

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

SOLİD ORGAN TRANSPLANT ALICILARINDA HEV ENFEKSİYONU

UZMANLIK TEZİ

Dr. Seval ÖĞÜT

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Arzu SAYINER**

İZMİR-2020

**T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

SOLİD ORGAN TRANSPLANT ALICILARINDA HEV ENFEKSİYONU

UZMANLIK TEZİ

Dr. Seval ÖĞÜT

Bu araştırma 216S904 numarası ile TÜBİTAK 3001 proje kapsamında TÜBİTAK tarafından ve 2017.KB.SAG.035 proje numarası ile Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri fonu tarafından desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği geçen, tezimin her aşamasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, sonsuz destek ve katkılarını gördüğüm danışman hocam Sayın Prof. Dr. Arzu SAYINER'e, eğitime katkılarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız hocam Prof. Dr. Nuran ESEN'e ve tüm hocalarıma, tezimin laboratuvar çalışması aşamasında bana her zaman destek olan biyolog Filiz ALKAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Desteklerini her zaman yanımda hissettiğim beni bu günlere getiren anne ve babama , sevgisiyle bana güç veren eşim Levent'e ve varlığıyla hayatıma anlam katan mucizem, biricik oğlum Yavuz Ata'ma sonsuz teşekkürlerimle...

Saygılarımla

Dr. Seval Öğüt

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLO DİZİNİ.....	vii
ŞEKİL DİZİNİ	viii
KISALTMALAR.....	x
ÖZET.....	1
ABSTRACT.....	2
1. GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Tarihçe	6
2.2. Hepatit E Virüsünün Sınıflandırılması.....	7
2.3. Hepatit E Virüsünün Yapısı.....	9
2.4. Hepatit E Virüsünün Genomu.....	11
2.5. Hepatit E Enfeksiyonunun Patogenezi.....	12
2.6. Epidemiyoloji ve Prevalans.....	15
2.7. Bulaş Yolları.....	20
2.8. Klinik.....	22
2.8.1. Solid Organ Nakilli Hastalar.....	24
2.9. Tanı.....	25
2.10. Tedavi	26
2.11. Korunma ve Bağışıklanma.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Örneklerin Toplanması.....	29
3.2. Anti-HEV IgM ve Anti-HEV IgG Antikoru Araştırılması.....	29
3.2.1. Örneklerin Hazırlanması.....	29
3.2.2. Solüsyonların Hazırlanması.....	30
3.2.2.1. Yıkama Tamponunun Hazırlanması.....	30
3.2.2.2. Konjugat Solüsyonunun Hazırlanması.....	30
3.2.3. ELISA Yönteminin Uygulanması.....	30
3.2.4. Kantitatif Değerlendirme.....	30
3.3. HEV RNA Araştırılması	31
3.3.1. Örneklerin Hazırlanması.....	31
3.3.1.1. Plazma Örneklerinden RNA ekstraksiyonu.....	31

3.4. Gerçek Zamanlı PCR Yönteminin Uygulanması.....	33
3.4.1. Test Reaktifleri.....	33
3.4.2. Gerçek Zamanlı PCR Karışımının Hazırlanması.....	34
3.4.3. Gerçek Zamanlı PCR Programı.....	34
3.4.4. Gerçek Zamanlı PCR Sonuçlarının Analizi.....	34
3.5. Hasta Verilerinin Toplanması.....	35
3.6. Verilerin Değerlendirilmesi.....	35
4. BULGULAR	36
4.1. Demografik Bulgular.....	36
4.2. Anti-HEV IgM ve HEV RNA Çalışma Sonuçları.....	36
4.3. Anti-HEV IgG Sonuçları.....	37
4.4. Anti-HEV IgG Pozitifliğinin Hastaların Yaşadığı Bölge ve Risk Faktörleri ile İlişkisi.....	39
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	49
7. KAYNAKLAR	50
8. EKLER.....	62
8.1. Hastalık Bilgilendirme ve Rıza Formu.....	62
8.2. Transplant Alıcılarında HEV Enfeksiyonu Çalışması- Hasta Bilgi Formu.....	63
8.3. Etik Kurul Onay Belgesi	64

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Hepatit E virüs genotipleri ve doğal kaynakları.....	8
Tablo 2. Hepatit E virüs genotipleri özelliklerinin karşılaştırılması.....	16
Tablo 3. HEV genotiplerinin alt tipleri ve coğrafi dağılımı.....	18
Tablo 4. ELISA sonuçlarının değerlendirilmesi.....	31
Tablo 5. Rotor Gen Q cihazında uygulanan gerçek zamanlı PCR programı.....	34
Tablo 6. Gerçek zamanlı PCR sonuçlarının değerlendirme kriterleri.....	35
Tablo 7. HEV IgM pozitifliği saptanan hastaların sonuçları.....	37
Tablo 8. Merkezlere göre anti-HEV IgG sonuçları	38
Tablo 9. HEV IgG sonuçlarının hastaların yaşam bölgelerine göre dağılımı	41
Tablo 10. HEV IgG sonuçları ile çiftlik hayvanı temas öyküsü arasındaki ilişki.....	42
Tablo 11. HEV IgG sonuçları ile av hayvanı temas öyküsü arasındaki ilişki	42
Tablo 12. HEV IgG sonuçları ile kuyu ve/veya artezyen suyu kullanma öyküsü arasındaki ilişki.....	43
Tablo 13. HEV IgG sonuçları ile çiğ et yeme öyküsü arasındaki ilişki	43
Tablo 14. HEV IgG sonuçları ile transplantasyon nedeni arasındaki ilişki	44
Tablo 15. HEV IgG pozitifliğinin yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı	45

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Orthohepevirüs A cinsindeki HEV sekanslarının filogenetik ağacı.....	9
Şekil 2. Hepatit E virüsü yapısı.....	10
Şekil 3. Hepatit E virüsü genomik organizasyonu.....	11
Şekil 4. Hepatit E virüsün replikasyonu.....	14
Şekil 5. HEV genotiplerinin dünyadaki dağılımı.....	19
Şekil 6. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde hepatit E virüsünün zoonotik geçişi.....	21
Şekil 7. QIAasymphony® tam otomatik nükleik asit pürifikasyonunun basamakları.....	32
Şekil 8. Merkezlere göre anti-HEV IgG sonuçları grafiği.....	39
Şekil 9. Hastaların bölgelere göre dağılım yüzdesi	40

KISALTMALAR

HEV	:Hepatit E virüsü
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
EASL	:Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği
kb	:Kilo baz
RNA	:Ribonükleik asit
IgG	:İmmunglobülin G
IgM	:İmmunglobülin M
ORF	:Açık okuma çerçevesi
HBV	:Hepatit B virüsü
HCV	:Hepatit C virüsü
SOT	:Solid organ transplantasyonu
HAV	: Hepatit A virüsü
CRE	: cis-reaktif element
Tsg101	: Tümör süpresör gen 101
HSPG	: Heparin sülfat proteoglikanlar
HSC70	: Isı şok proteini 70
RT-PCR	: Ters transkriptaz polimeraz zincir tepkimesi
ApoE	: Apolipoprotein E
IRF3	: İnterferon transkripsiyon faktörü 3
NF-κB	: Nükleer faktör kappa B
IFNγ	: İnterferon gama
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa
PBMC	: Periferel kan mononükleer hücreleri
IL	: İnterlökin
Treg	: Düzenleyici T hücreleri
ALT	: Alanin amino transferaz
AST	: Aspartat amino transferaz
LAMP	: Döngü aracılı izotermel amplifikasyon
IFNα	: İnterferon alfa
IMPDH	: İnosin monofosfat dehidrogenaz

RC : Reaktif kartuşu
NAT : Nükleik asit amplifikasyon testleri
T  K : Türkiye İstatistik Kurumu



Solid Organ Transplant Alıcılarında HEV Enfeksiyonu

ÖZET

Türkiye HEV açısından endemik olan ve olmayan ülkeler arasında yer almakta olup, HEV IgG prevalansı %3 ile 34 arasında bildirilmiştir. Kronik HEV enfeksiyonu olabileceğinin anlaşılmasından sonra, solid organ transplant alıcılarında HEV enfeksiyonu konusunda artan sayıda çalışma yayınlanmaya başlamıştır. Ancak Türkiye'de transplant alıcılarında HEV enfeksiyonuna ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın **amacı**, Türkiye'deki böbrek ve karaciğer transplant alıcılarında HEV enfeksiyonu prevalansını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Türkiye'nin beş farklı bölgesinden yedi transplantasyon merkezi çalışmaya katıldı ve 492 solid organ transplant alıcısından serum/plazma örneği toplandı. Örnekler, Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi'nde HEV IgM, IgG (recomWell HEV IgG and IgM, Mikrogen Diagnostik, Germany) ve HEV RNA (RealStar HEV RT-PCR, Altona Diagnostics, Germany) açısından test edildi.

Bulgular: Çalışma grubunda, yaş ortalaması 42.9+/-16.5 olan 185 karaciğer ve 300 böbrek alıcısı (%64.7 erkek, %35.3 kadın) bulunmakta idi. 485 hastadan 3'ünde (%0.6) HEV-IgM ve 84'ünde (%17.3) HEV-IgG pozitif bulunurken hastalardan hiçbirinde HEV RNA saptanmadı. HEV-IgG erkeklerin %22'sinde, kadınların %8.8'inde pozitif saptandı ($p<0.001$). HEV-IgG prevalansının en yüksek olduğu bölgeler Ortadoğu ve Güneydoğu Anadolu oldu ve %42.9'a varan oranda pozitiflik saptandı. Yüksek IgG prevalansı ile ilişkili diğer faktörler, ileri yaş ve karaciğer transplantasyonu idi ($p<0.001$).

Sonuç: Türkiye'deki solid organ transplant alıcılarında yapılan çok merkezli bu çalışmada HEV-IgM prevalansı %0.6, HEV-IgG prevalansı %17.3 olarak saptandı. HEV enfeksiyonu, erkek cinsiyet, karaciğer alıcısı olmak ve ileri yaş ile ilişkili bulundu. Hastalardan hiçbirinde HEV-RNA saptanmadı.

Anahtar kelimeler: HEV, solid organ transplantasyonu, HEV RNA, HEV IgM, HEV IgG

Hepatitis E Infection in Solid Organ Transplant Recipients in Turkey

ABSTRACT

Turkey is located between HEV endemic and non-endemic regions with a HEV-IgG prevalence of 3 to 34%. After recognition of chronic HEV infection, increasing number of studies are published regarding HEV infection in solid organ transplant recipients. However, there are no data regarding HEV infection in transplant recipients in Turkey.

The aim of this study was to investigate the prevalence of HEV infection in liver and kidney transplant recipients in Turkey.

Material-Method: Seven transplantation centers from five different regions of Turkey participated and 492 serum/plasma samples from solid organ transplant recipients were collected. Sera were tested for HEV IgM, IgG (recomWell HEV IgG and IgM, Mikrogen Diagnostik, Germany) and HEV RNA (RealStar HEV RT-PCR, Altona Diagnostics, Germany) at the Dokuz Eylul University Hospital.

Results: The study group had 185 liver and 300 renal tx recipients (64.7% male, 35.3% female) with the mean age of 42.9+/-16.5. Of the 485 patients 3 (0,6%) were HEV-IgM and 84 (17.3%) were HEV-IgG positive, while none was HEV-RNA positive. HEV-IgG was positive in 22% of the male, 8.8% of the female patients ($p < 0,001$). HEV-IgG prevalence was highest in samples coming from middle-east and south-east Turkey with a rate up to 42.9%. Other factors associated with higher IgG prevalence were older age and liver transplantation ($p < 0,001$).

Conclusion: The prevalence of HEV-IgM was 0.6% while HEV-IgG was 17.3% and associated with male gender, liver tx and older age in this multicenter study of solid organ transplant recipients in Turkey. None of the patients was HEV-RNA positive

Key words: HEV, solid organ transplantation, HEV RNA, HEV IgM, HEV IgG

1. GİRİŞ VE AMAC

Hepatit E virüsü (HEV), fekal-oral yolla bulaşan, sporadik veya salgınlar şeklinde enfeksiyon oluşturan bir virüstür. HEV'in dünyada yılda 20 milyon enfeksiyon (yaklaşık üç milyonu semptomatik) ve 70.000 ölüme yol açtığı öngörülmektedir (1). Bu verilerin büyük kısmı, duyarlılığı sorunlu ilk versiyon kitlerle yapılan serolojik çalışmalara dayandığı için gerçek durumun sadece bir kısmını yansıtmakta ve güncellenmesi önerilmektedir. Son yıllarda HEV ile ilgili bilgilerde önemli değişiklikler olmuştur. Önceleri sadece bazı gelişmekte olan ülkelerin sorunu olduğu düşünülürken yeni çalışmalar, gelişmiş ülkelerde bir zoonoz olarak endemik olduğunu göstermiştir. HEV, bazı Avrupa ülkelerinde akut enfeksiyonun en sık nedeni haline gelmiştir ve Avrupa'da yılda en az iki milyon HEV enfeksiyonu olduğu düşünülmektedir. Avrupa'da 2005-2015 yıllarını kapsayan 10 yıllık surveyans raporunda, bu sürede rapor edilen insidansın yaklaşık 10 kat artarak, 2015'de 5617'ye ulaştığı bildirilmiştir. Avrupa'da halen HEV enfeksiyonu izleme programı bulunan 20 ülkenin verilerine göre enfeksiyon sıklıkla İngiltere, Fransa ve Almanya'da, 50 yaş üzeri erkeklerde ve HEV 3 ile oluşmaktadır (2).

Enfeksiyonun tanısı, asemptomatik olabilmesi ve diğer akut viral hepatitlere benzerliği nedeniyle özgül tanı testleri kullanılmaz ise mümkün değildir. Diğer viral hepatit virüslerinin tersine, sağlık çalışanlarının enfeksiyonla ilgili farkındalığı ve deneyimi sınırlıdır. Bu alandaki ilk rehber, 2014 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından yayınlanan ve özellikle salgınlara yönelik rapordur (3). 2018 yılında ise Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) tarafından özellikle HEV 3 için bir rehber yayınlanarak konunun önemine ve sorunlara dikkat çekilmiştir (4).

HEV, *Hepeviridae* ailesinin tek üyesi olup, zarfsız, 7.2 kb genoma sahip, pozitif polariteli, tek zincirli RNA virüsüdür. HEV'in bilinen sekiz genotipinden dört tanesi insanda enfeksiyon yapar. HEV1 ve HEV2 sadece insanda bulunur ve su kaynaklı insan enfeksiyonlarının çoğundan sorumludur. Özellikle temiz suya ulaşımın sıkıntılı olduğu koşullarda ve düşük gelir düzeyine sahip ülkelerde görülür. HEV3 ve HEV4 ise domuz (yabani ve çiftlikte üretilen), geyik gibi memelileri enfekte eder, insana genellikle kontamine gıdalar ile bulaşır ve özellikle yüksek gelir düzeyine sahip ülkelerde görülmektedir. Son yıllarda virüsün zoonotik kaynaklarını araştıran çalışmalar tavşan, kedi, köpek gibi hayvanlarda da HEV varlığını göstermiştir (5, 6). HEV5 ve HEV6 yabani domuzlarda saptanmıştır. HEV7 ise deve eti ve sütü tüketen immunsuprese bir insanda bildirilmiştir (7).

HEV7 tek hörgüçlü devede, HEV8 ise iki hörgüçlü devede saptanmıştır (8-10). Son zamanlarda, transplant alıcılarında kronik HEV7 ve HEV8 enfeksiyonu tanımlanmıştır (8, 11).

HEV tüm dünyada bulunur. Meksika, Asya ve Afrika'da salgınlar tanımlanmıştır. Suyun kaynatılması ve/veya klorlanması ile su kaynaklı salgınlar önlenebilir (12). Anneden bebeğe ve kan transfüzyonu ile bulaşma da bildirilmiştir İngiltere'de yapılan 225.000 kan bağışının tarandığı bir çalışmada 1/ 2848 ünite HEV RNA varlığı saptanmış ve ürünlerin kullanımı ile alıcılara enfeksiyonun bulaştığı, immunsuprese alıcılarda vireminin persistan olabildiği gösterilmiştir (13). Avrupa'da yapılan çalışmalarda bazı hiper-endemik bölgeler olduğu saptanmıştır. Bunlar arasında güneybatı Fransa (insidans %3-4), Hollanda, İskoçya, batı Almanya, orta İtalya sayılabilir (2). Merkezi Hollanda'da bulunan, insan ve hayvan HEV suşlarının genomik bilgilerinin ve insan olgularının klinik verilerinin toplanacağı "HEVnet" adlı bir ağ oluşturulmuştur (www.rivm.nl/en/Topics/H/HEVNet) (14).

Enfeksiyonun inkübasyon süresi 4-6 (2-10) haftadır. Sağlıklı bireylerde akut enfeksiyon genellikle sorunsuz şekilde kendiliğinden iyileşir. Genellikle asemptomatiktir (~%95) veya hafif klinik bulgular gösterir. Sarılık gelişirse 1-6 hafta sürebilir. Gebeler diğer gruplara göre semptomatik hastalık, fulminan hepatit ve ölüm açısından daha fazla risk taşırlar. Gebe hastalarda, nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte, fatalite %15-20'ye kadar çıkabilir. Altta yatan karaciğer hastalığı olanlar, diğer riskli grubu oluşturur. Akut ve kronik HEV enfeksiyonuna bağlı ekstra-hepatik bulgular, nörolojik semptomlar gelişebilir (15). Kronik enfeksiyon, virusun altı aydan uzun süre silinmemesi olarak tanımlanmıştır. Fransa'da ilk kez solid organ transplant alıcılarında kronik HEV enfeksiyonunun tanımlanması bu hastalığa farklı bir gözle bakılmasını yol açmıştır (16). Sonraki birçok çalışma, persistan HEV enfeksiyonunun organ transplantasyonu yapılmış hastaların yanı sıra diğer immunsüprese hastalarda da belirlenmesini sağlamıştır (17, 18). HEV enfeksiyonunun immunsüpresif tedavi alan hastalarda hızlı ve agresif seyredebildiği ve karaciğer ile ilişkili ölümlemlerle neden olabildiği gösterilmiştir. Bugüne dek sadece HEV 3, kronik enfeksiyon ile ilişkilendirilmiştir. HEV, kan ürünleri veya transplante edilen organın kendisi ile de bulaşabilir. Bir vaka sunumunda, HEV RNA pozitif karaciğerin HEV RNA negatif bir alıcıya aktarıldığı ve alıcıda gelişen kronik HEV enfeksiyonunun hızla yeniden siroza neden olduğu bildirilmiştir (19).

Tanıda sıklıkla özgül antikorların aranması ve kanda/dışkıda viral RNA'nın saptanması yöntemleri kullanılmaktadır. Anti-HEV IgM, serumda 3-5 ay kadar saptanabilmekte, anti-HEV IgG yıllarca kalabilmektedir. Viral RNA'nın saptanmasında genellikle ORF3 de yer alan korunmuş bölge hedef olarak seçilmektedir. Serolojik ve moleküler tanıda kullanılabilecek ticari kitler arasında duyarlılık ve özgüllük farkı olması tanıda standardizasyonu güçleştirmektedir (20-22).

Türkiye'de HEV enfeksiyonu ile ilgili veriler sınırlıdır. Farklı gruplarda yapılmış serolojik çalışmalara göre seroprevalans özellikle güneydoğuda daha yüksek ve çalışma grubunun özelliklerine göre değişmek üzere %2.4 - 34 arasındadır (23-25). Sağlıklı bireylerde bu oran %0 ile %12.4 arasında bildirilmiştir. Seroprevalans özel gruplardan gebelerde %7-8, kronik HBV hastalarında %13, kronik HCV hastalarında %54, tarım işçilerinde %35 olarak bildirilmiştir (26). Türkiye'de enfeksiyona yol açan HEV genotipleri ile ilgili veriye ulaşılamamıştır. Literatürdeki tek veri, Türkiye'ye turist olarak gelen bir İskoç'da ülkesine döndükten sonra gelişen HEV 3 enfeksiyonudur (17). Türkiye'de immunsuprese hastalarda HEV enfeksiyonuna ilişkin veri yoktur.

