

XIV. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

DSÖ Hedeflerine 5 Yıl Kala Viral Hepatit Eliminasyonunda Neredeyiz?

10-11 EKİM 2025

İKÇÜ-İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir



VHÇG

KLİNİK DERNEĞİ VİRAL
HEPATİT ÇALIŞMA GRUBU



Hepatit E: Doğal Seyri Akut ve Kronik HEV İnfeksiyonu Yönetimi

Doç. Dr. Bengü Tatar
SBÜ, İzmir Tıp Fakültesi, İzmir Şehir Hastanesi SUAM

Giriş - Hepatit E Virüsü (HEV)

- Hepatit E virüsü (HEV), akut viral hepatitin en yaygın etken patojenidir
- Önceleri sadece gelişmekte olan ülkelerde görüldüğü düşünülse de, artık yüksek gelirli ülkelerde de endemik olduğu ve büyük ölçüde **zoonotik bir enfeksiyon** olduğu bilinmektedir
- 2021 yılında dünya çapında 3450 ölüm ve tahmini 19,47 milyon akut hepatit E (AHE) vakası

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>

Dünya genelinde
**Yıllık Enfeksiyon
Sayısı**
20 Milyon+

Dünya genelinde
Yıllık Ölüm Sayısı
44.000+

Tarihçe ve Keşif

1980'
ler

İlk Keşif

Afganistan'daki Sovyet birliklerinde görülen ve nedeni açıklanamayan **(non-A, non-B)** hepatit salgınları sırasında keşfedildi

1983

Balayan'ın Deneyi

Rus bilim insanı Balayan, enfekte askerlerden alınan dışkı örneğini yutarak kendisinde hepatit oluşturmuş ve dışkısında elektron mikroskobu ile yeni virüsü tanımlamıştır

1990

Genomun Klonlanması

Virüsün genomu klonlanmış resmi olarak **Hepatit E Virüsü (HEV)** olarak adlandırılmış

2008

Kronik Enfeksiyonun Keşfi

İmmünsüprese hastalarda **kronik hepatit gelişebileceği** keşfedilmiş

Viroloji

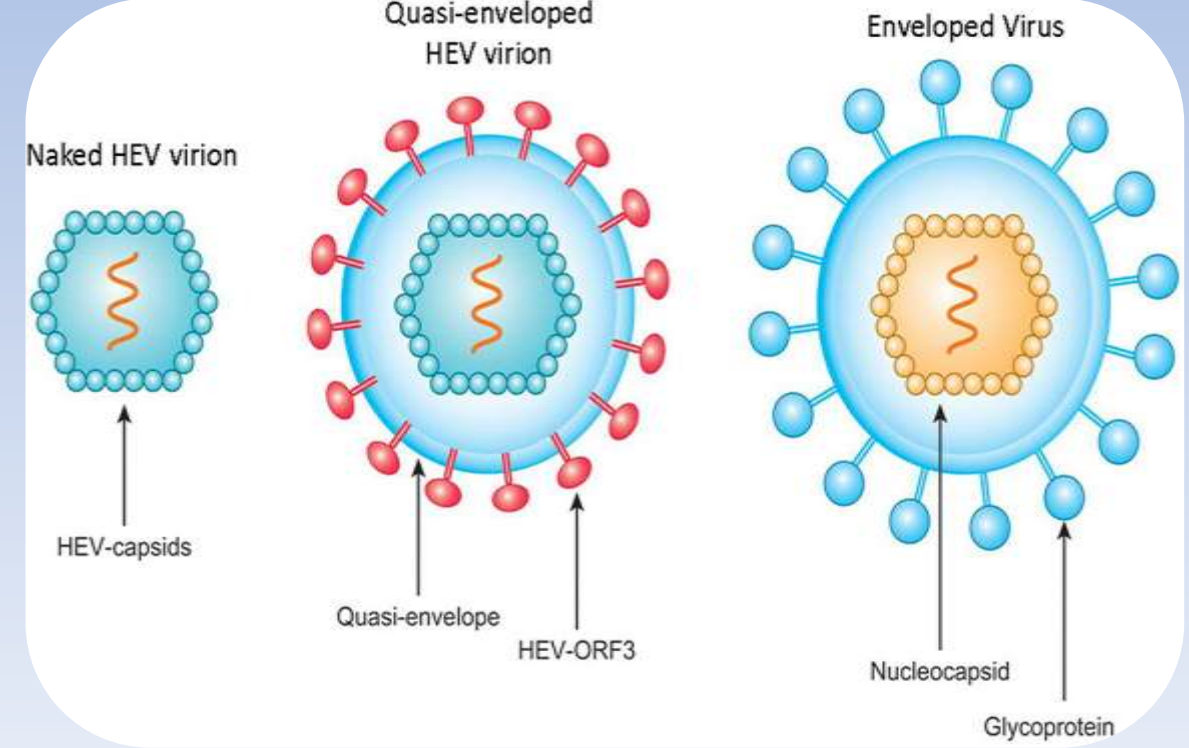
Sınıflandırma

- **Hepeviridae** ailesine ait
- Tek sarmallı, pozitif polariteli **RNA virüsü**

Morfoloji

Dışkıda ve safrada **zarfsız**

Kanda enfekte hücrelerden türetilen zarlarla sarılı **yarı-zarflı (quasi-enveloped)** formda bulunur



