



Erzurum'da Kan Donörlerinde Anti-HEV Seroprevalansı

Anti-HEV Seroprevalence in Blood Donors in Erzurum

Hakan AYDIN¹, M. Hamidullah UYANIK¹, Ayşe ALBAYRAK², Erkan ÖZMEN¹, Osman AKTAŞ¹

¹Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

²Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye

ÖZET

Amaç: Hepatit E virusu (HEV), endemik bölgelerde fekal-oral geçiş gösteren Akut Viral Hepatite neden olan etkenlerden biridir. Özellikle endemik olmayan bölgelerde Hepatit E'nin zoonotik geçişi gıda güvenliği ve zoonoz riski nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemi olarak endişe uyandırmaktadır. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda HEV seroprevalansının yaklaşık %6 civarında olduğu görülmektedir. Kan donörlerinde HEV seropozitifliğini saptamak ve seropozitifliğin yaş ve cinsiyet ile ilişkisini belirlemek amacıyla bu çalışma yapıldı.

Gereç ve Yöntemler: Kan donörleri arasından randomize olarak seçilen 248 kişi çalışma kapsamına alındı. Alınan serum örneklerinde ELISA yöntemi kullanılarak Anti-HEV IgG pozitifliği araştırıldı.

Bulgular: Donörlerin 10'unda (%4,0) HEV seropozitifliği saptandı. Yaş grupları ve cinsiyet arasında seropozitiflik bakımından anlamlı derecede farklılık gözlenmedi.

Sonuç: Bu sonuçlara göre Erzurum'da HEV seroprevalansının Türkiye ortalamalarına göre daha düşük olduğu görülmüştür. Özellikle hayvancılıkla uğraşın yoğun olduğu bölgemizde zoonotik bulaş, göz ardı edilmemesi gereken bir noktadır. Bu risk gruplarında HEV seroprevalansının araştırılacağı geniş kapsamlı çalışmalar konunun önemini ortaya koyması bakımından faydalı olacaktır. (*Viral Hepatit Dergisi* 2013; 19(1): 23-6)

Anahtar kelimeler: Anti-HEV, ELISA, hepatit E, kan donörleri, seroprevalans

ABSTRACT

Objective: Hepatitis E virus (HEV) is responsible for fecal-oral transmitted human acute hepatitis in endemic regions. Especially in non-endemic region, zoonotic transmission of hepatitis E raises an important public health concern over food safety and zoonotic risk. Previous seroprevalence studies have reported average rates of HEV seroprevalence about 6% in Turkey. This study was performed to determine hepatitis E virus seropositivity in blood donors and relation of seropositivity between age groups and sexes.

Materials and Methods: A total of 248 blood donors were randomly selected and included the study. Anti-HEV IgG seropositivities were determined by ELISA.

Results: HEV seropositivity was found in 10 (4.0%) of the donors. There were no significant differences among age groups and sexes.

Conclusion: According to the results, HEV seroprevalence in Erzurum was found lower than the average seroprevalence of Turkey. The point that should not be ignored that, populations dealing with stockbreeding are at risk for zoonotic transmission. An extended seroepidemiological study on these populations with a detailed questionnaire may contribute to the identification of zoonotic risk factors. (*Viral Hepatitis Journal* 2013; 19(1): 23-6)

Key words: Anti-HEV, blood donors, ELISA; hepatitis E, seroprevalence

Giriş

Hepatit E virüsü (HEV) ilk olarak 1983'de tanımlanmış, zarfsız, tek zincirli bir RNA virüsüdür. Hepeviridae ailesinin Hepevirus cinsinin tek üyesi olan HEV, viral replikasyonda önemli role sahip ORF-1, ORF-2 ve ORF-3 proteinlerine sahiptir (1-5). HEV, temiz suya erişimin zor olduğu gelişmekte olan ülkelerde yetersiz sağlık önlemleri sonucunda genellikle fekal-oral yolla bulaşmaktadır (1,6). İnsandan insana bulaşma nadir olsa da, vertikal olarak anneden bebeğe ve sürekli kan nakli yapılanlarla birlikte hemodiyaliz hastalarına kan transfüzyonu yoluyla da bulaşabileceği bildirilmiştir (5,7,8). Ayrıca HIV (insan immün yetmezlik virüsü) pozitif hastalarda yapılan çalışmalarda, HEV enfeksiyonunun normal populasyonun üzerinde bulunması cinsel yolla da bulaşabileceğini düşündürmüştür (9). Bununla birlikte, domuz, tavuk, sığır ve koyun gibi hayvanlarda da HEV varlığı saptanmış, insanlara bulaşta zoonotik geçişin de önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (2,5).