Bu projenin amacı, Türkiye'de, ilk iki sırayı böbrek ve karaciğer naklinin aldığı solid organ transplant (SOT) alıcılarında HEV enfeksiyonu prevalansını serolojik ve moleküler yöntemlerle belirlemek, enfeksiyon bulaşına neden olabilecek faktörleri incelemek ve viremi saptanması durumunda virüsün genotipini saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

HCV ve HEV keşfedilmeden önce, bu ajanların neden olduğu hastalıklar non-A, non-B hepatit olarak tanımlanmıştır (23, 27). Sanayileşmiş ülkelerde bu vakaların çoğu kan ve kan ürünleri nakliveya diğer parenteral geçiş yolları ile ilişkilendirilmiştir. İlk belgelenen salgın, 1955-1956'da Hindistan'da gerçekleşmiş ve ana su kaynağının dışkı ile kontaminasyonuna bağlı olduğu tespit edilmiştir. Bu salgında etiyolojik bir ajan tespit edilemediğinden, önceleri enterik olarak bulaşan hepatiti A virüs (HAV) enfeksiyonunun bir sonucu olduğu öne sürülmüştür. Bununla birlikte, vakalar arasındaki farklılıklar nedeniyle, bu salgınlardan başka bir ajanın sorumlu olabileceği düşünülmüştür (4, 27-30). Hepatit E, 1978 yılında Hindistan, Kaşmir vadisinde non-A ve non-B epidemik salgını olarak ilk kez bir klinik hastalık olarak kabul edilmiştir (1, 4, 13, 28, 29, 31, 32). 1983 yılında Balayan ve ark. Afganistan'da Sovyet askeri kampında meydana gelen salgında elektron mikroskopisi ile akut hepatitli hastaların dışkılarında virüs benzeri partikülleri tanımlayarak oral-fekal yol ile bulaşabilen bir non-A non-B hepatiti virüsü için ilk kanıtı sağlamışlardır (4, 27, 29, 31, 33-36). Bu salgına neden olan ajanın insandan insana bulaşıp bulaşmayacağını değerlendirmek için Balayan, hepatitli dokuz hastanın dışkılarından hazırladığı havuzun ekstraktlarını içmiş ve 36 gün sonra tipik akut hepatit semptomları gelişmiştir. İnokülasyondan sonra 28., 43., 44. ve 45. günlerde alınan dışkı örneklerinde 27-30 nm boyutlarında küresel viral partiküller tanımlanmıştır (29). Virüs Burma'da bir salgın esnasından enfekte olmuş hastalardan elde edilen insan dışkısı ile deneysel olarak enfekte edilen sinomolgus makaklarında safrada tanımlanmıştır (27, 37). 1990 yılında Rus askeri kampındaki vakalardan alınan fekal özütlerin, insanlara ve evcil domuzlara oral yolla bulaştığı gösterilmiştir (13). 1990 yılında genomu tamamen karakterize edilerek hepatit E virüsü olarak tanımlanmıştır (13, 27, 28, 37-39). 1991 yılında HEV cDNA ilk kez klonlanmıştır. 1997 yılında domuzlarda HEV'in ilk hayvan suşu gösterilmiştir (1). 2006'da HEV'in kan transfüzyonu ile bulaştığı ilk kez İngiltere'de saptanan bir olguda gösterilmiştir (13). 2008 yılında Fransa'da solid organ transplant alıcılarında kronik HEV enfeksiyonu tanımlanmıştır (33).

2.2. Hepatit E virüsünün Sınıflandırılması

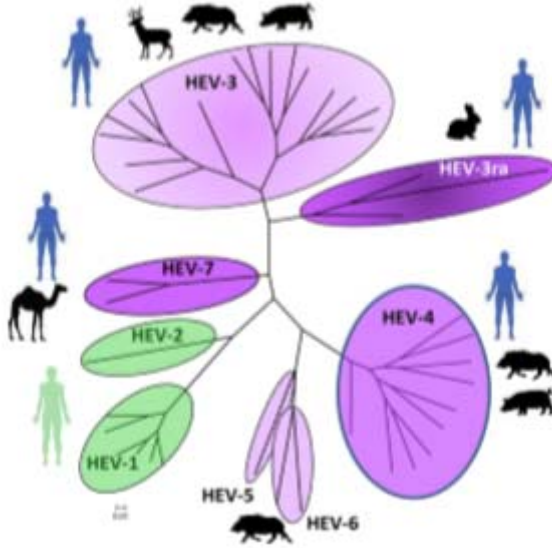
HEV, 2000 yılından önce, boyutu, morfolojisi, viral partikül sedimentasyon sayısı ve yüzdürme yoğunluğu gibi özelliklerinin hepsi calicivirüslere çok benzediğinden *Caliciviridae* ailesinde sınıflandırılmıştır. *Caliciviridae* virüs ailesi 27-34 nm çapında düzensiz bir dış kenara sahip zarfsız virüslerden oluşmaktadır. Calicivirüs partiküllerinin yüzdürme yoğunluğu 1.33-1.411 g/cm³'tür. Ek olarak, calicivirüs genomları 3' terminalinde poliadenilatlanmış tek iplikli pozitif polariteli RNA'dan oluşmaktadır ve üç açık okuma çerçevesi (ORF)'ne sahiptir. ORF1 yapısal olmayan bir proteini, ORF2 bir kapsid proteini ve ORF3 ise henüz işlevi bilinmeyen küçük bir proteini kodlamaktadır. 2000 ve 2004 yılları arasında HEV, Uluslararası Virüslerin Taksonomisi Komitesi tarafından *Caliciviridae* ailesinin diğer üyeleri ile filogenetik bir ilişkiye sahip olmadığından ve hem HEV tarafından kullanılan replikatif enzim türlerinin hem de viral genomun 5' ucundaki cap yapısı aile üyelerinden farklı olduğundan "tanımlanmamış" bir sınıflandırma statüsüne çıkarılmıştır. Daha sonra sekanslama yoluyla HEV ve alfavirüs, rubivirüs ve "beet necrotic yellow vein" virüs (BNYVV) gibi "alfa-benzeri" virüsler arasında karşılaştırılmalı analizler yapılmıştır. Hem HEV hem de "alfa-benzeri" virüslerin genomlarında RNA'ya bağımlı RNA polimerazda, metiltransferazda ve RNA helikazda büyük bir benzerlik olduğu saptanmış ancak HEV virionları 23-34 nm ve zarfsız partiküller iken; alfavirüs, rubivirüs ve BNYVV'nin zarflı virüsler olduğu gösterilmiştir. Böylece HEV *Hepeviridae* ailesinde sınıflandırılmıştır. *Hepeviridae* ailesi cins düzeyinde *Orthohepevirus* ve *Piscihepevirus*'dan oluşmaktadır. *Orthohepevirus* A, B, C ve D olarak dört tür, *Piscihepevirus* ise tek bir tür içermektedir (30). *Orthohepevirus A*'nın sekiz ve *Orthohepevirus C*'nin iki genotipi vardır. İnsanları enfekte edebilen tüm genotipler *Orthohepevirus A* içinde bulunmaktadır (Tablo 1) (1, 9, 31, 32, 35, 40-50).

Tablo 1. Hepatit E virüs genotipleri ve doğal konakları (30, 43 ve 48 numaralı kaynaklardan türkçeleştirilerek alınmıştır)

Cins	Tür	Genotip	Doğal Konak	İnsan enfeksiyonu
<i>Orthohepevirus</i>	<i>Orthohepevirus A</i>	1	İnsan	Evet
		2	İnsan	Evet
		3	İnsan, domuz, tavşan, geyik, firavun faresi, yaban domuzu, koyun, at, şişeburun yunus, keçi	Evet
		4	İnsan, domuz, tibet sığırları, yaban domuzu	Evet
		5	Kuş, tavşan ,yaban domuzu	Bilinmiyor
		6	Yaban domuzu	Bilinmiyor
		7	Tek hörgüçlü deve	Evet
		8	Çift hörgüçlü deve	Evet
	<i>Orthohepevirus B</i>		Tavuk, yaban kuşları	Hayır
	<i>Orthohepevirus C</i>	C1	Sıçan, fare	Hayır
		C2	Dağ gelinciği, vizon	Hayır
	<i>Orthohepevirus D</i>		Yarasa	Hayır
<i>Piscihepevirus</i>	<i>Piscihepevirus A</i>		Alabalık	Hayır

HEV 5 kuşlarda saptanmıştır ve avian HEV olarak adlandırılır (33, 37, 51, 52). Avian HEV, tavuk, hindi gibi hayvanları enfekte eder ve diğer genotiplerle düşük (<%50) genetik benzerliğe sahiptir (29). Ancak HEV5'in bazı varyantları tavşan, sıçan ve yaban domuzlarında saptanmıştır (40, 51, 53). HEV6, sadece Japonya'da yaban domuzlarında tanımlanmıştır. HEV 7 ise ilk olarak deve, daha sonra da karaciğer nakli sonrasında sıklıkla deve eti ve deve sütü tüketen kronik hepatitli bir insanda tanımlanmıştır (Şekil 1) (4, 7, 9, 31, 32, 40, 41, 44, 45, 54). Son zamanlarda ise çift hörgüçlü deve HEV 8 saptanmıştır (8, 9, 42, 48, 45).

Orthohepevirus A



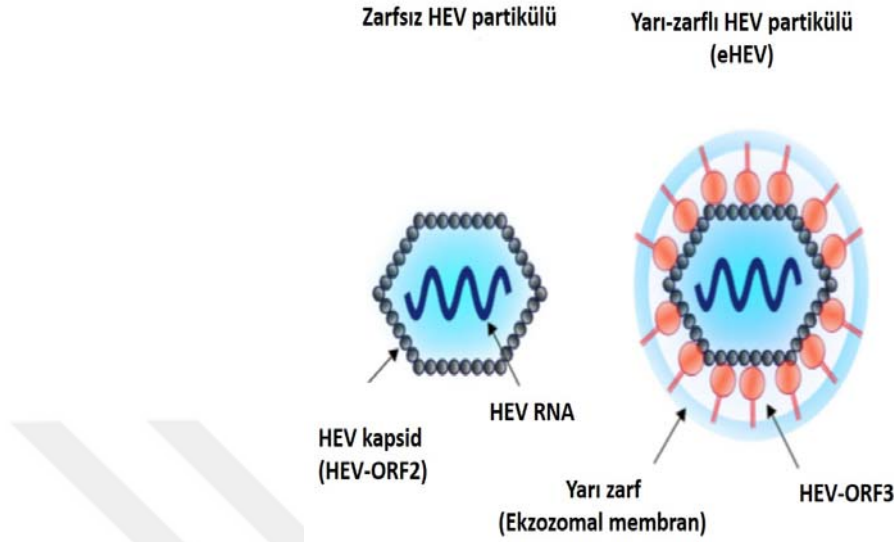
Şekil 1. Orthohepevirus A cinsindeki HEV sekanslarının filogenetik ağacı. (İnsan virüsü yeşil renk ile zoonotik HEV suşları mor renk ile gösterilmiştir) (40).

Bazı veriler HEV1'in domuzları da enfekte edebildiğini bildirmektedir, ancak bunun konfirme edilmesi için ilave çalışmalara gereksinim duyulmaktadır (33). Domuz kökenli HEV3 ve HEV4'ün sporadik insan enfeksiyonlarında saptanan suşlar ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiş ve domuz rezervuar olarak kabul edilmiştir (55, 56). HEV genotiplerinin alt genotipleri bulunmaktadır: HEV1'in altı adet (1a-1f), HEV2'nin iki adet (2a-2b), HEV 3'ün 11 adet (3a-3j, 3ra), HEV 4'ün yedi adet (4a-4g) alt genotipi vardır (30, 35, 38, 48, 50, 55, 57, 58).

2.3. Hepatit E virüsünün Yapısı

Hepatit E virüsü yaklaşık 27-34 nm çapında zarfsız ve küresel bir yapıya sahiptir (3, 4, 27, 28, 32, 33, 35, 49, 57, 59, 60). Safra ve dışkıda zarfsız ve kanda lipid membran kaplı olarak bulunmaktadır (Şekil 2) (42). HEV önceleri zarfsız bir virüs olarak bilinirken, yakın zamanda farklı bir formu tanımlanmıştır. HEV partikülleri hücresel ekzozomal yoldan salındığında, “yarı zarflı” olarak kabul edilmektedir (61). Yarı zarflı virüs 50-110 nm boyutundadır (54). Her iki viral form da bulaşıcı olmakla birlikte, zarfsız virüs 10 kat daha bulaşıcıdır (49). Olgun tam virion bantları, potasyum tartarat-gliserol yoğunluk gradyanlarında 1.29 g/cm³'tür. Sukrozdaki virüsün sedimentasyon katsayısı 183'tür (27). HEV virionu, 180

kapsid proteininden oluşan T=3 ikosahedral kapsidi olan küçük (320-340 Å) bir parçacıktır (44, 62).

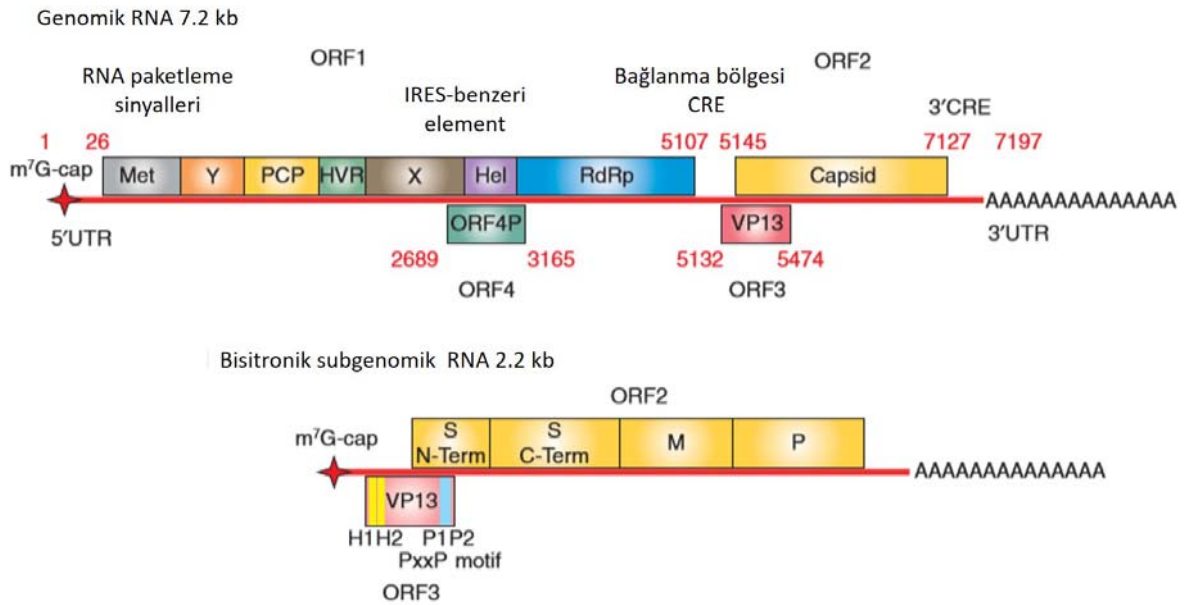


Şekil 2. Hepatit E virüsünün yapısı (49).

Virüs, asit ve hafif alkali koşullarda nispeten karardır, kloroform ve eterden etkilenmez. Tween 20 (%0.05) ve fomalin (%0.05) ile enfektivite 1000 kat azalmaktadır (31). Virüs, 56°C’de bir saat ısıtmaya dirençlidir, ancak beş dakika kaynamaya ve klorlanmaya duyarlıdır (3, 12, 32). Kriyoelektron mikroskobu ve kristalografi ile kesilmiş HEV kapsid proteini ile elde edilen virüs benzeri partiküllerin yapısal analizi HEV kapsid organizasyonu hakkında bilgi sağlamıştır (57). Üç domainden oluşmaktadır: kabuk domaini (S, 129-319 aminoasit), orta domain (M, 320-455 aminoasit), çıkıntılı domain (P, 456-606 aminoasit) (41, 44, 57). S domaini, HEV genotipleri arasında en çok korunan bölgedir ve M ve P domainleri için baz görevi gören ikosahedral kabuğu oluşturur. P domainin, hücre reseptör için bağlanma bölgesi olduğu varsayılmaktadır ve nötralize edici antikorlar tarafından tanınmaktadır. P, P1 ve P2 bölgesine ayrılmaktadır. Her iki P bölgesi hücre-reseptör bağlanmasına ve/veya kapsid soyulmasına yardımcı olduğu öngörülen potansiyel polisakkarit bağlanma bölgelerine sahiptir. M domaini, hem S hem de P domainleri ile güçlü bir şekilde etkileşime girer ve muhtemelen virion partikül stabilitesine katkıda bulunmaktadır (44).

2.4. Hepatit E Virüsünün Genomu

Hepatit E virüsü genomu tamamen karakterize edilmiştir. Poliadenillenmiş pozitif polariteli, tek iplikli, RNA molekülünden oluşmaktadır (20, 27, 43, 57, 63-66). HEV viral genomu, bir poli (A) kuyruğu olan 5' ve 3' UTR bölgelerinde iki adet protein kodlamayan bölge içerir. Bunlar HEV replikasyonunda ve transkripsiyonunda önemli rol oynayan cis etkili elementler (CRE) içerir (29, 31, 43, 47). Genom yaklaşık olarak 7.5 kb uzunluğunda ve üç adet kesintili ORF içermektedir (Şekil 3) (27-30, 33, 42, 55, 63, 67-69).



Şekil 3. Hepatit E virüsü genomik organizasyonu (Met: metil transferaz, PCP: papain benzeri sistein proteaz, HVR: aşırı değişken bölge, Hel: helikaz, RdRp: RNA'ya bağımlı RNA polimeraz, CRE:cis reaktif elemanı) (44).

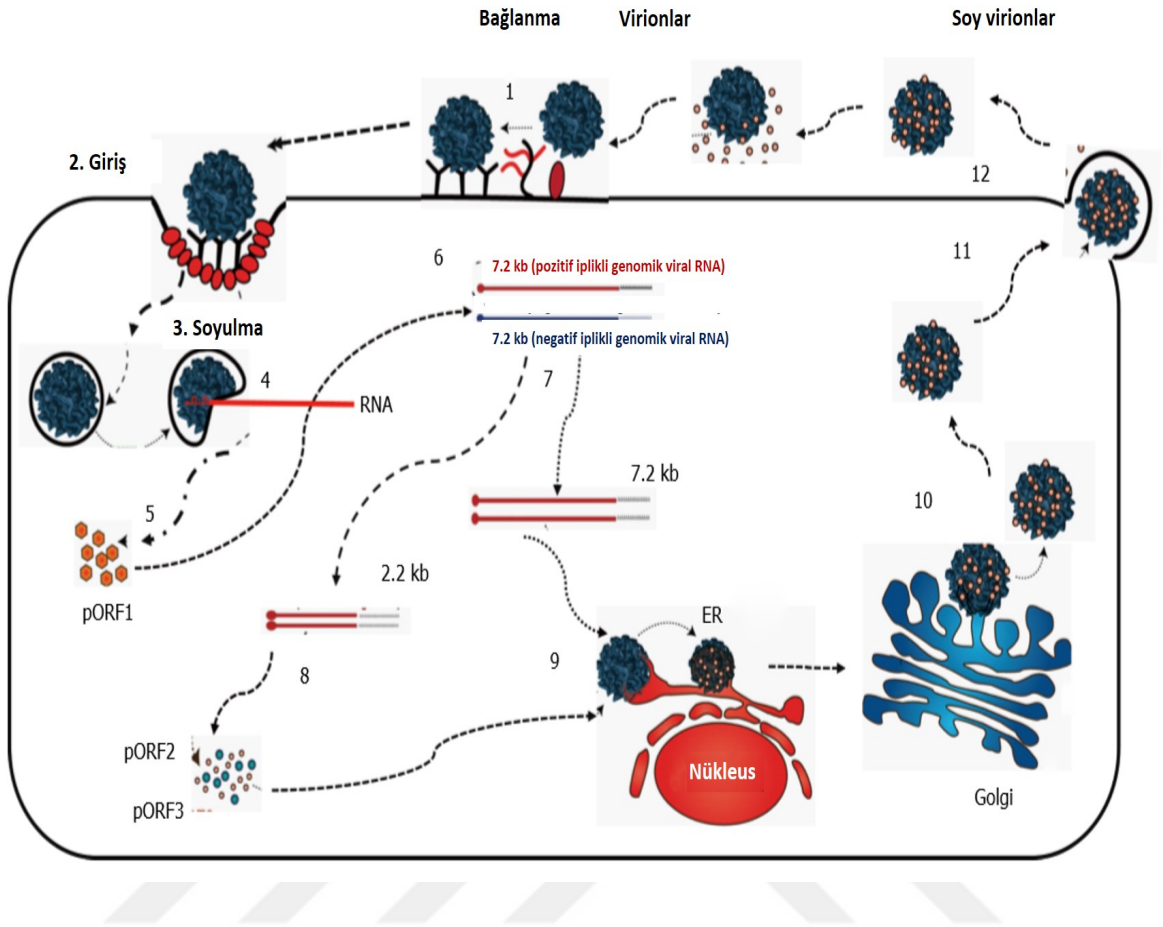
ORF-1, metiltransferaz, papain benzeri sistein proteaz, RNA helikaz ve RNA bağımlı RNA polimeraz (RdRp) domainlerini içeren 1693 amino asitlik yapısal olmayan enzimatik polipeptidi kodlar (27-30, 32, 35, 37, 38, 41, 43, 47-49, 57, 60, 70, 71). ORF-1 virüs bulaşmasında önemli bir rolü olmayan aşırı değişken bir bölge içerir (37, 44). HEV genomunda viral RNA-bağımlı RNA polimeraz aktivitesinin kontrolü için konak ve viral proteinlerle etkileşime giren, 139-158 aminoasit uzunluğunda bir proteini kodlayan yeni bir dördüncü ORF-4 tanımlanmıştır ve genotip-1 suşlarında görülmektedir (30, 41, 43, 45, 53, 70). ORF-4'ün ekspresyonu bağımsızdır ve HEV genomunun 2701 ve 2787 nükleotidi arasında olduğu varsayılan bir IRES benzeri eleman tarafından uyarılır (43, 44). ORF-1 ve