Genom

Üç ana açık okuma çerçevesi (ORF) kodlar

ORF 1

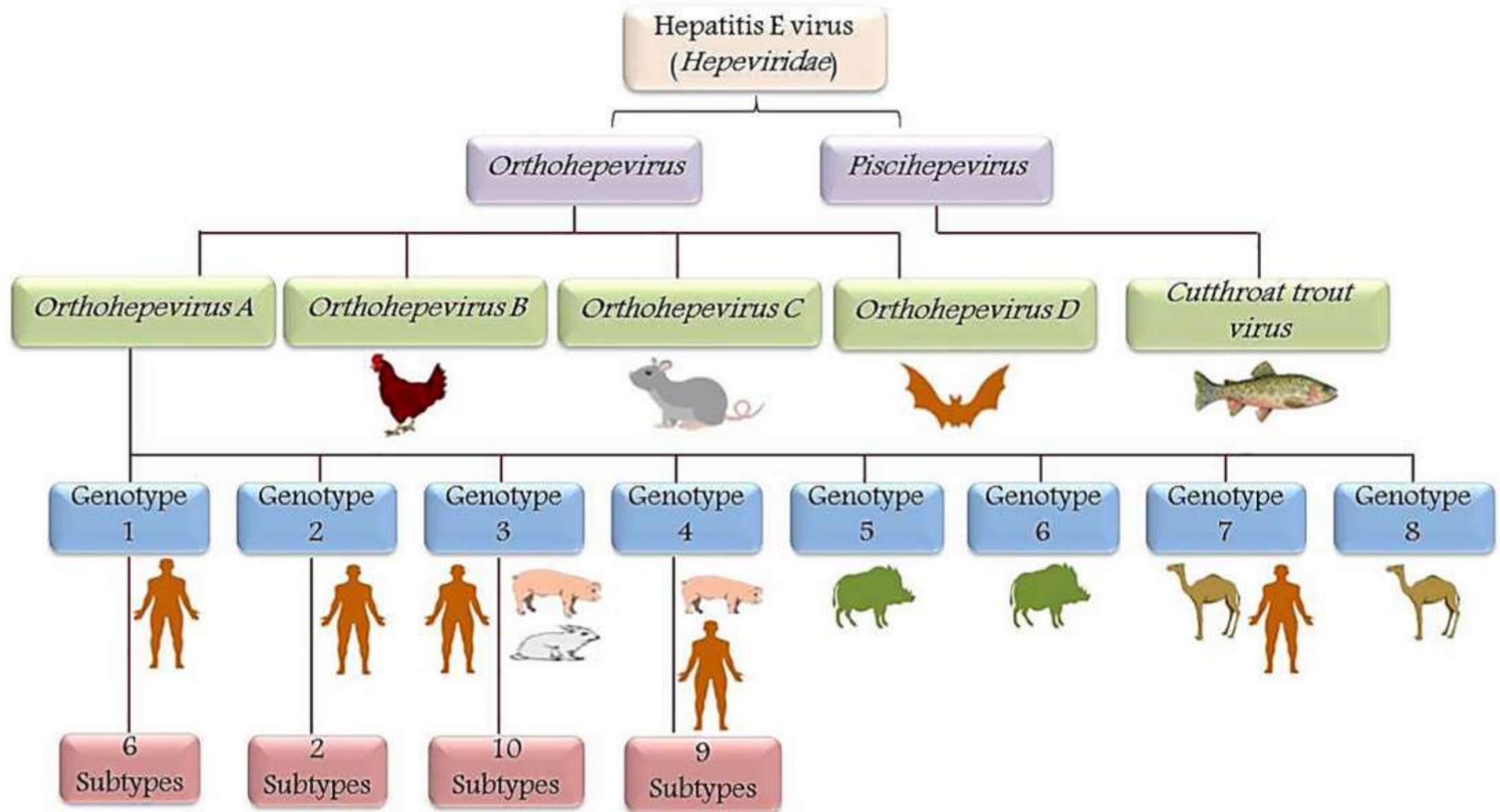
Viral replikasyon proteinleri

ORF 2

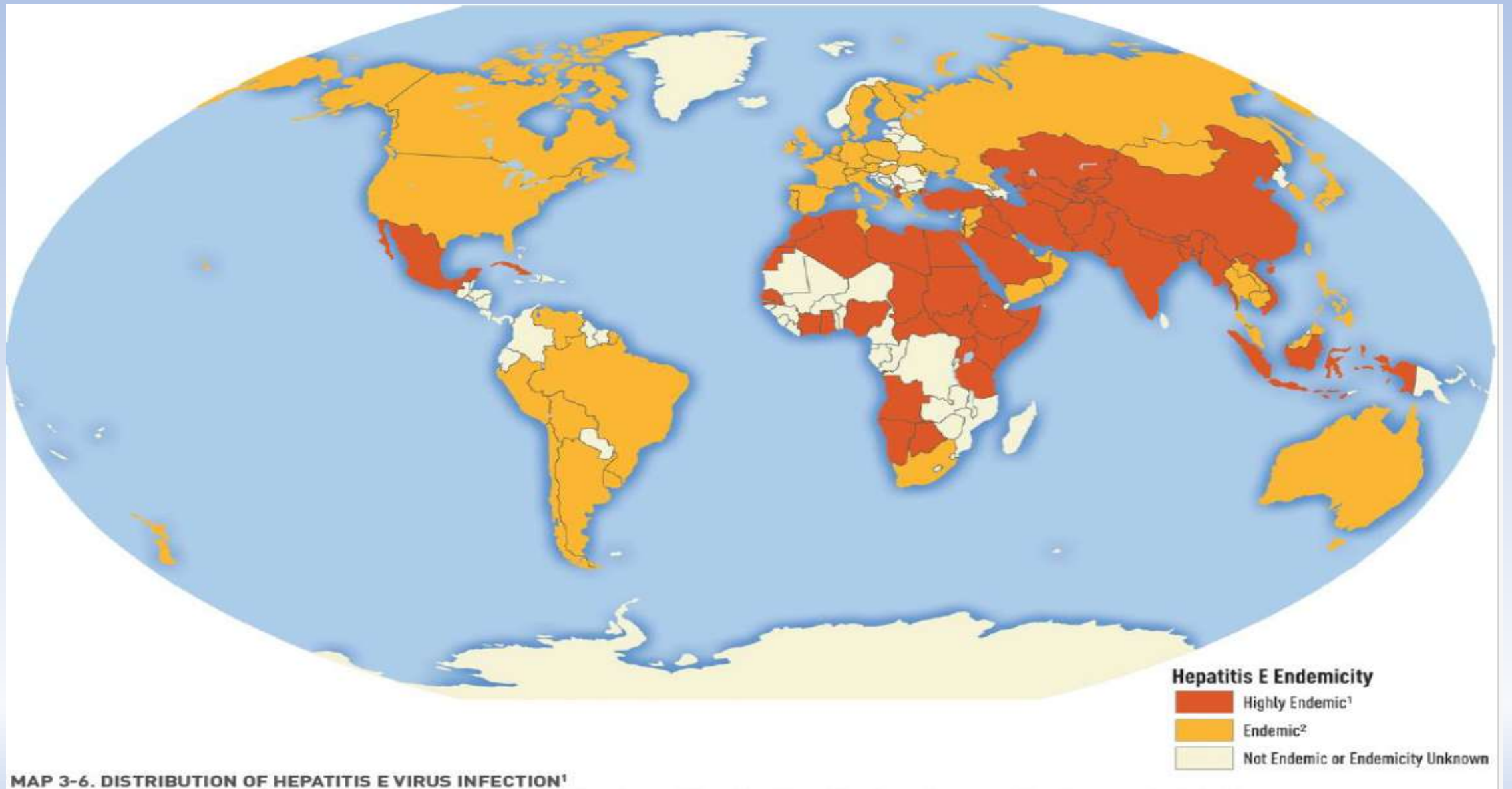
Viral kapsid proteini

ORF 3

Partikül salınımı proteini

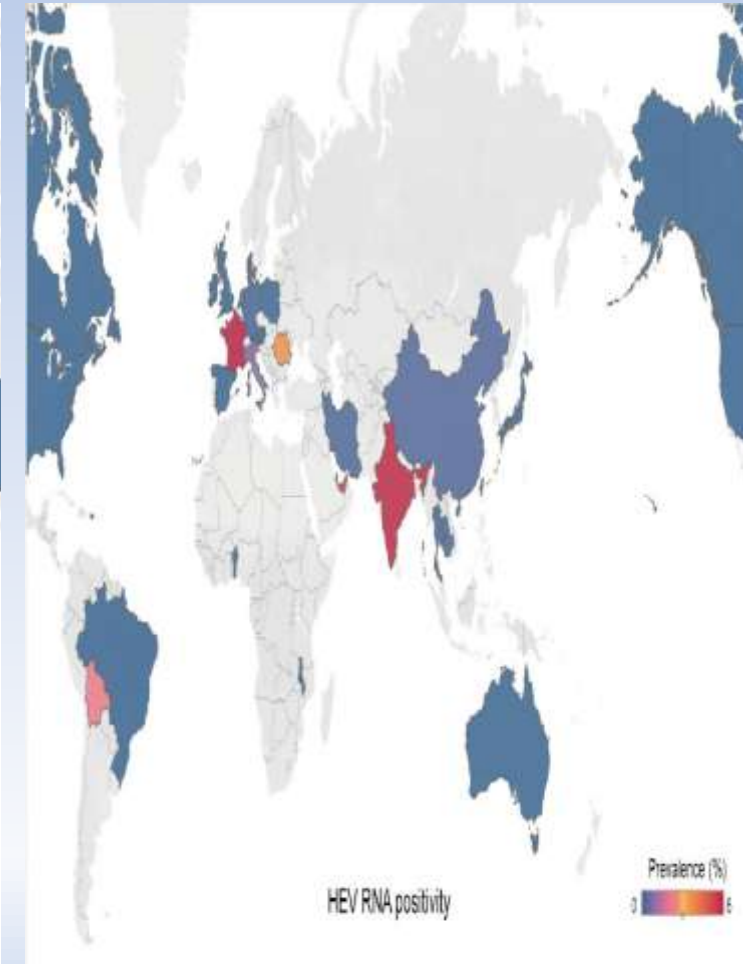
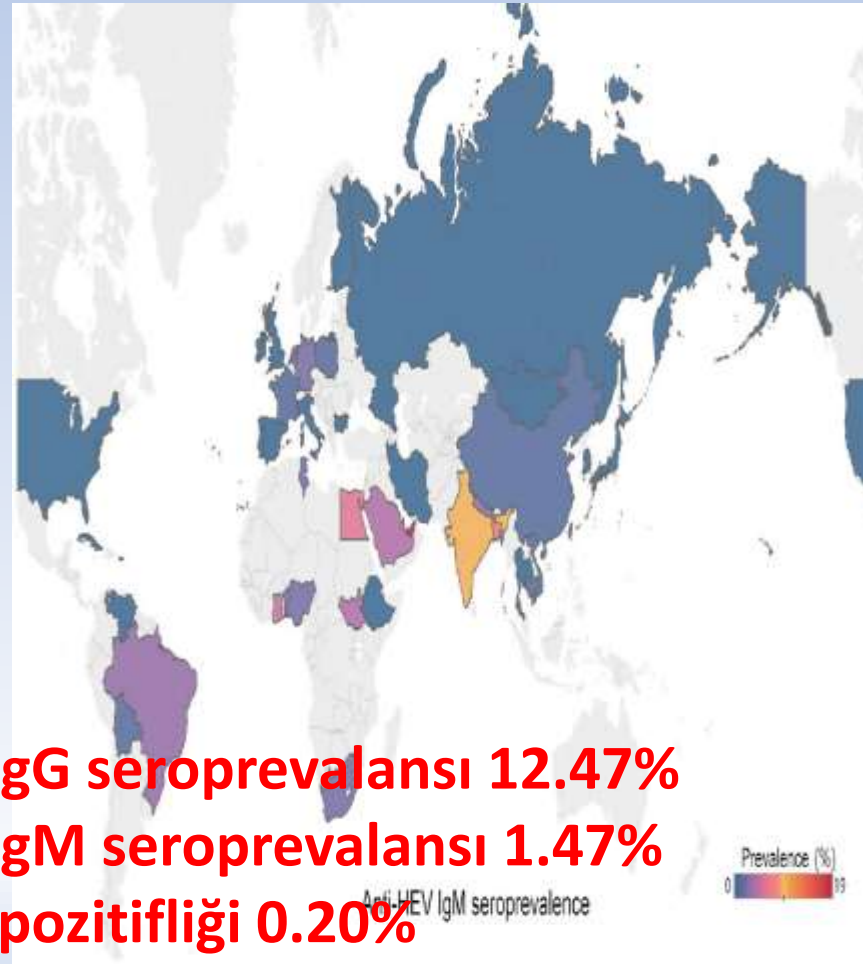
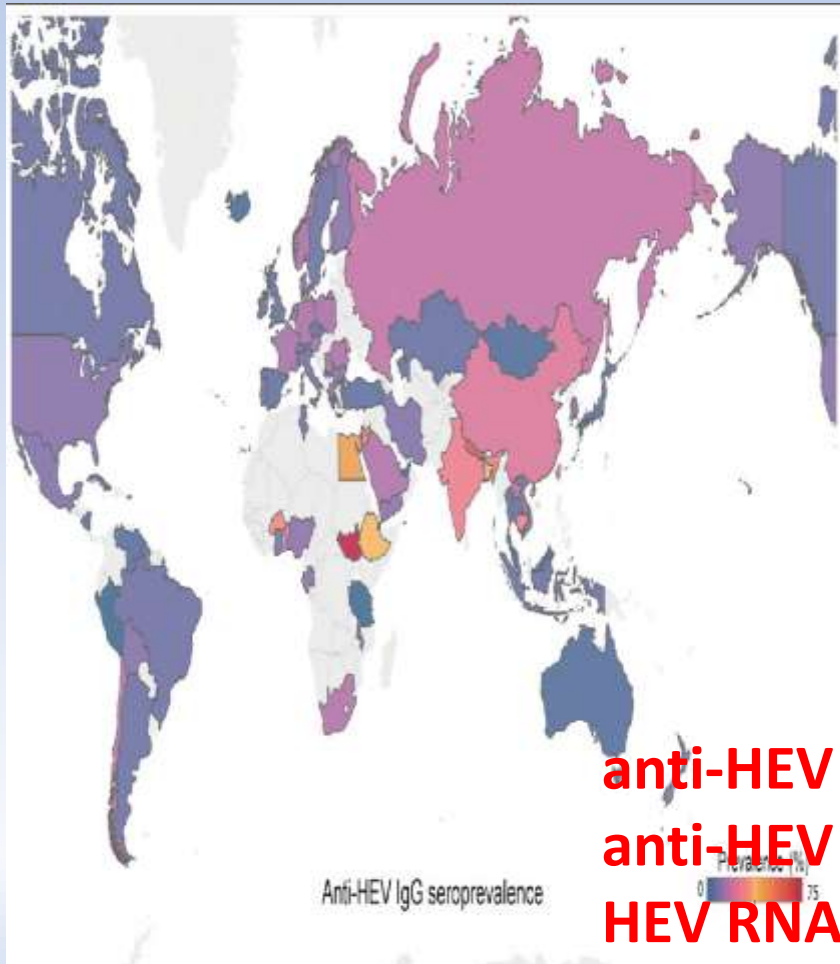


