erkek eşcinseller
- Mesleki risk taşıyanlar
- Pıhtılaşma faktör eksikliği olanlar

HAV Aktif İmmünizasyon

- İlk dozu takiben 6. veya 12. ayda booster doz
 - %94-100 bağıışıklık
 - İnjesiyon bölgesinde ağrı, baş ağrısı, iştahsızlık
 - İmmun yetmezlikli hastalarda ve gebelerde güvenilir
 - En az 5-8 yıl süreyle yüksek antikor cevabı
 - Koruyuculuk süresi: 10-30 yıl
- Ülkemizde; **(2012)**
 - 18. ayın bitiminde birinci doz
 - 24. ay bitiminde ikinci doz



HAV - Pasif İmmünizasyon

Temas öncesi

- Yüksek veya orta endemik bölgelere seyahat (2-4 hf önce)

Temas sonrası (14 gün içinde)

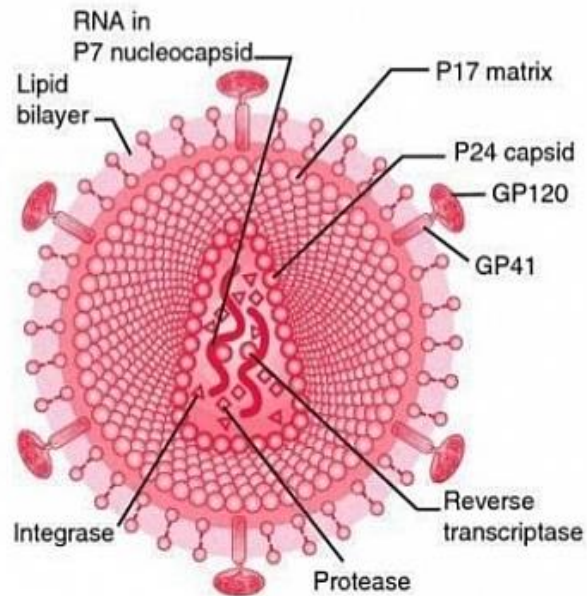
- Rutin
- Aile bireyleri ve yakın temaslılar
- Özellikle durumlar
 - Huzur evi, kreş gibi gündüz bakımevlerinde yaşayan ve çalışanlar
 - HAV ile infekte olan kişi tarafından hazırlanmış olan ve infeksiyon kaynağı olarak kabul edilen yiyecekleri tüketen kişiler
 - Gıda sektöründe çalışanlarda hepatit A saptanması durumunda diğer çalışanlara



ÜLKEMİZDE HEPATİT A AŞILARI

- Avaxim (Sanofi Pasteur-Fransa)
- Havrix (GlaxoSmithKline Biologicals-Belçika)
- Vaqta (Merck Sharp&Dohme-ABD)
- Epaxal (Berna-İsviçre, Türkiye'de Yeni Şark)
- Twinrix **HAV-HBV Kombine aşı** (GlaxoSmithKline Biologicals-Belçika)
- **YERLİ HEPATİT A AŞISI ÜRETİM ÇALIŞMALARI...**

HEPATITIS E



HEV

- HEV, *Hepeviridae* ailesi üyesi
- Memeliler, kuşlar ve balıkları infekte eder.
- İnsanları infekte eden *Orthohepevirus* cinsi
- **HEV; dünya çapında yaygın olmasına ve akut viral hepatitin en sık etkenleri arasında yer almasına rağmen en az tanı konulabileni**
- Önemli bir morbidite ve mortalite nedeni
→ global bir sağlık sorunu

WHO Global Hepatit Raporu - 2017



GLOBAL HEPATITIS REPORT, 2017

PREVENT



TEST



TREAT



HEPATIT E VIRUS

- Tahmini **20 milyon** HEV infeksiyonu/yıl
- Tahmini **3.3 milyon** semptomatik akut hepatit E olgusu
- **2015**'de tahmini **44 000** Hepatit E'ye bağlı **ölüm** (viral hepatite bağlı ölümlerin % 3.3'ü)

HEV seroprevalansı



- HEV seroprevalansı: % **2-35**, %**0-12**
- En yüksek **Doğu ve Güneydoğu Anadolu**'da
- Çocuklarda: % 0-%12 (yaşla artıyor, prevalans erişkinlere göre düşük)
- **Gebelerde: %7-13** seropozitiflik (eğitim düzeyiyle azalıyor)
- **Diyarbakır'da doğurganlık çağı kadınlarda anti-HEV IgG (+)liği: %26**

Yaylı et al, 2002
Cevrioglu et al, 2004
Ucar et al, 2009
Oncu S, et al, 2006

HEV seroprevalansı



- Kronik HBV inf. Hastalarda: % 13
- Kronik HCV inf. Hastalarda: % 54
- Hemodiyaliz hastalarında: % 10-20
- Tarım çalışanlarında: \approx % 35
- Türkiye'den İtalya'ya göç edenlerde: %10
- Türkiye'den Hollanda'ya göç edenlerde: %33

Bayram et al, 2007
Cengiz et al, 1996,
Ceylan et al, 2003
Chirrona et al, 2000
Sadık et al, 2004

HEV



- **2017- ECDC** (European Centre for Disease Prevention):
Avrupa'daki kanıtlanmış HEV olgu sayılarında
10 yıl içinde ~10 kat artış
(2005'de 514 olgudan 2015'de 5617 olguya)

- HEV insidansında gerçek bir artış mı ???**
- Artan farkındalık ve HEV testi uygulaması → olguların saptanmasındaki artış mı ???**

HEV



- **2017- BTS** (British Transplantation Society):
- **“Hepatit E ve Solid Organ Transplantasyonu (SOT) Rehberi”**
 - **Organ nakilli bireylerde kronik HEV enfeksiyonu: yanlılıkla organ rejeksiyonu !**