ORF-2/3, bir birleşme bölgesi ile ayrılır (41, 43, 44). ORF-2 ve ORF-3 üst üste binerler ve subgenomik mRNA olarak transkripsiyona uğrarlar (41, 43-45, 47). Genom, biri birleşme bölgesinde de diğeri de ORF2'nin 3' ucunun sonunda ve 3' NCR ile örtüşen iki tane cis-reaktif element (CRE) içerir (41, 43, 44, 49). ORF-2, tipik bir sinyal peptidi sekansı ve üç potansiyel glikolizasyon bölgesinin içeren 660 aminoasitlik viral kapsit proteinini kodlar (27, 30, 35, 38, 45, 57, 62). ORF-2 proteini dört alan içerir; N terminalleri, arginin bakımından zengin kabuk (S) (129-319 aminoasit), orta (M) (320-455) ve çıkıntılı bölge (P) (456-606 aminoasit) (35, 41, 47, 69). Nötralize edici antikorların P ve M bölgelerine bağlanması bunların hücreye bağlanma ve girişte rol oynadığını göstermektedir (41). İkozahedral HEV kapsidi 27-34 nm çapındadır ve HEV benzeri partiküllerin kristal yapısı karakterize edilmiştir (37). Kapsid viral tutunma ve karaciğer hücresine girişten sorumlu olup ORF-2'nin translasyonel ürünüdür (33). Kapsitteki farklı aminoasit mutasyonları virüsü zayıflatabilir ve aşı gelişimine etkileri olabilir (37). HEV ile enfekte olmuş bireyler sıklıkla, ORF-2'den türetilmiş peptitler veya rekombinant proteinler ile reaksiyona giren antikorlar üretir (27). ORF-3 372 nt maksimum kodlama kapasitesine sahip en küçük ORF'dir (29). ORF-3 hücre iskeleti ile ilişkili 114 aminoasitlik küçük bir fosfoprotein (VP13) kodlar (27-29, 32, 38, 43-45, 47, 57, 60). ORF-3 proteini replikasyon ve viral parçaların bir araya gelmesi için gerekli değildir (29, 45). ORF-3 hücresel çevreyi regüle eden çoklu fonksiyona sahiptir (29, 37, 47, 70). Virion morfogenez ve patogenezinde rol oynar (38, 48, 57). ORF-3'ün konak hücrelerden HEV viral partikül salımı için önemli bir iyon kanalı olarak işlev gördüğü gösterilmiştir (47). ORF-3 geninde lokalize olan CRE tanımlanmıştır ve hem ORF-2'nin hem de ORF-3'ün ekspresyonunda rol oynamaktadır (72). Serumda HEV partikülleri, lipidler ve ORF-3 proteini ile ilişkilidir. Böylece HEV, kanda membranla ilişkili, yarı zarflı bir formda dolaşır, ancak dışkıda zarfsız formda bulunmaktadır (45, 48, 49). ORF-3 proteini serumdan elde edilen virüslerde saptanırken, dışkıdan elde edilenlerde yoktur (49).

2.5. Hepatit E Enfeksiyonunun Patogenezi

HEV'in uygun bir *in vitro* kültür sistemi ve hayvan modeli yoktur ve HEV'in yaşam döngüsü iyi çalışılmamıştır (Şekil 4). HEV'in konakçıya bağırsak epitel hücreleri yolu ile ulaştığı varsayılmaktadır; hepatositlerin yüzeyine heparin sülfat proteoglikanlar (HSPGs) vasıtasıyla bağlanır ve hepatositlere girer (31, 49). Yarı zarflı ve zarflanmamış HEV formunun girişi farklı kinetiklerle gerçekleşmektedir. Yarı zarflanmış HEV, zarflanmamış

HEV'e kıyasla daha yavaş bir giriş kinetiği göstermektedir. Bir çalışmada, zarflanmamış partiküllerin maksimum bağlanmasının %90'ına enfeksiyondan üç saat sonra ulaşılmışken yarı zarflanmış HEV için bu sürenin altı saat olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, yarı zarflanmış HEV'in bağlanma etkinliği, çıplak HEV için gözlenenden on kat daha düşüktür ve sonuçta 2.7 kat daha az bir enfektivite göstermektedir (49). Farklı modellerde ısı şok proteini 70 (HSC70), HSPG'ler ve Grp78'in HEV kapsidlerinin hücre yüzeyine bağlanması veya hücre içi nakillerinde rol oynadıkları ve potansiyel hücre reseptörleri veya HEV proliferasyonu için gerekli faktörler oldukları bulunmuştur. Reseptörüne bağlandıktan sonra HEV partikülleri dinamin-2, klatrin ve membran kolestrol bağımlı bir yolak aracılığı ile hücre içine girerler (43, 44, 62). Hücreye giriş için klatrin bağımlılığına ek olarak endozomal asidifikasyonun gerekliliği de gösterilmiştir (49). Hücre içine girdikten sonra viral RNA salınır ve virüsün yapısal olmayan proteinleri sentezlenir. Pozitif polariteli viral RNA, RNA bağımlı RNA polimeraz yardımı ile negatif polariteli RNA'ya replike olur. Negatif polariteli RNA, 7.2 kb'lık pozitif polariteli RNA ve 2.2 kb'lık subgenomik RNA için şablon haline gelir. Bundan sonra, pORF-2 ve pORF-3, şablon olarak kullanılan subgenomik RNA yardımı ile sentezlenir. pORF-2, genomik RNA ile birlikte yeni virion yapısını oluştururken pORF3 viral replikasyonu optimize eder. Hepatositlerden çıkan virion, pORF-3 ve lipid tabakası ile kaplanır. Hem pORF-3 hem de lipid tabakası, hepatositlerden çıktıktan sonra viriondan ayrılır (31, 32).



Şekil 4. Hepatit E virüsünün replikasyon şeması (31).

HEV vücuda esas olarak oral yolla girer. Karaciğerde replike olur. Genellikle kendini sınırlayan enfeksiyon yaptığı düşünülen HEV'in, HIV ile enfekte bireylerde ve immünsüpresif tedavi alan organ transplantlı hastalarda kronik HEV enfeksiyonlarına yol açabildiği bildirilmiştir (38, 52). HEV hepatositlerin yanı sıra ince bağırsak, kolon ve lenf nodlarında da replike olabilmektedir (35). Hayvan modellerinde HEV'in ekstrahepatik replikasyonu kanıtlanmıştır. Viremi temizlendikten sonra çeşitli dokularda pozitif polariteli HEV RNA'sının saptanması ve insan-HEV suşları ile enfekte olmuş domuzlarda safradan ziyade dışkıda HEV genomunun daha yüksek titrede olması HEV'in hepatositler dışındaki bölgelerde de çoğalabileceğini göstermektedir. HEV pozitif polariteli bir RNA virüsü olduğundan, replikasyon sırasında negatif polariteli bir RNA sentezlenmektedir. Negatif ipliğe spesifik ters transkriptaz polimeraz zincir tepkimesi (RT-PCR) testi ile gastrointestinal, kolorektal, jejunal, ileal, duodenal ve tonsil dokularında replikatif viral RNA saptanmış, böylece oral alımdan sonra HEV'in gastrointestinal sistemde karaciğere ulaşmadan çoğaldığı

belirlenmiştir. Domuzlar, domuz-HEV ile enfekte edildiğinde karaciğerde, lenf bezlerinde, kolonda, ince bağırsaklarda ve dalakta replikatif negatif polariteli viral RNA tespit edilmiştir. Benzer şekilde, insan-HEV ile inoküle edilmiş domuzların karaciğerinde, lenf bezleri, kolon, ince bağırsaklar, mide, dalak, böbrekler, bademcikler ve tükürük bezlerinde replikatif viral RNA tespit edilmiştir. Ayrıca HEV'in plesantayı da enfekte edebildiği gösterilmiş ancak kan hücrelerinde replikasyon saptanmamıştır (73).

2.6. Epidemiyoloji ve Prevalans

Dünya'da, yıllık HEV enfeksiyonu insidansı 20 milyon olup, yaklaşık 56600 ölümle sonuçlanmaktadır (41, 44). Hamilelerde enfeksiyon genellikle daha agresif bir klinik seyir geliştirmektedir ve yıllık 3000 ölü doğuma neden olduğu öngörülmektedir (3, 41, 43, 44). Her yıl gelişen 20 milyon HEV enfeksiyonunun sadece %15'i semptomatiktir (26). Tüm dünyada yaygın olmasına rağmen daha çok gelişmekte olan ülkelerde endemiktir (28, 52, 64, 74). Ancak son yıllarda gelişmiş ülkelerde artan sayıda otokton (yerli) ve sporadik HEV enfeksiyonu tanımlanmıştır (28, 66). Hepatit E, Hindistan, Pakistan ve Çin gibi gelişmekte olan ülkelere akut karaciğer yetmezliğinin en yaygın nedenidir. Kontamine sular nedeni ile fekal-oral geçişin olduğu bu ülkelere, seroprevalans %45'e ulaşmaktadır (75). HEV ile ilgili moleküler ve epidemiyolojik verilerin paylaşıldığı küresel bir ağ (HEVnet) bulunmaktadır (14).

HEV ilk kez 1978'de akut hepatit salgını etkeni olarak kabul edilmiştir. Hindistan, Çin, Somali ve Uganda'da büyük salgınlar bildirilmiştir. Gelişmiş ülkelere, 1990'larda bildirilen ve yerel olarak edinilen enfeksiyonların, çiğ ya da az pişmiş av eti veya domuz ürünleri tüketimiyle ilgili olduğu düşünülmektedir. Dört ana HEV genotipinden HEV1 ve HEV2 salgın vakalarından, HEV3 ve HEV4 ise sporadik vakalardan sorumludur. HEV genotiplerinin dağılımı coğrafik farklılık gösterir. HEV1 enfeksiyonları çoğunlukla Asya'da, HEV2 Afrika ve Meksika'da, HEV4 Hindistan ve Doğu Asya'da gözlenirken, HEV3 enfeksiyonlarının dünya çapında görüldüğü bildirilmiştir (Tablo 2) (Şekil 5) (28, 38, 57, 58, 66, 69). HEV3 alt tip 3a ve 3b sıklıkla Güney Amerika ve Japonya'da, alt tip 3c, 3e ve 3f Avrupa'da daha yaygındır (76).

Tablo 2. HEV genotiplerinin özelliklerinin karşılaştırılması (38 numaralı kaynaktan Türkçeleştirilerek alınmıştır)

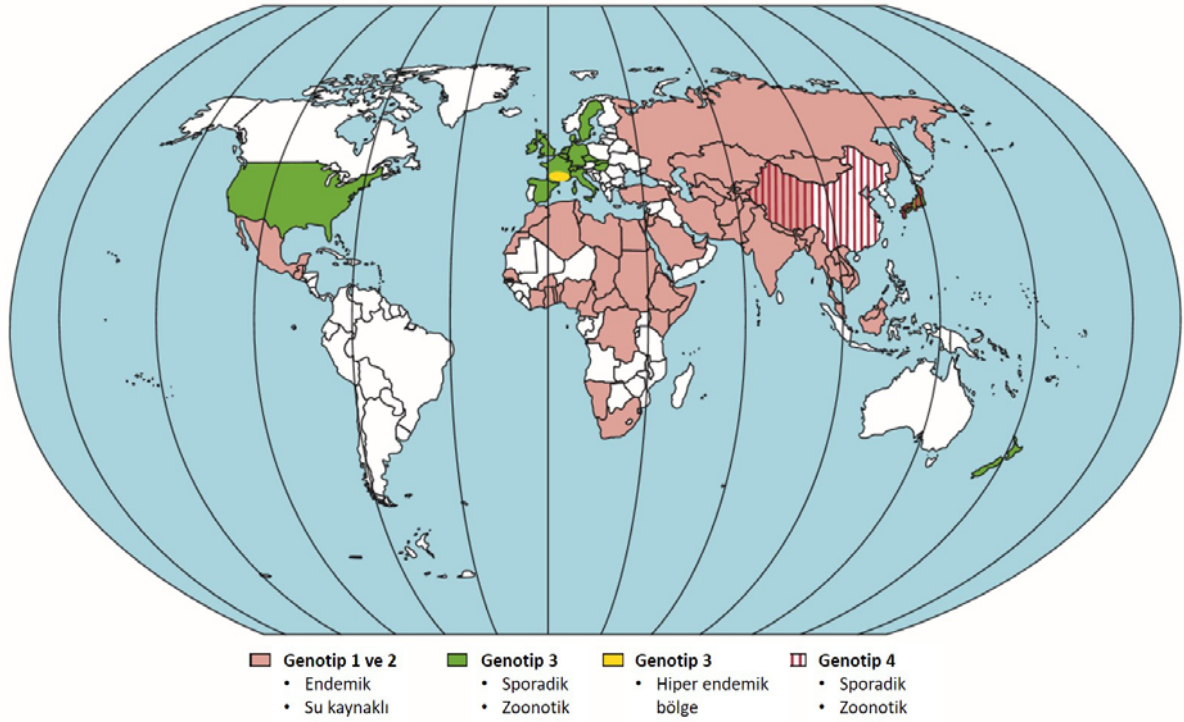
Genotip	HEV1	HEV2	HEV3	HEV4
Enfekte ettiği tür	İnsan	İnsan	İnsan, domuz ve diğer memeli türler	İnsan, domuz ve diğer memeli türler
Bulaş yolu	Kontamine su ve fekal oral yol ile insandan insana	Kontamine su ve fekal oral yol ile insandan insana	Kontamine et ile zoonotik olarak insana	Kontamine et ile zoonotik olarak insana
Enfeksiyon bölgesi	Asya	Afrika ve Meksika	Dünya çapında	Hindistan ve Doğu Asya
Enfeksiyon paterni	Epidemik olgulara neden olur	Epidemik olgulara neden olur	Sporadik otokutanöz olgulara neden olur	Sporadik otokutanöz olgulara neden olur

HEV1, hamilelerde fulminan hepatik yetmezliğe yol açabilmektedir ve özellikle üçüncü trimesterde, eklampsi veya kanama gibi obstetrik komplikasyonu olanlarda yüksek mortalite ile ilişkilidir. HEV1 Afrika ve Asya’da endemiktir ve endemik olmayan bölgelerden bu bölgelere seyahat eden kişilerden de izole edilmektedir (29). HEV1’in coğrafi farklılık gösteren beş alt tipi (1a-e) tanınmıştır. Genotip 1a en sık görülen alt tiptir ve birçok Asya ülkesinde (Nepal, Pakistan, Bangladeş, Vietnam ve Hindistan) bulunur. Tip 1b, Çin’de baskın olarak tanımlanmıştır. Pakistan’da, Bangladeş’te, Haiti ve Küba gibi Karayip ülkelerinde bulunur. HEV1c, Çin ve Hindistan’da yaygındır, bazı vakalar Kırgızistan’da da saptanmıştır. HEV1d ve 1e yalnızca Afrika’da tanımlanmıştır (29, 35). İspanya’da bir hastada saptanan HEV1e enfeksiyonunun Etiyopya ziyareti ile ilişkili olduğu belirlenmiştir (77). HEV2 sadece

insanda saptanmıştır. HEV2a Meksika’da, HEV2b ise Afrika, Nijerya ve Çad olmak üzere birçok Afrika ülkesinde saptanmaktadır. HEV3 dünyaya yayılmıştır. Avrupa’da en sık tespit edilen genotiptir. HEV3a, Amerika Birleşik Devletleri’nde, Japonya’da, Kore’de ve Hollanda’da tanımlanmıştır. HEV3b Japonya, Çin ve Kanada’da izole edilirken, HEV3c esas olarak Fransa, Almanya, Hollanda ve İtalya’da tanımlanmıştır. HEV3d Tayvan ve Amerika Birleşik Devletleri’nde tespit edilmiştir. HEV3e alt tipi Avrupa suşu olarak kabul edilmekte ve İngiltere, Hollanda, İtalya, Yunanistan ve İspanya’da sıkça tanımlanmaktadır, ek olarak yaban domuzu suşları Japonya ve Tayland’da izole edilmiştir. HEV3f Avrupa ülkelerinin çoğunda (İspanya, Fransa, İngiltere, Yunanistan, Hollanda, İtalya), ayrıca Japonya’da, Tayland’da ve yeni Kaledonya’da tanımlanmıştır. HEV3g Kırgızistan’da, HEV3h İtalya, Uruguay ve Yeni Zelanda’da, HEV3i Latin Amerika’da, Avrupa’da, Avusturya, İtalya ve Fransa’da, HEV3j ise Kanada, Avustralya ve Meksika gibi farklı kıtalardaki ülkelerde tanımlanmıştır. HEV4 dört alt tipi ile (4a-d) Çin, Tayvan, Vietnam ve Japonya’da tanımlanmıştır. Bununla birlikte, HEV4b Belçika’da (domuz izolatu) ve HEV4d Çin’de sıklıkla bulunurken İtalya’da da hem insanlarda hem domuzlarda bulunmaktadır. HEV4c Hindistan’da, HEV4f Japonya ve Vietnam’da, HEV4g ise yalnızca Çin’de tanımlanmıştır. HEV3 ve HEV4 suşları domuz, inek, yaban domuzu ve geyik gibi bazı hayvanlardan izole edilmiştir (Tablo 3) (29).