Birçok ülkede endemik ve sporadik hepatit olgularına sebep olan HEV, fekal-oral yolla bulaşan ve diğer hepatit etkeni olan hepatit A ile benzer kliniğe sahiptir (10,11). 8-10 haftalık inkübasyon periyodundan sonra gözlenen hastalığın mortalite oranı düşük olmasına rağmen (%0,07-0,6), hastalık özellikle hamile kadınlarda daha şiddetli seyretmekte, mortalite oranı %25'lere kadar çıkabilmektedir (11).

Hepatit E enfeksiyonu bakımından erkek ve kadınlar arasında prevalansta anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (12). Çocuk ve yaşlılarda daha nadir olmakla beraber, 15-40 yaş aralığında genç ve orta yaş grubunda daha çok görülmektedir (12,13). Ülkemizde HEV seroprevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda HEV enfeksiyon seropozitifliği bölgelere göre değişiklik göstermektedir.

Bu çalışmada Erzurum ve çevresindeki HEV seroprevalansını ve yaş-cinsiyet ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

HEV seroprevalansını araştırmak amacıyla Ocak-Temmuz 2012 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi kan bankasına kan vermek amacıyla başvuran sağlıklı kişiler çalışma kapsamına alındı.

Kan donörlerinde rutin olarak taranan, HBsAg, Anti-HCV, Anti-HIV 1,2 ve Syphilis tarama testi negatif olarak bulunan toplam 248 kişiye ait serum örnekleri ayrılarak Anti-HEV IgG antikorları çalışılncaya kadar örnekler -20 °C'de saklandı. Serum örneklerinde Anti-HEV IgG antikorları (Dia. Pro; Diagnostic Bioprobes, Italy) üretici firmanın önerileri doğrultusunda ELISA (EIA) yöntemi kullanılarak araştırıldı. Çalışmanın istatistiksel analizinde Ki-kare testi (SPSS 17.0) kullanıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan 248 kişinin 137'si erkek (yaş ortalaması: 40,5), 111'i kadın (yaş ortalaması: 38,5); idi. 248 kişinin 10'unda (%4,0) Anti-HEV IgG seropozitifliği tespit edildi. HEV seropozitifliği kişilerin cinsiyetlerine göre incelendiğinde 111 kadının beşinde (%4,5) seropozitif iken, 137 erkeğin de beşinde (%3,7) seropozitif olarak belirlendi. Anti-HEV IgG seropozitifliği açısından, her iki cinsiyette de pozitiflik saptanan yaş gruplarında (26-40, 41-60), cinsiyetlere göre anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$). Yine aynı gruplarda Anti-HEV IgG seroprevalansı yaşla birlikte yüksek bulunmuş, fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Seropozitiflik saptanan kişilerin yaş ve cinsiyetlere göre dağılımları Tablo 1'de sunulmuştur.

Tartışma

HEV enfeksiyonuna bağlı olarak spesifik IgM, IgG ve IgA tipi antikorlar oluşmaktadır. Anti-HEV IgM antikorları, enfeksiyonun başlangıcından yaklaşık olarak bir-dört hafta sonra ortaya çıkmakta ve olguların %50'sinde akut fazın başlangıcından üç ay sonra kaybolmaktadır. Anti-HEV IgG ise akut hastalığın başlangıcından iki-dört hafta sonra pik yapar ve zamanla titreleri azalır. Anti-HEV IgG'nin yüksek düzeyi yeni geçirilmiş enfeksiyonu gösterir (14). Ancak, Anti-HEV IgG varlığının saptanmasında kullanılan ticari testler duyarlılık ve özgüllük bakımından büyük farklılıklar göstermesi nedeniyle sero-epidemiolojik çalışmalarda HEV enfeksiyonunun yorumlanmasında güçlükler neden olmaktadır (15-17).