Epidemiyoloji



The global epidemiology of hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis

Pengfei Li¹ | Jiaye Liu¹ | Yang Li¹ | Junhong Su^{1,2} | Zhongren Ma² |
Wichor M. Bramer³ | Wanlu Cao¹ | Robert A. de Man¹ | Maikel P. Peppelenbosch¹ |
Qiuwei Pan^{1,2} 



anti-HEV IgG seroprevalansı 12.47%
anti-HEV IgM seroprevalansı 1.47%
HEV RNA-pozitifliği 0.20%

HEV Genotipleri

Epidemiyoloji: Küresel Dağılım

İnsanları enfekte eden HEV suşları, dört türe (A–D) ayrılan *Orthohepevirus cinsine* aittir.

Genotip 1

Sadece insanları enfekte eder
Su kaynaklı salgınlar
Asya'da endemik

Genotip 2

Sadece insanları enfekte eder
Su kaynaklı salgınlar
Afrika ve Meksika'da endemik

HEV Genotipleri

Genotip 3

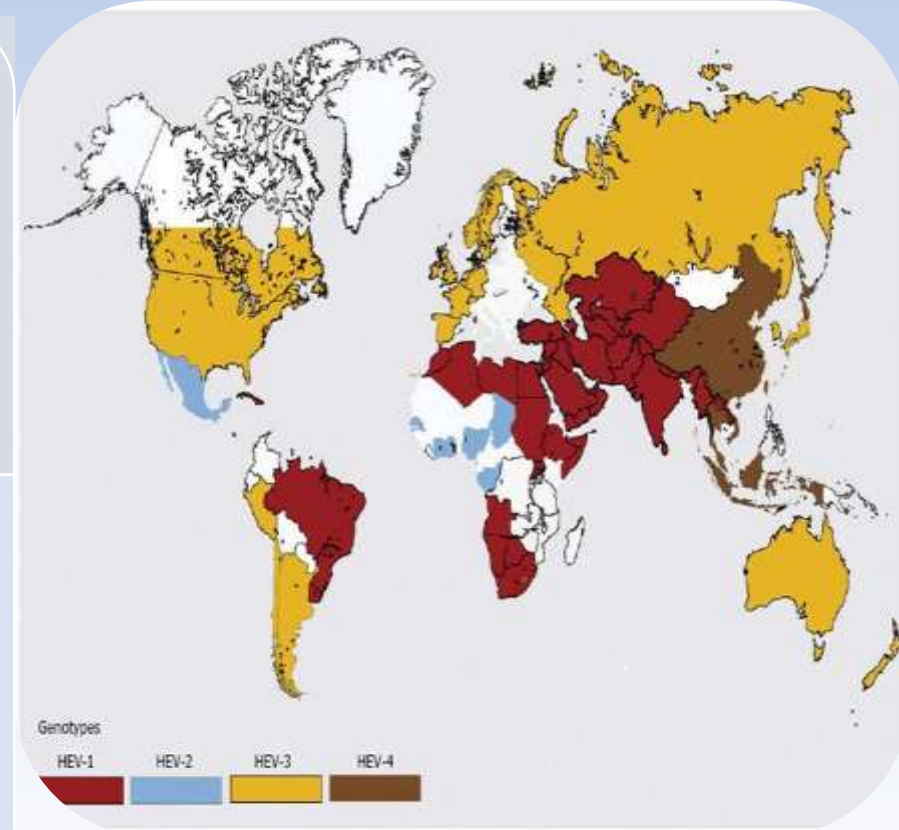
Zoonotiktir

Gıda kaynaklı sporadik vakalar
Avrupa, ABD gibi gelişmiş ülkeler

Genotip 4

Zoonotiktir

Gıda kaynaklı sporadik vakalar
Japonya ve Asya'nın bazı bölgeleri



HEV Genotiplerinin Küresel Dağılımı

Epidemiology, Genetic Diversity, and Clinical Considerations.

Viruses 2023

Bulaş Yolları



Fekal-Oral Yol

- 🚰 Kontamine Su: Özellikle Genotip 1 ve 2 salgınlarının ana nedeni
- 🍴 Kontamine Gıda: Genotip 3 ve 4 için ana yol (zoonotik)
- 🐷 Çiğ veya az pişmiş domuz eti, yaban domuzu, gevik eti ve kabuklu deniz ürünleri risk oluşturur



Kan Transfüzyonu

- ✚ Özellikle gelişmiş ülkelerde önemli bir bulaş yolu
- 🛡️ Birçok gelişmiş ülke, kan bağışçılarında HEV RNA taraması yapmaya başlamıştır
- ⚠️ Kan ürünleri aldıktan sonra karaciğer fonksiyon testleri bozulan hastalarda HEV testi yapılmalıdır



Vertikal Bulaş

- 👨👩 Anneden bebeğe geçiş bildirilmiştir
- ⊗ Ciddi **perinatal sonuçlara** yol açabilir
- ! Özellikle Genotip 1 ve 2 enfeksiyonlarında daha sık görülür



Kişiden Kişiyeye Bulaş

- ⚠️ **Nadir** görülür
- 🏠 Hane içi bulaş düşüktür
- 🛡️ Hijyen kurallarına uyulması bulaş riskini azaltır

Patojenez ve Doğal Seyir

- Karaciğer hasarının, virüsün doğrudan etkisinden ziyade **konağın bağışıklık yanıtı** aracılığıyla meydana geldiği düşünülmektedir
- Sitokin aracılılı immün yanıt, hepatosit hasarının ana mekanizmasıdır

Kuluçka Süresi

15-60 gün (ortalama 40 gün)

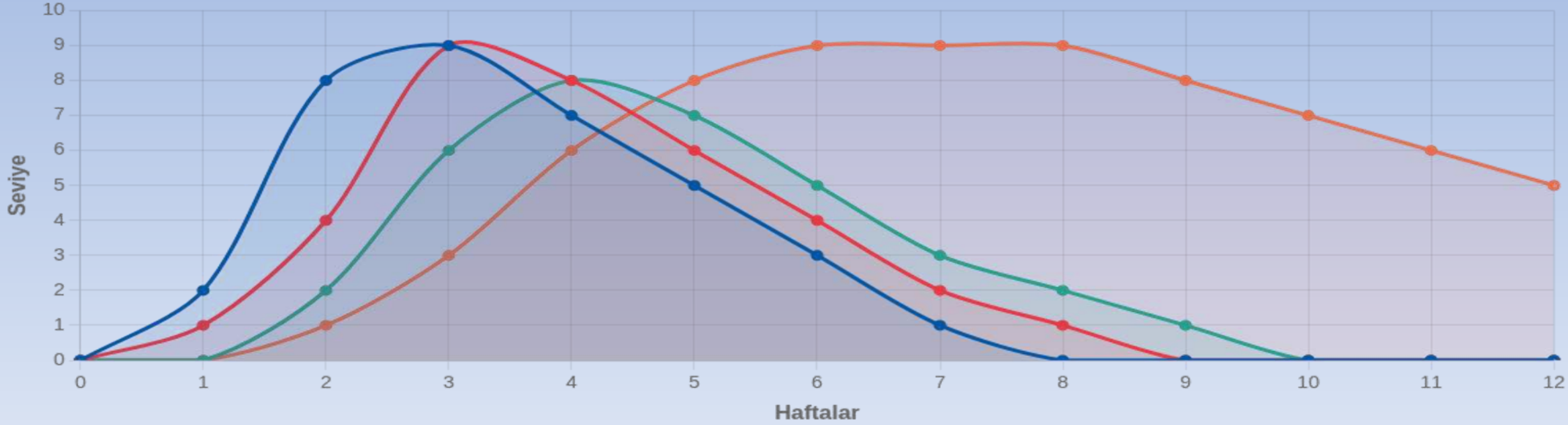
Viremi

Belirtiler başlamadan **1 hafta önce** başlar, **3-6 hafta** sürer

Fekal Atılım

Sarılık ortaya çıkmadan **birkaç gün önce** başlar, **4-6 hafta** devam eder

Serolojik Seyir



● HEV RNA ● ALT ● Anti-HEV IgM ● Anti-HEV IgG

HEV RNA

Enfeksiyonun ilk haftalarında yükselir
Genellikle **6-8 hafta içinde kaybolur**
Dışkı ve serumda tespit edilir

ALT

HEV RNA'dan kısa bir süre sonra yükselir
Semptomlarla zirve yapar
6-8 hafta içinde normale döner