Tablo 3. HEV genotiplerinin alt tipleri ve coğrafi yayılımları

Genotip	Alt tip	Tanımlandığı Yer
HEV1	a	Nepal, Pakistan, Bangladeş, Vietnam, Hindistan
	b	Çin, Pakistan, Bangladeş, Karayip ülkeleri
	c	Çin, Hindistan, Kırgızistan
	d	Afrika
	e	Afrika
HEV2	a	Meksika
	b	Afrika, Nijerya, Çad
HEV3	a	ABD, Japonya, Kore, Hollanda
	b	Japonya, Çin, Kanada
	c	Fransa, Almanya, Hollanda, İtalya
	d	Tayvan, ABD
	e	İngiltere, Hollanda, İtalya, Yunanistan, İspanya
	f	İspanya, Fransa, İngiltere, Yunanistan, Hollanda, İtalya, Japonya, Tayland, Yeni Kaledonya
	g	Kırgızistan
	h	İtalya, Uruguay, Yeni Zelanda
	i	Latin Amerika, Avrupa, Avusturya, İtalya, Fransa
	j	Kanada, Avustralya, Meksika
HEV4	a	Çin, Tayvan, Vietnam, Japonya
	b	Çin, Tayvan, Vietnam, Japonya
	c	Çin, Tayvan, Vietnam, Japonya, Hindistan
	d	Çin, Tayvan, Vietnam, Japonya, İtalya
	f	Japonya, Vietnam
	g	Çin



Şekil 5. HEV genotiplerinin dünyadaki dağılımı (57)

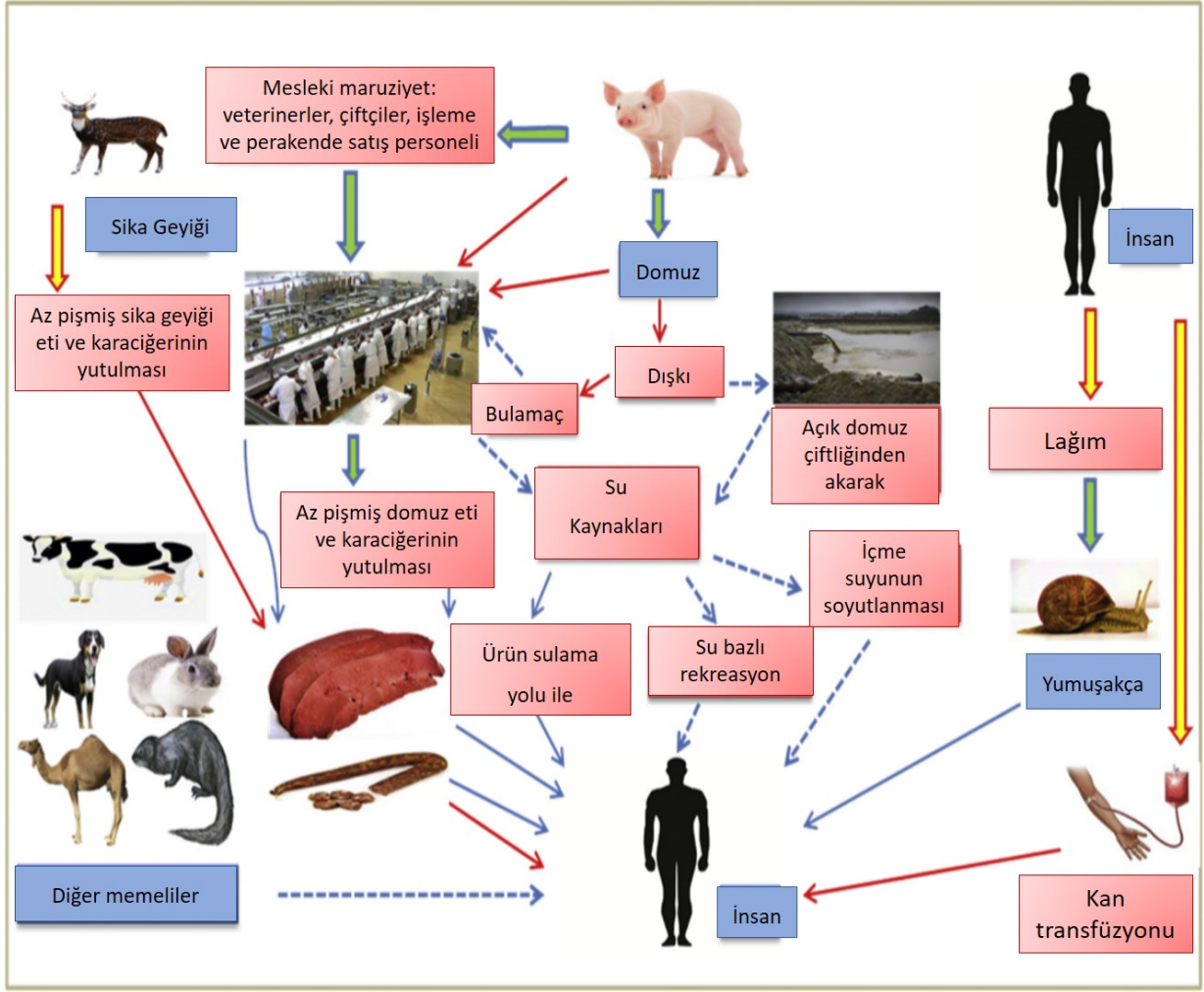
Genç yetişkinler en sık endemik bölgelerde enfekte olurken, yaşlı ve altta yatan hastalığı olan bireyler gelişmiş ülkelerde enfekte olmaktadır. Yetişkinlerde saptanabilir anti-HEV antikor oranının, gelişmekte olan ülkelere %30-80, endemik olmayan ülkelere %1-20 olduğu bildirilmiştir (38). ECDC raporlarına göre, 2005-2008 döneminde >50 yaş arasındaki olgular %30-45 iken, 2013-2015 döneminde %60'ın üzerine çıkmıştır. Erkek vakaların oranı %61-69 arasında değişmektedir (49). Erkeklerde ve gebe olmayan kadınlarda hastalık genellikle kendini sınırlar ve düşük ölüm oranına (< %0.1) sahiptir. Bununla birlikte hamile kadınlarda HEV enfeksiyonu daha şiddetlidir, sıklıkla vakaların %15-20'sinde fulminan hepatik yetmezlik ve ölüme neden olmaktadır (28, 40, 64).

Türkiye'de HEV daha sıcak bölgelerde ve yetişkinlerde (yaşamın üçüncü on yılından başlayarak) daha yaygındır (39). Diyarbakır'da HEV seroprevalansı, Türkiye'nin diğer illerine göre daha yüksektir ve bölgede arıtılmamış atık su kullanımının bu konuda rol oynadığı düşünülmektedir (23). Irak ve Türkiye'den mülteci Kürt kökenli popülasyonda HEV prevalansı %14.8 saptanmıştır (25). 2002 yılında yapılan bir çalışmada HEV seroprevalansı Elmadağ/Ankara'da %2.7, Manisa'da %3.8 ve Diyarbakır'da %11.7 saptanmıştır (36). Van'da 2 ay-18 yaş arası çocuklarda yapılan bir çalışmada HEV seroprevalansı %4.2 olarak bulunmuş ve enfeksiyonun çocuklarda ciddi bir problem oluşturmadığı kanısına varılmıştır

(79). Türkiye’den bildirilen HEV çalışmalarını analiz eden sistematik bir derlemede, HEV prevalansının %0-12.4 arasında değişmekte olduğu bildirilmiştir. Çocuklar yetişkinlerden daha düşük prevalansa sahiptir. Diyarbakır’da 1994 yılında akut hepatitli hastalarda prevalans %73.3 saptanırken, 2003 yılında tarım işçilerinde seroprevalans %34.8 olarak saptanmıştır. 2016 yılında Erzurum’daki bir çalışmada hayvan çalışanlarında seroprevalans %35.9 olarak saptanmıştır. Türkiye’den Avrupa’ya göç edenler arasında HEV seroprevalansı İtalya’da %10.3, Hollanda’da %33.4 olarak saptanmıştır (26). Türkiye’de gebe kadınlardaki HEV seroprevalansının değerlendirildiği iki çalışmada, gebelerin IgG antikor düzeyi %7 ve %12.6 olarak saptanmıştır. Ankara’da bir ilkokulda çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada anti-HEV IgG seroprevalansı %2.1 olarak saptandı. Konya’da sosyoekonomik koşulların zayıf olduğu ve arıtma sisteminin güvenli olmadığı kırsalda yaşayan 100 sağlıklı çocuk ve şehirden ise 110 çocuğun seçildiği çalışmada HEV IgG antikoru kırsal alanlarda %8.5 iken kentsel alanlarda %5.2 olarak saptandı (29). 2017 yılında İzmir’de yapılan bir çalışmada HEV seroprevalansı %6.6 olarak saptanmıştır (80).

2.7. Bulaş Yolları

Virüsün bulaşma yolları Şekil 6’da gösterilmiştir (1). Virüsün bulaşı primer olarak kontamine içme suyu aracılığıyla fekal-oral yolladır (41, 57). Normal şartlar altında, sıcaklık ve güneş ışını (UV) suda HEV’i inaktive edebilecek iki ana faktördür (54). HEV salgınlarının fekal-oral yol ile bulaştan kaynaklandığı bilindiğinden, virüsün midenin asidik ortamına dayanabildiği düşünülmektedir (27, 56). HEV’in diğer enterik yolla bulaşan Hepatit A virüsüne göre (HAV) ısıya daha dayanıklı olduğu gösterilmiştir (56). Virüs partikülü ve RNA’sı safradan, dışkıdan ve kanalizasyondan izole edilmiştir (27).



Şekil 6. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde HEV'in zoonotik geçişi (1)

HEV, insanın yanısıra birçok hayvanı da enfekte edebildiğinden zoonotik bulaş önemlidir (13, 22, 28, 37, 52, 65, 66, 75, 81). Domuz ve geyikle yakın teması olan çiftçiler, mezbaha çalışanları, veteriner hekimler genel popülasyona kıyasla HEV enfeksiyonu açısından yüksek prevalansa sahiptir (33, 40). Domuz ve yaban domuzu etinde HEV 3 RNA'sı bulunmuştur. Bu nedenle özellikle az pişmiş olması durumunda domuz eti tüketiminin geçiş kaynağı olabileceği düşünülmektedir (17, 28, 37, 41, 59, 75, 81, 82). HEV $>70^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta inaktive olduğu için gıda kaynaklı HEV geçişi etlerin iyi pişirilmesiyle azaltılabilir (9, 33, 37). Etin 70°C 'de 1 dk pişirilmesi enfekte HEV partikül konsantrasyonunda 0.48 log10 azalmaya, 95°C 'de kaynatma ise 3.67 log10 azalmaya neden olmaktadır. Gıda kaynaklı geçişin önlenmesindeki en etkili yol çiğ veya az pişmiş etlerin tüketilmemesidir (37). Son yayınlarda, kontamine su ile ilişkili olarak HEV-RNA'nın

kabuklu deniz ürünlerinde, yeşil sebzelerde ve tarlada yetişen çileklerde bulunduğu bildirilmiştir (33). Çin'de evcil kedi ve köperlerde HEV gösterilmiştir ve enfekte mutfak artıkları yolu ile evcil hayvanlara geçtiği düşünülmüştür (6).

HEV'in insandan insana geçişi nadir (%0.7-2.2) görülmektedir (27, 28). Uganda'da büyük bir salgın esnasında ev içi HEV bulaşına dair kanıtlar bildirilmiştir. Hemofili ve hemodiyaliz hastalarında nozokomiyal ve parenteral geçiş olabilir (28). Gebeliğin üçüncü trimesterinde HEV'in transplasental geçişi ile yenidoğanlarda yüksek perinatal mortalite ilişkilendirilmiştir (28, 29, 31, 64, 68, 73). Eşcinsel erkeklerde genel popülasyona göre daha yüksek bir HEV antikör prevalansı (%20) gösterilmesine karşın seksüel geçiş halen tartışmalıdır (28).

HEV kan transfüzyonu aracılığı ile de geçebilir (3, 4, 13, 17, 22, 29, 31, 33, 35, 37, 40-42, 66, 74, 83, 84). Nakil hastası HEV'i ya oral yolla ya da organlar ve kan bileşenleri yoluyla kazanabilmektedir (85). Kan veya kan ürünlerinin transfüzyonu ve solid organ nakli olan insanlar arasında HEV3 ve HEV4 bulaşı olduğu bildirilmiştir (86, 87). Hindistan, Honkong ve Japonya'da kan transfüzyonu alıcında HEV'e karşı IgM ve IgG saptanmıştır. Transfüzyon ilişkili HEV enfeksiyonları İngiltere ve Fransa gibi hiperendemik olmayan Avrupa ülkelerinde de bildirilmiştir (37). HEV enfeksiyonu organ nakli ile de geçebilmektedir (33, 41, 87). Solid organ nakli hastalarında hepatit E seroprevalansı %8.3 olarak bildirilmiştir (87). HEV-RNA pozitif karaciğer HEV-negatif alıcıya nakledildiğinde, hızla kronik HEV enfeksiyonu geliştiği ve greftde yeniden siroz gelişmesine yol açtığı bildirilmiştir (33).

Virüs dış ortam koşullarından etkilenmektedir. HEV'in RNA saflaştırılması, CsCl gradyan santrifüjlenmesi, ultrasantrifüjleme, konsantrasyon ve düşük sıcaklıkta depolama için kullanılan tipik laboratuvar prosedürleri sırasında hasarlandığı bilinmektedir. Ayrıca, iyotlu dezenfektanlar ve otoklavlama virüsü tahrip etmektedir (27).

2.8. Klinik

HEV'in neden olduğu hastalığın hepatit A'dan ayırt edilmesi zordur, ancak HEV ile ilişkili semptomları olan hastalar genellikle daha ileri yaşadırlar (29). HEV enfeksiyonları aseptomatik olgulardan fulminan hepatit ve ölüme kadar gidebilen ağır hepatitlere kadar değişen tablolarda olabilmektedir (27, 88). Akut hepatit E enfeksiyonunda, grip benzeri miyalji, atiralji, kusma gibi spesifik olmayan başlangıç semptomları görülmektedir. Bazı hastalarda ateş, kusma, bulantı, iştahsızlık, karın ağrısı ve sarılık, yüksek bilirubin ve

karaciğer transaminaz, alkalın fosfataz ve glutamilttransferaz aktiviteleri saptanabilir (29, 43). Sarılık hastaların %75'inde görülür. Salgınlar sırasında, enfeksiyonun akut aşamasında gözlenen semptomlar ateş, sarılık, sağ üst kadrın ağrısı, bulantı, kusma ve anoreksidir. Alanin aminotransferaz (ALT) seviyesi genellikle 1,000 ile 3,000 IU/l'tir, fakat aralık geniştir (35). Maruz kalma ile semptomların başlangıcı (enkübasyon aşaması) arasındaki süre 15-60 gün arasındadır (27, 35). HEV enfeksiyonunun klinik profili ile ilgili bilgilerin çoğu salgınlar esnasında edinilmiştir. HEV enfeksiyonunun klinik seyrini tanımlamak için, iki gönüllü salgınlar esnasında elde edilen dışkı süspansiyonlarını içmişlerdir. Bu olgularda klinik profil benzerdir, semptomlar (anoreksi ve epigastrik ağrı) 30. günde belirlenmiştir. Serum alanin aminotransferaz ve bilirubin seviyelerinde yükselmeler 38 ile 120 gün arasında meydana gelmiştir (27). Serumda HEV RNA 22 - 46 gün, dışkıda ise 38 - 46 gün saptanmıştır (11, 27). HEV rekombinant proteinlerine karşı hem IgM hemde IgG izotipinde antikorlar enfeksiyonun 41. gününde saptanmaya başlanmıştır. Bu olgularda post akut dönemde virusun varlığının sürdüğüne veya enfeksiyonun kronikleştğine ilişkin veri saptanmamıştır (27).

İmmünokompetan bireylerde, HEV ile enfeksiyon genellikle akut, kendini sınırlayan hepatit ile sonuçlanır. Bununla birlikte, HEV enfeksiyonunun bir komplikasyonu ise, önceden kronik karaciğer hastalığı olanlarda, yaşlılarda ve hamilelerde önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili karaciğer yetmezliğidir (21, 77). Genel popülasyonda, akut HEV enfeksiyonunun mortalite oranı %0.5-4.0 olarak saptanmıştır. Endemik enfeksiyon bölgelerinde gebeliğin üçüncü trimesterında enfekte olan hamile kadınlarda mortalite oranı %10-40 bildirilmiştir (9, 16, 27, 28, 41, 55-57, 82, 89, 90). Gebelikle ilişkili hormonlar ve azalmış hücre aracılı bağışıklık, hamilelerde hepatit E enfeksiyonunun şiddeti ve komplikasyonları ile ilişkili faktörlerdir. Plasentada HEV replikasyonuna bağlı hasar meydana gelirse, hücresel immunitenin baskılanması bozularak fetüsün kaybı olabilir (73). HEV, hamilelik sırasında daha ciddi bir hastalığa neden olsa da, diğer etkenlere bağlı akut karaciğer yetmezliğine benzer hastalık şiddeti, komplikasyon sıklığı ve mortalite oranları görülmektedir (91). Mortalite, yüksek HEV yükü ile ilişkilidir. HEV-spesifik T hücre yanıtı fulminan hepatitli hastalarda daha zayıf olabilmektedir (37).

HEV semptomları, hepatit A'nın semptomlarına benzer olmasına rağmen, HEV genç yetişkinleri etkileyerek ayırt edilmektedir (92). Sanayileşmiş ülkelerde, yalnızca uluslararası gezginler enfeksiyon tehdidi ile karşı karşıya kalmaktadır ancak salgın bildirilmemiştir (82, 92).

HEV enfeksiyonları ekstrahepatik belirtilerle de ilişkilidir. Kronik HEV enfeksiyonu olan bir böbrek transplant alıcısında muskuler zayıflık ve piramidal sendrom bildirilmiştir (37). Akut ve kronik hepatit E enfeksiyonlu hastalarda nörolojik semptomlar yaygın değildir, yalnızca %2-5 vakada görülmektedir. Bunlar arasında poliradikulopati, Gullian Barre sendromu, Bell paralizi, nevraljik amyotrofi, bilateral brakial nörit, akut meningo ensefaliti içeren nörolojik bozukluklar, proksimal miyopati bildirilmiştir (11, 28, 35, 37, 43, 45, 70). Kronik HEV enfeksiyonu glomerüler filtrasyon oranının azalması, glomerülonefrit ya da kriyoglobulinemi oluşumunu içeren renal belirtilerle ilişkilidir (37). Pankreatit, sarılık başlangıcından sonraki ikinci veya üçüncü haftada sıklıkla bildirilmekte ancak çoğu hasta kendiliğinden düzelmektedir. Diğer komplikasyonlar arasında döküntü ve atralji, trombositopeni, hemoliz, membranoproliferatif ve membranöz glomerülonefrit ve Schonlein-Henoch purpurası gibi immünolojik bulgular yer almaktadır (28).

2.8.1. Solid organ nakilli hastalar

HEV'in yalnızca akut enfeksiyonlara neden olduğu düşünülmekte iken 2008 yılında immun baskılanmış hastalarda HEV3 RNA'sının altı aydan fazla dışkı veya serumda pozitifliği gösterilerek, virüsün kronik enfeksiyona da yol açabileceği bildirilmiştir. Nakil hastası HEV'i ağız yoluyla veya nakledilen organ / kan bileşenleri yoluyla alabilmektedir (85). Transplant alıcılarında takrolimus ve trombositopeni kullanımı kronik hepatit E için risk faktörü olarak kabul edilmiştir (11, 15, 19, 38, 46, 57, 74, 88, 93-95). Kronik HEV enfeksiyonu bildirilen alıcıların, HEV3 veya HEV4 ile enfekte oldukları saptanmıştır (9, 15, 45, 46, 70, 74, 84, 86, 87, 90, 94). Organ nakli sonrası HEV3 enfeksiyonu insidansı, Güneybatı Fransa'da her 100 kişi için yılda 3.2 vakadır ve nakil sonrası kontamine domuz ürünleri veya midye tüketimi ile ilişkili bulunmuştur. Fransa'da organ bağışçılarındaki yüksek HEV seroprevalansına rağmen, greft yoluyla HEV iletimi vakası bildirilmemiş iken Almanya'da karaciğer allogrefti yoluyla bulaşan bir HEV enfeksiyonu vakası hızlı ilerleyen siroz ve alıcının ölümü ile sonuçlanmıştır (57). Nadir görülen HEV7 ve HEV8 de transplant alıcılarında bildirilmiştir (11). Lösemili bir hastada allojenik kök hücre nakli sonrası HEV reaktivasyonu bildirilmiştir (19, 57).

Karaciğer fonksiyon testlerinde açıklanamayan yükseklik olan immün sistemi baskılanmış hastalar, HEV enfeksiyonu açısından incelenmelidir çünkü HEV'e maruz kalan

bu tür hastaların yaklaşık %60'ında kronik hepatit E enfeksiyonu geliştiği gösterilmiştir (24, 38, 57).

2.9. Tanı

HEV enfeksiyonunun tanısında kullanılan testler diğer viral enfeksiyonlarda olduğu gibi doğrudan ve dolaylı yöntemler olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (38, 57). Doğrudan yöntemler virüs veya viral bileşenleri, dolaylı yöntemler ise virüse spesifik konak immün yanıtını (anti-HEV IgM ve IgG) saptamaktadır. Doğrudan yöntemler, virüsün immünoelektron mikroskopisi ile gösterilmesi, kan ve dışkı örneklerinde viral nükleik asitin ve viral proteinlerin saptanmasıdır (38).

HEV'e karşı oluşan IgM ve IgG izotipindeki antikorların ELISA ile saptanması yaygın kullanılan tanı testidir (3, 18, 35, 52, 57, 78, 89, 96). Mevcut ticari HEV-spesifik ELISA testleri esas olarak HEV1 ve HEV2'ye karşı antikorların tespiti için tasarlanmış olup ORF2/3 antijenleri kullanılmaktadır. Bu tip testlerde HEV3 veya HEV4'ün saptanmasında sorun olabilmektedir (98). Anti-HEV IgM pozitifliği akut enfeksiyonun ilk dört haftasından yüksek düzeydeyken, anti-HEV IgG antikorları klinik hastalık başlangıcından 2-4 hafta sonra pik yapmaktadır (52, 57, 97). Serumda salt anti-HEV IgG pozitifliği olması geçirilmiş enfeksiyonu gösterir (37, 41, 52, 97). Her ne kadar farklı HEV genotipleri tanımlanmış olsa da, antijenik açıdan tek bir serotip gösterilmiştir (28, 57). IgG ve IgM antikorları için spesifik testler ticari olarak mevcut olmasına rağmen, bunların duyarlılıkları ve özgüllükleri değişkenlik göstermektedir (20, 37). Daha hassas IgG testlerinin kullanılması ile HEV seroprevalansında üç-dört katlık artış saptanmıştır (28).