Hepatit E virusuna maruz kalındığının bir göstergesi olan Anti-HEV IgG antikorlarının vücutta ne kadar süre kaldığına

Tablo 1. HEV Seropozitifliğinin yaş ve cinsiyetlere göre dağılımı

Yaş Aralığı	Kadın		Erkek		Toplam N	Seropozitiflik n(%)
	N	Seropozitiflik n(%)	N	Seropozitiflik n(%)		
18-25	30	-	40	-	70	-
26-40	42	2 (4,8)	51	2 (3,9)	93	4 (4,3)
41-60	34	2 (5,9)	41	3 (7,3)	75	5 (6,7)
61 ve üzeri	5	1 (20,0)	5	-	10	1 (10,0)
Toplam	111	5 (4,5)	137	5 (3,7)	248	10 (4,0)

dair net bilgiler olmayıp bu konudaki belirsizlik devam etmektedir. Geçirilmiş hastalık sonrası 14 ay içerisinde Anti HEV IgG antikor düzeylerinin anlamlı derecede düşebileceği bildirilmişken, 14 yıl sonra dahi olguların yarısında antikorların saptanabileceğine dair bilgiler de mevcuttur (15). Bu duruma rağmen günümüzde Hepatit E'nin prevalansının saptanmasında kullanılan en yaygın yöntem Anti-HEV IgG varlığının EIA ile araştırılmasıdır (18).

HEV'in görülme sıklığı toplumun sosyo-ekonomik düzeyiyle yakından ilişkilidir. Özellikle sağlıklı su kaynaklarına sahip olmayan bölgelerde daha sık görülmektedir. HEV Asya, Afrika ve Orta Amerika'nın tropikal ve sub-tropikal bölgelerinde endemik olarak görülmektedir. Bu bölgelerde bulaş en sık fekal oral yolla gerçekleşmektedir (15). Yüksek endemik bölgelerden olan İran'da %9,3, Kore'de %23,1, Hindistan'da %35,6, Çin'de, Kuzey Afrika ve Orta Doğu'da %20 civarında olduğu bildirilmiştir (19-22).

Gelişmiş ülkelerde Anti-HEV antikor prevalansının %1 ila %20 arasında değiştiği bildirilmektedir. Bu bölgelerde prevalansın yüksek olarak bildirilmesine rağmen hastalık seyrek olarak görülmektedir. Infekte hayvanlarla temas, HEV enfeksiyonunun önceden sub-klinik olarak geçirilmesi, diğer ajanlarla çapraz reaksiyon veya yanlış pozitif test sonuçlarının bu duruma neden olabileceği belirtilmiştir. Özellikle Amerika'da yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada Anti-HEV IgG seropozitifliği %21 oranında bulunmuştur. Oldukça dikkat çeken bu yüksek seropozitiflik, gıda kaynaklı zoonotik bulaş ile ilişkilendirilmiştir. Bu kişilerde ayda en az bir kez özellikle hayvansal karaciğer tüketimi hikâyesinin varlığı dikkatleri çekmiştir. Diğer risk faktörleri arasında evde hayvan beslenmesi gibi nedenler de yer almaktadır. Amerika'da yapılan bu çalışmada veterinerlerde ve domuz çiftliği çalışanlarında seroprevalans yüksek oranda bulunmuştur (15,17). Aynı zamanda, düşük endemik bölgelerde çiftçiler, veterinerler, kasaplar, hayvan eti ile temas edenler ve az pişmiş domuz veya yaban geyiği eti yiyenlerde seroprevalansın genel popülasyona oranla yüksek bulunması HEV'in zoonotik geçişini desteklemektedir (16,19).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda anti-HEV antikor pozitifliği bölgelere göre anlamlı farklılıklar göstermektedir. Bu farklılıklar temiz içme suyu kaynaklarına ve hijyen koşullarına bağlı olarak değişmektedir (18).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda çeşitli bölgelerde seroprevalans oranları ortalama olarak %6.3 olarak bulunmuştur (12). Olcay ve ark.'ları Ankara, Manisa ve Diyarbakır'ın da içinde bulunduğu üç ayrı bölgenin illerinde HEV seroprevalansını araştırdıkları çalışmalarında, seropozitiflik oranlarını sırasıyla %2,7, %3,8 ve %11,7 olarak bulmuşlardır (23).

Daha önce bölgemizde yapılan çalışmalarda 1994'te Taşyaran ve ark.'ları çocuklarda seroprevalansı %6,1 olarak bulmuşken, 2002 yılında Yazgı ve ark. gebelerde %9, Ertek ve ark.'ları ise normal popülasyonda %10,3 oranında bulmuştur (24-26).

