

# Hepatit E: Gözden Geçirme

Dr. Zehra Beştepe Dursun

Sağlık Bakanlığı Kayseri Şehir Hastanesi

Ocak, 2019

# Giriş

- Hepatit E virusunun (HEV) neden olduğu Hepatit E, enterik bulaşın yol çatığı önemli bir halk sağlığı sorunu.
- Endemik ülkelerde akut viral hepatitlerin %50'sinden fazlasına yol açan, dünya nüfusunun 1/3'ünden fazlasını etkileyen (~2 milyar) bir enfeksiyon hastalığı.
- İlk olarak Balayan ve ark. tarafından 1983 yılında non-A non-B hepatit etkeni olduğu içeren havuzlanmış dışkı ekstraktalarının verildiği gönüllülerden izole edilmiştir.
- Virüs 1990 yılında klonlanmış, ilk serolojik testleri 1991 yılında geliştirilmiştir.

- HEV majör hepatit virüsları içerisinde (A, B, C, D) hayvan rezervuarına sahip tek virüstdür.
- HEV'in domuzlarda (swine HEV), tavuklarda (avian HEV) ve son zamanlarda tavşan, kemirgen, yaban domuzu, gelincik, yarasa, koyunlarda bulunmasının yanı sıra deneysel olarak domuz HEV virüsünün makaklara deneysel olarak bulaştırılması (insan HEV bulaşı modeli) hepatit E'nin zoonotik kaynaklı olduğunu göstermektedir.
- Bu teori, Japonya'da yapılan pişmemiş domuz ve geyik eti ile insanların enfekte edildiği güçlü çalışmalarla desteklenmiştir.

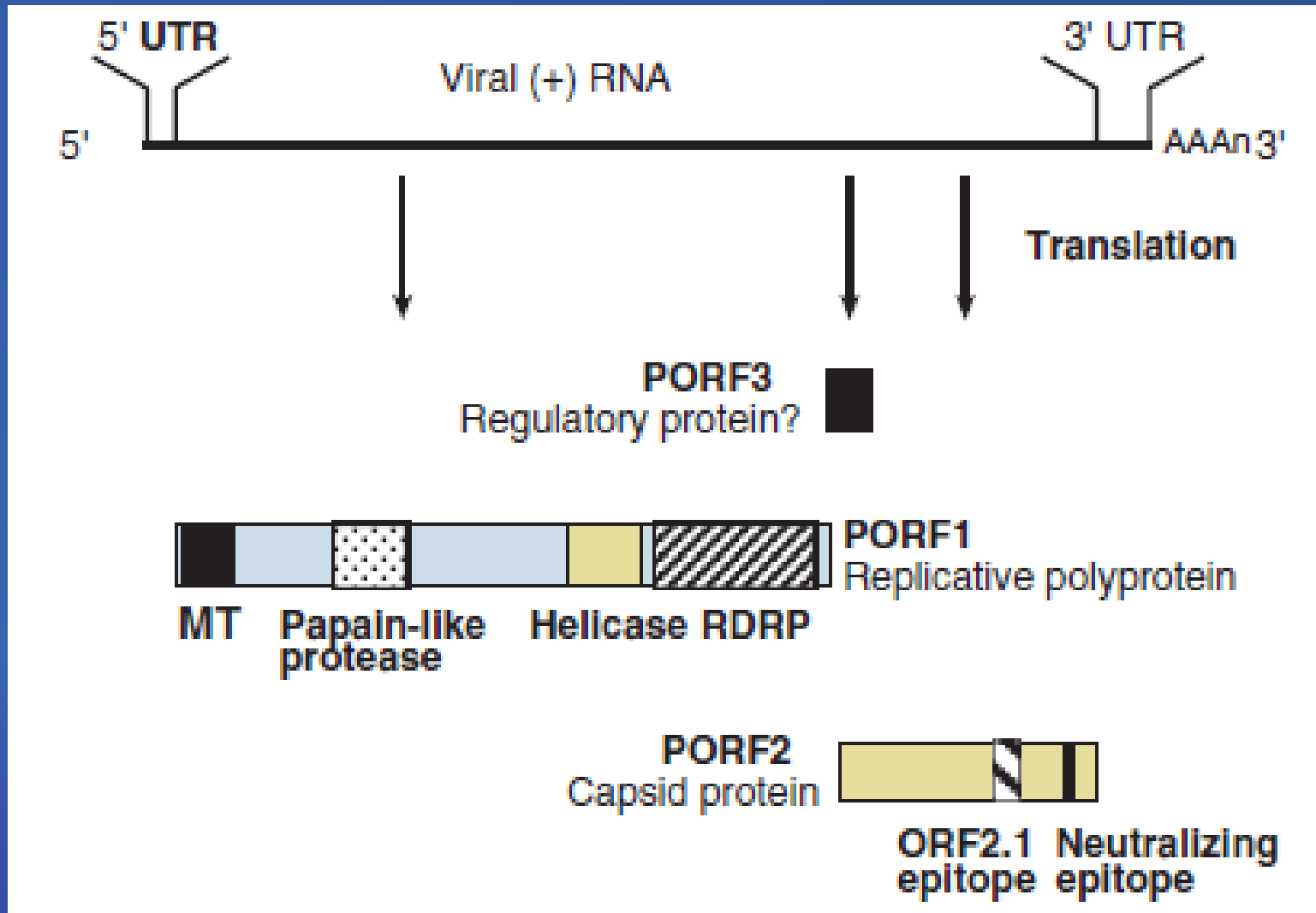
Miyashita K, Kang JH, Saga A. Three cases of acute or fulminant hepatitis E caused by ingestion of pork meat and entrails in Hokkaido, Japan: Zoonotic food-borne transmission of hepatitis E virus and public health concerns. *Hepatal Res.* 2012; 42(9):870-8.

# Viral partikül

- Hepatit E virusu (HEV), zarfsız ikozahedral simetrikli 32 - 34 nm çapında bir virüstür.
- HEV izolatlarının uzunluğu 6.6 - 7.3 kb.
- Tek-sarmal pozitif polariteli RNA ve 3 adet ORF'ye sahip.
- ORF1, genomun 5'-ucunda en uzun reading frame.

- ORF2, genomun 3' ucunda yer alır ve majör kapsid proteinini kodlar.
- ORF3, kısmen ORF1 ve ORF2 üzerinde yer alır ve hücresel aktiviteyi düzenleyen fosfoproteini kodlar.
- Viral infeksiyon esnasında tüm ORF'ler salgılanır ve infeksiyon esnasında bu bölgelere karşı antikor gelişir.