Anti-HEV IgM ve IgG testleri, immün sistemi baskılanmış hastalarda negatif olabilir, bu hastalarda tanı için kan ve dışkı örneklerinde HEV RNA'sını saptamak için RT-PCR önerilmektedir. RT-PCR tedavi etkinliğini tahmin etmek için de faydalıdır (18, 38, 76, 97). Akut HEV enfeksiyonu olan hastalarda, viral RNA, klinik semptomların başlamasından hemen önce hem kan hem de dışkı örneklerinde tespit edilebilir. Viral RNA uzun süre kalıcı değildir ve semptomların başlamasından yaklaşık üç hafta sonra kanda tespit edilemez hale gelirken, dışkıda 2 hafta daha saptanabilmektedir (28, 35).

HEV'in kültürde izole edilmesi zordur (57, 72). Japonya'da akut hepatitli, yüksek HEV RNA titresi içeren hastadan ilk kez PLC/PRF/5 hepatik karsinom ve A549 akciğer karsinom hücre hatları kullanılarak dışkı örneklerinden HEV3 izolasyonu için etkili bir kültür sistemi

geliştirilmiştir. Bu hücre hatları aynı zamanda, dışkı ekstraktından HEV4'ün ve serum örneklerinden HEV1, HEV3 ve HEV4'ün çoğaltılmasına olanak tanımaktadır. Kültür sistemleri, HEV biyolojisinin incelenmesi ve antiviral ilaçların geliştirilmesi için potansiyel hedeflerin daha iyi anlaşılması için gereklidir (35, 57).

2.10. Tedavi

Akut hepatit E, genellikle sadece semptomatik tedavi gerektiren ve kendi kendini sınırlayan bir seyir izlemesine karşın fulminan hepatit veya kronik hepatit gelişme riski de bulunmaktadır. Bu nedenle destekleyici tedaviye ek olarak, antiviral tedavi gerektirebilir (29). Solid organ nakli sonrası immün sistemi baskılanmış hastalarda gelişen HEV enfeksiyonunun %60'a varan bir kısmı antiviral tedavi uygulanmaz ise kronik hepatite yol açabilmektedir (38). Kronik hepatit E için çeşitli tedavi seçenekleri denenmiş olsa da, bu alandaki ilk rehber EASL tarafından 2018'de yayınlanmıştır. EASL, solid organ nakil alıcılarında kronik HEV enfeksiyonu tedavisinde mümkünse immünoşüpresyonun azaltılmasını önermektedir. Akut hepatit E veya kronik karaciğer yetmezliği hastalarında ribavirin tedavisi önerilmektedir. HEV RNA'sının saptanmasından sonra üç ay devam eden HEV replikasyonu olan hastalarda EASL 12 hafta boyunca ribavirin monoterapisini önermektedir. Planlanan tedavi süresi sonunda HEV RNA serumda ve dışkıda değerlendirmeli ve eğer HEV RNA her ikisinde de tespit edilemezse ribavirin tedavisi durdurulmalıdır. Serumda ve/veya dışkıda 12 hafta sonrasında halen saptanabiliyorsa, ilave üç ay daha ribavirin monoterapisi sürdürülmelidir. Ribavirin tedavisinin optimal süresi halen bilinmemektedir. Ribavirin tedavisi, doza bağımlı anemi, kuru öksürük ve cilt reaksiyonları gibi yan etkilerle ilişkili olabilmektedir. Kronik hepatit E enfeksiyonu olan hastalarda sıklıkla böbrek fonksiyon bozukluğu veya anemi ile ilişkili eşlik eden hastalıklar görülebildiğinden, ribavirin dikkatli kullanılmalıdır. Hemogloblin ve eGFR seviyelerini dikkate alan doz adaptasyonları önerilmektedir. Ribavirine yanıt vermeyen karaciğer nakil alıcılarında PEG-IFN α ile tedavi düşünülebilmektedir PEG-IFN α üç aylık tedavi sonrası HEV'ü temizlenen bir hemodiyaliz hastasında ve az sayıda karaciğer nakil alıcısında başarıyla kullanılmıştır. Ancak, interferon genellikle böbrek, pankreas, kalp ve akciğer nakli alıcılarında kontrendikedir, çünkü bağışıklık sistemini uyararak akut rejeksiyon riskini arttırmaktadır (4).

Ribavirin böbrek, akciğer, kalp ve pankreas nakli hastaları da dahil olmak üzere solid organ nakil alıcılarında kronik hepatit E tedavisinde etkili bulunmuştur (39). Ribavirin,

hücrel inosin monofosfat dehidrogenaz (IMPDH) inhibitörüdür, viral replikasyonun bozulmasına yol açarak bir RNA mutajeni olarak hareket eder ve geniş bir antiviral etkiye sahiptir (11). *İn vitro* veriler, siklosporin A, takrolimus, sirolimus ve deriveleri gibi immünsüpresif ilaçların çoğunun HEV replikasyonunu arttırdığını göstermiştir. Sadece mikofenolik asit, *in vitro* HEV replikasyonunu azaltabilmektedir (46). Ribavirin tedavisi hamilelikte teratojenite nedeniyle kontrendikedir, ancak tedavi edilmeyen bir anneden fetusa HEV iletimi riski yüksek olduğu için olgu bazlı değerlendirme önerilir. Hepatit E tedavisinde günlük 600 mg ribavirin dozunun yeterli olduğu gösterilmiştir. Yan etkiler (anemi vb) nedeniyle ribavirin dozu yapılacak azaltmanın ribavirin direnci ve tedavi başarısızlığına yol açabileceğine ilişkin vakalar bildirilmiştir (29). Ayrıca HEV ORF1 proteinindeki G1634R mutasyonu da tedavi başarısızlığı ile ilişkilendirilmektedir. G1634R mutasyonu, karaciğerde HEV'in replikatif kapasitesini artırarak ribavirinin etkinliğini azaltmaktadır (4, 11, 41, 46).

HEV tedavisinde ribavirin ile başarısız olunabilmesi nedeniyle diğer anti-viral ilaçların etkinliği de araştırılmıştır (41). Hepatit C tedavisinde kullanılan ve RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörünün oral ön ilacı olan sofosbuvirin, HEV3 replikasyonunu *in vitro* olarak etkin bir şekilde inhibe etmektedir (31, 41). Ribavirin ile kombine verildiğinde ilave bir etki gösterebilmektedir. Viral replikasyonun tamamen baskılanması için yüksek sofosbuvir dozlarının gerekli olduğu ve bunun pahalı bir yaklaşım olacağı düşünülmektedir (41).

2.11. Korunma ve bağışıklanma

HEV enfeksiyonunu önlemede, patojene maruz kalmayı azaltmak ve HEV aşılması etkili yöntemlerdir (38, 57). Güncel bilgiler sadece HEV3 ve HEV4'ün kronik hepatit E'ye yol açtığını göstermektedir. Patojene maruz kalmayı azaltmak için çeşitli stratejiler gereklidir. Kontamine gıda (özellikle domuz ve geyik) ve enfekte hayvanlarla temas gelişmiş ülkelerde HEV3'ün bulaşmasından sorumlu ana yollar gibi görülsede bilinmeyen bulaş yollarının da aydınlatılması önem taşımaktadır (38). Korunmada et ürünlerinin iyi pişirilerek tüketilmesi, pişmemiş et kullanımında uygun önlemlerin alınması ve domuz dışkısının uygun şekilde atılması önemlidir. Kan ürünleri yoluyla bulaşmanın önlenmesi bağışlanan kanın taranması ile mümkündür (57).

Diğer bir önleyici tedbir ise HEV aşısıdır. HEV kültüründeki zorluklar nedeni ile canlı atenüe veya ölü aşı için yeterli virüs üretmek mümkün değildir. Bu nedenle, aşı gelişimi rekombinant HEV antijenlerinin veya DNA'sının kullanılmasına dayanmaktadır (41, 69).

ORF2 viral kapsid proteini VLP'lerine dayalı rekombinant aşıların geliştirilmesinde önemli ilerleme kaydedilmiştir (69). Etkinliği %95'ten fazla olan iki tip rekombinant genotip-1 HEV aşısı bildirilmiştir (35, 38). Biri, böcek hücrelerinde eksprese edilen, HEV1'in ORF2'si tarafından kodlanan 56 kDa'luk bir proteindir. Nepal'de erkek askerlerde yapılan faz 2 çalışmalarında aşının iyi tolere edildiği ve hepatit E'ye karşı etkili ve yüksek oranda (%95.5) immünojenik olduğu belirlenmiştir (35, 37, 57). İkinci aşı, HEV239, HEV1'in ORF2'si tarafından kodlanan 26 kDa'luk bir proteindir. Aşı *Escherichia coli*'de eksprese edilmekte ve 23 nm çapında virüs benzeri partiküller halinde oluşmaktadır (1, 37, 69). Aşının seronegatif erişkinlerde yapılan faz 2 çalışmasında, güvenli ve immünojenik olduğu, HEV enfeksiyonuna karşı %83'lük koruma sağladığı bildirilmiştir. Doğu Çin'deki 11 ilçede yapılan faz 3 denemelerinde, katılımcılara rastgele olarak ya 0., 1. ve 6. ayda üç doz intramusküler HEV 239 (56302 katılımcı) ya da plasebo olarak hepatit B aşısı (56302 katılımcı) verilmiş ve akut hepatit gelişimi için 19. aya kadar takip edilmişlerdir. Aşının iyi tolere edildiği ve hepatit E'ye karşı %100 koruyuculuk sağladığı bildirilmiştir (33, 35, 37, 43, 57). Aşı, 0.8 mg alüminyum hidroksit adsorbe edilmiş 30 µg saflaştırılmış HEV antijeni içermektedir (37). HEV239 aşısı 2011 yılında Çin'de kullanım için lisans almıştır ve halen Çin dışında onay aldığı ülke bulunmamaktadır (3, 31-33, 37, 57). Ticari adı Hecolin olan bu aşının, 4.5 yıllık takip döneminde etkinliği %86.8 olarak saptanmış ve 0, 1 ve 6. ayda intramusküler enjeksiyon ile 16-65 yaş arasında kullanımı onaylanmıştır (31, 49, 60, 69). Ayrıca, aşının HEV-1 ile HEV-4 arasında çapraz koruma sağladığı gösterilmiştir (31, 42).

Gelişmiş ülkelerde aşılanmanın, endemik bölgelere seyahat etmek isteyen kişilere ek olarak, immün sistemi baskılanmış hastalar ve kronik karaciğer hastalığı olanlar gibi yüksek riskli gruplarda yararlı olabileceği bildirilmiştir (57). Aşı, HEV1 ve HEV4 enfeksiyonuna karşı koruma sağlarken HEV 3'e karşı etkinliği bilinmemektedir (37).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Örneklerin Toplanması

Çalışmamıza yedi transplantasyon merkezi katılmıştır. Her merkez, izlemekte oldukları, çocuk veya erişkin, böbrek veya karaciğer transplant alıcılarından rastgele seçtikleri bir grubun plazma örneklerini (hasta başına bir örnek) Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne donmuş olarak kuru buz içinde iletmışlerdir. Çalışmaya dahil edilen hastaların transplantasyon yapılma tarihinin üzerinden en az altı ay geçmiş ve çalışma tarihine en yakın plazma örnekleri -80°C'de saklanmakta olan arşiv materyalinden seçilmiştir. Hastanın HIV ile enfekte olması dışlama kriteri olarak kabul edilmiştir. Ayrıca hastaların kimlik bilgileri gizlenmek koşuluyla "Hasta Bilgi Formu"nda yer alan verileri de (sosyodemografik bilgiler, HEV enfeksiyonu açısından risk faktörleri ve diğer hepatit enfeksiyonları açısından durumları) toplanmıştır.

Çalışmaya katılan merkezlerden toplanan örnek sayıları şöyledir: Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi (DEÜ) 188 hasta, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (İÜ) 100 hasta, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (GÜ) 101 hasta, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (EÜ) 30 hasta, İstanbul Haydarpaşa Eğitim Araştırma Hastanesi (İH) 27 hasta, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (AÜ) 25 hasta, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (ErÜ) 21 hasta olmak üzere toplam 492 hasta örneği çalışmaya dahil edilmiştir.

3.2. ELISA Yöntemi ile anti-HEV IgM ve anti-HEV IgG Antikoru Araştırılması

Plazma örneklerinde ELISA yöntemiyle anti-HEV IgM ve anti-HEV IgG antikoru (recomWell HEV IgM ve IgG ,Mikrogen Diagnostik, Almanya) araştırıldı.

3.2.1. Örneklerin Hazırlanması

Plazma örnekleri, hastaların izlenmekte oldukları merkezlerde hemolizden kaçınmak için kan örneğinin alınmasından sonra en kısa sürede elde edildi. Test kiti için ısı ile inaktive, ikterik, hemolitik, lipemik veya bulanık örneklerin kullanılması önerilmemektedir. Bu tür örnekler çalışmaya kabul edilmedi.

3.2.2. Solüsyonların Hazırlanması

3.2.2.1. Yıkama Tamponunun Hazırlanması

Konsantre yıkama tamponu deiyonize su ile 1/10 oranında seyreltildi. Kullanıma hazır yıkama tamponu dört hafta boyunca +2-8°C’de ya da oda sıcaklığında bir hafta saklandı.

3.2.2.2. Konjugat Solüsyonunun Hazırlanması

Sekiz kuyucuklu her bir mikro plak stribi için, 1 ml dilüsyon tamponu ve 10 µl anti-insan IgG-peroksidaz konjugat ya da 10 µl anti-insan IgM-peroksidaz konjugat temiz bir kaba aktarıldı ve iyice karıştırılarak çalışma dilüsyonu elde edildi. Konjugat solüsyonu kullanmadan önce taze olarak hazırlandı.

3.2.3. ELISA Yönteminin Uygulanması

Bütün test reaktifleri çalışılmaya başlanmadan önce en az 30 dk oda ısısında bekletildi. Hasta örnekleri, kontroller ve konjugat solüsyonu karıştırıldı. Örnekler ve/veya kontrollerden 10 µl alınarak 1 ml dilüsyon tamponu ile karıştırılarak dilüe edildi (1+100 dilüsyon). Her bir kuyucuğa 100 µl dilüe edilmiş örnek ve/veya kontrol eklendi ve 1 saat 37°C’de enkübe edildi. Enkübasyon sonrasında kuyucuklar tamamen boşaltıldı ve her bir kuyucuk 300 µl kullanıma hazır yıkama tamponu ile yıkandı. Yıkama aşaması 4 kez tekrar edildi. Daha sonra 100 µl dilue edilmiş konjugat solüsyonu eklendi ve 30 dakika 37°C’de enkübe edildi. Konjugatın uzaklaştırılması için yıkama aşaması yukarıda anlatıldığı gibi 4 kez tekrar edildi. Yıkama aşamasından sonra her bir kuyucuğa 100 µl kullanıma hazır substrat solüsyonu eklendi ve 30 dakika oda ısısında enkübe edildi. Reaksiyonun sonlanması için her bir kuyucuğa 100 µl kullanıma hazır stop solüsyonu eklendi. Sonuçlar 450 nm ve referans dalga boyu 650 nm olacak şekilde spektrofotometre ile değerlendirildi.

3.2.4. Kantitatif Değerlendirme

Mililitre başına birim cinsinden karşılık gelen antikor aktivitesi, [(Örnek/cutoff)x20] formülü kullanılarak hesaplandı. Örneğin değeri <20 U/ml ise negatif, >24 U/ml ise pozitif olarak değerlendirildi. Örnek değeri ≥ 20 ve ≤ 24 U/ml ise belirsiz olarak değerlendirildi ve örnek yeniden çalışıldı. Sonuçlar aşağıdaki tabloya göre değerlendirildi (Tablo 4).

Tablo 4. ELISA sonuçlarının değerlendirilmesi

IgG	IgM	Test sonucunun değerlendirilmesi
Negatif	Negatif	HEV enfeksiyonu yok. Klinik şüphe devam ederse, 1-2 hafta sonra tekrar değerlendirilmelidir.
Negatif	Pozitif	HEV IgM antikorları mevcuttur. HEV enfeksiyonu olası erken evresi. Yaklaşık 1-2 hafta sonra doğrudan patojen tespiti veya antikor cevabının takibi önerilir.
Pozitif	Pozitif	Akut HEV enfeksiyonunu gösterir.
Pozitif	Negatif	HEV IgG antikorları mevcuttur. Yeni bir enfeksiyon ya da uzun süreli bir enfeksiyon olabilir.

3.3. Plazma Örneklerinin Gerçek Zamanlı PCR Yöntemi ile İncelenmesi

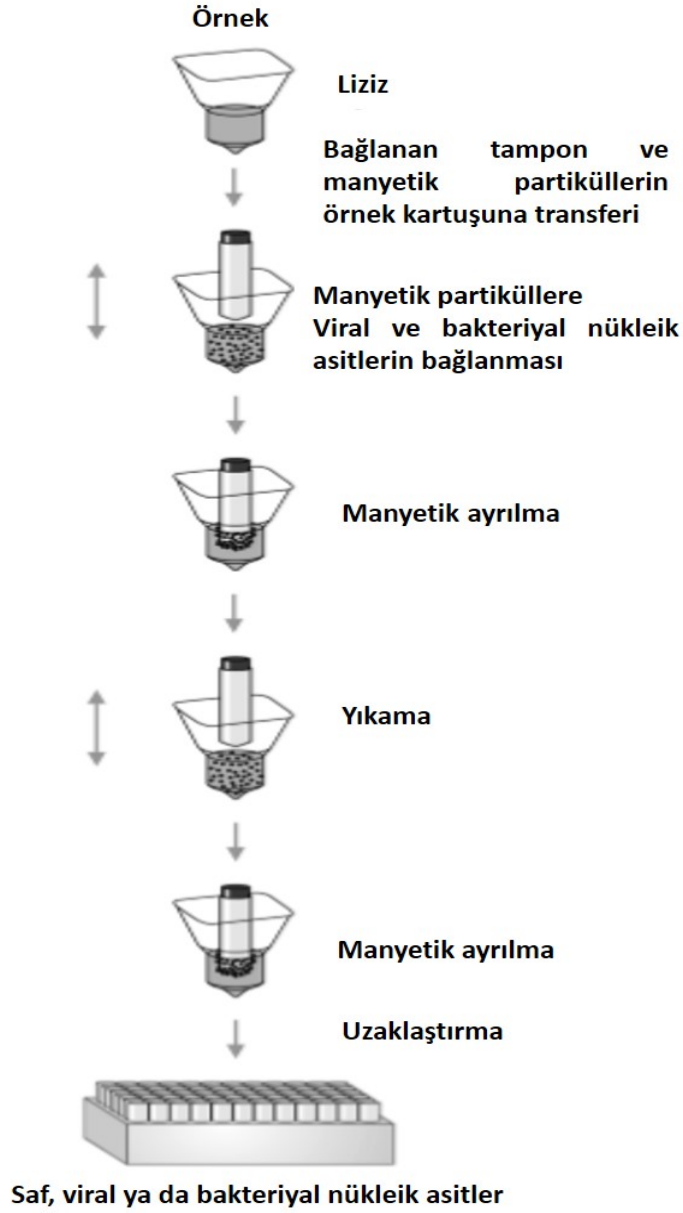
Bütün plazma örneklerinde, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle HEV RNA (RealStar HEV RT-PCR Kit 2.0, Altona Diagnostics, Almanya) araştırıldı.

3.3.1. Örneklerin Hazırlanması

3.3.1.1. Plazma Örneklerinden RNA Ekstraksiyonu

Nükleik asit ekstraksiyonu için kullanılan RealStar HEV RT-PCR kiti tarafından da önerilen QIASymphony® DSP Virus/Pathogen Midi Kit kullanılmıştır.

QIASymphony teknolojisi, silika bazlı nükleik asit saflaştırma işleminin hızını ve verimliliğini manyetik parçacıkların uygun kullanımıyla birleştirir. Prosedür, liziz, bağlanma, yıkama ve uzaklaştırma şeklinde 4 aşamadan oluşmaktadır (Şekil 7).



