

Hepatit E Virus Enfeksiyonu

Hepatitis E Virus Infection

Sevin KIRDAR

Andan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

ÖZET

Hepatit E, küçük, tek sarmallı, zarfsız RNA virüsü olan hepatit E virüsü tarafından oluşturulur. *Hepevirus* ailesinde *Hepevirus* cinsinde yer alan hepatit E virüsü yuvarlak, yaklaşık 27 - 34 nm çapındadır. Virus gelişmekte olan ülkelerde özellikle Afrika, Asya ve Güney Amerika'nın birçok bölgesinde önemli akut hepatit E salgınlarından sorumludur. Dört farklı (genotip 1-4) HEV genotipi ve bir serotipi bulunmaktadır. Genotip 1 ve 2 insanları enfekte ederken, genotip 3 ve 4 domuzlarda ve diğer hayvan türlerinde hastalığa neden olur. Bulaş fekal-oral yoldan sıklıkla kontamine içme suyu ile olmaktadır. Hastalık genellikle genç erişkinleri etkiler ve gebelerde ve karaciğer hastalığı olanlarda daha ağır seyredir. Enfekte vakaların özgül tanısı serolojik testler ve revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PZR) yöntemi kullanılarak viral nükleik asidin belirlenmesi ile yapılabilir. Klinik çalışmalarla güvenli ve etkili olduğu gösterilen aşı adaylarının var olmasına rağmen, halen hiçbiri kullanım için onay almamıştır. Akut hepatit E için özgül bir tedavi yoktur, destek tedavisi uygulanmaktadır. (*Viral Hepatit Dergisi* 2012; 18(1): 1-5)

Anahtar Kelimeler: Hepatit E virüsü, fekal-oral yol, zoonotik geçiş

ABSTRACT

Hepatitis E is caused by the hepatitis E virus, a small, nonenveloped virus with a single-stranded RNA genome. HEV is classified in genus *Hepevirus* in family *Hepeviridae* and is spherical and approximately 27 nm to 34 nm in diameter. HEV is responsible for major outbreaks of acute hepatitis in developing countries, especially in many parts of Africa, Asia and South of America. There are four genotypes (genotypes 1-4) in mammalian species, but only one serotype. Genotypes 1 and 2 infect humans, whereas genotypes 3 and 4 also infects pigs and several other animal species. The transmission is fecal-oral, usually through contaminated drinking water. The disease often affects young adults and is particularly severe among pregnant women and persons with liver disease. Specific etiologic diagnosis among infected cases can be made by serological testing or detection of viral nucleic acid by reverse transcription polymerase chain reaction. Although there are vaccine candidates that had been shown to be safe and efficacious in clinical trials, none are approved currently for use. There is no specific therapy for acute hepatitis E as treatment remains supportive. (*Viral Hepatitis Journal* 2012; 18(1): 1-5)

Key words: Hepatitis E virus, fecal-oral route, zoonotic transmission

Giriş

Hepatitis E Virüsü (HEV) tropikal ve subtropikal ülkelerde akut viral hepatit olgularının en yaygın etkenlerinden biridir. Geçmişte yaygınlığının gelişmekte olan ülkelerle sınırlı olduğu düşünülen HEV'nun, son zamanlarda daha geniş coğrafik bölge ve konak dağılımı gösterdiği yönünde bilgiler artmaktadır. Virus, insanların yanı sıra çeşitli hayvan türlerini de enfekte etmekte olup, zoonotik özellik taşımaktadır (1). Epizootiyolojik çalışmalarda

başta domuz, yaban domuzu ve geyik olmak üzere, koyun, kemirici, sığır, köpek, kedi ve kanatlılarda HEV enfeksiyonu saptanmıştır (1-4).

HEV enfeksiyonu ile ilgili kayıtlara geçen ilk bilgi, 1955-56 yıllarında Hindistan'da Yeni Delhi'de ortaya çıkan, yaklaşık 29.000 kişinin etkilendiği büyük akut viral hepatit salgınıdır. Ancak, virusun tanımlanması, ilk kez 1980 yılında Yeni Delhi ve Kaşmir bölgesinde su kaynaklı akut hepatit salgını sonrasında

olmuştur. Her iki salgının da hepatit A ve B olmayan viral bir enfeksiyondan kaynaklandığı belirlenmiştir (5). Balayan ve ark. (6), 1983 yılında ne-A, ne-B hepatitli hastaların dışkılarından elde ettikleri virus benzeri parçacıkları *Cynomolgus* maymunlarına enjekte ederek, hastalığı deneysel olarak oluşturmayı başarmışlardır. Daha sonra, Tam ve ark. (1991) tarafından virusun tüm genomunun dizi analizleri yapılmış ve HEV olarak isimlendirilmiştir (7).

Hepatit E Virus Biyolojisi ve Sınıflandırılması

Hepatit E virusu *Hepeviridae* ailesinde *Hepevirus* cinsinde sınıflandırılmaktadır. Virion, 27-34 nm büyüklüğünde, kübik yapıya sahip ve zarfsızdır. Virion yüzeyinde elektron mikroskobu ile dikensi çıkıntılar ve çukurcuklar gözlenmektedir (8,9). Virus, bu özellikleri ile bir Calicivirus olan Norovirus ile yakın benzerlik gösterir. Ancak moleküler virolojik çalışmalar sonucunda HEV'nun genom organizasyonunun norovirusdan farklı olduğu gösterilmiştir.