Anti-HEV IgM

Klinik belirtilerle birlikte ortaya çıkar, 3-5 ay pozitif kalır

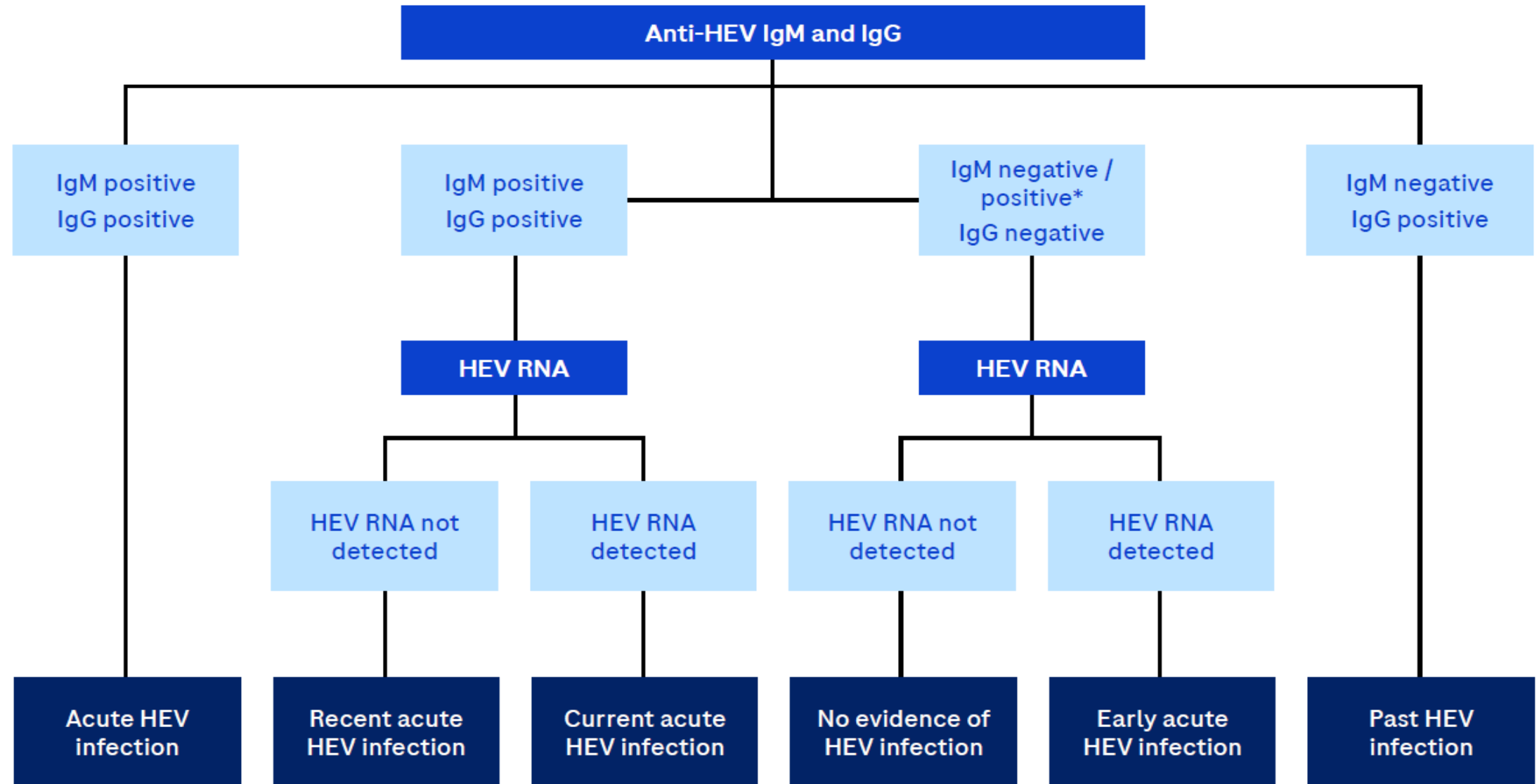
Anti-HEV IgG

IgM'den kısa süre sonra ortaya çıkar, yıllarca pozitif kalır

Labaratuvar Tanı

Enfeksiyon durumu	Pozitif belirteçler
Akut enfeksiyon	HEV RNA HEV RNA + anti-HEV IgM HEV RNA + anti-HEV IgG (Tekrar enfek) HEV RNA + anti-HEV IgM + anti-HEV IgG Anti-HEV IgM + anti-HEV IgG (artan) HEV antijeni*
Kronik enfeksiyon	HEV RNA ($\pm$ anti-HEV) ≥ 3 ay HEV antijeni*
Geçirilmiş enfeksiyon	Anti-HEV IgG

Labaratuvar Tanı

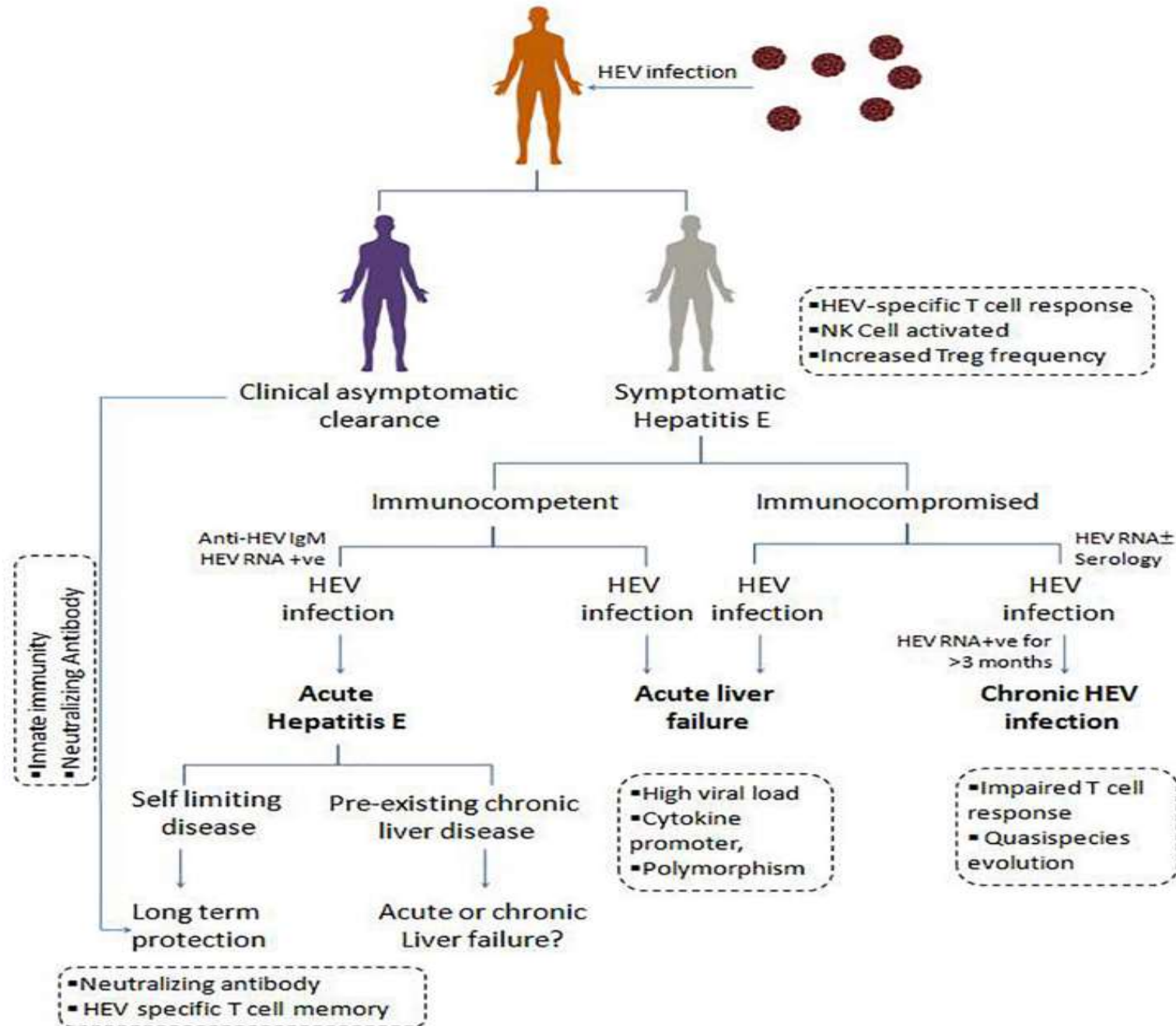


Labaratuvar Tani

Table 1. A summary of available tests for HEV infection

Test name	Time from infection to positive	Duration of clinical usefulness	Sensitivity	Specificity	Comments
Anti-HEV IgM	~4 weeks	6–9 months	Immunocompromised: 85–87.5% Immunocompetent: 80–90%	≥99.5%	Usually first test to be considered
Anti-HEV IgG	~4 weeks	years	Immunocompromised: 15–45% Immunocompetent: 80–90%	89–98%	Useful for seroepidemiological studies; not clinically useful
HEV Capsid	antigen	~2 weeks	4–5 weeks	88–99%	100%
Low cost and easy to perform; can be	considered for blood screening				
HEV RNA	~2 weeks	4–5 weeks	–	–	Gold standard test; useful in immunocompromised and seronegative patients

Clinical manifestations and immune response in HEV infection



Thakur V. Frontiers in Microbiology 2020

Akut Hepatit E: Klinik Bulgular

Prodrom Dönemi (1-4 gün)

- ateş
- Bulantı, kusma
- Halsizlik
- Karın ağrısı
- Grip benzeri belirtiler

İkterik Dönem (1-3 hafta)

- Sarılık
- İdrar renginde koyulaşma
- Gayta renginde açılma
- kaşıntı
- Hepatomegali

Klinik Seyir

- Sarılık başladığında prodromal belirtiler genellikle azalır
- Enfeksiyonların çoğu asemptomatiktir, genellikle hafif seyirli ve kendiliğinden sınırlanan bir enfeksiyondur
- Semptomlar genellikle **1-6 hafta** içinde düzelir
- Özel popülasyonlarda (gebelik, kronik karaciğer hastalığı) **ciddi seyir(koagülopati, asit, ensefalopati, akut karaciğer yetmezliği)!!**

Akut HEV enfeksiyonu, diğer viral hepatitlerden klinik olarak **ayırt edilemez**

Akut Hepatit E: Laboratuvar

Laboratuvar Bulguları

- **ALT, AST** düzeylerinde belirgin yükselme
- **Bilirubin** (konjuge ağırlıklı) düzeylerinde artış
- **INR** takibi önemlidir
- Anormallikler genellikle **1-6 hafta içinde** düzelir