EASL-2018



■ Nisan 2018

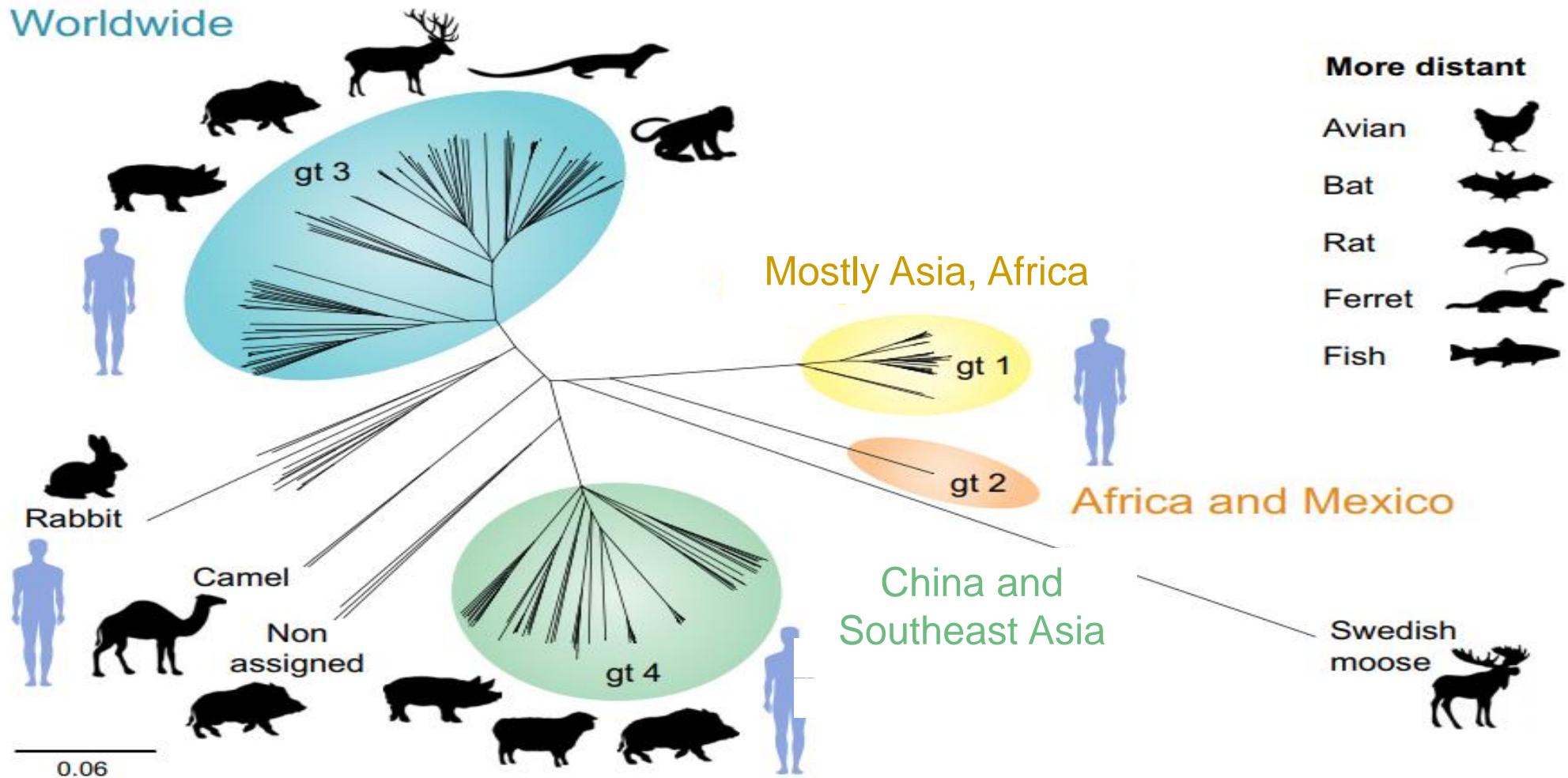
■ “HEV İnfeksiyonu Klinik Uygulama Rehberi”

- Önceden HEV’in gelişmekte olan ülkelere sınırlı ve sadece akut enfeksiyona neden olduğu düşünülüyordu
- İmmunosuprese bireylerde (organ nakli vb) kronik inf
- Gelişmiş ülkelerde de endemik
- Zoonotik salgınlar

About these slides

- These slides give a comprehensive overview of the EASL clinical practice guidelines on the management of hepatitis E infection
- The guidelines were first presented at the International Liver Congress 2018 and will be published soon in the Journal of Hepatology
 - The full publication will be downloadable from the [Clinical Practice Guidelines](#) section of the EASL website once available
- Please feel free to use, adapt, and share these slides for your own personal use; however, please acknowledge EASL as the source

Phylogenetic relationship of hepeviruses identified in various hosts



Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde HEV bulaş yolları farklı

HEV - Viroloji

Hepeviridae virüsleri memeliler, kuşlar ve balıkları infekte eder
İnsanları infekte eden Orthohepevirus cinsi, species A

Species A :
8 genotip

Virus family

Hepeviridae

Genus

Orthohepevirus

Species

A

B

C

D

GT 1

GT 2

GT 3

GT 4

GT 5

GT 6

GT 7

GT 8

- Only infect humans
- **Faecal–oral spread** via contaminated water
- Large **outbreaks**
- Brief, **self-limiting**
 - Never chronic
 - High mortality in **pregnancy** (25%)

- **Endemic** in animal species; eg, pigs and wild boar
- **Zoonotic** infections in humans
- **High-income countries**
 - China: GT 4 most common
 - S. America: GT 3 only

- Have only been reported in wild boar

- GT 7 identified in patient regularly consuming camel meat and milk
- Have since been identified in camels

**EASL Klinik Uygulama
Rehberi**

HEV

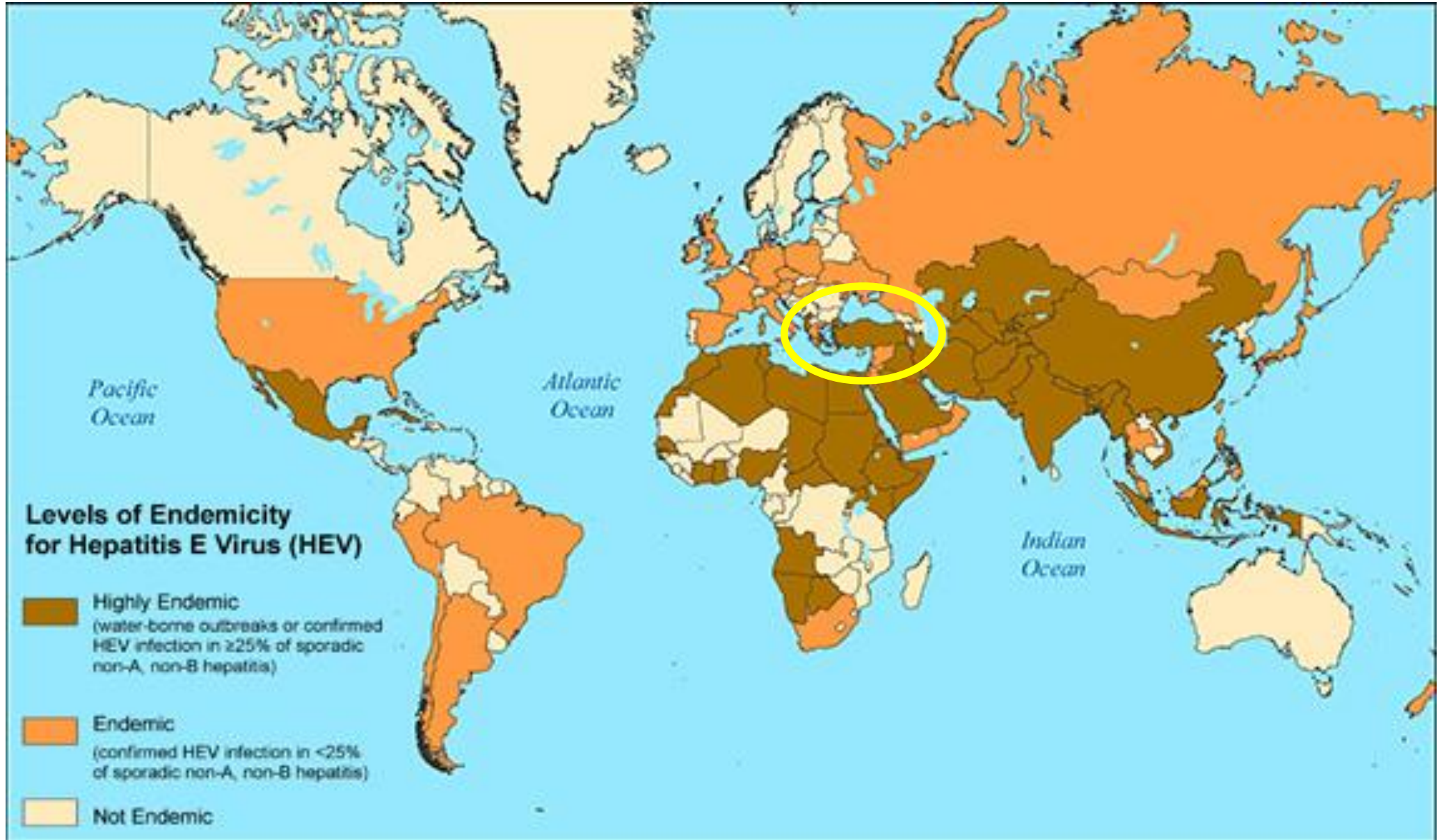
- Kontamine yiyecek ve içecekler, kan transfüzyonu, anneden çocuğa vertikal geçiş şeklinde bulaşma