# Hepatit E virusunun genomik organizasyonu.



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

# Sınıflama

- International Committee of Taxonomic Virology tarafından yapılan en son sınıflamaya göre HEV *Hepeviridae* familyasına aittir.
- Bu aile, *Orthohepevirus* (memeliler ve avian HEV izolatları) ve *Piscihepevirus* (katil alabalık HEV'i) olarak 2'ye ayrılır.
- *Orthohepevirus* genusu *Orthohepevirus* A (insan, domuz, yaban domuzu, geyik, firavun faresi, tavşan, deve izolatları),
- *Orthohepevirus* B (tavuk izolatları),
- *Orthohepevirus* C (rat, greater bandicoot, Asya misk faresi, gelincik, vizon izolatları),
- *Orthohepevirus* D (yarasa izolatları).
- *Orthohepevirus* A içerisinde insanları infekte eden 4 genotip tanımlanmıştır.

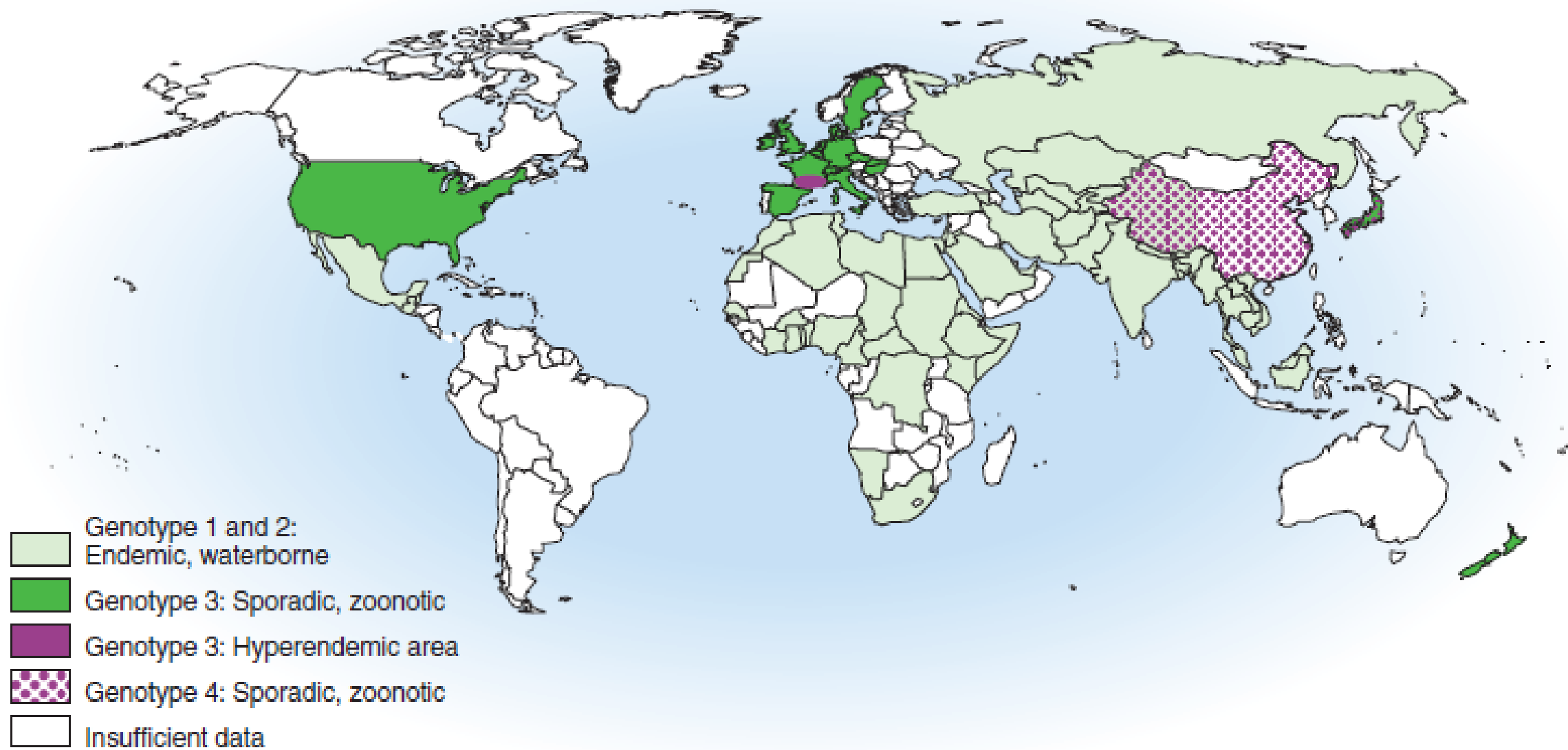
| Family      | Genus          | Species                 | Genotype | Source                                                                                                                                                                                                                                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



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

# Sınıflama

- Genotip 1, insan Burma suşu (prototip) ve Asya ve Afrika suşlarından oluşur.
- Genotip 2, insan Meksika suşu (prototip) ve Nijerya ve Çad salgınlarından izole edilen bir çok suşu içerir.
- Genotip 3, ABD, Kanada; Arjantin, Fransa, İngiltere, Avusturya, Hollanda ve Yeni Zelanda ve diğer gelişmiş ülkelerden izole edilen insan ve hayvan suşlarını içerir.
- Genotip 4, Çin, Tayvan, Japonya, Hindistan, Vietnam, Fransa ve İtalya'dan izole edilen insan ve hayvan suşlarını içerir.
- Genotip 1 ve 2, Asya ve Afrika ülkeleri ile Meksika'daki bir çok salgından sorumludur.
- Genotip 3 ve 4 ABD, Arjantin, Avrupa Ülkeleri, Japonya ve Çin'den izole edilen otokontöz (yerel) vakalardan sorumludur.



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

# Epidemiyoloji

- Hepatit E enterik yolla bulaşır (fekaal-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.

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

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

# Gelişmekte olan ülkelerde epidemiyoloji:

- Gelişmekte olan ülkelerde uzun süreden beri olduğu düşünülmektedir. Rutin testler olmadığı ve HAV ile dual infeksiyon söz konusu olduğu için gerçek sıklığı hakkında karar vermek zor olup %50'ye varan yüksek oranlar bildirilmiştir.
- Salgınlar yaz mevsiminde daha siktir. Nedeni tam açıklanamamakla birlikte daha çok 15-30 yaş arası genç erkekleri etkilemekte olup 10 yaş altı çocuklarda sık rastlanmaz.
- Genotip 1, daha çok Güney ve Orta Asya'da yaygın olup diğer genotipler başka coğrafik bölgelerde siktir.

- 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 gözlemlendiği rapor edilmiştir.
- HEV salgınları uzun sürer ve yüzlerce-binlerce insanı etkiler.



- Hastalık erişkinlerde (%3–30) çocuklardan (%0.25–10) daha sık gözlenmektedir.
- Bu oranlar çocuklarda anikterik ve/veya subklinik infeksiyonun daha sık görüldüğünü göstermektedir
- Erkekler, kadınlardan daha sık etkilenir.
- İnsandan insana bulaş nadirdir; ortak içme suyu kullandıkları için aile içinde daha sık gözlenir.