Laboratuvar Seyri

- Karaciğer enzimleri klinik belirtilerle birlikte yükselir
-
- **Enzim pikleri** genellikle 2-3. haftada görülür
-
- **Normalizasyon süreci** 1-6 hafta arasında değişir

Laboratuvar bulguları diğer viral hepatitlerden ayırt edici değildir

Akut Hepatit E: Komplikasyonları

Akut Karaciğer Yetmezliği Riski

HEV enfeksiyonlu kişilerin **%0.5-4'ünde**

Risk Grupları

Gebeler - Özellikle Genotip 1 ve 2 ile enfekte

Altta Yatan Karaciğer Hastalığı Olanlar - Siroz

Yaşlılar - İmmün sistem zayıflığı ve komorbiditeler

GENOTİP 1 ve 2

- İkinci ve üçüncü trimesterde fulminan karaciğer yetmezliği
- Yüksek mortalite (%25)
- Obstetrik komplikasyonlar (eklampsi, kanama)
- Artmış fetal komplikasyon
 - Spontan Abortus
 - Erken Doğum
 - İntrauterin Fetal Ölüm

Akut Hepatit E: Tanı Algoritması

Anti-HEV IgM

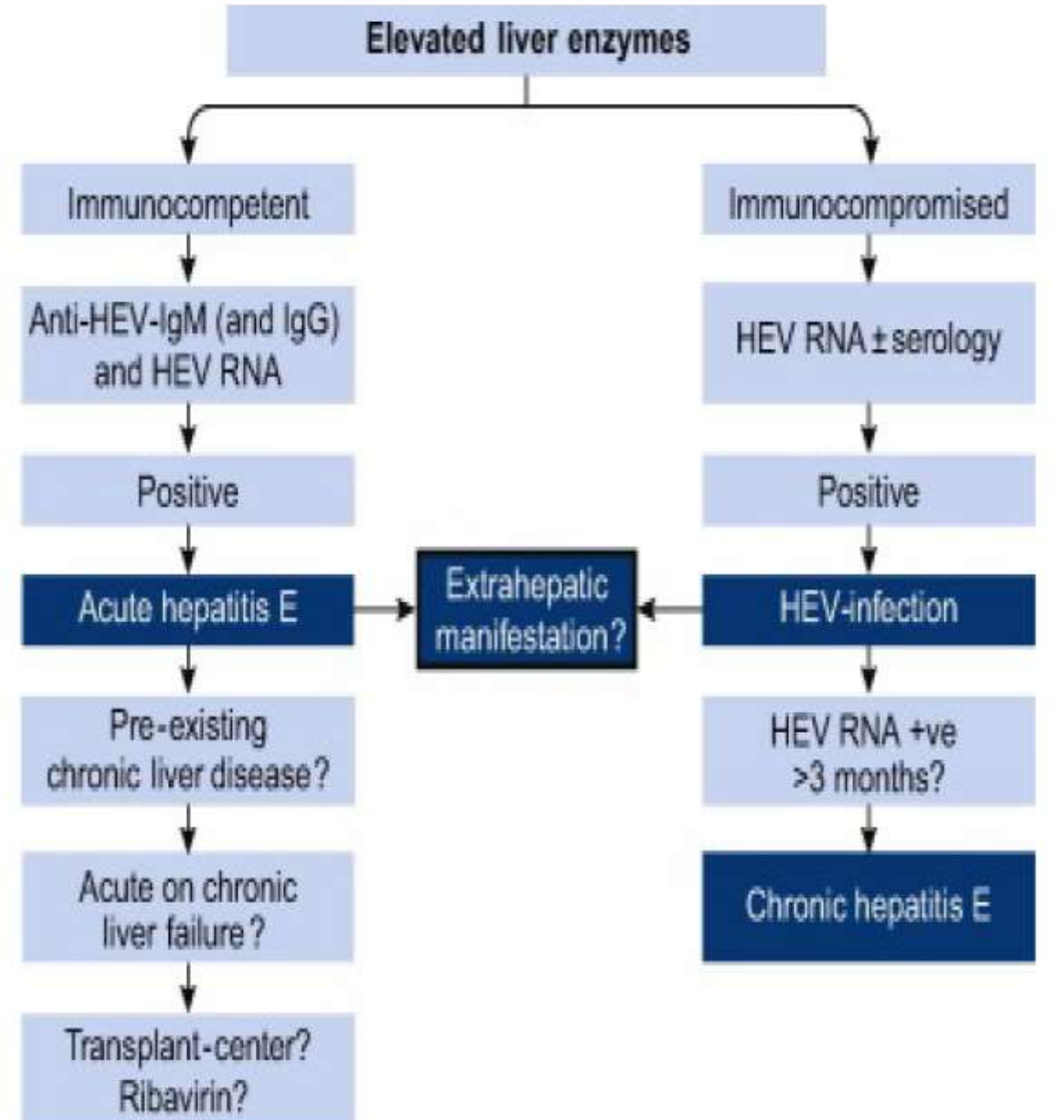
Akut enfeksiyonun **serolojik belirteçidir**, Klinik belirtilerle birlikte ortaya çıkar

HEV RNA (PCR)

Viremiyi gösterir, tanıyı doğrular, Aktif enfeksiyonun kanıtıdır

Anti-HEV IgG

Geçirilmiş enfeksiyonu veya maruziyeti gösterir, Uzun süre pozitif kalabilir



Akut Hepatit E: Tedavi

- Çoğu vaka kendiliğinden iyileşir
- Genellikle antiviral tedavi gerekmez
- Destek tedavi (dinlenme, sıvı takviyesi, semptomatik tedavi)
- Şiddetli olgularda:
- Ribavirin tedavisi düşünülebilir
- Karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda nakil!!

Kronik Hepatit E

Tanım

HEV RNA'nın serum veya dışkıda **3-6 aydan uzun süre** pozitif kalmasıdır

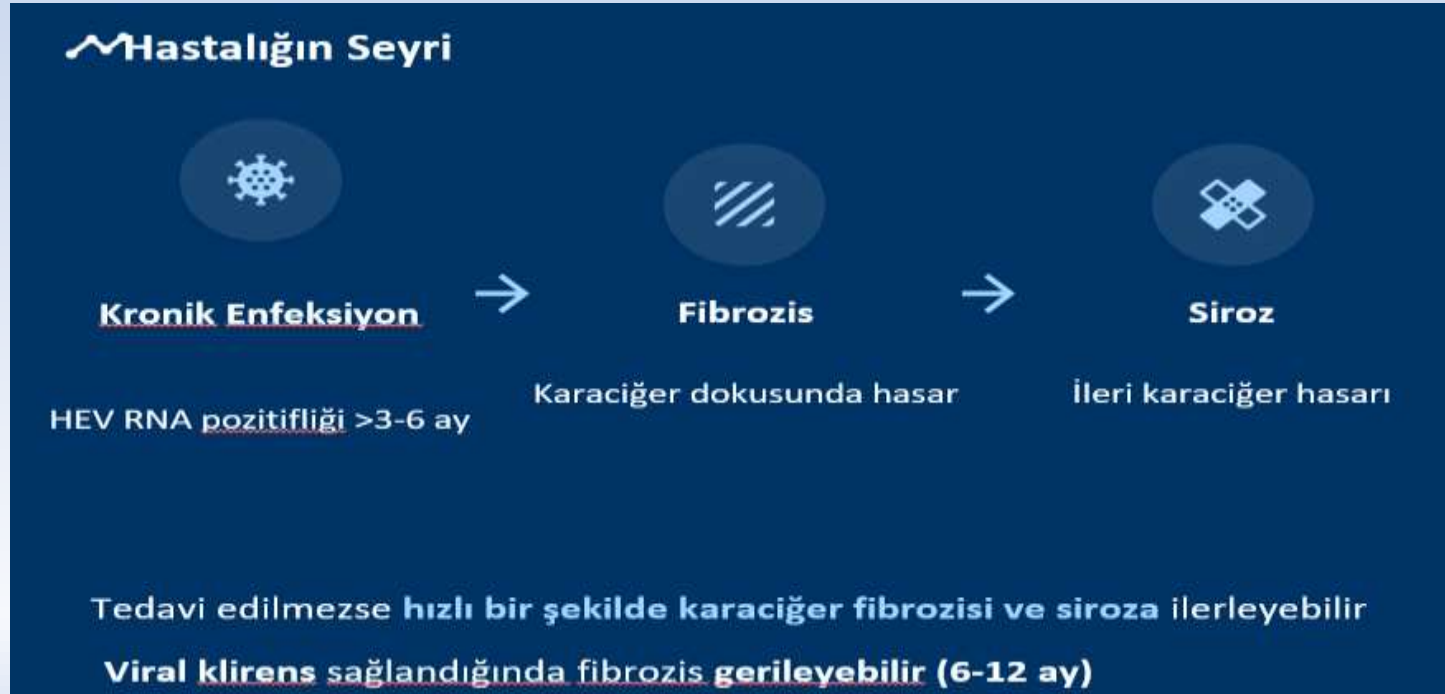
Risk Grubu

İmmünsüpresif hastalar

- Solid Organ Nakli Alıcıları (En sık görülen gruptur, Tacrolimus kullanımı, düşük lenfosit sayısı)
 - HIV ile Yaşayan Bireyler (CD4<200)
 - Hematolojik Malignite Hastaları
 - Romatolojik Hastalıklar
-
- Genotip 1 ve 2: Kronik enfeksiyon bildirilmemiştir
 - **Genotip 3 ve 4:** Kronik enfeksiyonlara neden olur

Kronik Hepatit E: Klinik ve Seyir

- Hastaların çoğu **asemptomatiktir**
- **Yorgunluk** gibi non-spesifik belirtiler, Hafif **karın ağrısı** veya rahatsızlık