	HEV genotip 1 ve 2	HEV genotip 3 > genotip 4
BULAŞ YOLU	Kontamine içme suyuyla bulaşır	İyi pişirilmemiş et tüketimi ve hayvanlarla yakın temasla zoonotif inf.
BÖLGE	Asya ve Afrika'da salgınlar ve sporadik hepatit	Avrupa, Kuzey Amerika ve Uzakdoğu Asya'da

HEV GENOTYPES

Characteristics	Genotype 1	Genotype 2	Genotype 3	Genotype 4
Geographic Location	Africa and Asia	Mexico, West Africa	Developed Countries	China, Taiwan, Japan
Transmission route	Water-borne Fecal- oral Person to Person	Water-borne Fecal-oral	Food-borne	Food-borne
Groups at high risk for infection	Young Adults	Young Adults	Older Adults (>40 years) and Males Immuno-compromised persons	Young Adults
Zoonotic transmission	No	No	Yes	Yes
Chronic Infection	No	No	Yes	No
Occurrence of Outbreaks	Common	Smaller scale outbreaks	Uncommon	Uncommon

HEV Coğrafik Dağılım



HEV genotip dağılımı

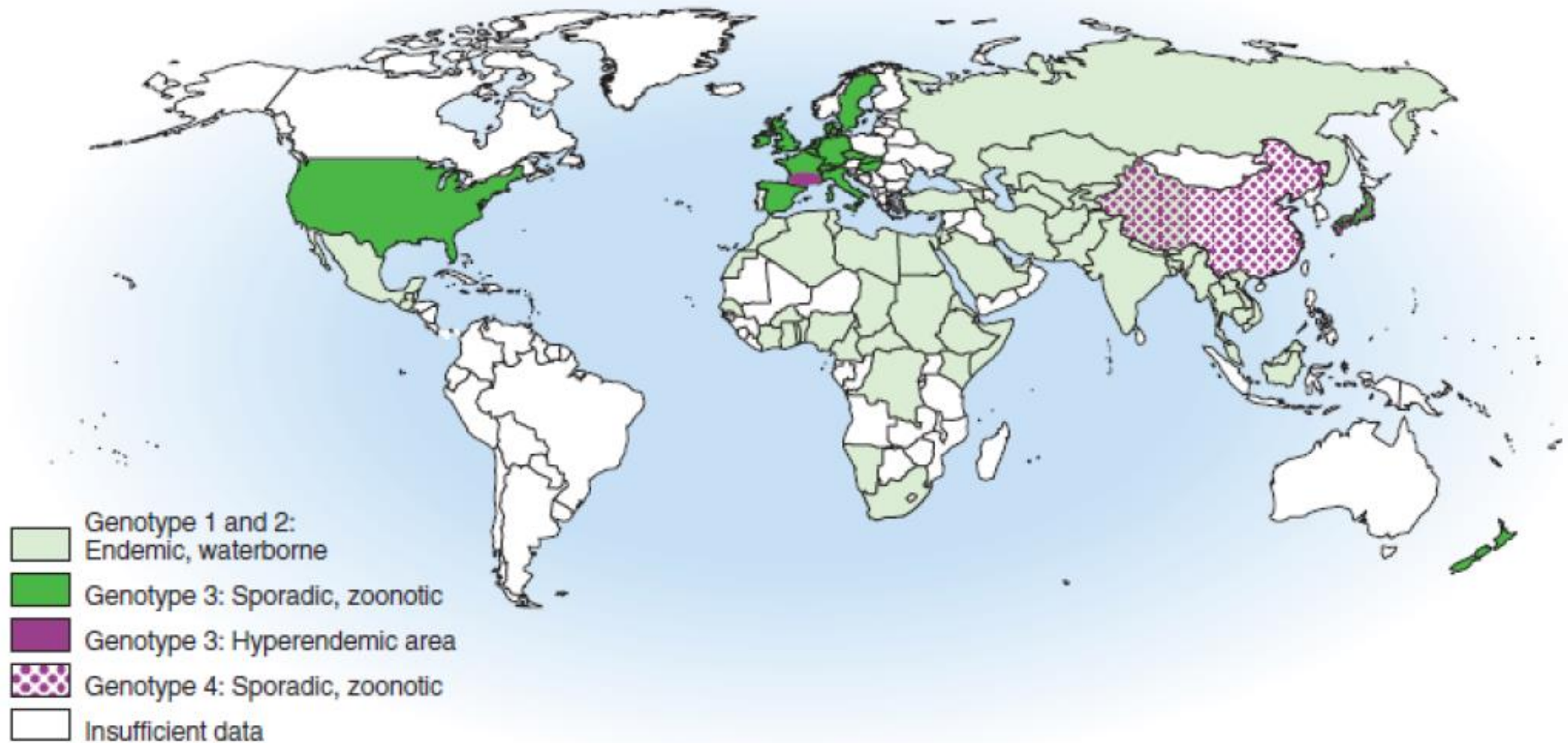


FIGURE 180-3 Worldwide distribution of clinical cases of hepatitis E virus infection. Countries left blank are those with insufficient data. (Modified from Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. Lancet. 2012;379:2477-2488.)