Şekil 7. QIAasympphony® tam otomatik nükleik asit pürifikasyonunun basamakları

Nükleik asit ekstraksiyonu üreticinin önerilerine uyularak ve aşağıda belirtilen basamaklar kullanılarak gerçekleştirildi.

- 1) QIAasympphony Sp cihazı sol alt köşede bulunan güç düğmesinden açıldı ve “Numune Hazırlama” ekranı görünene ve başlatma prosedürü bitinceye kadar beklenildi.
- 2) Cihazda oturum açıldı.

- 3) “Atık” çekmecesinin uygun şekilde hazırlandığından emin olarak uç oluğu ve sıvı atık dahil olmak üzere “Atık” çekmecesinin envanter taraması yapıldı.
- 4) Temizleme rakı “Eluate” çekmecesine yerleştirildi.
- 5) Reaktif kartuşları (RC) ve sarf malzemeleri “Reaktifler ve Sarf Malzemeleri” çekmecesine yerleştirildi.
- 6) Sarf malzemelerin durumunu gösteren ekranı açmak için “R+C” düğmesine basıldı.
- 7) “Reaktifler ve Sarf Malzemeler” çekmecesinin envanter taraması yapıldı.
- 8) Örnekler uygun örnek taşıyıcıya yerleştirilerek “Örnek” çekmecesine yerleştirildi.
- 9) Taşıyıcı RNA (CARRIER)-Tampon AVE (AVE) ve internal kontrol karışımını içeren tüp taşıyıcıya yerleştirildi ve “Örnek” çekmecesinin A yuvasına yüklendi.
- 10) Dokunmatik ekran kullanarak, işlenecek her bir örnek için gerekli bilgiler girildi.
- 11) “Çalıştır” butonuna basılarak pürifikasyon prosedürü başlatıldı. Bütün rpsedür adımları tam otomatik cihazda gerçekleştirildi.
- 12) “Eluate” çekmecesinden saflaştırılmış nükleik asitleri içeren elüsyon rafı alındı.
- 13) Tüm çekmeceleri ve davlumbaz kapatıldı.

3.4. RealStar® HEV RT-PCR kiti ile Gerçek Zamanlı PCR Yönteminin Uygulanması

3.4.1. Test Reaktifleri

Kit, iki Master reaktif (Master A ve Master B), internal kontrol (IC), dört kantitasyon standardı (QS1-QS4) içermektedir.

Master A ve Master B, HEV RNA ve internal kontrolün ters transkripsiyonu, PCR aracılı amplifikasyonu ve saptanması için gereken PCR tamponunu, ters transkriptaz enzimini, DNA polimerazı, magnezyum tuzunu, primer ve problemleri içermektedir.

Kantitasyon standartları, 1. Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası standardına göre miktarı belirlenmiş HEV RNA içermektedir. Standart eğri eldesi için kullanılmaktadır.

3.4.2 Gerçek Zamanlı PCR Karışımının Hazırlanması

RealStar ® HEV RT-PCR kiti, üreticinin önerileri doğrultusunda kullanıldı. Kitin içerdiği heterolog internal kontrol örnek/lizis tamponu karışımına eklendi. Gerçek zamanlı PCR karışımı, her bir örnek için, toplam hacim 50 µl olacak şekilde aşağıdaki reaktifler eklenerek hazırlandı.

Master Mix	25 µl (Master A 5 µl + Master B 20)
Örnek ya da kontrol	25 µl

Her bir çalışmada en az bir pozitif ve bir negatif kontrol kullanıldı. Örnek ve kontrol içeren mikşler PCR tüplerine aktarıldı.

3.4.3. Gerçek Zamanlı PCR Programı

Örnek ve kontroller için hazırlanmış olan tüpler RotorGene Q (QIAGEN) cihazına yerleştirildi ve aşağıda belirtilen program çalıştırıldı (Tablo 5).

Tablo 5. RotorGene Q cihazında uygulanan Gerçek zamanlı PCR programı

	Isı	Süre	Döngü
Ters Transkripsiyon	55°C	20 dk	1
Denatürasyon	95°C	2 dk	1
Amplifikasyon	95°C	15 sn	45
	55°C	45 sn	
	72°C	15 sn	

3.4.4. Gerçek Zamanlı PCR Sonuçlarının Analizi

"RotorGene Q Series Software" programı kullanılarak gerçek zamanlı PCR sonuçları değerlendirildi (Tablo 6).

Tablo 6. Gerçek zamanlı PCR sonuçlarının değerlendirme kriterleri

Saptama kanalı		Sonuç Değerlendirilmesi
FAM™	JOE™	
+	+*	HEV RNA saptandı
-	+	HEV RNA saptanmadı
-	-	RT-PCR inhibisyonu ya da reaksiyon sorunu. Orijinal örnekten yeniden test et ya da yeni örnek ile test et.

*JOE™ saptama kanalında internal kontrolün tespit edilmesi, FAM™ saptama kanalında pozitif olarak belirlenen sonuçlar için gerekli değildir. Örnekteki yüksek HEV RNA yükü internal kontrol sinyalinde azalmaya ya da hiç sinyal elde edilmemesine neden olabilir.

3.5. Hasta Verilerinin toplanması

Hastaların kimlik bilgileri gizlenmek koşuluyla "Hasta Bilgi Formu"nda yer alan verilere (sosyodemografik bilgiler, HEV enfeksiyonu açısından risk faktörleri ve diğer hepatit enfeksiyonları açısından durumları) hastalarla veya hastaların birinci derece yakınlarıyla yapılan telefon görüşmesi sonucu ulaşılmıştır .

3.6. Verilerin Değerlendirilmesi

Tüm test sonuçlarının ve hasta verilerinin istatistiksel analizi SPSS 22.0 programı kullanılarak ki-kare ve t-testi ile yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 492 hasta örneğinde anti-HEV IgM, anti-HEV IgG ve HEV RNA araştırılmıştır. Yedi örnekte HEV IgG gri zonda (+/-) saptandığı için tüm analizler bu hastalar dışlanarak 485 örnek/hasta üzerinden yapılmıştır.

Sonuçta çalışmaya dahil edilen 485 örneğin merkezlere göre dağılımı şöyledir:

- DEÜ 187 (%38,6)
- İÜ 95 (%19,6)
- GÜ 100 (%20,6)
- EÜ 30 (%6,2)
- İH 27 (%5,6)
- AÜ 25 (%5,2)
- ErÜ 21 (%4,3) örnek.

Bu 485 hastanın 314'ü (%64,7) erkek, 171'i (%35,3) kadın idi. Hastaların yaş ortalaması: 42,9 (SD:16,5), ortalanca yaş: 45 olarak bulundu. Hastaların 300'üne (%61,9) böbrek, 185'ine (%38,1) karaciğer transplantasyonu yapılmış idi.

Transplantasyon tipi ve cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde:

- 171 kadın hastanın 53'ünün (%31,0) karaciğer, 118'inin (%69) böbrek alıcısı olduğu,
- 314 erkek hastanın 132'sinin (%42,0) karaciğer, 182'sinin (%58,0) böbrek alıcısı olduğu belirlendi.

4.2 Anti-HEV IgM ve HEV RNA Çalışma Sonuçları

On üç (%2,7) hastada numune yetersizliği nedeniyle HEV RNA testi çalışılmadı. Test edilen 472 (%97,3) hastada HEV RNA saptanmadı.

Üç (%0,6) hastada anti-HEV IgM pozitifliği saptandı. Bu hastalara ait, çalışılan örnekten yaklaşık bir yıl sonra alınmış ikinci plazma örnekleri bulunarak, antikor ve HEV RNA testleri tekrarlandı. İkinci örneklerdeki sonuçlar değerlendirildiğinde bir numaralı hastada IgM ve IgG pozitifliğinin devam ettiği, 2 numaralı hastada sadece IgG pozitifliği

olduğu saptandı. Üç numaralı hastanın çalışılan ikinci örneğinde IgM ve IgG pozitifliği saptanmadı (Tablo 7). Birinci ve ikinci örneklerin hiçbirinde HEV RNA saptanmadı.

Tablo 7. HEV IgM pozitifliği saptanan hastaların sonuçları

HASTA NO MERKEZ	TANI*	İLK ÖRNEK (S/CO)	ALT/AST DEĞERLERİ** (IU/ml)	İKİNCİ ÖRNEK (S/CO)
1 - DEÜ Erkek hasta	HCC + HCV enf	IgM Pozitif (5,32) IgG Pozitif (7,36)	112 / 140	IgM Pozitif (2,92) IgG Pozitif (6,51)
2 - DEÜ Erkek hasta	HCC + HBV enf.	IgM Pozitif (2,94) IgG Pozitif (8,20)	Normal	IgM Negatif IgG Pozitif (6,68)
3 - İÜ Kadın hasta	HCC + HCV enf.	IgM Pozitif (1,33) IgG Pozitif (11)	Normal	IgM Negatif IgG Negatif

* HCC: Hepatoselüler kanser ** İlk örneğin alındığı güne ait ALT / AST değerleri

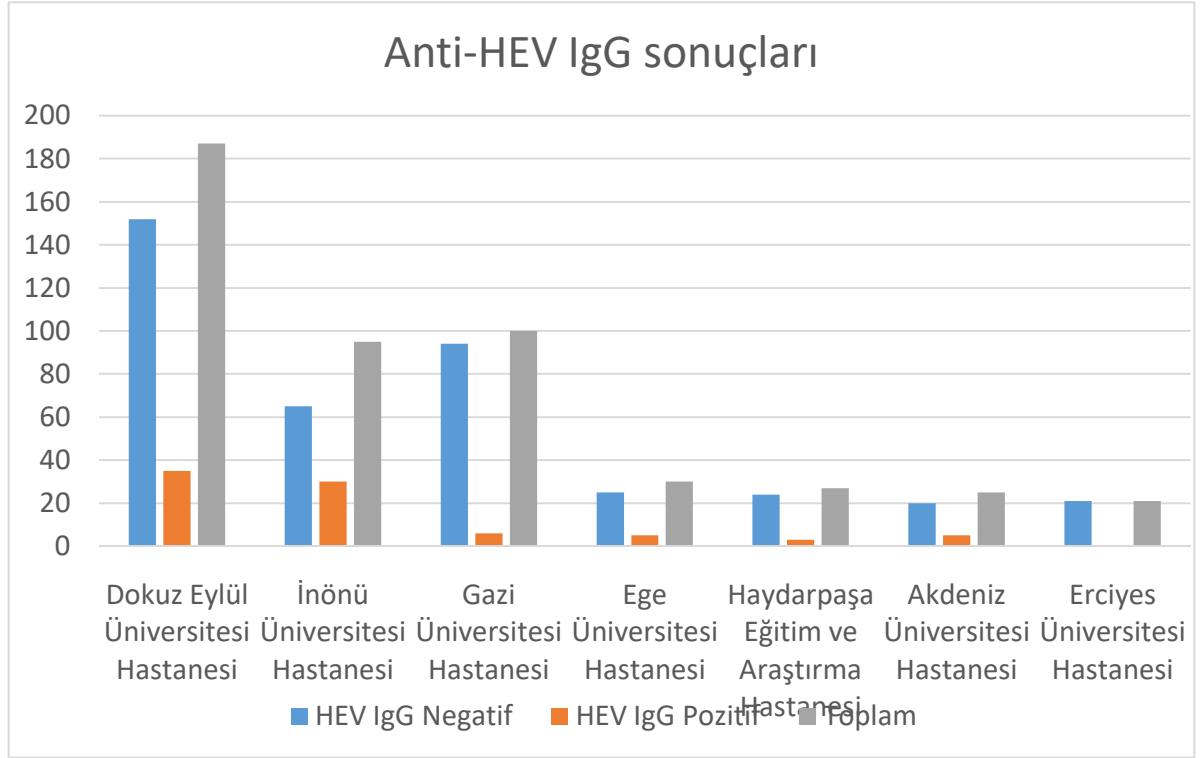
4.3 Anti-HEV IgG Sonuçları

Anti-HEV IgG, 485 hastanın 84'ünde (%17,3) pozitif saptandı. HEV IgG pozitif ve negatif hastaların yaş ortalamaları karşılaştırıldığında, pozitif hastaların yaş ortalaması 55,5 (SD:10,7), negatif hastaların yaş ortalaması 40,3 (SD:16,3) bulundu ($p<0,001$).

Anti-HEV IgG pozitifliği erkek hastaların %22'sinde, kadın hastaların %8,8'inde saptandı ($p<0,001$). Çalışmaya katılan merkezlere göre HEV IgG pozitiflik oranları Şekil 8 ve Tablo 8'de gösterildi.

Tablo 8. Merkezlere göre anti-HEV IgG sonuçları

TRANSPLANTASYON MERKEZİ	HEV IgG		
	NEGATİF n (%)	POZİTİF n (%)	TOPLAM n (%)
Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi	152 (%81,3)	35 (%18,7)	187 (%100)
İnönü Üniversitesi Hastanesi	65 (%68,4)	30 (%31,6)	95 (%100)
Gazi Üniversitesi Hastanesi	94 (%94,0)	6 (%6,0)	100 (%100)
Ege Üniversitesi Hastanesi	25 (%83,3)	5 (%16,7)	30 (%100)
Haydarpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi	24 (%88,9)	3 (%11,1)	27 (%100)
Akdeniz Üniversitesi Hastanesi	20 (%80,0)	5 (%20,0)	25 (%100)
Erciyes Üniversitesi Hastanesi	21 (%100,0)	0 (%0,0)	21 (%100)
TOPLAM	401 (%82,7)	84 (%17,3)	485 (%100)



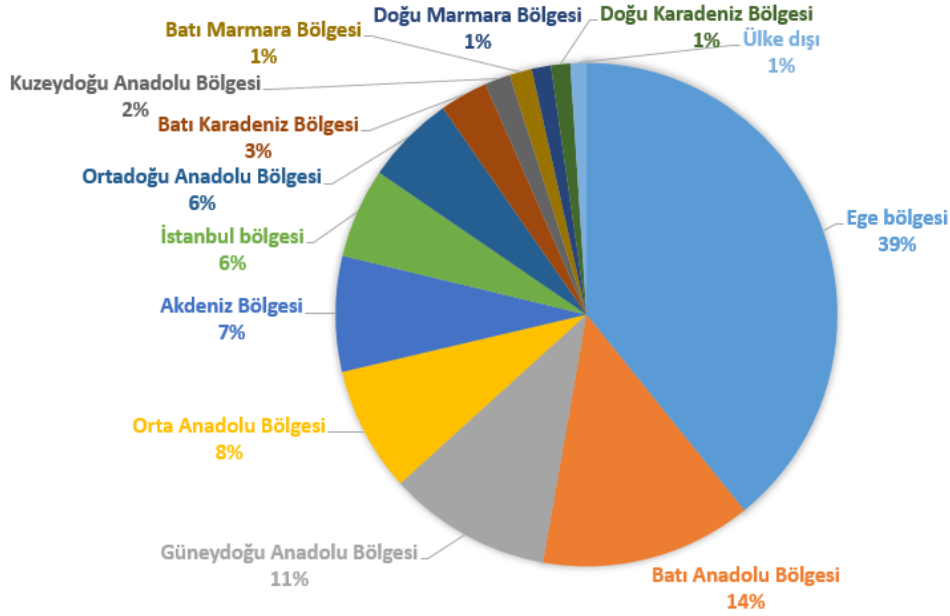
Şekil 8. Merkezlere göre anti-HEV IgG sonuçları grafiği

4.4 Anti-HEV IgG Pozitifliğinin Hastaların Yaşadığı Bölge ve Risk Faktörleri ile İlişkisi

Hastaların yaşadığı iller, sosyoekonomik faktörleri esas alan TÜİK İstatistiki Bölge Sınıflaması düzey-1'e göre 12 bölgede gruplandırıldı. Buna göre çalışılan 485 hastanın bölgelere göre dağılımı aşağıda verilmiştir (Şekil 9):

- Ege bölgesi - 190 (%39,2)
- Batı Anadolu bölgesi - 66 (%13,6)
- Güneydoğu Anadolu bölgesi - 51 (%10,5)
- Orta Anadolu bölgesi - 39 (%8)
- Akdeniz Bölgesi - 36 (%7,4)
- İstanbul bölgesi - 28 (%5,8)
- Ortadoğu Anadolu bölgesi - 28 (%10,5)
- Batı Karadeniz bölgesi - 15 (%3,1)
- Kuzeydoğu Anadolu bölgesi - 8 (%1,6)
- Batı Marmara bölgesi - 7 (%1,4)

- Doğu Marmara bölgesi - 6 (%1,2)
 - Doğu Karadeniz bölgesi - 6 (%1,2)
- Beş (%1) hasta yurt dışında yaşamakta idi.



Şekil 9. Hastaların bölgelere göre dağılım yüzdesi

Hastaların yaşadıkları bölgelere göre HEV IgG pozitifliklerini karşılaştırdığımızda en yüksek pozitiflik, %30'u aşan oranlar ile ortadoğu Anadolu (%42,9) ve güneydoğu Anadolu bölgesinde (%31,4) saptandı. Dört bölgede (batı ve doğu Marmara, doğu Karadeniz, kuzeydoğu Anadolu) örnek sayısı 10'dan düşük bulundu. Bu bölgeler hariç tutulduğunda HEV IgG pozitifliği, yüksekten düşüğe, sırasıyla Akdeniz bölgesi (%22,2), Ege bölgesi (%15,3), Batı Karadeniz bölgesi (%13,3), İstanbul (%10,7), Orta Anadolu bölgesi (%10,3) ve Batı Anadolu bölgesinde (%9,1) saptandı (Tablo 9).

Tablo 9. HEV IgG sonuçlarının hastaların yaşam bölgelerine göre dağılımı

YAŞANAN BÖLGE	HEV IgG		
	NEGATİF n (%)	POZİTİF n (%)	TOPLAM n (%)
Ortadoğu Anadolu	16 (%57,1)	12 (%42,9)	28 (%100)
Güneydoğu Anadolu	35 (%68,6)	15 (%31,4)	51 (%100)
Akdeniz	28 (%77,8)	8 (%22,2)	36 (%100)
Ege	161 (%84,7)	29 (%15,3)	190 (%100)
Batı Karadeniz	13 (%86,7)	2 (%13,3)	15 (%100)
İstanbul	25 (%89,3)	3 (%10,7)	28 (%100)
Orta Anadolu	35 (%89,7)	4 (%10,3)	39 (%100)
Batı Anadolu	60 (%90,9)	6 (%9,1)	66 (%100)
Doğu Marmara*	4 (%66,7)	2 (%33,3)	6 (%100)
Doğu Karadeniz*	5 (%83,3)	1 (%16,7)	6 (%100)
Kuzeydoğu Anadolu *	8 (%100,0)	0 (%0,0)	8 (%100)
Batı Marmara*	7 (%100,0)	0 (%0,0)	7 (%100)
TOPLAM n (%)	397 (%82,7)	83 (%17,3)	480 (%100)

* İşaretli bölgelerdeki hasta sayısı <10'dur.

Çalışmada sorgulanan risk faktörlerinden **hayvanlar ile temas** konusunda 241 hastadan bilgi alınabildi. Bu hastaların 66'sında (%27,4) çiftlik hayvanıyla temas, 42'sinde (%17,4) av hayvanıyla temas olduğu belirlendi. HEV IgG pozitifliği çiftlik hayvanı teması olan 66 hastanın 19'unda (%28,8), teması olmayan 175 hastanın 24 'ünde (13,7%) saptandı (Tablo 10). Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0,006).

Tablo 10. HEV IgG sonuçları ile çiftlik hayvanı temas öyküsü arasındaki ilişki

		HEV IgG		
		NEGATİF n (%)	POZİTİF n (%)	TOPLAM n (%)
ÇİFTLİK HAYVANI TEMASI	YOK	151 (%86,3)	24 (%13,7)	175 (%100)
	VAR	47 (%71,2)	19 (%28,8)	66 (%100)
	TOPLAM	198 (%82,2)	43 (%17,8)	241 (%100)

p değeri:0,006

HEV IgG pozitifliği av hayvanı teması olan 42 hastanın 15'inde (%35,7), teması olmayan 199 hastanın 27'sinde (%13,6) saptandı (Tablo 11). Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0,001).