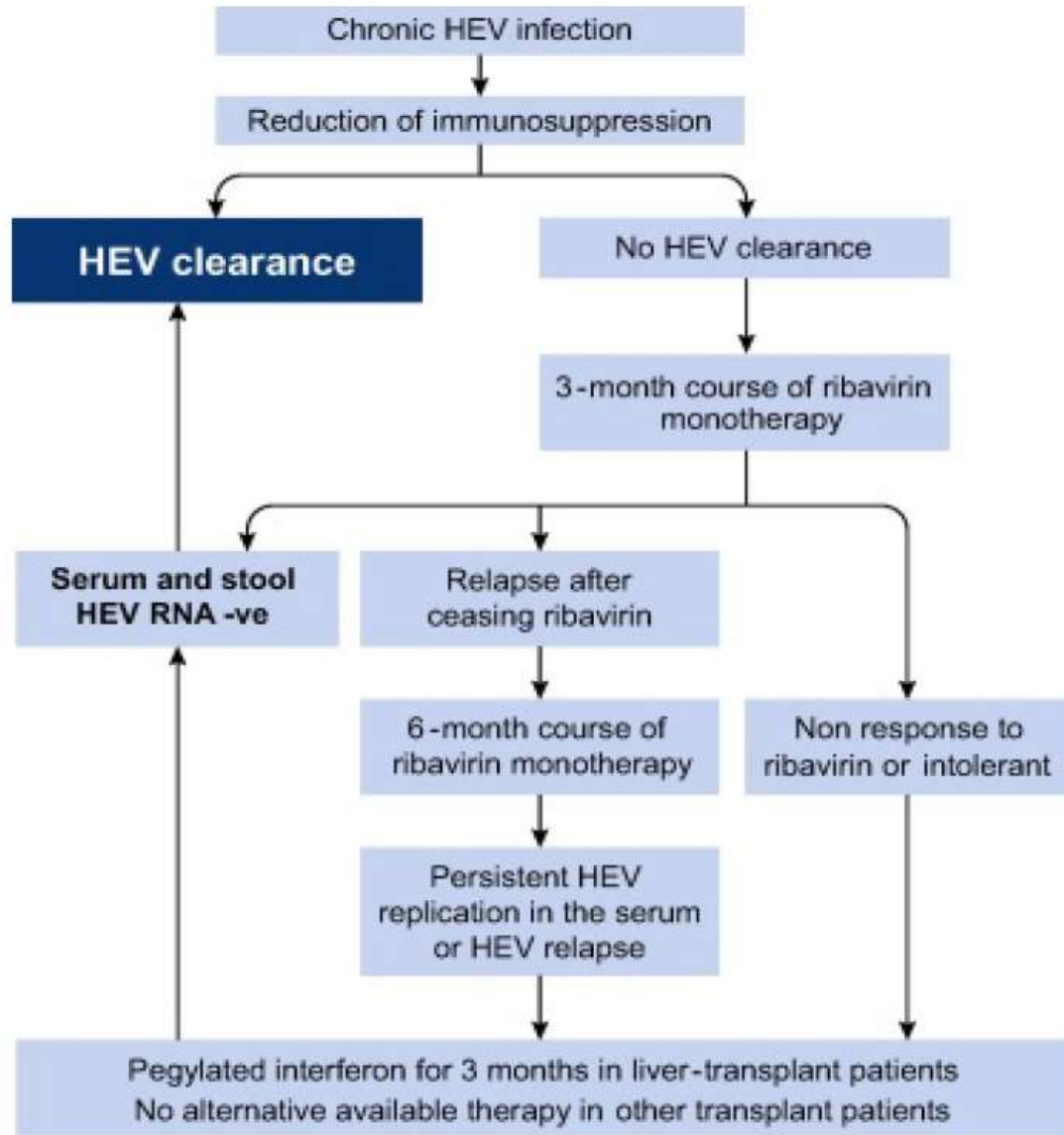
Kronik Hepatit E: Tanı

- **serum ve/veya dışkıda HEV RNA (NAT/PCR) tespiti**

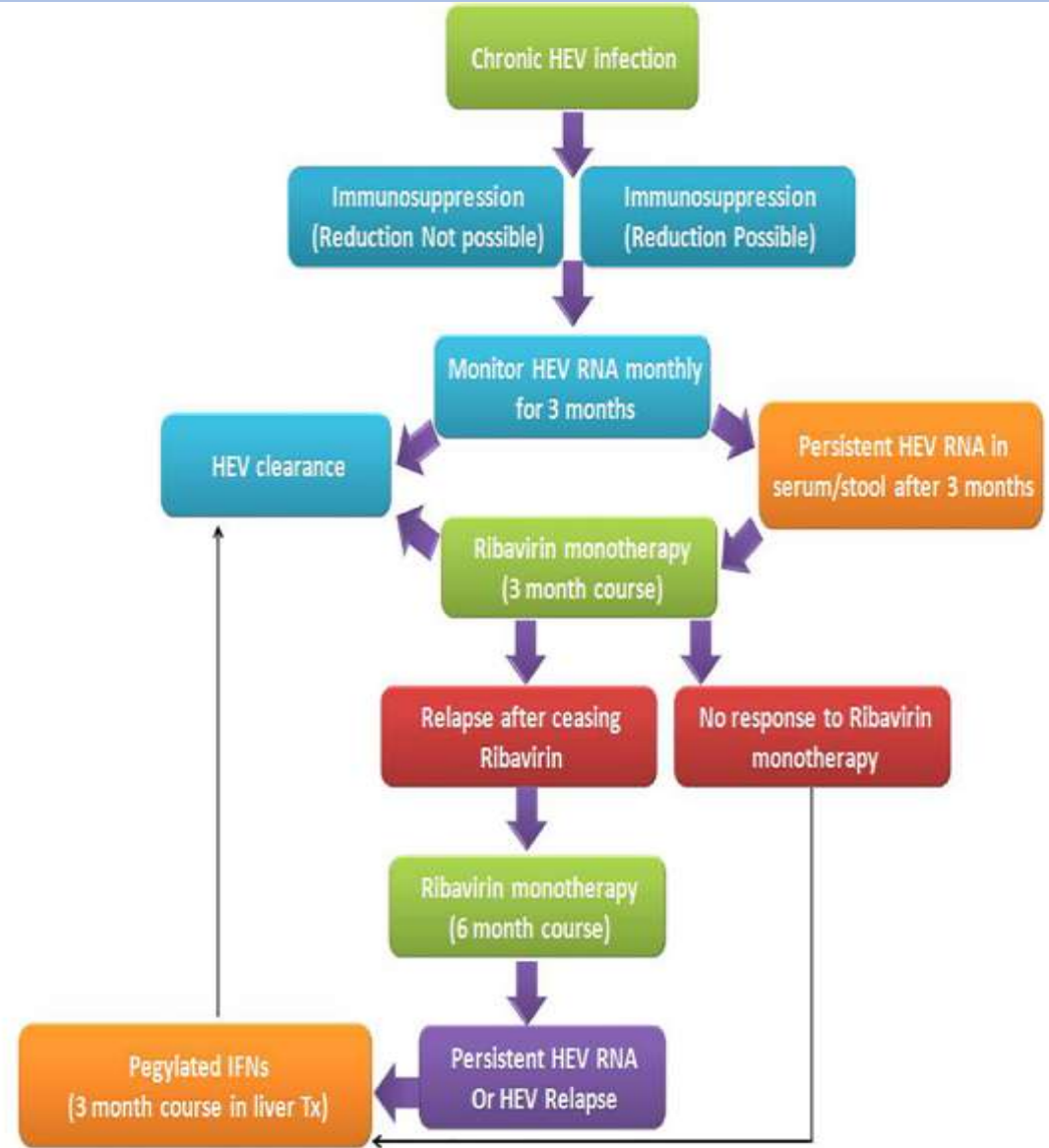
İmmünsüprese hastalarda;

- **HEV RNA altın standart**
- **Seroloji (IgM/IgG)** antikor yanıtı oluşmayabilir, güvenilir değil