HEV GT 1 ve 2

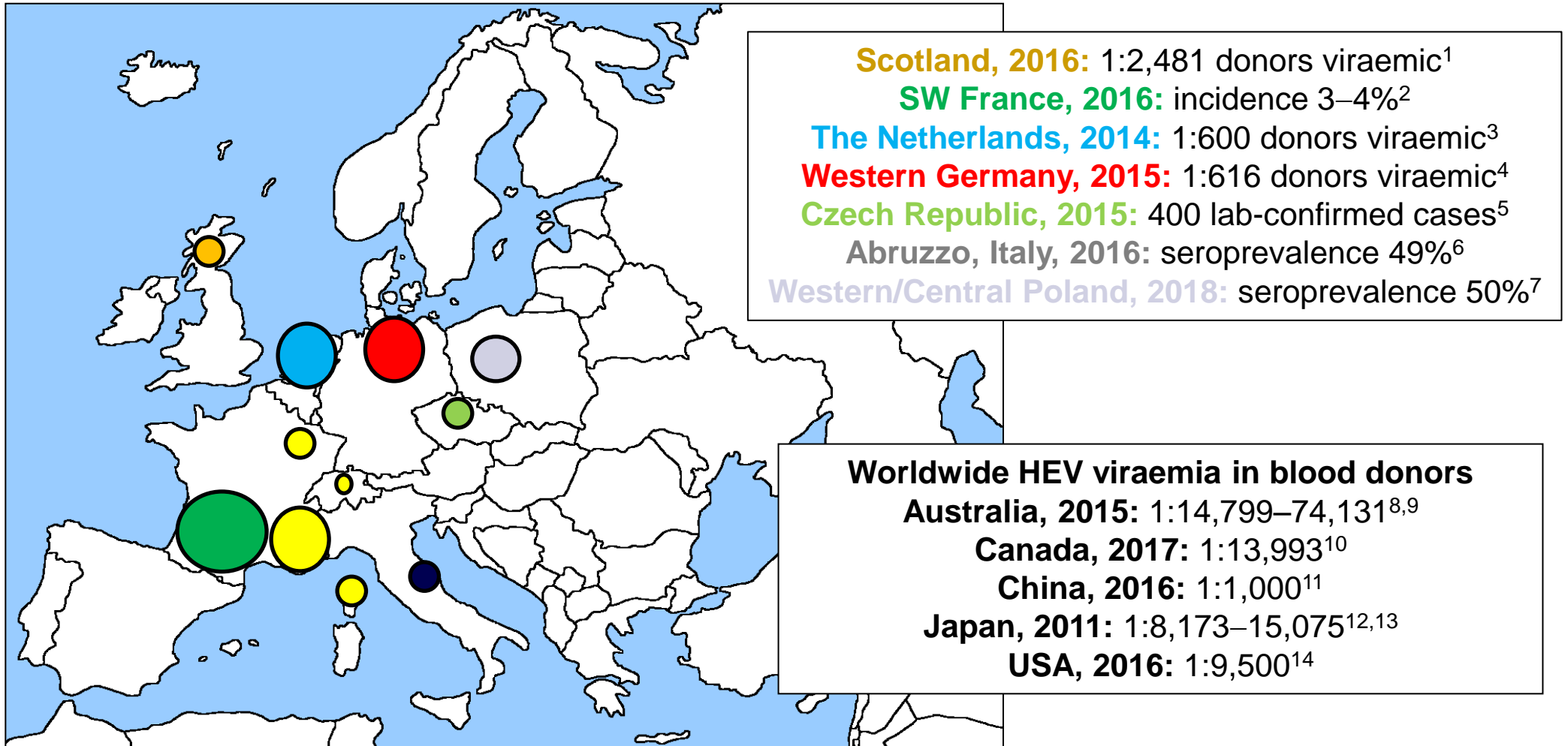
- Genellikle genç erişkinlerde kendini sınırlayıcı
- Kronikleşmez
 - Akut-on-kronik karaciğer yetmezliği mümkün
- **Gebelikte yüksek mortalite (%25)**

Öneriler	Level of evidence	Grade of recommendation
• Hepatiti olup HEV GT 1 veya 2 endemik ülkelerden dönenlerde HEV testi yapılmalıdır	A	1
• HEV GT 1 veya 2 ile infekte gebeler tam donanımlı merkezlerde izlenmeli ve karaciğer yetmezliği gelişirse karaciğer transplantasyon merkezine nakledilmelidir	A	1

HEV GT 3 ve 4: Epidemiyoloji

- Hem gelişmekte olan ÷lkelerde hem de gelir-düzeyi yüksek ÷lkelerde endemik
- Çoğu **Avrupa** ÷lkesinde **akut viral hepatitin en sık nedeni**
- Tahmini ≥ 2 milyon lokal kazanılmış HEV infeksiyonu / yıl
 - **Çoğu zoonotik infeksiyon**
 - Primer konakçı **domuzlar**
- İnsidans ÷lkelerarası ve aynı ÷lke içinde zamanla değişim gösteriyor

HEV 'hot spots' in Europe



Klinik Özellikler: akut infeksiyon

- **Akut HEV GT 3** infeksiyonu çoğu hastada **belirtisiz**
 - < % 5 akut hepatit semptomları
 - Karaciğer enzim yüksekliği, sarılık ve özgül olmayan semptomlar*
- **Immunokompetan hastalar infeksiyonu spontan atlatır**
 - HEV GT 3: Akut karaciğer yetmezliğine progresyon nadir
 - Nadiren akut-on-kronik karaciğer yetmezliği
 - Re-infeksiyon mümkün, fakat semptomatik hepatit riski düşük

Öneriler	Level of evidence	Grade of recommendation
Akut hepatit semptomları olan her hastada HEV testi yapılmalıdır	A	1
Kronik karaciğer hastalığının açıklanamayan alevlenmesi olan hastalarda da HEV testi önerilir	C	2