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

# Gelişmiş ülkelerde epidemiyoloji:

- Gelişmiş ülkelerde geleneksel olarak endemik bölgelerden dönen kişilerde HEV infeksiyonuna rastlanmaktadır.
- Bununla birlikte, son dekatta yakın zamanda endemik bölgelere seyahat öyküsü olmaksızın genotip 3 ve 4'e bağlı otokontöz (lokal olarak edinilen) 40 yaş üzeri erkeklerde ( ortalama 60 yaş, kadın/erkek oranı: 3 :1) daha fazla olma eğilimi gösteren sporadik vakalar bildirilmiştir (5).

- Gelişmekte olan ülkelerin aksine endemik olmayan ülkelerde akut viral hepatitlerin yaklaşık %1'inden HEV sorumludur.
- Maruziyetin cinsiyet ve yaşla ilgisini açıklamak mümkün gözükmesi de yaşlı erkeklerin HEV infeksiyonuna daha fazla maruz kaldıkları söylenebilir ve konak faktörü önemli gözünmektedir.

# Gelişmiş ülkelerde epidemiyoloji:

- Lokal olarak edinilen enfeksiyonlardan sorumlu suşlar, yabani domuz, geyik, tavuk, sıçan, tavşan, deve dahil olmak üzere çeşitli hayvan türleri ile nehirler, deniz, göl çamurları, kabuklu deniz ürünleri ve yumuşak meyvelerden de izole edilmiştir.

- Endemik olmayan ülkelerde sporadik hepatit E %1–11 oranında gözlenmekte ve esas olarak endemik bölgelere seyahat ile ilişkili.
- Ancak son zamanlarda yerel vakaların sayısında artış olduğu da bildirilmekte.
- Endüstrileşmiş ülkelerde sağlıklı popülasyonda HEV seroprevalansı %1-5 arasında bildirilmektedir.
- Bu ülkelerde yüksek prevalans akut hepatitin düşük insidansla görülmesi ile korelasyon göstermemekte.

- Diğer bir olasılık, sağlıklı kişilerdeki yüksek seroprevalansın domuz HEV virüsü ile subklinik enfeksiyona işaret edebileceğinden bu bölgelerde swine HEV epidemiyolojisinin iyi çalışılması gerektiğini bize göstermektedir.
- Hepatit E'nin zoonotik bir enfeksiyon olduğuna dair çalışmaların sayısında giderek artan oranda artış gözlenmekte.
- Endemik olmayan ülkelerde yaşayan insanlarda yapılan çalışmalarda kayda değer sıklıkta HEV antikorlarının saptanması hastalığın hayvan rezervuarlarına sahip olduğunu düşündürmekte.
- HEV, vahşi ve evcil hayvanlar da dahil olmak üzere yaygın bir hayvan popülasyonunu kapsayan enzootik bir enfeksiyondur.

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

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



# Bulaş

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

- Vertikal bulaş: Son zamanlarda yapılan bir çalışmada gelişmekte olan ülkelerde doğum öncesi maternal mortalite ile ilişkili olarak her yıl 3.000'den fazla düşüğe yol açtığı bildirilmiştir.

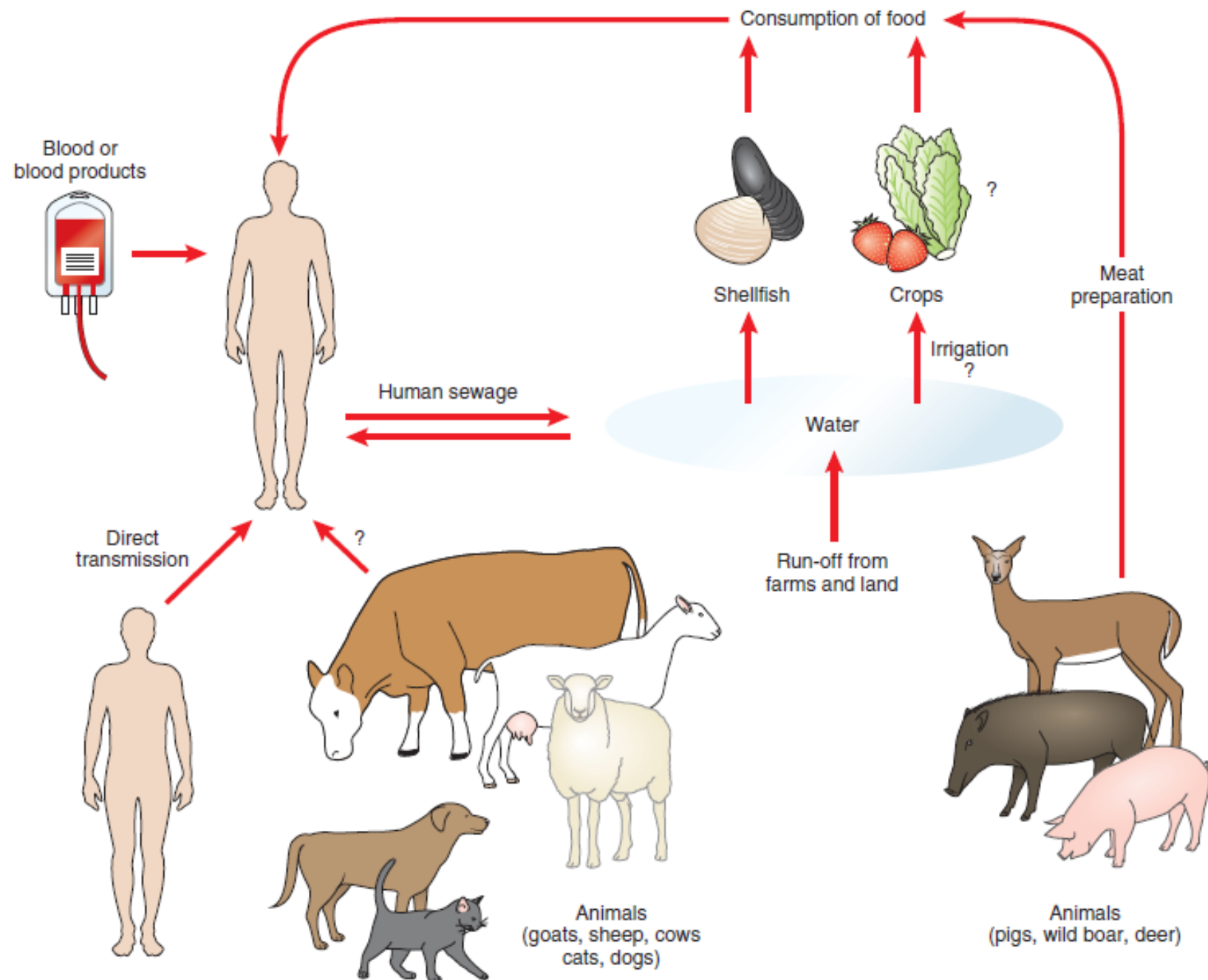
*Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. Lancet. 2014 Nov 15; 384(9956):1766-73.*