Kronik Hepatit E:Yönetim

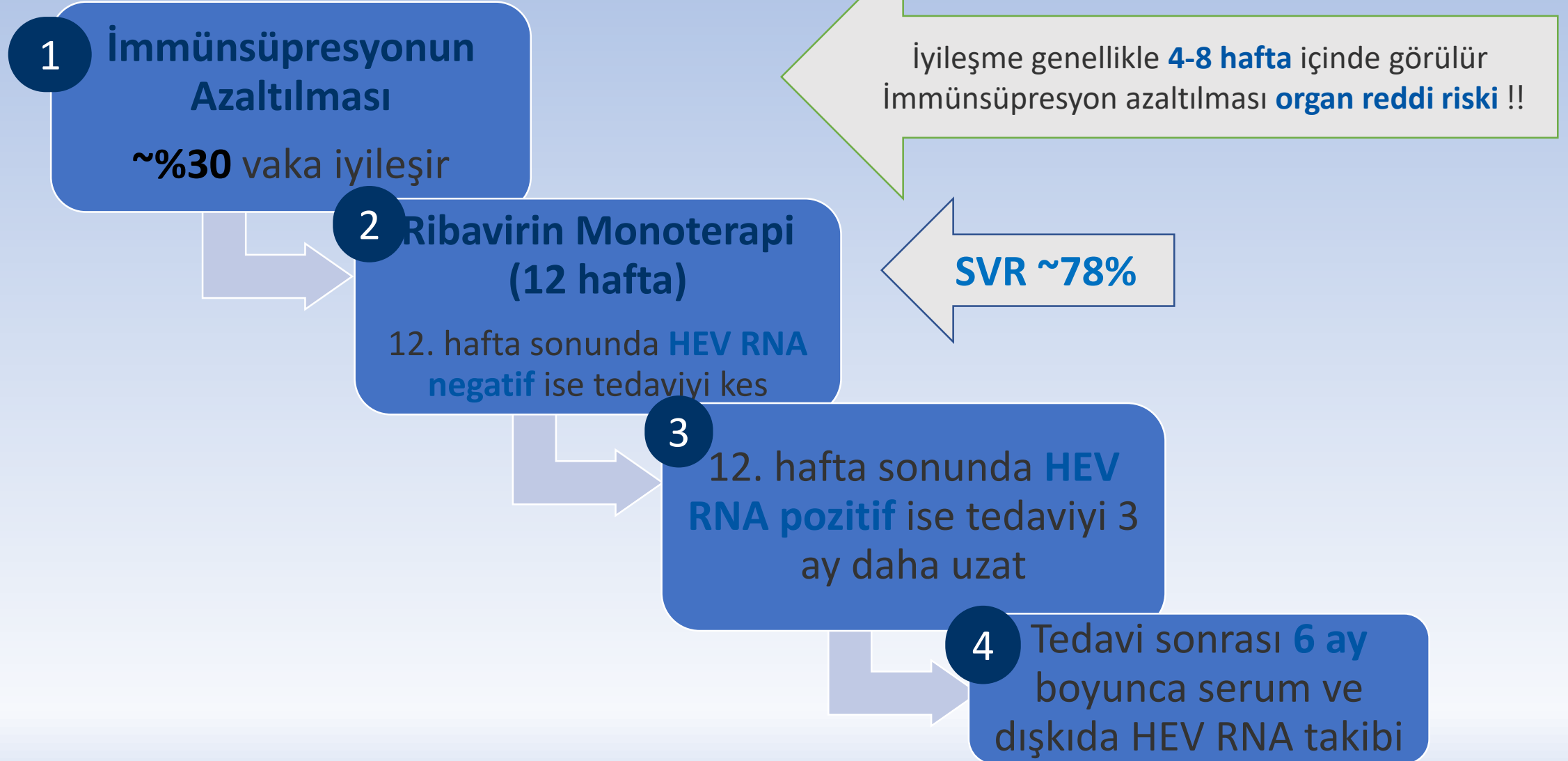


EASL (2018). Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. [Journal of Hepatology](#)



Thakur V. Frontiers in Microbiology 2020

Solid Organ Nakli Alıcısında Kronik HEV Tedavisi



Kronik HEV:Tedavi

Tedavi Süresi

Standart Tedavi: 12 haftalık Ribavirin monoterapi
12 haftada yanıt alınamazsa /Nüks durumunda tedavi uzatılır

Tedavi Başarısızlığı

Ribavirin tedavisine yanıt oranı yaklaşık **%78**

%22 hastada tedavi başarısızlığı veya nüks görülür

Ribavirine yanıt vermeyen veya **nükseden** hastalarda seçenekler **kısıtlıdır**

Tedavi başarısızlığı durumunda **standart bir alternatif** yok

Alternatif Tedavi Seçenekleri

- **Pegile İnterferon- α (PEG-IFN- α)**

Karaciğer nakli alıcılarında **başarılı vaka bildirimleri** mevcuttur Diğer organ nakillerinde **organ reddi riskini artırdığı** için genellikle kontrendikedir

- **Sofosbuvir**

İn-vitro etkinliği gösterilmiş olsa da, klinik çalışmalarda tek başına etkinliği **sınırlı**

Treatment for chronic hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis

Myrte Gorris  | Bernice M. van der Lecq | Karel J. van Erpecum | Joep de Bruijne

TABLE 2 Pooled results from the treatment efficacy

	RVR <i>n</i> (%)	SVR <i>n</i> (%)	Relapse <i>n</i> (%)	Non-response <i>n</i> (%)
Reduction of immunosuppressive medication (21 studies, 174 patients)	N/A	55 (32)	N/A	119 (68)
Ribavirin (34 studies, 395 patients)	99 (25)	301 (76)	73 (18)	22 (6)
Pegylated interferon- α (8 studies, 13 patients)	4 (31)	11 (84)	1 (8)	1 (8)

Abbreviations: RVR; rapid virological response (undetectable HEV RNA within one month after start of treatment); SVR, sustained virological response (undetectable HEV RNA for at least 3 months after cessation of therapy); Relapse, relapse of HEV RNA in serum and/or stool within 3 months after cessation of therapy; Non-responder, serum HEV RNA remains positive during and after cessation of treatment.

Ekstrahepatik Belirtiler

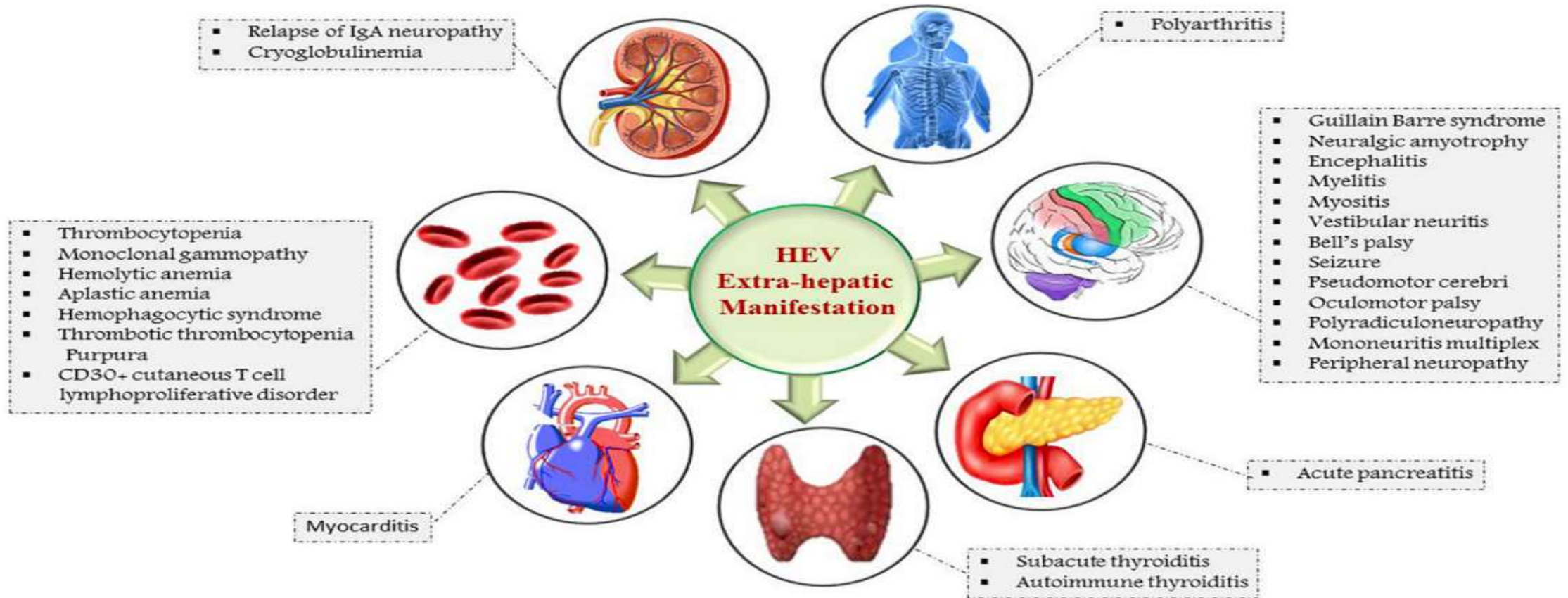


FIGURE 4 | Schematic representation of extra-hepatic manifestations of HEV infection: Myocarditis and acute pancreatitis are the HEV associated manifestations of heart and pancreas. The major neurological and hematological manifestations are Guillain Barre syndrome, Bell's palsy, neuralgic amyotrophy, thrombocytopenia, hemolytic, and aplastic anemia. Cryoglobulinemia is attributed by renal, whereas polyarthritits is associated with skeletal-related HEV manifestations.

Ekstrahepatik Belirtiler

Nörolojik

- Neuralgic Amyotrophy (NA)**
(Parsonage-Turner Sendromu)
- Guillain-Barré Sendromu (GBS)**
- Ensefalit/miyelit,
Bell paralizi,
periferik nöropati

Hematolojik

Trombositopeni
Hemolitik anemi
Aplastik anemi

Böbrek

MGN
MPGN
IgA Nefropatisi
Böbrek fonksiyon bozuklukları

Diğer

Akut pankreatit
Kriyoglobulinemi
Ateş, artralji,
miyalji

NA ve GBS 'de karaciğer enzimleri normal olsa bile **HEV testi yapılması önerilir (EASL)**

Korunma

Gelişmekte Olan Ülkelere Seyahat	Gelişmiş Ülkeler
• Güvenli/şişelenmiş su tüketimi • Çiğ sebze ve meyvelerden kaçınma • iyi pişirilmiş gıda tüketimi	• Domuz, yaban domuzu ve geyik etinin iyice pişirilerek tüketilmesi • Kabuklu deniz ürünlerinin yeterli pişirilmesi • Mutfak hijyenine dikkat edilmesi • 70°C'nin üzerinde 2 dakikadan fazla ısıtıldığında inaktif olur

Kan transfüzyonu

- Birçok gelişmiş ülke, kan bağışçılarında **HEV RNA taraması** yapmaya başlamıştır
- Kan ürünleri aldıktan sonra **KCFT'leri bozulan** hastalarda HEV testi yapılmalıdır

Korunma – Aşı

Hecolin® Aşısı (HEV 239)

- Çin'de **2011'de lisanslanmış** rekombinant aşı (Ekim 2012'den beri piyasada)
- **3 doz** (0, 1 ve 6 ay) uygulanır
- Koruyuculuk: **%87-97**
- **Genotip 1, 4'e** karşı etkili
- **Genotip 3'e** karşı etkinliği net değil
- <16 yaş ve >65 yaş, bağışıklık sistemi baskılanmış kişiler, karaciğer hastalığı gibi altta yatan hastalıkları olan kişilerde güvenlik verisi yok

Yaşlılarda (>65 yaş) küçük bir Faz 4 çalışması ve Faz 3 çalışma kohortunda genişletilmiş bir takip çalışması devam etmektedir.

Hecolin, yaklaşık 7300 sağlıklı kadında HPV aşısının devam eden bir Faz 3 çalışmasında aktif kontrol kolu olarak kullanılmaktadır.



Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire

9 AUGUST 2024, 99th YEAR / 9 AOÛT 2024, 99^e ANNÉE
No 32, 2024, 99, 407–414
<http://www.who.int/wer>

Contents

407 Report of the Meeting of
the WHO Global Advisory
Committee on Vaccine Safety
(GACVS), 15–17 May 2024

**Report of the Meeting of
the WHO Global Advisory
Committee on Vaccine
Safety (GACVS), 15–17 May
2024**

**Rapport de la réunion du
Comité consultatif mondial
de l'OMS pour la sécurité
des vaccins, 15-17 mai 2024**

Hepatit E aşısı Hecolin®'in gebelikte güvenliğine ilişkin inceleme güncellendi

- Hecolin®'in gebelikte güvenliği üzerine Bangladeş ve Güney Sudan'dan iki çalışma sunuldu.
- Güney Sudan'da, reaktif aşılama kampanyası sırasında yürütülen eşleştirilmiş gözlemsel kohort çalışmasında, Hecolin® aşısı ile ilişkili fetal kayıp riskinde artış bulunmamıştır.
- Bangladeş kırsalında doğurganlık çağındaki kadınlarda yapılan geniş küme randomize kontrollü çalışma: **Hecolin® aşısını erken gebelikte veya gebeliğin 90 günü içinde (çoğu gebeliğin ilk 7 hf.) alanlarda, kontrol amaçlı hepatit B aşısı alanlara göre daha yüksek oranda spontan düşük olduğunu göstermiştir.**
- Gebelikten önceki 90 gün içinde ve hamileliğin erken döneminde Hecolin® aşısına maruz kalmayla ilişkili spontan düşük güvenlik sinyalinin göz ardı edilemeyeceği sonucuna vardı.

? Cevaplanmamış Sorular

Epidemiyoloji

- Gelişmiş ülkelerdeki **gerçek prevalans** nedir?
- Genotiplerin **coğrafi dağılımı** nasıl değişiyor?
- **Asemptomatik enfeksiyonların** oranı nedir?
- **Zoonotik bulaşın** tam mekanizması nedir?

Patojenez

- Karaciğer hasarının **tam mekanizması** nedir?
- **Kronikleşme** neden sadece bazı genotiplerde görülür?
- **Bağışıklık yanıtı** enfeksiyonun seyrini nasıl etkiler?
- **Ekstrahepatik belirtilerin** patofizyolojisi nedir?
- Asemptomatik HEV enfeksiyonlarında viremi süresi ne kadardır?

Tedavi

- Ribavirin **dirençli** vakalarda alternatif tedavi seçenekleri nelerdir? Ne zaman tdv başlayalım?
- **Yeni antiviral ajanlar** geliştirilebilir mi?
- Gebelerde **güvenli tedavi** seçenekleri nelerdir?

Korunma

- **Evrensel aşı** geliştirilebilir mi?
- Hecolin® aşısının **Genotip 3'e karşı** etkinliği nedir?
- **Kan güvenliği** için evrensel tarama standartları oluşturulmalı mı?
- **Risk grupları** için özel korunma stratejileri geliştirilebilir mi?

Çin'de Viral Hepatit E'nin Hastane İçi Tarama ve Yönetimi Sürecine İlişkin Uzman Uzlaşısı (2023): HEV taraması önerilen gruplar

- Hepatit için biyokimyasal kanıtı olanlar
- Şüpheli ilaç kaynaklı karaciğer hasarı
- Dekompanse kronik karaciğer hastalığı *
- Kalıcı karaciğer enzim anormallikleri olan bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler
- Nevraljik amiyotrofi *
- Guillain-Barré sendromu *
- Ensefalit *
- kan naklinden sonra anormal karaciğer enzimleri olanlar
- Açıklanamayan akut nörolojisi ve yüksek ALT'si olan hastalar **

Geleceğe Bakış: Yeni Tedaviler ve Aşı Stratejileri

HEV enfeksiyonunun **küresel kontrolü** ve **halk sağlığı** üzerindeki etkisinin azaltılması için kritik öneme sahiptir

Yeni Tedaviler

- Yeni antiviral ajanlar geliştirilmesi
- Hedefe yönelik tedaviler (HEV proteaz inhibitörleri)
- Kombinasyon tedavileri (Ribavirin + Sofosbuvir)
- İmmünomodülatör ajanlar

Aşı Stratejileri

- Evrensel aşı geliştirilmesi (tüm genotiplere karşı)
- Genotip 3'e etkili aşı formülasyonları
- Gebeler için güvenli aşılar
- Hayvan aşıları (zoonotik bulaşın önlenmesi)

HEV enfeksiyonunun tedavisinde araştırılan potansiyel tedaviler

İlaçlar (Refler)	İleriye dönük mekanizmalar	Araştırma aşamaları	Sonuçlar
Sofosbuvir 103 , 105 , 114	Viral RNA'ya bağımlı RNA polimeraz inhibitörü	Klinik araştırma aşaması	Sofosbuvir tek başına hepatit E virüsü (HEV) RNA'sını temizleyemeyebilir.
İnterferon-lambda (IFN-λ) 115	İmmünomodülatör	Klinik öncesi test aşaması	9 farenden 8'inde 0,3 mg/kg'lık pegIFN-λ dozu karaciğerden HEV antijenini ve RNA'yı ortadan kaldırdı.
Brequinar 116	Pirimidin nükleotid biyosentezinin engellenmesi	Hücre sel deney aşaması	Brequinar'ın G1634R mutasyonuna karşı bile etkili olduğu görüldü.
Homoharringtonin 116	Tanımsız	Hücre sel deney aşaması	Homoharringtonin, G1634R mutasyonuna karşı bile etkililik gösterdi.
Mikofenolik asit (MPA) 117 , 118 , 119	Purin sentez yolunun sonraki adımlarını hedeflemek	Hücre sel deney aşaması	MPA <i>in vitro</i> deneylerde antiviral aktivite göstermektedir.

HEV enfeksiyonunun tedavisinde araştırılan potansiyel tedaviler

İlaçlar (Refler)	İleriye dönük mekanizmalar	Araştırma aşamaları	Sonuçlar
Gemcitabine ¹²⁰	Sinyal dönüştürücüsü ve transkripsiyon aktivatörü 1 (STAT1) fosforilasyonu yoluyla IFN benzeri yanıtın tetiklenmesi	Hücresel deney aşaması	Antiviral etki, genotip 1 ve 3 HEV suşları ile çeşitli hücre kültürü modellerinde doğrulandı.
Silvestrol ^{107 , 121}	HEV bulaşıcı viral partiküllerinin salınımının engellenmesi	Klinik öncesi test aşaması	Silvestrol, tedavi sonrası fare dışkıсында HEV RNA düzeylerinde hızlı bir düşüş gösterdi.
Azitromisin ^{108 , 122}	Anti-inflamatuar ve immünomodülatör özellikler	Hücresel deney aşaması	Azitromisin, genotip 1 ve 3 suşlarına sahip çoklu hücre kültürü modellerinde HEV replikasyonunu ve viral protein ekspresyonunu inhibe eder.
Isı şoku proteini 90 (iHSP90) ¹⁰⁹ inhibitörleri	HEV replikazının proteostazının hedeflenmesi	Klinik öncesi test aşaması	iHSP90'ın HEV kaynaklı karaciğer hasarını önleyebilen güvenli ve etkili bir yaklaşım sunduğu bulundu.
Ritonavir ^{106 , 122}	HEV içselleştirmesini engelleme	Hücresel deney aşaması	Ribavirin ile birlikte kullanıldığında, ribavirin tek başına kullanıldığında HEV büyüme inhibisyonunu belirgin şekilde

HEV enfeksiyonunun tedavisinde araştırılan potansiyel tedaviler

İlaçlar (Refler)	İleriye dönük mekanizmalar	Araştırma aşamaları	Sonuçlar
T hücre tedavisi ¹¹¹ , ¹¹³	HEV ile enfekte olmuş hedef hücrelerin öldürülmesi	Hücresel deney aşaması	HEV'in farklı CD8 + T hücre epitoplarına yönelik T hücre reseptörleri (TCR'ler) bağışıklık özellikleri açısından değerlendirildi.
RNA interferansı (RNAi) ¹¹²	HEV replikasyonunun aşağı düzenlenmesi	Hücresel deney aşaması	RNAi ve adeno-ilişkili virüs (AAV) vektör tabanlı gen terapisinin kombine yaklaşımı HEV replikasyonunu baskılayabilir.
İzokotoin ¹²³	HSP90 ile etkileşim	Hücresel deney aşaması	İzokotoin, HSP90'a müdahale ederek HEV replikasyonunu inhibe eder.
Çinko ¹²⁴ , ¹²⁵	Viral RNA'ya bağımlı RNA polimerazın (RdRp) aktivitesinin engellenmesi	Hücresel deney aşaması	Çinko tuzları, genotip 1 ve 3 HEV replikonlarının replikasyonunu doza bağlı olarak inhibe etti.
Monoklonal antikor (mAb) ¹²⁶	HEV'yi nötralize etmek	Klinik öncesi test aşaması	mAb 8G12, koruyucu ve nötrleştirici özelliklere sahiptir. HEV'i önlemek için kullanılabilir.

Anahtar Mesajlar

- HEV enfeksiyonu, küresel bir halk sağlığı sorunudur. **Farkındalık** artırıldıkça tanı oranları yükselecek ve komplikasyonlar önlenecektir
- Açıklanamayan **karaciğer enzim yüksekliği** olan her hastada HEV akla gelmelidir
- Açıklanamayan kronik karaciğer hastalığı alevlenmeleri olan hastalarda hepatit E testi yapılması önerilmektedir. EASL (2018). Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection
- İmmünsüprese hastalarda **seroloji testleri güvenilir değil**, mutlaka **HEV RNA (PCR)** istenmelidir
- **Kronik HEV**
 - Sadece **immünsüprese hastalarda** görülür
 - Tedavi edilebilir bir siroz nedenidir, erken tanı ve tedavi hayat kurtarıcıdır
 - Tedavi edilmezse **hızlı siroz progresyonu** riski

TEŞEKKÜRLER