*Fatigue, itching and nausea

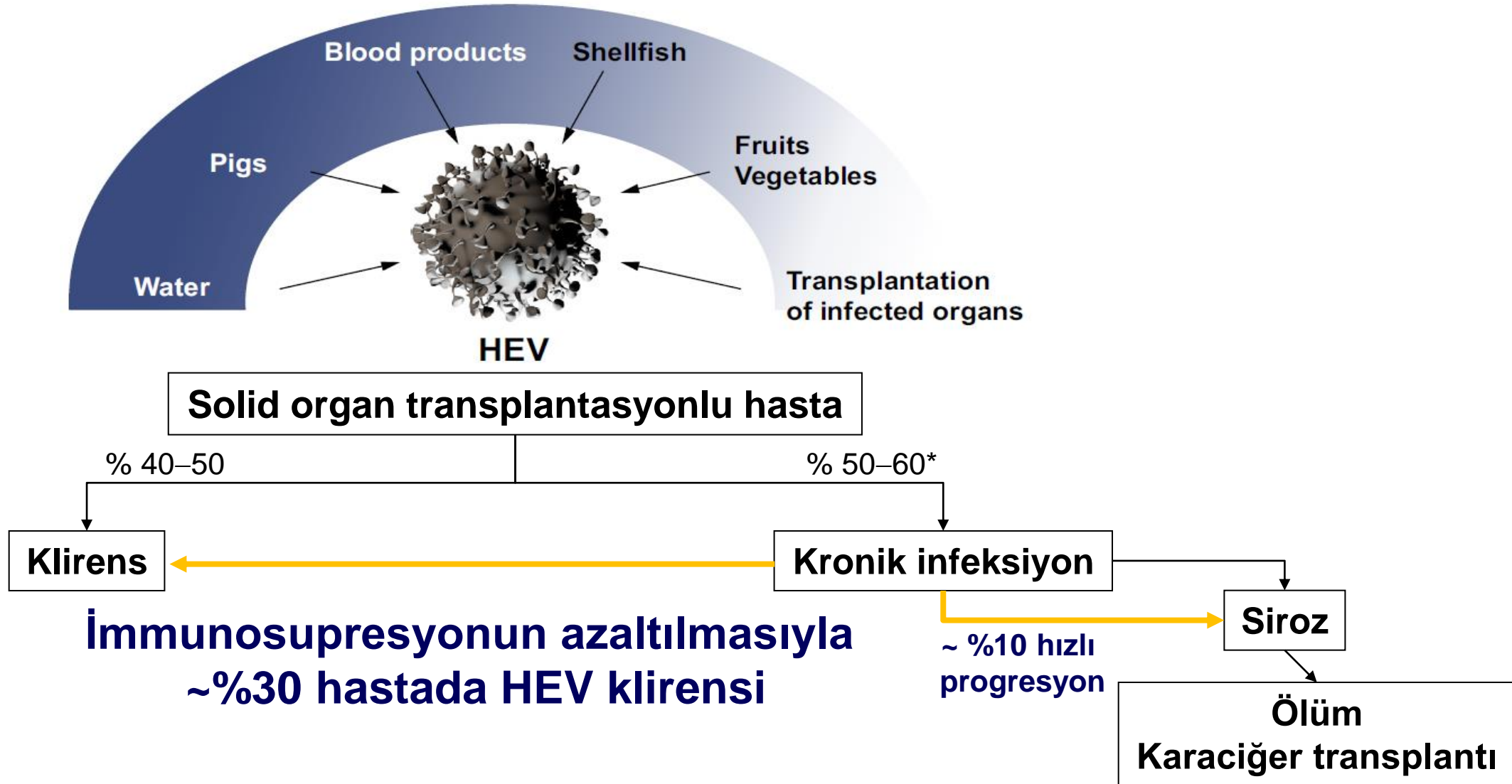
Klinik Özellikler: kronik infeksiyon

- Serum veya dışkıda > 6 ay süreli HEV RNA varlığı
- Immunosuprese gruplar: HEV klirensi gerçekleşmeyebilir.
 - Solid organ transplant alıcıları: % 50–66'ında
 - Hematolojik bozukluğu olan hastalar
 - HIV infekte bireyler
 - Yoğun immunosupresyon alan romatolojik hastalıklar
- **Çoğu hasta asemptomatik, hafif veya kalıcı karaciğer enzim yükseklikleri**

Öneriler	Grade of evidence	Grade of recommendation
Anormal karaciğer fonksiyon testleri olan tüm immunosuprese hastalarda HEV testi yapılmalıdır	A	1

*Persistence of HEV replication for 3 months. In rare cases, spontaneous clearance has been observed between 3 and 6 months

Organ nakilli bireylerde bulaş ve hastalık progresyonu

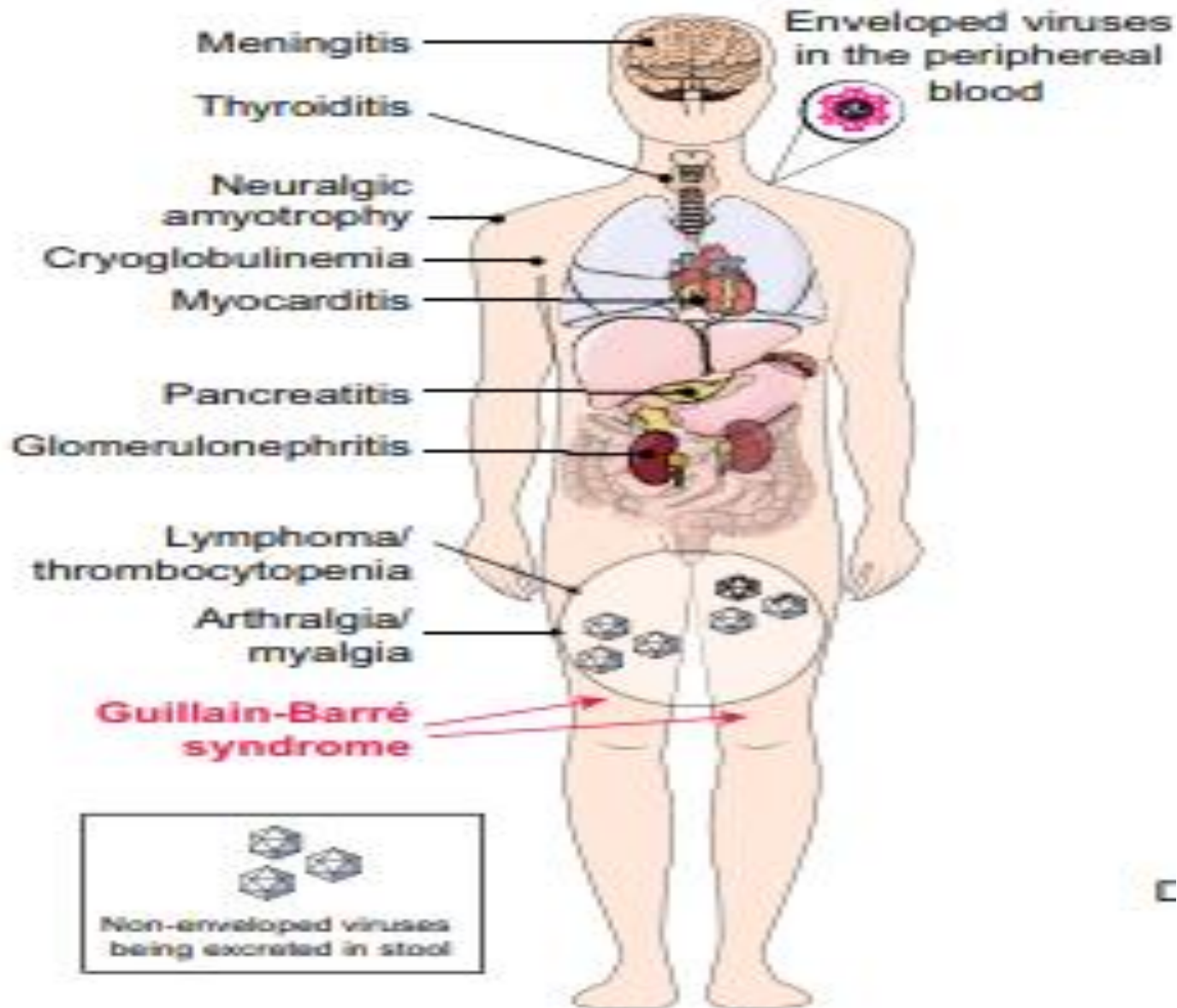


Karaciğer-dışı Bulgular

Organ	Clinical syndrome	Notes
Neurological	<ul style="list-style-type: none"> • Neuralgic amyotrophy* • Guillain–Barré syndrome* • Meningoencephalitis* • Mononeuritis multiplex • Myositis • Bell’s palsy, vestibular neuritis, and peripheral neuropathy 	<ul style="list-style-type: none"> • ~150 cases of neurological injury (in HEV GT 3); mainly Europe • Most (>90%) cases in the immunocompetent
Renal*	<ul style="list-style-type: none"> • Membranoproliferative and membranous glomerulonephritis • IgA nephropathy 	<ul style="list-style-type: none"> • Mainly immunosuppressed GT 3-infected patients • Renal function improves and proteinuria levels decrease following HEV clearance
Haematological	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombocytopenia • Monoclonal immunoglobulin • Cryoglobulinaemia • Aplastic anaemia† • Haemolytic anaemia† 	<ul style="list-style-type: none"> • Mild thrombocytopenia is common; occasionally severe • Reported in 25% of cases of acute HEV in UK study • Occurs mainly in association with renal disease
Other	<ul style="list-style-type: none"> • Acute pancreatitis • Arthritis† • Myocarditis† • Autoimmune thyroiditis† 	<ul style="list-style-type: none"> • 55 cases worldwide. HEV GT 1 only; usually mild