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

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

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

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

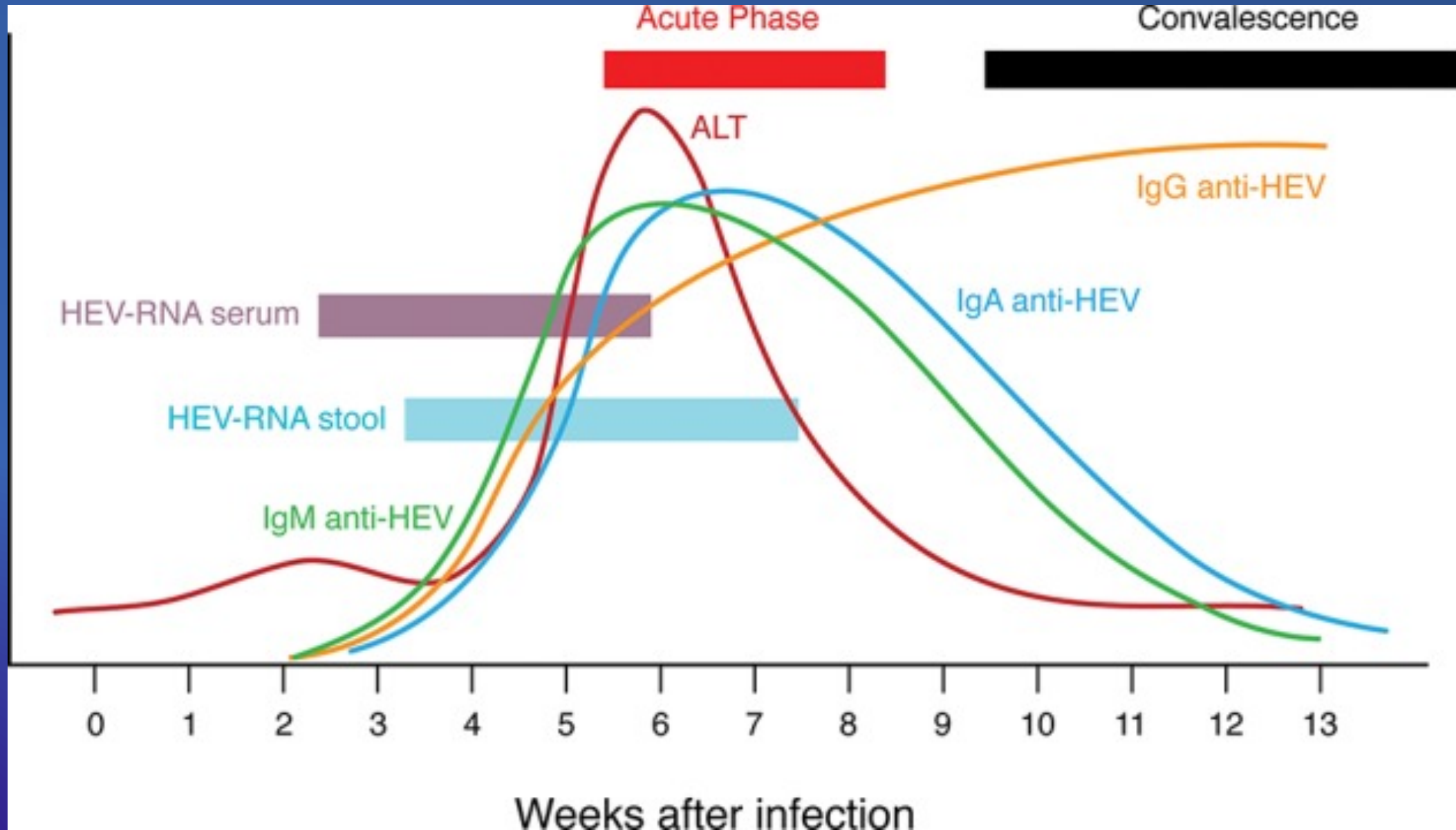


**FIGURE 180-5 Sources and routes of hepatitis E virus infection.** (Modified from Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. Lancet. 2012;379:2477-2488.)

# Patogenezi

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

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



- Otokontöz vakaların çoğu orta yaş ve yaşlı erkeklerde gözlenir.
- Fulminant hepatit, vakaların %1–4'ünde rastlanmakta olup hepatit A'da gözlenenden daha yüksektir.
- Bazı endemik ülkelerde gebe kadınlarda mortalite oranı %25'e kadar yükselir.
- Hastalığın ciddiyetini belirleyen konak ve viral faktörler arasındaki ilişki net anlaşılamamıştır.

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

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

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



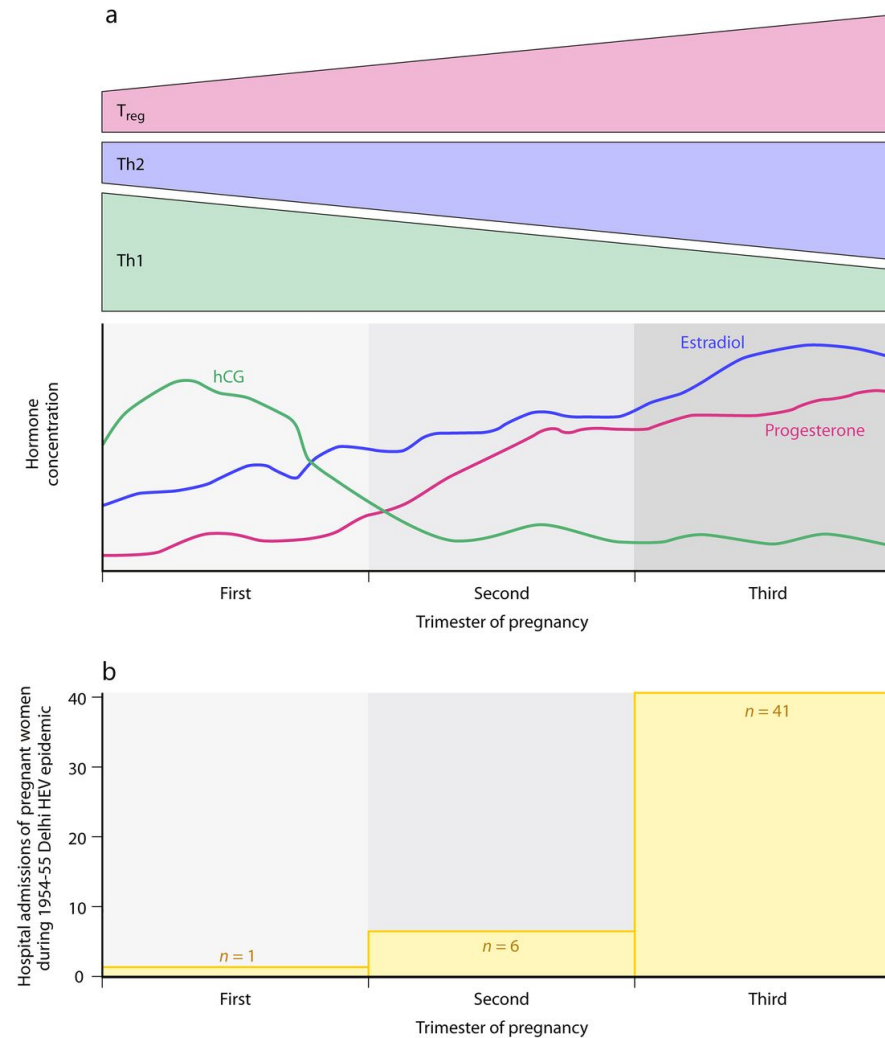
- HEV genotiplerinin farklı coğrafik bölgelerde gebelik esnasında farklı ciddiyette seyretmesi bu bulgularla açıklanabilir.
- Viral inokulum dozu hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olabilir; primatlarda yüksek inokulum dozunun daha ciddi karaciğer hasarına yol açtığı gösterilmiştir.