Tablo 11. HEV IgG sonuçları ile av hayvanı temas öyküsü arasındaki ilişki

		HEV IgG		
		NEGATİF n (%)	POZİTİF n (%)	TOPLAM n (%)
AV HAYVANI TEMASI	YOK	172 (%86,4)	27 (%13,6)	199 (%100)
	VAR	27 (%64,3)	15 (%35,7)	42 (%100)
	TOPLAM	199 (%82,6)	42 (%17,4)	241 (%100)

p değeri:0,001

Çalışmada sorgulanan risk faktörlerinden kullanılan su kaynağı konusunda 230 hastadan bilgi alınabildi. Bu hastalardan 66'sında (%28,7) kuyu ve/veya artezyen suyu kullanımı olduğu öğrenildi. HEV IgG pozitifliği kuyu ve/veya artezyen suyu içme/kullanma öyküsü olan 66 hastanın 17'sinde (%25,8), kullanmayan 164 hastanın 22'sinde (%13,4) saptandı (Tablo 12). Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p: 0,024).

Tablo 12. HEV IgG sonuçları ile kuyu ve/veya artezyen suyu kullanma öyküsü arasındaki ilişki

		HEV IgG		
		NEGATİF n (%)	POZİTİF n (%)	TOPLAM n (%)
KUYU VE/VEYA ARTEZYEN SUYU KULLANIMI	YOK	142 (%86,6)	22 (%13,4)	164 (%100)
	VAR	49 (%74,2)	17 (%25,8)	66 (%100)
	TOPLAM	191 (%83,0)	39 (%17,0)	230 (%100)

p değeri:0,024

Çiğ et yeme öyküsü hakkında 228 hastanın bilgisine ulaşıldı ve 58'inde (%25,4) çiğ et yeme öyküsü olduğu belirlendi. HEV IgG pozitifliği çiğ et yeme öyküsü olan 58 hastanın 17'sinde (%29,3), öyküsü olmayan 170 hastanın 20'sinde (%11,8) saptandı (Tablo 13). Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:0,002).

Yiyecek ve su kullanımına ilişkin dört faktörün birlikte değerlendirildiği lojistik regresyon analizinde sadece çiğ et yeme öyküsü anlamlı bulunmuştur (p=0.001).

Tablo 13. HEV IgG sonuçları ile çiğ et yeme öyküsü arasındaki ilişki

		HEV IgG		
		NEGATİF n (%)	POZİTİF n (%)	TOPLAM n (%)
ÇİĞ ET YEME ÖYKÜSÜ	YOK	150 (%88,2)	20 (%11,8)	170 (%100)
	VAR	41 (%70,7)	17 (%29,3)	58 (%100)
	TOPLAM	191 (%83,8)	37 (%16,2)	228 (%100)

p değeri:0,002

Çalışma grubunu oluşturan hastaların diğer hepatit virusları (HBV, HDV ve HCV) ile enfekte olup olmadıkları incelendiğinde 39 (%8) hastada HBV enfeksiyonu, 14 (%2,9) hastada HDV enfeksiyonu, 17 (%3,5) hastada HCV enfeksiyonu varlığı saptandı.

HEV IgG pozitifliği ile diğer hepatit virusları ile enfeksiyon arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, diğer etkenler yönünden pozitif olan hastalarda daha yüksek HEV IgG pozitifliği saptadığı belirlendi.

- HEV IgG pozitifliği HBV enfeksiyonu olan 39 hastanın 19'unda (%48,7), olmayan 446 hastanın 65'inde (%14,6) saptandı ($p<0,001$).
- HEV IgG pozitifliği HDV enfeksiyonu olan 14 hastanın 8'inde (%57,1), olmayan 471 hastanın 76'sında (%16,1) saptandı ($p: 0,001$).
- HEV IgG pozitifliği HCV enfeksiyonu olan 17 hastanın 8'inde (%47,1), olmayan 468 hastanın 76'sında (%16,2) saptandı ($p: 0,004$).

Karaciğer transplantasyonu olan ve tanı bilgisine ulaşılabilen hastalarda, nakil nedeni hepatite bağlı karaciğer yetmezliği olanlar ile diğer hastalıklara bağlı nakil olanlar iki grup olarak değerlendirildi. Hepatit nedeniyle transplantasyon yapılan 49 hastanın 25'inde (%51) HEV IgG pozitifliği saptanırken, diğer sebeplerle transplantasyon yapılan 42 hastanın 2'sinde (%4,8) HEV IgG pozitif saptandı (Tablo 14). İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Tablo 14. HEV IgG sonuçları ile transplantasyon nedeni arasındaki ilişki

TRANSPLANTASYON NEDENİ	HEV IGG		
	NEGATİF n (%)	POZİTİF n (%)	TOPLAM n (%)
Viral hepatit	24 (%49,0)	25 (%51,0)	49 (%100)
Diğer	40 (%95,2)	2 (%4,8)	42 (%100)
Toplam	64 (%70,3)	27 (%29,7)	91 (%100)

$P<0,001$

Transplantasyon yapılma tarihinden çalışılan plazma örneğinin alınma tarihine kadar geçen süre HEV IgG pozitif ve negatif hastalar için karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı ($p: 0,163$).

HEV IgG pozitifliği ile yaş arasındaki ilişki incelendiğinde 30 yaş ve altında HEV IgG pozitifliği saptanmadığı belirlendi. En yüksek HEV IgG pozitiflik oranı erkek hastalarda 51-60 yaş grubunda (%31,3), kadın hastalarda 61-70 yaş grubunda saptandı (Tablo 15).

Tablo 15. HEV IgG pozitifliğinin yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı

CİNSİYET	YAŞ	HEV IgG n (%)		
		NEGATİF	POZİTİF	TOPLAM
ERKEK	1 - 10	12 (%100)	0 (%0)	12 (%100)
	11 - 20	20 (%100)	0 (%0)	20 (%100)
	21 - 30	28 (%100)	0 (%0)	28 (%100)
	31 - 40	48 (%87,3)	7 (%12,7)	55 (%100)
	41 - 50	49 (%73,1)	18 (%26,9)	67 (%100)
	51 - 60	55 (%68,8)	25 (%31,3)	80 (%100)
	61 - 70	32 (%6,1)	15 (%31,9)	47 (%100)
	71 - 80	1 (%20,0)	4 (%80,0)	5 (%100)
	TOPLAM	245 (%78,0)	69 (%22,0)	314 (%100)
KADIN	1 - 10	8 (%100)	0 (%0)	8 (%100)
	11 - 20	14 (%100)	0 (%0)	14 (%100)
	21 - 30	27 (%100)	0 (%0)	27 (%100)
	31 - 40	38 (%95,0)	2 (%5,0)	40 (%100)
	41 - 50	33 (%97,1)	1 (%2,9)	34 (%100)
	51 - 60	26 (%96,3)	1 (%3,7)	27 (%100)
	61 - 70	10 (%50,0)	10 (%50,0)	20 (%100)
	71 - 80	0 (%0)	1 (%100)	1 (%100)
	TOPLAM	156 (%91,2)	15 (%8,8)	171 (%100)

5. TARTIŞMA

Bu çalışma Türkiye'de SOT alıcılarında HEV enfeksiyonunu inceleyen ilk araştırma olup, çalışma grubunda anti-HEV IgG pozitiflik oranı %17.3 olarak bulunmuştur. Bu sonuç, Türkiye'de 2011 kan donöründe yapılan bir çalışmada bulunan %13.2'lik seroprevalans değerinden anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0.018$) (99). Benzer şekilde Türkiye'deki HEV çalışmalarını değerlendiren bir sistematik derlemede, sağlıklı bireylerde seroprevalansın 0 ile 12.4% arası olduğu belirtilmiştir (26). Çalışmamızda bulunan oran, bu sonuca göre de anlamlı olarak daha yüksektir. Özetle SOT alıcılarının, sağlıklı popülasyona göre HEV ile karşılaşma risklerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Serolojik çalışma sonuçlarını karşılaştırılırken, kullanılan serolojik testler arasında önemli farklar olabildiği, özellikle eski versiyon kitlerde yeterli analitik ve klinik duyarlılığın bulunmadığı hatırlanmalıdır (20). Çalışmamızda kullanılan ticari test seçilirken, bu konuda yapılan çalışmalar incelenmiş ve performansı DSÖ anti-HEV standardı ile de sınanmış ve yeterli bulunmuş olan bir kit seçilmiştir (20, 89).

Çalışmamıza altı farklı bölgeden yedi merkez katılmıştır. İzmir'de iki farklı üniversite hastanesinden (EÜ ve DEÜ) örnekler alınmıştır. Seroprevalans açısından bu merkezlerin sonuçları birbirine yakın bulunmuştur (sırasıyla %16.7 ve %18.7, $p>0.05$). İzmir'de, 2015 yılında yapılan bir çalışmada, evreni TÜİK (Türkiye İstatistik Kurumu) 2013 verilerine göre İzmir ili merkez ilçelerinde yaşayan 7 ve 80 yaş arası (median: 41) nüfusun oluşturduğu, basit rastgele tabakalandırma ile yapılmış bir çalışmada anti-HEV IgG prevalansı %6.6 saptanmıştır (80). İzmir'deki SOT alıcıları ile normal popülasyonu temsil eden bu çalışma sonuçları karşılaştırıldığında SOT alıcılarının HEV enfeksiyonu açısından anlamlı düzeyde ($p<0.00001$) risk altında olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda hastaların yaşadıkları iller esas alındığında ortadoğu ve güneydoğu Anadolu bölgelerinde HEV ile karşılaşma riskinin diğer bölgelerden anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Benzer durum diğer çalışmalarda ve kan donörlerinde de saptanmıştır (26, 99). Bu durum, sosyoekonomik koşullara, dolayısıyla sağlıklı içme/kullanma suyuna ve gıdaya ulaşmada yaşanan sıkıntılar ile ilgili olabilir. Öte yandan diğer hepatit virusları (HAV, HBV, HDV ve HCV) için de batı - doğu bölgeleri arasında benzer bir fark bulunmaktadır (100). HEV enfeksiyonlarının kronik hepatit zemininde daha sık görülmeleri nedeniyle de HEV seroprevalansı doğu bölgelerde daha yüksek değerlere ulaşabilir.

Çalışmamızda HEV IgG pozitifliği böbrek alıcıları ile kıyaslandığında karaciğer transplant alıcılarında anlamlı düzeyde daha fazla (%31.9) saptanmıştır. Bu özellik, Avrupa ve A.B.D.'de yapılan çalışmalarda da saptanmış olup, karaciğer transplant alıcılarında seroprevalans %3 - 28 arasında bildirilmiştir (33). İngiltere'de transplant alıcılarında HEV viremi %0 ile 3.2 arasında bulunmuştur (85). SOT alıcılarında akut HEV enfeksiyonunun %50-60 kronikleşebileceği ve immünsüpresif tedavi altında hızla siroza ilerleyebileceği bildirilmiştir (33). Çalışmamızda HEV RNA pozitif olgu bulunmamıştır. Bu konuda ülkeler, aynı ülke içinde bölgeler arasında fark bulunmaktadır. Avrupa'da yüksek oranlar saptanırken, Asya ülkelerinde kronik hepatit E nadir bildirilmektedir. Japonya'da karaciğer transplant alıcılarında ülke çapında yapılan bir taramada IgG pozitifliği % 2.9 bulunmuş, iki olguda (%0.12) kronik HEV enfeksiyonu bildirilmiştir (90). Çalışma grubumuzda yüksek seropozitifliğe rağmen viremili hasta saptanmamasının nedenlerinden biri, olguların HEV ile transplantasyon (immünsüpresyon) öncesi karşılaşmaları olabilir. Ancak nakil öncesine ait plazma örneklerine ulaşamadığı için bu olasılık test edilememiştir. Bir diğer etken HEV genotipi olabilir. Kronik HEV enfeksiyonu bugüne dek sadece HEV 3, bir olguda da HEV 4 için gösterilmiştir (15, 33). Asya ve Afrika'da baskın olan HEV1 ve HEV2'nin kronik enfeksiyon yapmadığı bilinmektedir. Türkiye'deki HEV genotiplerinin halen bilinmiyor olması epidemiyolojik verileri yorumlamada önemli bir eksikliktir.

Çalışmamızda HEV RNA pozitif örnek saptanmamış olması, çalışılan plazma örneklerinin bir kez dondurulup - çözülmesi ile kısmen ilişkilendirilebilir. Ancak, çalışmaya katılan merkezler, moleküler viral testleri yıllardır kullanan, örnekleri çalışma koşullarına uygun saklayabilecek alt yapıları olan birimlerdir. Benzer koşullardaki örneklerin, HCV, HIV gibi diğer RNA viruslarının araştırılmasında başarı ile kullanıldıkları dikkate alındığında bu olasılığın geçerli olma ihtimali düşüktür. Ayrıca literatürdeki birçok HEV çalışması benzer şekilde arşiv materyalinde yapılmıştır. Bir diğer faktör kullanılan HEV RNA testi olabilir. Serolojik testlerde olduğu gibi HEV RNA saptama testleri arasında da duyarlılık farkları saptanmıştır. Çalışma için seçtiğimiz test, karşılaştırmalı performans analizlerinde duyarlılık ve tekrarlanabilirlik açısından başarılı bulunan bir ticari kit olup, proje boyunca iç ve dış kalite kontrol testlerinde sorun saptanmamıştır (76).

Çalışmamızda HEV IgG pozitifliği açısından ileri yaş, erkek olmak ve diğer viral hepatit etkenleri ile enfekte olmak risk faktörleri olarak saptanmıştır. Avrupa'daki HEV çalışmalarında da enfeksiyonların yaşlı ve erkek popülasyonda daha çok görüldüğü

vurgulanmaktadır. İngiltere'de bir çalışmada erkek/kadın oranı 3:1 ve ortalama yaş 63 olarak saptanmıştır (101). Çalışmamızda da anti-HEV IgG pozitifliği belirgin olarak erkeklerde saptanmıştır. Seropozitiflerde yaş ortalaması 56 (± 10.5) olup, pozitifliğin erkeklerde 5. dekatta, kadınlarda 6. dekatta tepe yaptığı görülmektedir. Enfeksiyonun neden yaşlı erkeklerde daha sık olduğu bilinmemektedir (4).

Çalışmamızda, hastalara HEV bulaşında rol oynayabilecek dört faktör hakkında aldıkları riskler sorulmuştur. Olguların yaklaşık yarısından veri toplanabilmiştir. HEV'in zoonotik bulaşına (çiftlik / av hayvanları ile temas ve çiğ et tüketme) veya su ile bulaşına yönelik soruların tümünde, risk alanlarda seroprevalans anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. İlginç bir diğer veri, hastaların %17-28'de bir veya birden çok risk faktörünün var olduğudur. Lojistik regresyon analizi sadece çiğ et tüketiminin anlamlı olduğunu göstermiştir. Transplant alıcılarının bu konuda eğitilmelerinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Transplant hastalarına HEV bulaşma yolları araştırıldığında su ve gıda kadar kan transfüzyonu ve transplante edilen organın enfeksiyonun da rol oynayabileceği belirtilmektedir. Çalışma grubumuzda özellikle karaciğer alıcılarında yüksek seropozitiflik saptanmıştır. Bu sonuçta, karaciğer alıcılarında sık görülen diğer viral hepatit etkenleri ile enfeksiyon ve çok sayıda kan/kan ürünleri transfüzyonu rol oynamış olabilir. Ülkemizde kan ve organ donörlerinde HEV enfeksiyonu taraması yapılmamaktadır. Bu konu Avrupa'da da halen tartışmalı olup, bazı ülkeler riskli alıcılar için taramayı başlatmışlardır. Türkiye'de kan donörlerinden yapılan en geniş ve yakın tarihli HEV çalışmasında sadece anti-HEV IgG aranmış, viremi açısından test yapılmamıştır (99). Bu nedenle ülkemizde kan donörlerinden virus bulaşı riski konusunda bilgi bulunmamaktadır.

Özetle, bu çalışmada SOT alıcılarının, HEV enfeksiyonu açısından normal popülasyona ve kan donörlerine göre daha fazla risk taşıdığı saptanmıştır. Karaciğer alıcılarının riski, böbrek alıcılarından fazladır. Risk, ilerleyen yaşla, erkek olmakla, doğu ve güneydoğu bölgelerinde yaşıyor olmakla ve riskli gıda/su tüketmekle ilişkili bulunmuştur. Yüksek seroprevalans oranına rağmen viremik hasta ve dolayısıyla kronik HEV enfeksiyonu saptanmamış dolayısıyla viral genotiplendirme yapılamamıştır. Çalışmamızda kronik HEV enfeksiyonu saptanmamış olması, Türkiye'deki HEV genotipleri ile ilişkili olabilir. Ancak Türkiye'de genotiplere ilişkin veri olmaması nedeniyle bu konuda yorum yapmak mümkün değildir. Domuz eti tüketiminin, Avrupa ülkelerine göre daha az olması, yiyecekleri pişirme alışkanlıkları da rol oynamış olabilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Transplant hastalarına HEV bulaşma yolları araştırıldığında su ve gıda kadar kan transfüzyonu ve transplante edilen organın enfeksiyonun da rol oynayabileceği belirtilmektedir. Çalışma grubumuzda özellikle karaciğer alıcılarında yüksek seropozitiflik saptanmıştır. Bu sonuçta, karaciğer alıcılarında sık görülen diğer viral hepatit etkenleri ile enfeksiyon ve çok sayıda kan/kan ürünleri transfüzyonu rol oynamış olabilir. Ülkemizde kan ve organ donörlerinde HEV enfeksiyonu taraması yapılmamaktadır. Çalışmamızda kronik HEV enfeksiyonu saptanmamış olması, Türkiye'deki HEV genotipleri ile ilişkili olabilir. Ancak Türkiye'de genotiplere ilişkin veri olmaması nedeniyle bu konuda yorum yapmak mümkün değildir. Domuz eti tüketiminin, Avrupa ülkelerine göre daha az olması, yiyecekleri pişirme alışkanlıkları da rol oynamış olabilir.

Öneriler:

1. SOT hastalarında nakil öncesinden başlanarak en az post-transplant bir yıllık süreyi kapsayacak kohort çalışmaları ile HEV enfeksiyon riskinin araştırılması,
2. HEV bulaştırma riski açısından su ve et ürünlerinde araştırma yapılması,
3. Kan nakli ile HEV bulaşı riskinin değerlendirilebilmesi için donörlerde ve/veya kan/kan ürünlerinde HEV RNA araştırılması,
4. Doğu ve güneydoğu bölgelerinde HEV enfeksiyonu ve bulaşma yolları yönünden araştırmaların yapılması önerilir.

Ayrıca SOT transplant adaylarının ve alıcılarının, özellikle kronik C hepatiti olan hastaların ve karaciğer nakli yapılanların, HEV enfeksiyonu konusunda bilgilendirilmesi, riskli su, et ve deniz ürünlerini tüketmemeleri, çiğ tüketilen sebze/meyveleri temiz su ile yıkamaları ve yiyecekleri iyi pişirerek yemeleri konusunda uyarılmaları uygun olur. HEV enfeksiyonu, ayırıcı tanıda düşünülmeli, transplantasyon yapılan merkezlerde HEV enfeksiyonu tanısı için serolojik ve moleküler testlere ulaşım sağlanmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, Wittenborn JS et al. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology* 2012;55:988–97.
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). 2017. "Hepatitis E in the EU/EEA, 2005–2015". Stockholm, ECDC. 15 Mart 2020 tarihinde ulaşıldı.
3. WHO. "Waterborne outbreaks of hepatitis E: Recognition, investigation and control". (www.who.int/hepatitis/publications/HepE-manual/en/) 15 Mart 2020 tarihinde ulaşıldı.
4. Negro F, Wedemeyer H, Dalton HR, Kamar N et al. EASL Clinical practice guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 2018; 68, 1256 – 71.
5. Abravanel F, Lhomme S, El Costa H, et al. Rabbit Hepatitis E Virus Infections in Humans, France. *Emerg Infect Dis* 2017;23(7):1191–3.
6. Liang H, Chen J, Xie J, Sun, et al. Hepatitis E virus serosurvey among pet dogs and cats in several developed cities in China. *PLoS ONE* 2014;9(6):e98068.
7. Lee GH, Tan BH, Teo EC, Lim SG et al. Chronic infection with camelid hepatitis E virus in a liver transplant recipient who regularly consumes camel meat and milk. *Gastroenterol* 2016;150:355–7.
8. Kenney SP. The current host range of Hepatitis E viruses. *Viruses* 2019;11:452.
9. Sooryanarain H, Meng XJ. Hepatitis E virus: reasons for emergence in humans. *Curr Opin Virol* 2019;34:10-7.
10. Horvatitis T, Wiesch JS, Lütgehetmann M et al. The clinical perspective on Hepatitis E. *Viruses* 2019;11:617

11. Kamar N, Pischke S. Acute and persistent hepatitis E virus genotype 3 and 4 infection: clinical features, pathogenesis, and treatment. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;a031872.
12. Emerson SU, Arankalle VA, Purcell RH. Thermal stability of hepatitis E virus. *J Infect Dis* 2005;92:930-3.
13. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014;384:1766-73.
14. www.rivm.nl/en/Topics/H/HEVNet 15 Mart 2020 tarihinde ulaşıldı.
15. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants *Gastroenterol* 2011;140:1481-9.
16. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezzani L et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *New Engl J Med* 2008;358:811–7.
17. Ramalingam S, Smith D, Wellington L, Vanek J et al. 2013. Autochthonous hepatitis E in Scotland. *J Clin Virol* 2013; 58:619–23.
18. Abravanel F, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, Mansuy JM et al. Hepatitis E virus reinfections in solid-organ-transplant recipients can evolve into chronic infections. *J Infect Dis* 2014;209(12):1900–6.
19. Schlosser B, Stein A, Neuhaus R, Pahl S et al. Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient. *J Hepatol* 2012;56:500–2.