*There is good evidence to support a causal role for HEV and these associated conditions. For the other extrahepatic manifestations, causality remains to be established; †Case reports only

HEV Karaciğer-dışı Bulgular



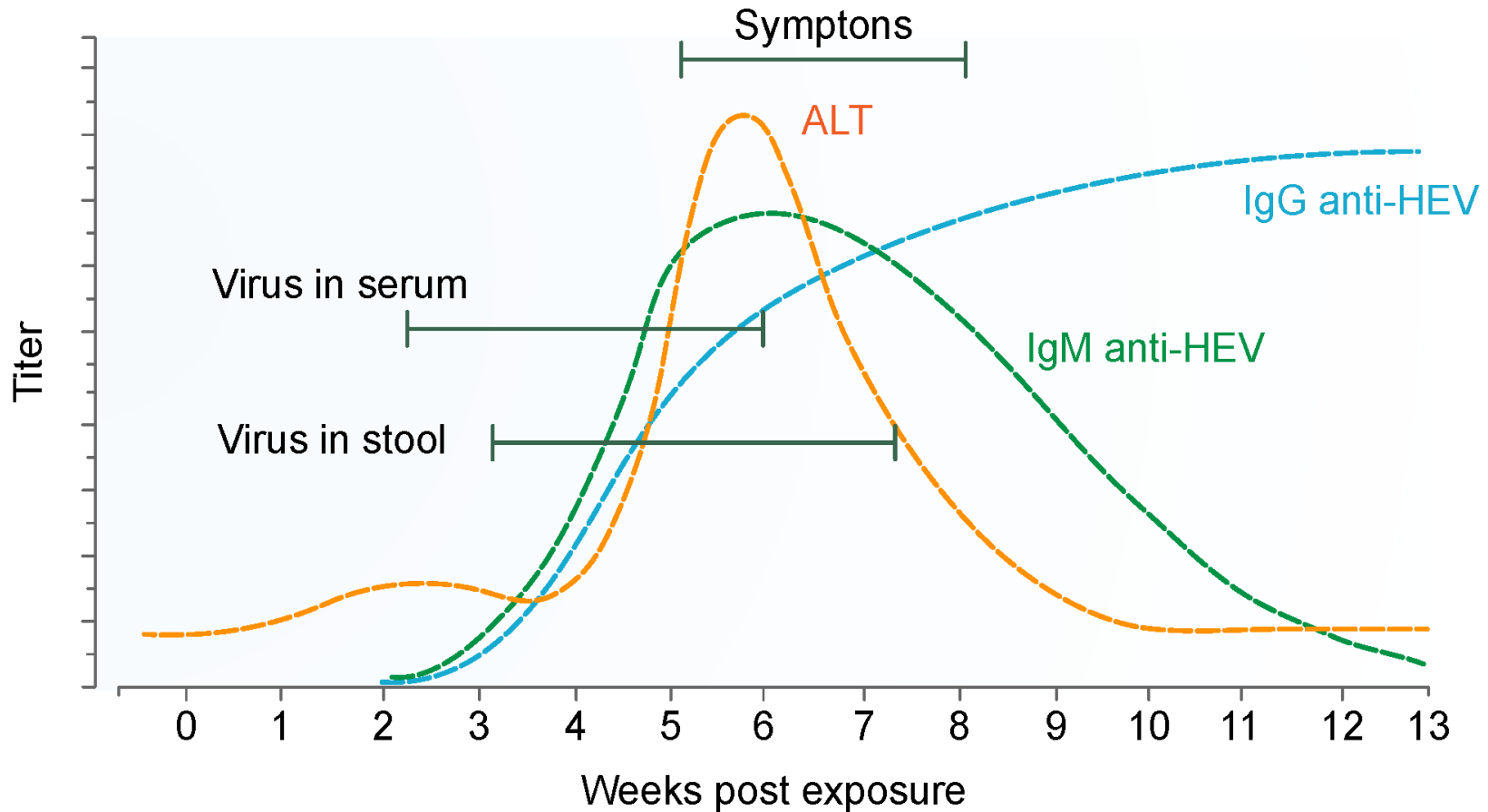
Karaciğer-dışı Bulgular

Öneriler	Grade of evidence	Grade of recommendation
HEV testi önerilir:* <ul style="list-style-type: none">Nöraljik amyotrofi hastalarGuillain–Barré sendromlu hastalar	B	1
HEV testi önerilir: <ul style="list-style-type: none">Ensefalit / myelitli hastalar	B	1
Proteinüri testi önerilir: <ul style="list-style-type: none">HEV-infekte hastalarYeni gelişen proteinürisi olan akut veya kronik HEV enfeksiyonlu hastalarda renal biyopsi düşünülebilir	C	2
Tedavi <ul style="list-style-type: none">Kronik HEV enfeksiyonu olan ve glomerüler hastalığı olanlarda antiviral tedavi önerilir	C	2

*Irrespective of LFT results

HEV infeksiyonu – Laboratuvar Tanı

- Inkübasyon dönemi: ~15–60 gün
 - HEV RNA infeksiyondan ~3 hafta sonra kan ve dışkıda saptanır
 - Semptomların başlangıcından önce



HEV infeksiyonu – Laboratuvar Tanı

- Akut HEV infeksiyonu tanısı: **anti-HEV antikorları**
 - IgM, IgG serolojisi veya HEV NAT ile