- Hastalığın ciddiyeti konağa da bağlıdır.
- Özellikle, gebelik, kontraseptif kullanımı, yaş, önceden var olan karaciğer hastalığı, son derece önemlidir.
- Konak immun yanıtı önemli rol oynar.
- Son zamanlarda transplan alıcıları veya lösemi immünsüpresif durumda olan hastalarda HEV'in diğer klinik formları da gözlenmiştir.

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

- Bu hastalardan bazılarında kronik HEV infeksiyonu ve akabinde siroz gelişimi gözlenmiştir.
- Bu hastalarda sub-optimal anti-HEV-spesifik immün yanıt oluşmakta ve viral persistans gözlenmektedir.
- Kamar et al. kronik hastalığı ve fulminan karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda CD2, CD3 ve CD4-lenfosit sayılarının düşük olduğunu göstermişlerdir.
- HIV'li hastalarda da kronik HEV infeksiyonu riski söz konusudur.

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



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

Clinical Microbiology Reviews

# Gebelik

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

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

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

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

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

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

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

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

# Klinik Gidiş

- HEV infeksiyonunda en sık gözlenen form akut ikterik hepatittir.
- Hastalığın 2 dönemi mevcut:
  1. Prodromal ve preikterik dönem
  2. İkterik dönem
- Prodrom yaklaşık 1-4 gün sürer; grip benzeri tablonun farklı belirtilerinin birleşimi şeklinde gözlenir:
  - Ateş, kırgınlık, karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kokulara karşı hassasiyet, kusma, ishal, artralji, zayıflık ve ürtikeryal döküntü
- Bu belirtilerden birkaç gün sonra sarılık ortaya çıkar.
- İkterik dönem; genellikle idrar renginde koyulaşma olur, kaşıntı ve dışkı renginde açılma olabilir.
- Sarılığın başlaması ile ateş ve diğer prodromal belirtiler azalmaya ve tamamen kaybolmaya başlar.
- Gastrointestinal semptomlar dışındakiler oratadan kalkar ancak GIS belirtileri persiste edebilir.
- FM'de sarılık, karaciğerde hafif büyüme, hassasiyet gözlenir.
- Splenomegali: %25 oranında gözlenir.



# Prodromal dönem belirtileri

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

# İkterik dönem semptomları; haftalarca sürebilir.

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

# Diğer belirtiler

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

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

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

# Antikor yanıtı

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

# Anikterik hepatit ve asemptomatik infeksiyon

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

# Kronik Enfeksiyon

- Özellikle HEV genotip 3 tarafından immünsüpresif ve solid organ alıcılarında kronik enfeksiyon gelişmektedir.
- Bu olgularda akut hepatit semptomları ya çok azdır ya da yoktur.
- Hematolojik maligniteli hastalarda, CD4+ T hücre sayısı  $250/\text{mm}^3$ 'ün altında olan HIV enfeksiyonu bulunanlarda, başta anti-TNF alanlar olmak üzere immünsüpresif tedavi alan romatoloji hastalarında da kronik HEV enfeksiyonu gelişmektedir



# Tanı

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

TABLE 2

**Extrahepatic manifestations of hepatitis E**

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

HEV, hepatitis E virus

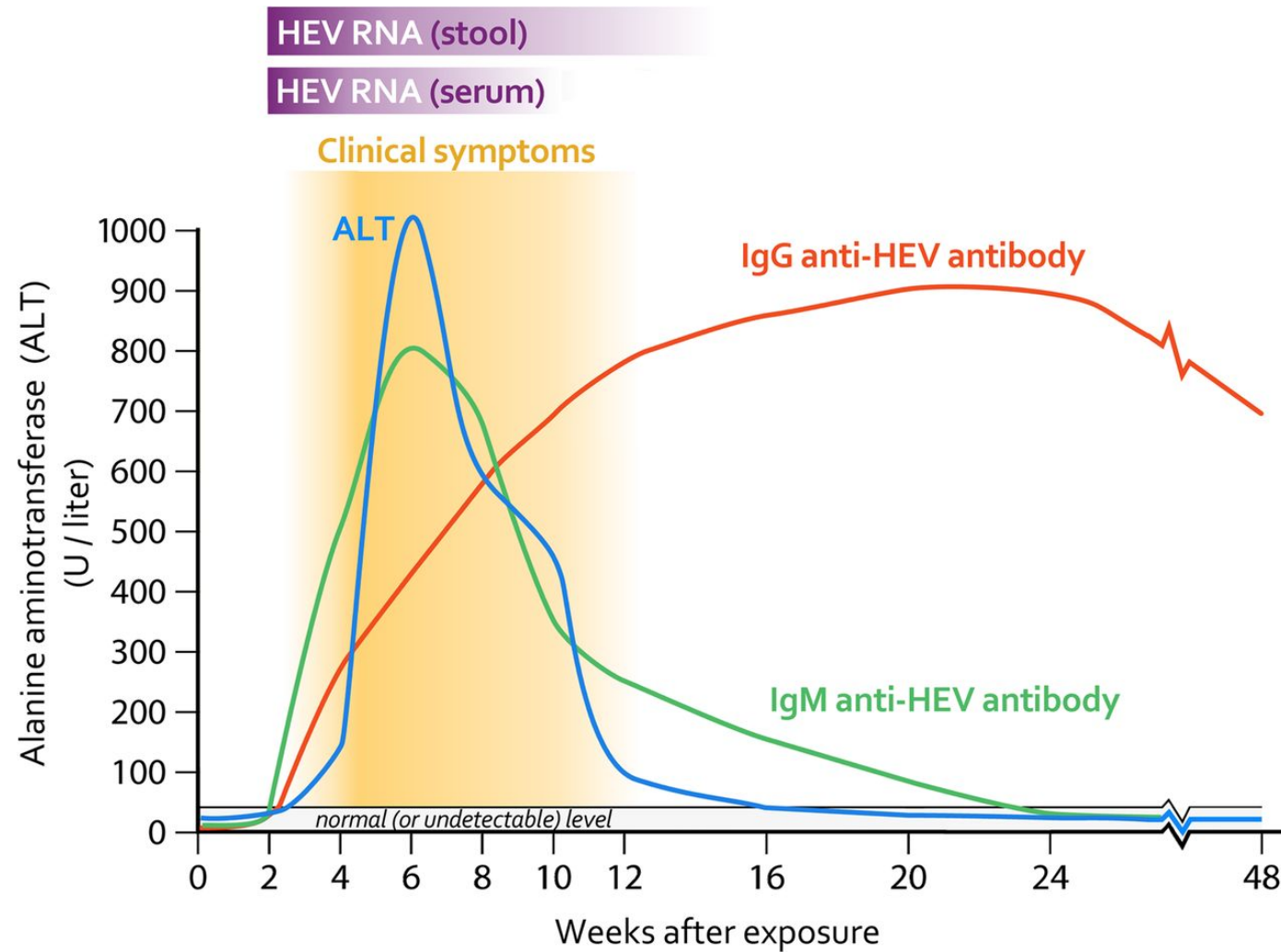
Pischke, S; Behrendt, P; Bock, C; Jilg, W; Manns, M P; Wedemeyer, H