Çalışmamızda ise Hepatit E seroprevalansı %4,0 olarak bulunmuştur. Bölgemizde yıllar içinde Hepatit E seroprevalansının düşmesinin, hijyen koşullarının düzelmesi

ve sağlıklı içme suyu kaynaklarının temininin yaygınlaşmış olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ülkemiz için HEV seroprevalansının ortalama %6'larda olduğu kabul edildiğinde bölgemizdeki %4'lük seropozitiflik batı bölgelerimize oranla yüksek olsa da ülke ortalamalarına kıyasla seroprevalansın düşük olduğunu göstermektedir (12).

Yapılan çalışmalarda yaş ile HEV seropozitifliği arasındaki ilişki de incelenmiştir. Yapılan bir çalışmada, donörlerde yaşla birlikte seroprevalans yüksek bulunmuş, fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (16). Çalışmamızda da Anti-HEV IgG seroprevalansının yaşla birlikte arttığı saptanmıştır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise Maral ve ark.'ları tarafından ilkököl öğrencilerinde HEV seropozitifliğinin yıllık değişimi takip edilmiş, seropozitifliğin %1,7'den %2,1'e yükseldiği saptanmış fakat değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bildirilmiştir (27). Çin'de yapılan bir çalışmada HEV seroprevalansının yaşla birlikte arttığı, fakat etnik gruplar arasında farklılık göstermediği belirtilmiştir (28).

Yaptığımız çalışmada Erzurum'da HEV seroprevalansı Türkiye ortalamasından düşük bulunmuştur. Sağlıklı su kaynaklarının temininin ve/veya atık su ıslahının özellikle fekal oral yolla bulaşan etkenlerin bulaşını önleyeceği aşikardır. Özellikle ilimizde yakın zamanda içme suyu kaynaklarında değişiklikler olmuş, bunun yanı sıra son günlerde başlayan atık su ıslahına yönelik çalışmalar da devam etmektedir. Buna benzer girişimlerle sağlıklı su temini ve çevresel sanitasyon koşullarının iyileştirilmesi çalışmaları, gelecekte HEV seroprevalansında azalma sağlayacaktır. Fakat, özellikle hayvancılıkla uğraşın yoğun olduğu bölgemizde zoonotik bulaş riskinin göz ardı edilmemesi gerekmektedir. Farklı risk gruplarında ve hayvanlardaki HEV seroprevalansının araştırılacağı geniş kapsamlı çalışmalar konunun önemini ortaya koyması bakımından faydalı olacaktır.

Kaynaklar

1. Khuroo MS, Khuroo MS. Hepatitis E virus. *Curr Opin Infect Dis.* 2008; 21: 539-43.
2. Emerson SU, Purcell RH. Hepatitis E virus. *Rev Med Virol.* 2003; 13: 145-54.
3. Chandara V, Kar-Roy A, Kumari S, Mayor S, Jameel S. The Hepatitis E Virus ORF3 Protein Modulates Epidermal Growth Factor Receptor Trafficking, STAT3 Translocation, and the Acute-Phase Response. *J Virol.* 2008; 82: 7100-10.
4. Emerson SU, Anderson D, Arankalle A, Meng XJ, Purdy M, Schlauder GG, Tsarev SA. *Hepevirus*. In: Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA (eds.), *Virus Taxonomy, VIIIth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses*. San Diego: Elsevier CA, 2004..p. 853-5.
5. Özbakkaloğlu B. Hepatit A ve E virusleri. İçinde: Klinik Mikrobiyoloji, Başustaoglu A, Kubar A, Yıldırım ŞT, Tanyüksel M, (Çeviri editörleri). *Manual of Clinical Microbiology*, Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Landry ML, Jorgensen JH. 9. Baskı, Ankara, Atlas Kitapçılık, 2009: 1424-1436.
6. Schlauder GG, Mushahwar IK. Genetic heterogeneity of hepatitis E virus. *J Med Virol.* 2001; 65: 282-92.
7. Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet.* 1995 22; 345: 1025-6.

8. Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, Sato S, Fukai K, Kato T, Takahashi K, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. *Transfusion*. 2004; 44: 934-40.
9. Balayan MS, Fedorova OE, Mikhailov MI, Rytick PG, Eremin VF, Danilov TI, et al. Antibody to hepatitis E virus in HIV-infected individuals and AIDS patients. *J Viral Hepat*. 1997; 4: 279-83.
10. Bozkurt H, Kurtoglu MG, Guduocuoglu H, Bayram Y, Berktaş M. Van Bölgesinde Hepatit E Virüs Seroprevalansı *Viral Hepatit Derg*. 2003; 8: 102-6.
11. Aggarwal R, Krawczynski K. Hepatitis E: An overview and recent advances in clinical and laboratory research. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000; 15: 9-20.
12. Eker A, Tansel O, Kunduracılar H, Tokuç B, Yuluğkural Z, Yüksel P. Hepatitis E virus epidemiology in adult population in Edirne province, Turkey. *Mikrobiyol Bul*. 2009; 43: 251-8.
13. Kırdar S. Hepatit E Virus Enfeksiyonu. *Viral Hepatit Derg*. 2012; 18: 1-5.
14. Tok B, Engin DE, Tok NÇ, İnan AŞ, Özyürek SÇ, Göktaş P. İstanbul'da Farklı Yaş Gruplarında Hepatit E Seroprevalansının Araştırılması *Viral Hepatit Derg*. 2007; 12: 35-9.
15. Aggarwal R, Jameel S. Hepatitis E. *Hepatology*. 2011; 54: 2218-26.
16. Kaufmann A, Kenfak-Foguena A, André C, Canellini G, Bürgisser P, Moradpour D, et al. Hepatitis E virus seroprevalence among blood donors in southwest Switzerland. *PLoS One*. 2011; 6: 1-4.
17. Kuniholm MH, Purcell RH, McQuillan GM, Engle RE, Wasley A, Nelson KE. Epidemiology of hepatitis E virus in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Infect Dis*. 2009; 200: 48-56.
18. Aydın ÖA, Mutlu M, Güldüren S, Alan MS, Nazlıcan Ö. Kan Donörlerinde Anti-HEV IgG Sıklığı. *Viral Hepatit Derg*. 2003; 8: 119-21.
19. Bihl F, Negro F. Hepatitis E virus: a zoonosis adapting to humans. *J Antimicrob Chemother*. 2010; 65: 817-21.
20. Mohebbi SR, Nejad RM, Tahaei SM, Pourhoseingholi MA, Habibi M, Azimzadeh P, et al. Seroepidemiology of hepatitis A and E virus infections in Tehran, Iran: a population based study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2012; 106: 528-31.
21. Park HK, Jeong SH, Kim JW, Woo BH, Lee DH, Kim HY, et al. Seroprevalence of anti-hepatitis E virus (HEV) in a Korean population: comparison of two commercial anti-HEV assays. *BMC Infect Dis*. 2012; 12: 142.
22. Das K, Agarwal A, Andrew R, Frosner GG, Kar P. Role of hepatitis E and other hepatotropic virus in aetiology of sporadic acute viral hepatitis: A hospital based study from urban Delhi. *Eur J Epidemiol* 2000; 16: 937-40.
23. Olcay D, Eyigün CP, Özgüven ŞV, Avcı İY, Beşirbenlioğlu AB, Tosun SY, 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.
24. Taşyaran MA, Akdağ R, Akyüz M, Kaya A, Ceviz N, Yılmaz Ş. Erzurum bölgesi çocuklarında parenteral bulaşan hepatit virüslerinin seroprevalansı. *Klimik Derg*. 1994; 7: 76-8.
25. Yazgı H, Kadanalı A, Ertek M, Gülen A. Gebelerde Hepatit E Seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg*. 2003; 8: 40-2.
26. Ertek M, Yazgı H, Yılmaz Ö, Erol S. Erzurum Yöresinde Hepatit E Virüs Seroprevalansı. *Flora Derg*. 2003; 8: 65-9.
27. Maral I, Budakoglu II, Ceyhan MN, Atak A, Bumin MA. Hepatitis E virus seroepidemiology and its change during 1 year in primary school students in Ankara, Turkey. *Clin Microbiol Infect*. 2010; 16: 831-5.
28. Dong C, Dai X, Liang J, Dong M, Meng J. Seroprevalence of hepatitis e virus varies considerably among chinese provinces. *Hepat Mon*. 2012; 12: 386-90.