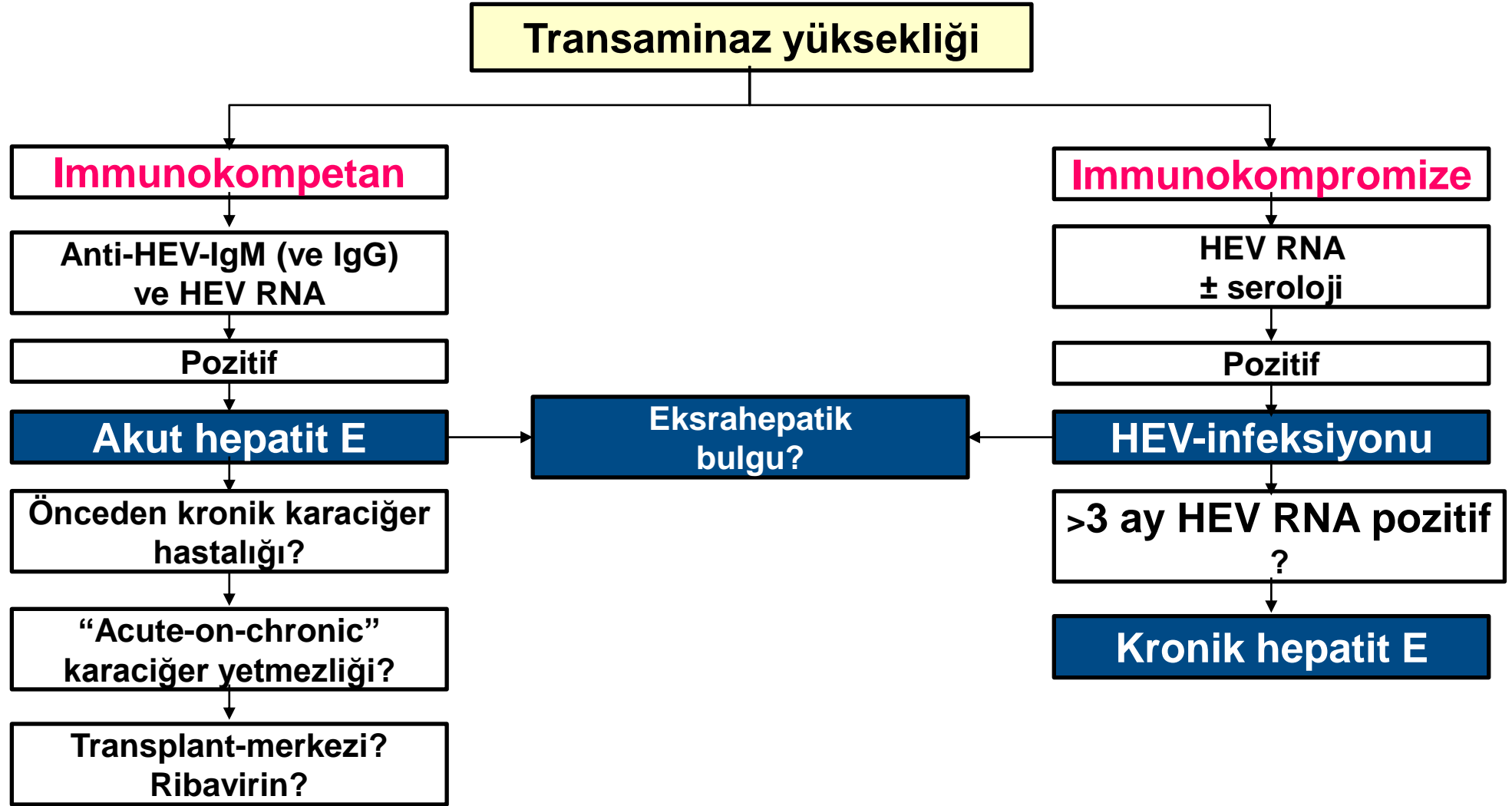
Infeksiyon durumu	Pozitif belirteçler
Mevcut infeksiyon – akut	<ul style="list-style-type: none">• HEV RNA• HEV RNA + anti-HEV IgM• HEV RNA + anti-HEV IgG*• HEV RNA + anti-HEV IgM + anti-HEV IgG• Anti-HEV IgM + anti-HEV IgG (artan)• HEV antigen
Mevcut infeksiyon – kronik	<ul style="list-style-type: none">• HEV RNA (\pm anti-HEV) \geq 3 ay• HEV antigen
Geçirilmiş	<ul style="list-style-type: none">• Anti-HEV IgG

HEV - Moleküler analiz

- HEV infeksiyonu: Serumda veya dışkıda HEV RNA saptanması
- **Kronik infeksiyonlu immunosuprese hastalarda**
 - **anti-HEV antikorları genellikle saptanamaz**
 - **NAT: Tek güvenilir tanı yöntemi**
- Kronik olgularda viral yük:
 - Tedavi yanıtını değerlendirmede
 - Nükseden infeksiyonları saptamada

Öneriler	Grade of evidence	Grade of recommendation
• HEV infeksiyonu tanısında seroloji ve nükleik asit amplifikasyon testleri (NAT) birlikte kullanılmalıdır	A	1
• Kronik HEV infeksiyonu tanısında NAT kullanılmalıdır	A	1

HEV infeksiyonu – Tanısal Algoritma



HEV infeksiyonu – Ayırıcı Tanı

İnfeksiyon durumu	Differential diagnosis
Akut infeksiyon*	<ul style="list-style-type: none">• Drug-induced liver injury (DILI)• Autoimmune hepatitis (AIH)• Acute hepatitis E• Seronegative hepatitis• EBV hepatitis• Acute hepatitis B• Acute hepatitis A• Acute hepatitis C• CMV hepatitis
İmmunosuprese bireylerde kronik infeksiyon	<ul style="list-style-type: none">• Graft rejection• Drug-induced liver injury• Recurrence of primary liver pathology in LTx recipients• Graft vs. host disease• Intercurrent infections; e.g. sepsis• Chronic hepatitis E• EBV and CMV reactivation

Çok sayıda ilaç kullanan yaşlı hastalarda, HEV infeksiyonu yanlışlıkla DILI tanısı alabilir.

Otoimmün hepatit ile akut HEV ayrımı zor olabilir; otoantikörler yanlış HEV pozitifliğine neden olabilir.

HEV için genişletilmiş tarama

- Önceden; sadece HEV GT 1 veya 2 hiperendemik olan Afrika'ya seyahat edenlerde test
 - Artık çoğu HEV infeksiyonunun lokal kazanıldığı biliniyor
- **Hepatitle başvuran tüm hastalarda test yapılmalı***
 - Seyahat öyküsü dikkate alınmaksızın

Immunological status	Patients who should be tested for HEV
Immunocompetent	<ul style="list-style-type: none">● Any patient with biochemical evidence of hepatitis*● Suspected drug-induced liver injury*● Decompensated chronic liver disease[†]● Neuralgic amyotrophy[†]● Guillain–Barré syndrome[†]● Encephalitis[†]● Patients with unexplained acute neurology and raised ALT[‡]
Immunocompromised (developed countries)	<ul style="list-style-type: none">● As above● Persistently abnormal ALT[§]

*Grade of evidence A, Grade of recommendation 1; [†]Testing should be done at disease onset, irrespective of ALT results;

[‡]Testing should be done at disease onset if ALT is abnormal; [§]If ALT is above the limit of normal on more than one occasion

HEV ve kan ürünleri

- HEV iyatrojenik bulaşabilir
 - İnfekte kan ve kan ürünleriyle
- Donörlerde üniversal, hedeflenmiş veya kısmi HEV taraması :
 - İrelanda, UK, Hollanda ve Japonya
 - Almanya: bazı kan transfüzyon merkezlerinde gönüllü HEV taraması