**Hepatitis E in Germany—an Under-Reported Infectious Disease**

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

- Dışkı ve/veya serumda HEV RNA saptanması akut HEV enfeksiyonu tanısı için altın standarttır.
- HEV RNA semptomlar başlamadan 1 hafta önce ve semptomlar başladıktan 6 hafta sonraya kadar dışkıda, hastalığın başlangıcından sonraki 3-4 hafta içinde serumda saptanabilir.
- HEV RNA için yapı alan moleküler testlerin duyarlılığı, hastanın ne kadar erken başvurduğuna, örneklerin zamanında alınması ve taşınmasına, moleküler laboratuvarının çalışma özenine göre değişmekte olup negatif olması yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonu ekarte ettirmez

## Course of acute hepatitis E virus (HEV) infection.



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

Clinical Microbiology Reviews

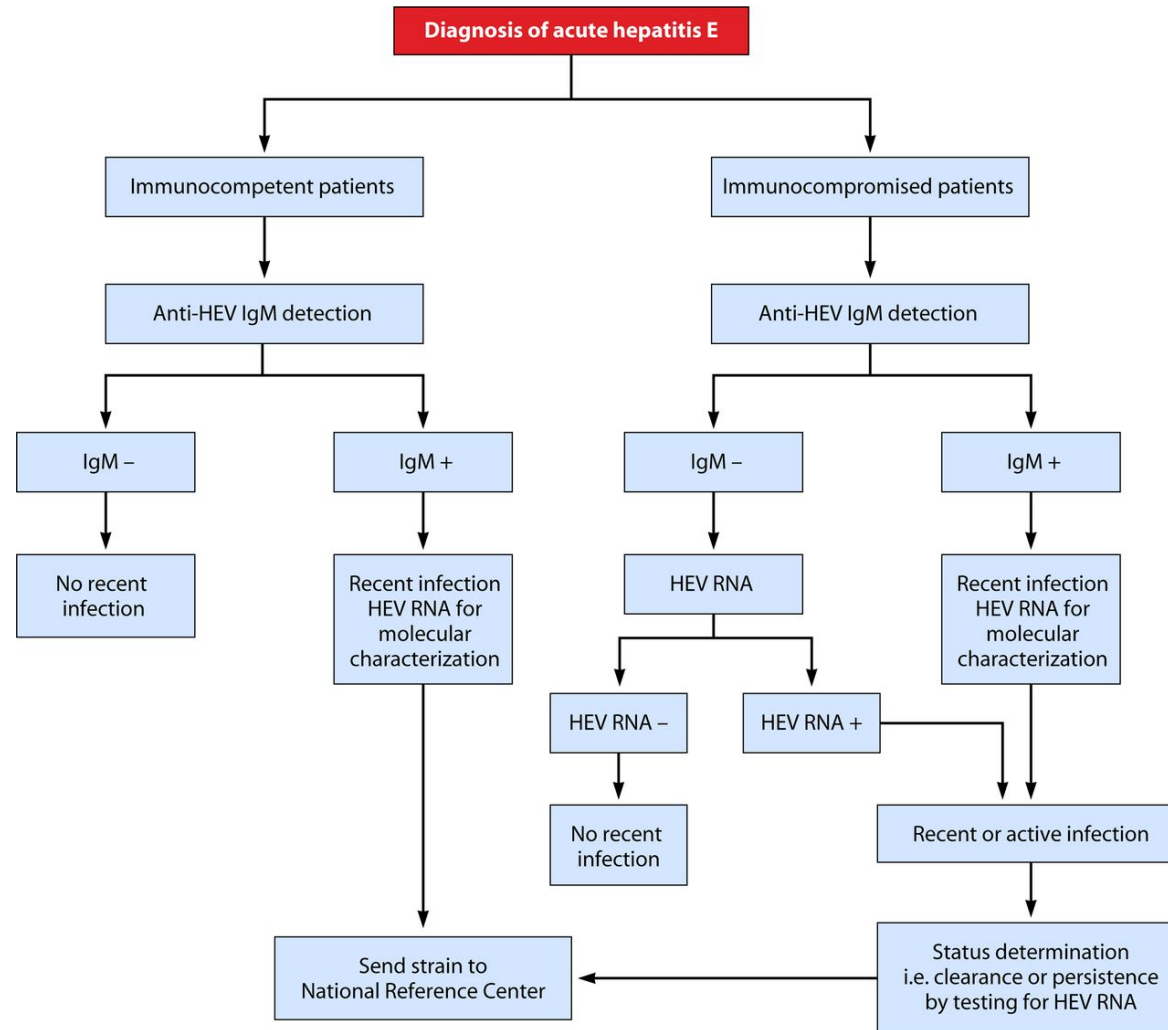
- “Akut-on-kronik” karaciğer yetmezliği, nörolojik bozukluklar, kronik hepatit.
- Akut-on-kronik KC hastalığı, daha önceden karaciğer hastalığı bulunan birinde karaciğer yetmezliği belirtileri, asit ve ansefalopatinin hızla ortaya çıkması olarak kendini gösterir.