20. Pas SD, Streefkerk RHRA, Pronk M, de Man RA et al. Diagnostic performance of selected commercial HEV IgM and IgG ELISAs for immunocompromised and immunocompetent patients. *J Clin Virol* 2013;58:629-34.
21. Neukam K, Barreiro P, Macias J, Avellon A et al. Chronic hepatitis E in HIV patients: rapid progression to cirrhosis and response to oral ribavirin. *Clin Infect Dis* 2013;57:465–8.
22. Vollmer T, Knabbe C, Dreier J. Comparison of real-time PCR and antigen assays for detection of hepatitis E virus in blood donors. *J Clin Microbiol* 2014;52:2150-6.
23. Ceylan A, Ertem M, Ilcin E, Özekinci T. A special risk group for hepatitis E infection: Turkish agricultural workers who use untreated waste water for irrigation. *Epidemiol Infect* 2003;131(1):753-6.
24. Sue PK, Pisanic N, Heaney CD, Mixson-Heyden T et al. Variability of hepatitis E serologic assays in a pediatric liver transplant recipient: challenges to diagnosing hepatitis E virus infection in the United States. *Transpl Infect Dis* 2015;17(2):284-8.
25. Chironna M, Germinario C, Lopalco PL, Carrozzini F et al. Prevalence rates of viral hepatitis infections in refugee Kurds from Iraq and Turkey. *Infection* 2003;31(2):70-4.
26. Leblebicioğlu H, Ozaras R. Hepatitis E virus infection in Turkey: a systematic review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2018;17:17.
27. Schlauder GG, Dawson GJ. Hepatitis E virus. *Manual of Clinical Microbiology* In editors Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover MC, 8th edition, ASM Press 2013, pp 1495-1511.

28. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Faccip G et al. Hepatitis E: an old infection with new implications. *Blood Transfus* 2015;13:6-20.
29. Lapa D, Capobianchi MR, Garbuglia AR. Epidemiology of Hepatitis E virüs in European countries. *Int J Mol Sci* 2015;16:25711-43.
30. Wang Y, Zhao C, Qi Y, Geng Y. Hepatitis E virus. *Adv Exp Med Biol* 2016;948:1-16.
31. Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. *World J Gastroenterol* 2016;22(31):7030-45.
32. Khuroo MS, Khuroo MS. Hepatitis E: an emerging global disease-from discovery towards control and cure. *J Viral Hepatitis* 2016;23:68-79.
33. Behrendt, P, Steinmann, E, Manns, MP, Wedemeyer H. The impact of hepatitis E in the liver transplant setting. *J Hepatol* 2014;61:1418–29.
34. Wenzell JJ, Preiss J, Schemmerer M, Huber B et al. Test performance characteristics of anti-HEV IgG assays strongly influence Hepatitis E seroprevalence estimates. *J Infect Dis* 2013;207:497-500.
35. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27(1):116-138.
36. Olcay D, Eyigün CP, Özgüven ŞV, Avcı İY et al. Anti-HEV antibody prevalence in three distinct regions of Turkey and its relationship with age, gender, education and abortions. *Turk J Med Sci* 2003;33:33-8.
37. Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 2012;142:1388-97.

38. Fujiwara S, Yokokawa Y, Morino K, Hayasaka K et al. Chronic hepatitis E: a review of the literature. *J Viral Hepat* 2014;21:78-89.
39. Thomas DL, Mahley RW, Badur S, Palaoğlu E at al. The Epidemiology of hepatitis E infection in Turkey. *The Lancet* 1993;341:1561-2.
40. Pavio N, Doceul V, Bagdassarian E, John R. Recent knowledge on hepatitis E virüs in Suidae reservoirs and transmission routes to human. *Vet Res* 2017;48:78.
41. Donnelly MC, Scobie L, Crossan CL, Dalton H et al. Review article: hepatitis E-a concise review of virology, epidemiology, clinical presentation and therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:126-41.
42. Denner J, Hepatitis E virüs (HEV)-the future. *Viruses* 2019;11:251.
43. Nan Y, Zhang YJ. Molecular biology and infection of Hepatitis E virus. *Frontiers in Microbiol* 2016;7:1419.
44. Kenney SP, Meng XJ. Hepatitis E virus genome structure and replication strategy. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;031724.
45. Lhomme S, Marion O, Abravanel F, Chapuy-Regaud S et al. Hepatitis E pathogenesis *Viruses* 2016;8:212.
46. Kamar N, Lhomme S, Abravanel F, Marion O et al. Treatment of HEV infection in patients with a solid-organ transplant and chronic hepatitis. *Viruses* 2016;8:222.
47. Ju X, Ding Q. Hepatitis E virus assembly and release. *Viruses* 2019;11:539.
48. Primadharsini PP, Nagashima S, Okamoto H. Genetic variability and evolution of Hepatitis E virus. *Viruses* 2019;11:456.

49. Himmelsbach K, Bender D, Hildt E. Life cycle and morphogenesis of the hepatitis E virus. *Emerg Microb Infect* 2018;7:196.
50. Smith DB, Simmond P, Izopet J, Oliveria-Filho EF et al. Proposed reference sequences for Hepatitis E virus subtypes. *J Gen Virol* 2016;97(3):537-42.
51. Smith DB, Purdy MA, Simmonds P. Genetic variability and the classification of hepatitis E virus. *J Virol* 2013;87(8):4161–69.
52. Baykan M, Uğraklı S. Hepatit Virüsleri, In: Temel, Klinik, Tanısal Tıbbi Viroloji Nobel Yayıncılık 2018; 1. Basım, 231.
53. Nair VP, Anang SA, Subramani C, Madhvi A et al. Endoplasmic reticulum stress induced synthesis of a novel viral factor mediates efficient replication of genotype 1 hepatitis E virus. *PLoS Pathog* 2016;12(4):e1005521.
54. Fenaux H, Chassaing M, Berger S, Gantzer C et al. Transmission of hepatitis E virus by water: An issue still pending in industrialized countries. *Water Res* 2019;151:144-57.
55. Hakze-van der Honing RW, van Coillie E, Antonis AF, van der Poel WH. First isolation of hepatitis E virus genotype 4 in Europe through swine surveillance in the Netherlands and Belgium. *PLoS One* 2011;6(8):e22673.
56. Feagins AR, Opriessnig T, Guenette DK, Halbur PG et al. Detection and characterization of infectious Hepatitis E virus from commercial pig livers sold in local grocery stores in the USA. *J Gen Virol* 2007;88:912–7.
57. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS et al. Hepatitis E. *Lancet* 2012;379:2477–88.

58. Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol* 2006; 16:5-36.
59. Wenzel JJ, Preiss J, Schemmerer M, Huber B et al. Detection of hepatitis E virus (HEV) from porcine livers in Southeastern Germany and high sequence homology to human HEV isolates. *J Clin Virol* 2011;52:50–4.
60. Lee GY, Poovorawan K, Intharasongkroh D, Sa-nguanmoo P et al. Hepatitis E virus infection: Epidemiology and treatment implications. *World J Virol* 2015;4(4):343-55.
61. Capai L, Falchi A, Charrel R. Meta-analysis of human IgG anti-HEV seroprevalence in industrialized countries and a review of literature. *Viruses* 2019;11:84.
62. Cao D, Meng XJ. Molecular biology and replication of hepatitis E virus. *Emerg Microbes Infect* 2012;1:e17.
63. Schlauder GG, Mushahwar IK. Genetic heterogeneity of hepatitis E. *J Med Virol* 2001;65:282–92.
64. Patra S, Kumar A, Trivedi SS, Puri M et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Ann Intern Med* 2007;147:28–33.
65. Hara Y, Terada Y, Yonemitsu K, Shimoda H et al. High prevalence of hepatitis E virus in wild boar (*Sus scrofa*) in Yamaguchi Prefecture, Japan. *J Wildlife Dis* 2014;50(2):378-83.
66. Baylis SA, Hanschmann KM, Blümel J, Nübling CM et al. Standardization of Hepatitis E virus (HEV) nucleic acid amplification technique-based assays: an initial study to evaluate a panel of HEV strains and investigate laboratory performance. *J Clin Microbiol* 2011;49(4):1234-9.

67. Zhai L, Dai X, Meng J. Hepatitis E virüs genotyping based on full-length genome and partial genomic regions. *Virus Res* 2006;120:57-69.
68. Naik A, Gupta N, Goel D, Ippagunta SK et al. Lack of evidence of hepatitis E virus infection among renal transplant recipients in a disease-endemic area. *J Viral Hepatitis* 2013;20:e138-e140.
69. Cao Y, Bing Z, Guan S, Zhang Z et al. Development of new hepatitis E vaccines. *Human Vaccines Immunother* 2018;14:9.
70. Li Y, Qu C, Yu P, Ou X et al. The interplay between host innate immunity and hepatitis E virus. *Viruses* 2019;11:541.
71. Graff J, Torian U, Nguyen H, Emerson SU. A bicistronic subgenomic mRNA encodes both the ORF2 and ORF3 proteins of hepatitis E virus. *J Virol* 2006;80(12):5919-26.
72. Graff J, Nguyen H, Yu C, Elkins WR et al. The open reading frame 3 gene of hepatitis E virus contains a *cis*-reactive element and encodes a protein required for infection of macaques. *J Virol* 2005;79(11):6680-9.
73. Bose PD, Das BC, Hazam RK, Kumar A et al. Evidence of extrahepatic replication of hepatitis E virus in human placenta. *J Gen Virol*. 2014;95:1266-71.
74. Haagsma EB, Niesters HG, van den Berg AP, Riezebos-Brilman A et al. Prevalence of hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transplant* 2009;15:1225–8.
75. Hoerning A, Hegen B, Wingen AM, Cetiner M et al. Prevalence of hepatitis E virus infection in pediatric solid organ transplant recipients--a single-center experience. *Pediatr Transplant* 2012;16:742-7.

76. Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Lhomme S, Dubois M et al. Performance of two commercial assays for detecting hepatitis E virüs RNA in acute or chronic infections. *J Clin Microbiol* 2013;51(6):1913-6.
77. Buti M, Clemente-Casares P, Jardi R et al. Sporadic cases of acute autochthonous hepatitis E in Spain. *J Hepatol* 2004;41:126-131.
78. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). 2017. "Hepatitis E in the EU/EEA, 2005–2015". Stockholm, ECDC. 15 Mart 2020 tarihinde ulaşıldı.
79. Bayhan Gİ, Demiören K, Güdücüoğlu H. Epidemiology of hepatitis E virus in children in the province of Van, Turkey. *Turk Pediatri Ars* 2016;51:148-51.
80. Kalfaoğlu H, Zeytinoğlu A, Öcek ZA. İzmir ilinde Hepatiti A virüsü ve Hepatit E virüsü seroprevalansı. *Flora* 2017;22(1):17-28.
81. Bouwknecht M, Lodder-Verschoor F, van der Poel WH, Rutjes SA et al. Hepatitis E virus RNA in commercial porcine livers in The Netherlands. *J Food Protect* 2007;70:2889–95.
82. Wichmann O, Schimanski S, Koch J, Kohler M et al. Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. *J Infect Dis* 2008;198:1732–41.
83. Hauser L, Roque-Afonso AM, Beylouné A, Simonet M et al. Hepatitis E transmission by transfusion of Intercept blood system-treated plasma. *Blood* 2014;123:796–7.

84. Harritshoj LH, Holm DK, Saekmose SG, Jensen BA et al. Low transfusion transmission of hepatitis E among 25, 637 single-donation, nucleic acid-tested blood donors. *Transfusion* 2016;56(9):2225-32.
85. McPherson S, Elsharkawy AM, Ankcorn M et al. Summary of the British Transplantation Society UK guidelines for hepatitis E and solid organ transplantation. *Transplant* 2018;102(1):15-20.
86. Spada E, Pupella S, Pisani G et al. A nationwide retrospective study on prevalence of hepatitis E virus infection in Italian blood donors. *Blood Transfus* 2018;16:413-421.
87. Perisetti A, Laoveeravat P, Inamdar S et al. Hepatitis E virus infection in liver transplant recipients: a descriptive literature review. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;xx:xx
88. Suneetha PV, Pischke S, Schlaphoff V, Grabowski J et al. Hepatitis E virus (HEV)-specific T-cell responses are associated with control of HEV infection. *Hepatology* 2012;55:695–708.
89. Vollmer T, Diekmann J, Eberhardy M, Knabbe C et al. Monitoring of Anti-Hepatitis E virus antibody seroconversion in asymptotically infected blood donors: systematic comparison of nine commercial anti-HEV IgM and IgG assays. *Viruses* 2016;8:232.
90. Inagaki Y, Oshiro Y, Tanakara T, Yoshizumi T et al. A nationwide survey of Hepatitis E virus infection and chronic hepatitis E in liver transplant recipients in Japan. *EBioMedicine* 2015;2:1607-12.

91. Bhatia V, Singhal A, Panda SK, Acharya SK. A 20-year single-center experience with acute liver failure during pregnancy: is the prognosis really worse? *Hepatology* 2008;48:1577–85.
92. Wang CH, Flemmig B, Moeckli R. Transmission of hepatitis E virus by transfusion? *The Lancet* 1993;341:825-6.
93. Lhomme S, Bardiaux L, Abravanel F, Gallian P et al. Hepatitis E virus infection in solid organ transplant recipients, France. *Emerg Infect Dis* 2017;23(2):353-6.
94. Abravanel F, Barrague H, Dörr G, Saune K et al. Conventional and innate lymphocytes response at the acute phase of HEV infection in transplanted patients. *J Infect* 2016;72:723-30.
95. Pischke S, Wedemeyer H. Hepatitis E in transplant recipients: why is this not a problem in Japan? *EBioMedicine* 2015;2:1564-5.
96. Wu WC, Su CW, Yang JY, Lin SF et al. Application of serologic assays for diagnosing acute hepatitis E in national surveillance of a nonendemic area. *J Med Virol* 2014;86:720-8.
97. Prasidhrathsint K, Stapleton JT. Laboratory diagnosis and monitoring of viral hepatitis. *Gastroenterol Clin N Am* 2019;48:259- 79.
98. Pas SD, Streefkerk RHRA, Pronk M, de Man RA et al. Diagnostic performance of selected commercial HEV IgM and IgG ELISAs for immunocompromised and immunocompetent patients. *J Clin Virol* 2013;58:629-34.

99. Yasar O, Cengiz G, Karataylı E, Kızılpınar M, Yurdcu E, Albayrak R, et al. SAT-171-HEV seroprevalence in blood donors in Turkey: Comparison of two commercial anti-HEV total Ab ELISA kit. J Med Virol 2019;91:2174-2181.
100. Viral Hepatitis Prevention Board (VHPB) Burden and prevention of viral hepatitis in Turkey. (<http://www.vhpb.org/vhpb-newsletter>) 07 Ekim 2018 tarihinde ulaşıldı. United States". Transplant Infect Dis 2010;17,284-8.
101. Dalton HR, Stableforth W, Thuraijah P, et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. Euro J Gastroenterol Hepatol, 2008;20,784-90.

8. EKLER

8.1. Hastalık Bilgilendirme ve Rıza Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAY FORMU “Solid Organ Transplant Alıcılarında HEV Enfeksiyonu”

Hepatit E enfeksiyonu, su ve gıdalarla bulaşabilen ve karaciğeri etkileyen bir hastalıktır. Organ nakli yapılmış kişilerde nadir de olsa uzun süreli (kronik) hastalık yapabilir. Hastalığın tanısı için özel testlerin yapılması gereklidir. Bu çalışmanın amacı, Türkiye’de karaciğer veya böbrek transplant alıcılarında hepatit E enfeksiyonu sıklığını belirlemektir. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan rutin incelemeler için alınan kan örneğinden 1 ml (yaklaşık 1 çorba kaşığı) ayrılarak İzmir - Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’na yollanacaktır.

Kabul ederseniz, bu çalışmaya katılmakla kan örneğinizde bu hastalığa ilişkin testler çalışılacak ve size gıda ve su tüketiminize ilişkin kısa sorular sorulacaktır. Kan alma işlemi sonrası iğnenin battığı yerde geçici olarak ağrı ve kızarıklık/morluk gelişebilir.

Araştırmaya, karaciğer veya böbrek nakli olmuş kadın ve erkek hastalar alınacaktır. Araştırmaya alınması planlanan toplam gönüllü sayısı en az 400 olarak belirlenmiştir.

Hastalardan toplanan kan örnekleri İzmir - Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı’nda Temmuz 2016 – Temmuz 2017 tarihleri arasında çalışılacaktır. Çalışma için yerel etik kuruldan onay alınmıştır.

Bu araştırmaya dahil olma tamamen gönüllülük prensibine dayanmaktadır. Gönüllü bu çalışmaya katılmayı reddetme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecek ve size karşı olan tutumumuzu değiştirmeyecektir. Ek olarak gönüllü kendi sağlığı ve araştırmanın gidişatı hakkında araştırmanın her aşamasında bilgi alabilir.

Bu çalışma sırasında uygulanacak testlerin ve araştırma ile ilgili gerçekleştirilecek diğer işlemlerin masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel, hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık bilgileriniz kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığı’na açık olacaktır. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Bir soru ya da sorun olduğunda doktorunuza aşağıda belirtilen telefonlardan ulaşabilir ve gerekli tıbbi yardımı alabilirsiniz.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum ve anladım. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın (veya Ebeveyni’nin)

Adı ve Soyadı:

Telefon No:

Tarih:

İmza:

Araştırmacının:

Adı ve Soyadı:

Telefon No:

Tarih:

İmza:

Tanıklık edenin

Adı ve Soyadı:

Telefon No:

Tarih:

İmza:

8.2. Transplant Alıcılarında HEV Enfeksiyonu Çalışması – Hasta Bilgi Formu

Katılan Merkezin Adı:

	HASTA		ÖRNEK		TRANSPLANTASYON			RİSK FAKTÖRLERİ (Transplantasyon sonrası)					Diğer hepatit enfeksiyonları bakımından durumu (HBV, HCV, HDV)
	Adı-Soyadı Telefon no	Doğum yılı	Örnek No	Örneğin Alındığı Tarih	Tx Organ KC Böbrek	Tx Tarihi	Tx nedeni / tanısı	Yaşadığı yıl	Çiftlik hayv ile temas	Av hayv ile temas	Kuyu - artezyen suyu içme	Çiğ et (Çiğ köfte) yeme	
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													
11													
12													
13													
14													
15													

- Numune, transplantasyondan en az 1 yıl sonrasına ait olmalıdır.
- Risk faktörleri için, hastada varsa X, hastada yoksa N, bilgiye ulaşılmıyorsa B harfi kullanınız.

8.3. Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk.- 530

03.06.2016

Sayın Prof.Dr.A.Arzu SAYINER,

Kurulumuz tarafından 02.06.2016 tarih ve 2679-GOA protokol numaralı 2016/15-34 karar numarası ile görüşülen **"Solid Organ Transplant Alıcılarında HEV Enfeksiyonu"** konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Banu ÖNVURAL
Başkan

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
ARAŞTIRMA ADI	GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
FAKS	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
E-POSTA	0 232 412 22 43
	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	2679-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ AKADEMİK AMAÇLI ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Solid Organ Transplant Alıcılarında HEV Enfeksiyonu
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.A.Arzu SAYINER Tıbbi Mikrobiyoloji A.D
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐	İngilizce ☒	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2016/15-34	Tarih:02.06.2016
	Prof.Dr.A.Arzu SAYINER'in sorumlusu olduğu "Solid Organ Transplant Alıcılarında HEV Enfeksiyonu" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevine ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Mukaddes GÜMÜŞTEKİN	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Şeyda SEREN İNTEPELER	Hemşirelik Yönetimi	DEU Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D.	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D.	Erkek	E ☐	H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	