Recommendations	Grade of evidence	Grade of recommendation
• Kan transfüzyonu sonrasında anormal karaciğer fonksiyon testleri olanlar HEV için test edilmelidir	A	1
• Lokal risk değerlendirme ve maliyet-etkinlik çalışmaları sonuçlarına göre kan bağışçılarında HEV taraması yapılmalıdır	A	1

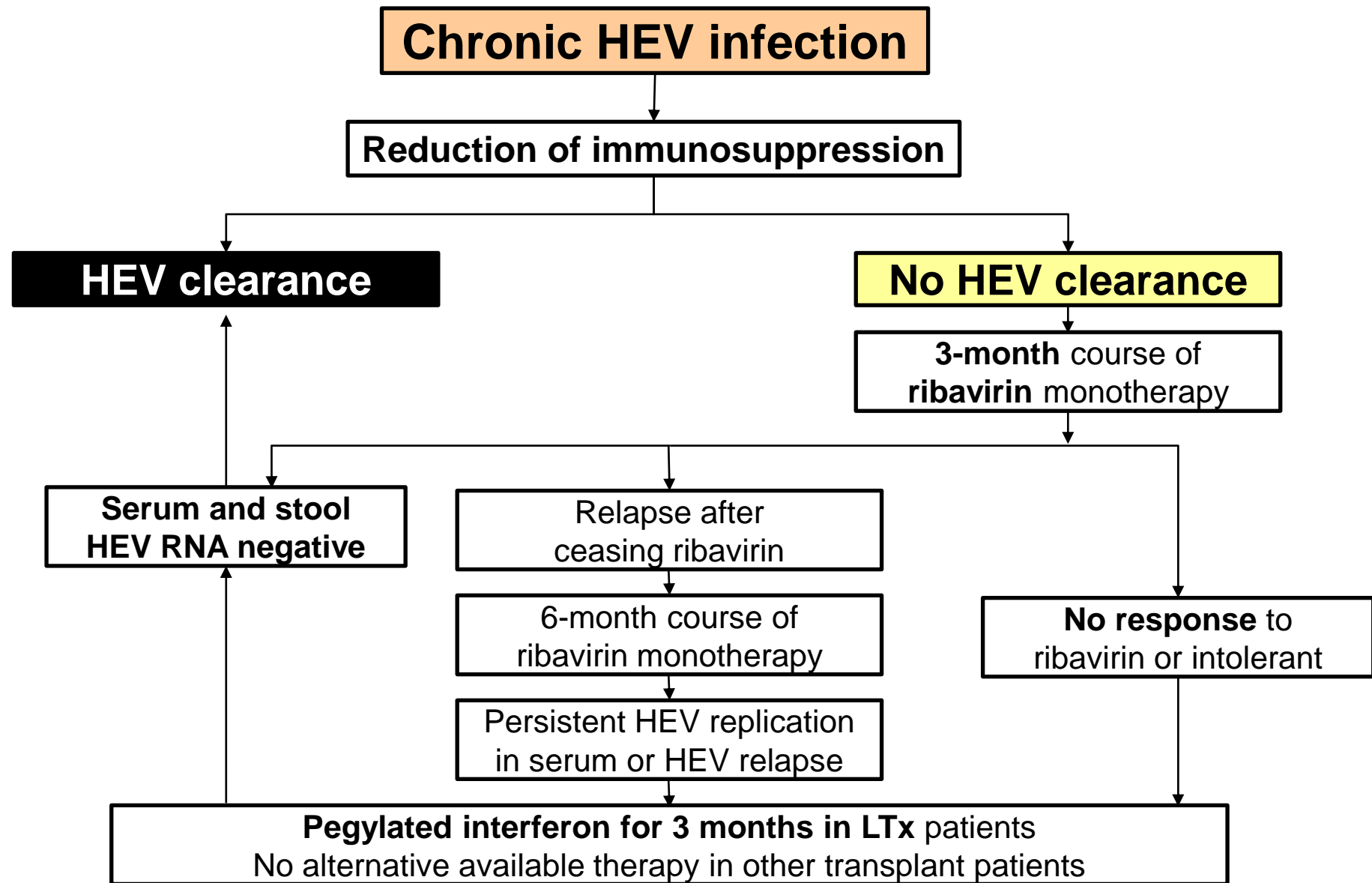
Akut HEV infeksiyonu – Tedavi

- Akut HEV infeksiyonu genellikle antiviral tedavi gerektirmez*
- Çoğu olguda **spontan klirens**
 - Bazı hastalar karaciğer yetmezliğine ilerleyebilir
 - Ribavirin
 - Early therapy of acute HEV may shorten course of disease and reduce overall morbidity

Recommendation	Grade of evidence	Grade of recommendation
• Ağır akut hepatit E’de ve akut-on-kronik karaciğer yetmezliğinde ribavirin tedavisi düşünülmelidir	C	2

*Grade of evidence A

HEV klirensi gelişmeyen hastaların yönetimi





HEV infeksiyonu yönetimi

Recommendations	Grade of evidence	Grade of recommendation
<ul style="list-style-type: none">SOT alıcılarında kronik HEV infeksiyonu tanısı konduğunda mümkünse immunosupresyon azaltılmalıdır	B	1
<ul style="list-style-type: none">HEV RNA saptanmasından 3 ay sonra HEV replikasyonu devam eden hastalarda 12 hafta ribavirin tedavisi verilmelidir	B	1
Monitoring of HEV RNA <ul style="list-style-type: none">Ribavirin tedavisi sonunda serum ve dışkıda HEV RNA bakılmalıdırHer iki örnekte de HEV RNA negatifse ribavirin tedavisi kesilmelidir	B C	1 2

HEV infeksiyonu - Korunma

- Avrupa'da risk: İyi pişmemiş domuz, vahşi domuz ve geyik eti tüketimi
Hastadan hastaya bulaş net tanımlanmamış
 - MSM'lerde seksüel bulaş
 - Dışkıda yüksek miktarda HEV partikülleri
 - **El hijyeni** çok önemli
- Sadece Çin'de lisanslı bir aşı var

Öneriler	Grade of evidence	Grade of recommendation
• Immunokompromize bireyler ve kronik karaciğer hastalığı olanlar iyi pişmemiş et ve kabuklu deniz ürünleri tüketmemelidir	B	1
• Immunokompromize bireyler sadece $\geq 70^{\circ}\text{C}$ iyi pişirilmiş etleri tüketmelidir	B	2

HEV infeksiyonu yönetimi

- Gebe olmayan hastalarda **ribavirinle 12 haftalık** antiviral tedavi önerilir.
- Virolojik yanıtta göre **gereğinde** tedavi süresi **uzatılabilir**.

Öneriler	Grade of evidence	Grade of recommendation
• Oniki hafta sonunda serum ve/veya dışkıda HEV RNA hala saptanabiliyorsa; ribavirin monoterapisine fazladan 3 ay daha devam edilebilir (toplam 6 aylık tedavi)	C	2
• Ribavirine yanıtızsız karaciğer transplant alıcılarında pegile interferon- α tedavisi düşünülebilir	C	2

*Teşekkür
ederim*

ayse.batirel@sbu.edu.tr