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

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

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

## Flow diagram for diagnosis of acute hepatitis E virus infection.



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

Clinical Microbiology Reviews

# Tedavi

- İmmün yeterli bireylerde akut hepatit E genellikle tedavi gerektirmez.
- Ancak immünsüpresif bireylerde sıklıkla kronikleşme eğiliminde olduğu için tedavi gereklidir.
- Eğer HEV RNA 3 ay süre ile persiste ederse tedavi edilmeksizin spontan viral klirens genellikle gözlenmez.
- Burada en önemli nokta immünsüpresyon derecesinin azaltılıp azaltılamamasıdır.
- İmmünsüpresyon azaltılabilirse HEV seroklirensi %25 oranında gerçekleşebilir.
- Ancak, transplant yapılan hastalarda immünsüpresyonun azaltılması organ reddine yol açabilir.



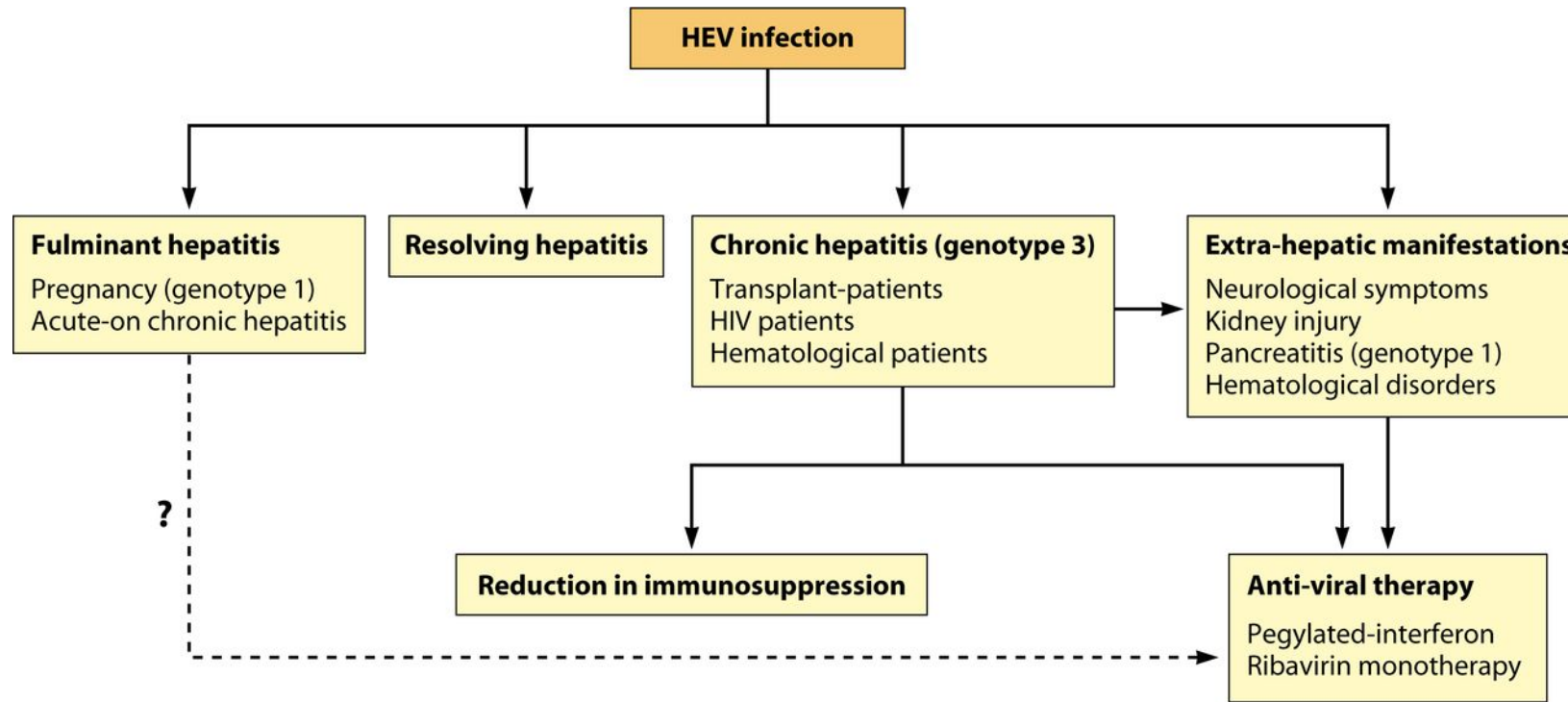
- İnterferonlar tedavide oldukça yararlı olmalarına karşın yan etkileri kullanımında güçlüklerle yol açmaktadır.
- Dolayısıyla transplant alıcılarında immünsüpresyonun azaltılması iyi bir seçenek değildir.
- İmmünsüpresif hastalarda ribavirin iyi bir seçenek olarak karşımıza çıkmaktadır.
- Her ne kadar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

# Akut HEV İnfeksiyonun Tedavisi

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

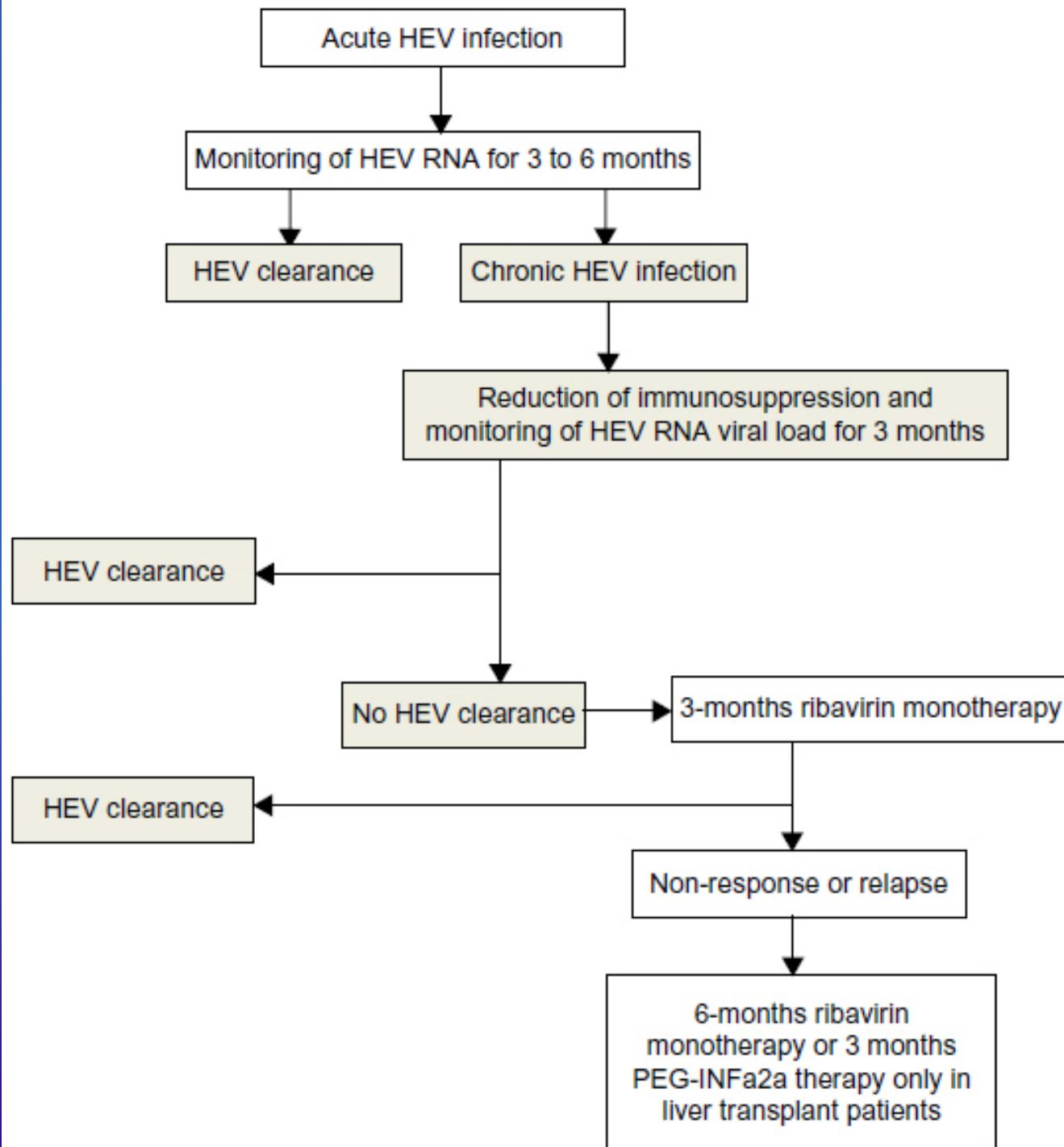
Gerolami R, Borentain P, Raissouni F, Motte A, Solas C, Colson P. Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *J Clin Virol* 2011. 2011. 52:60-2

## Different patterns of hepatitis E virus infection.



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

Clinical Microbiology Reviews



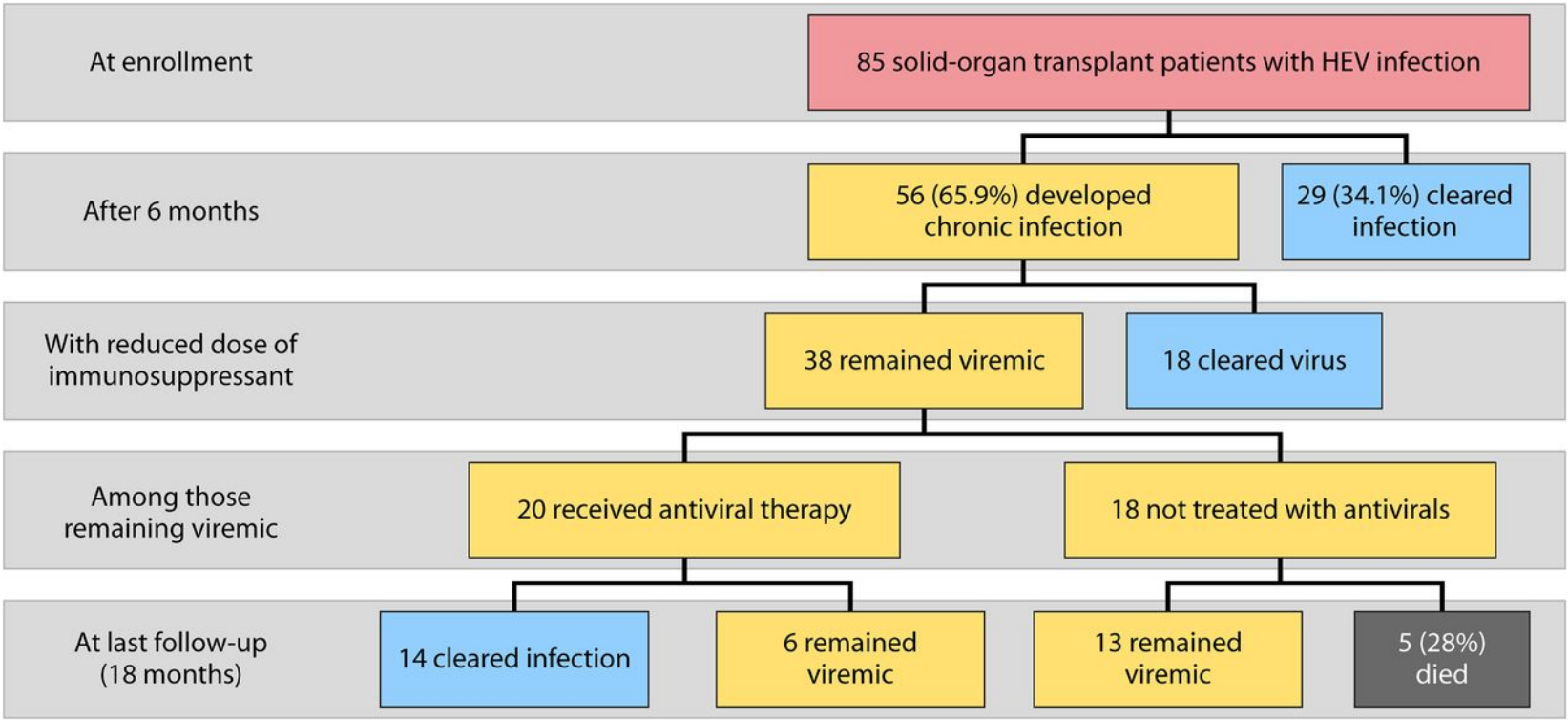
## Solid organ alıcılarında HEV Tedavisi Önerisi

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

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

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

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



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

# Başıklama

- Hepatit E geçiren kişilerde koruyucu immünitede gelişmektedir.
- Çin'de yapılan ve faz III aşamasında olan bir araştırma;
- 56.302 kişiye 0., 1., ve 6. aylarda 3 doz aři uygulanmıř [HEV 239 (Hecolin; Xiamen Innovax Biotech, Xiamen, China)]
- Kiřiler 4.5 yıl takip edilmiş,
- Aşının koruyuculuğu %86.6 (%9 confidence interval, 71ila 94) olarak saptanmıştır.
- Bu aşi tip 1'e karşı geliştirilmesine karşın tip 1 ve 4'e karşı koruyuculuk sağlamaktadır.
- Genotip 3'e karşı yanıt bilinmemektedir.
- Yan etki oranları plaseboda farklı bulunmamıştır ve yalnızca Çin'de kullanımı onaylanmıştır.

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

# Korunma ve Kontrol

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