Virus, tek sarmallı, pozitif polariteli, 7,2 kb büyüklüğünde 3'ucu poliadenile RNA genomuna sahiptir. Genom üzerinde üç farklı okunma bölgesi bulunmaktadır; Open Reading Frame 1 (ORF-1), 1693 aminoasit (aa) büyüklüğünde yapısal olmayan bir proteini kodlamaktadır. Open Reading Frame 2 (ORF-2), 660 aa büyüklüğünde virion komponentlerinin bir araya gelmesinden ve virus-konak hücre etkileşiminden sorumlu, immunojenik özelliği olan kapsit proteininin kodlandığı bölgedir. Open Reading Frame 3 (ORF-3) ise, virusun morfogenezinde ve hücreden dışarı çıkışında rol aldığı öne sürülen 123 aa büyüklüğündeki küçük bir proteini kodlamaktadır (9,10).

Hepatit E virusunun hücrelere bağlanması, girişi ve replikasyonu tam olarak bilinmemektedir. Fakat replikasyon stratejisi yönünden yapısal olmayan bölge üzerinde yapılan ayrıntılı araştırmalar sonucunda HEV'in Alphavirus cinsine benzer bir şekilde replike olduğu düşünülmektedir (11).

Virus serolojik olarak tek tiptir. Konvansiyonel serolojik testlerle HEV partikülleri ve HEV'na özgül rekombinant antijenleri, virusun ya da serumların coğrafik orjininden bağımsız olarak konvelasan reaksiyon vermektedir (9,12).

Epidemiyoloji

Hepatit E virusunun epidemiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Enfeksiyondan en fazla tropikal ve subtropikal iklimli gelişmekte olan ülkeler etkilenmekte olup, Orta Doğu ve Kuzey Afrika, Orta ve Güneydoğu Asya'daki bazı ülkelerde endemiktir.

İlk salgından günümüze ortaya çıkan salgınların büyük bir çoğunluğu kontamine su kaynaklıdır. Hindistan, Burma, Nepal, Kırgızistan, Pakistan, Vietnam, Çin, Cezayir, Fildişi Sahilleri, Sudan, Etiyopya, Somali, Borneo ve Meksika'da kontamine su kaynaklı büyük epidemiler görülmüştür (9,13,14). Ancak, 2008 yılında Uganda'da kişiden kişiye bulaş nedeniyle 100.000'den fazla kişinin etkilendiği bir salgın bildirilmiştir (15).

Hepatit E virus enfeksiyonunun, gelişmekte olan ülkelerin aksine, gelişmiş ülkelerde sporadik olduğu görülmektedir. Sporadik olgular özellikle sosyo-ekonomik düzeyi yüksek, altyapı tesisleri gelişmiş İngiltere, Hollanda, Almanya, Fransa, Norveç, Japonya, Amerika gibi ülkelerde rapor edilmiştir. Bu olguların çoğunda endemik bölgelere seyahat öyküsü saptanmıştır (13). Tablo 1 HEV enfeksiyonunun epidemiyolojisini özetlemektedir.

Hepatit E virusunun coğrafik konumu ve konak dağılımı ile bağlantılı olarak beş farklı genotipi bulunmaktadır. Genotip 1, 2, 3 ve 4 memelilerde, genotip 5 ise kuşlarda (Avian HEV) tanımlanmıştır. Genotip 1'in beş (1a-1e), genotip 2'nin iki (2a, 2b), genotip 3'ün on (3a-3j) ve genotip 4'ün ise yedi adet (4a-4g) alt tipi bulunmaktadır. Genotip 1 Asya'daki çoğu endemik ve epidemik hepatit E vakalarından sorumludur. Genotip 2 Orta Amerika ve Afrika'da yaygındır. Genotip 1 ve 2'nin hayvan rezervuarları bilinmemektedir. Bu genotipler özellikle enterik yolla bulaşmaktadır. Genotip 3 insan, domuz, geyik ve kemiriciler gibi çeşitli türlerde enfeksiyon oluşturabilmektedir ve türler arasında geçiş mümkündür (16). Bu genotipin Kuzey ve Güney Amerika, bazı Avrupa ülkeleri ve Japonya'da lokal HEV enfeksiyonlarına yol açtığı tespit edilmiştir. Genotip 4 ise özellikle Doğu Asya'daki insan ve domuzlarda bulunmaktadır (17-19). Genotip 3 ve 4'ün rezervuarı olarak domuz ve yaban domuzu görülmektedir.

Hepatit E enfeksiyonunun çoğunlukla fekal-oral yolla bulaştığı kabul edilmektedir (13). Hemen hemen bütün HEV salgınlarına kontamine su kullanımı neden olmuştur. Büyük salgınlar, genellikle içme suyu kaynaklarının kontamine olmasına neden olan yağmur ve seller sonrasında ortaya çıkmıştır. Bazı salgınlar ise nehirde azalan su akımının kontamine olmasıyla yaz aylarında meydana gelmiştir. Ayrıca, su temininin aralıklı olduğu yerlerde suyun alınmadığı zamanlardaki negatif basınçla içme sularının kontamine olması sonucu enfeksiyonlar görülmüştür (20). Yiyecek kaynaklı salgınlar daha az görülmekte ve daha az sayıda insanı etkilemektedir. Geyik etinde, domuz ciğeri ve sosislerinde, HEV RNA varlığı saptanmıştır (21). Danimarka'da

Tablo 1. Hepatit E'nin endemik ve endemik olmayan bölgedeki özellikleri (8)

ÖZELLİKLER	YÜKSEK ENDEMİK BÖLGE	ENDEMİK OLMAYAN BÖLGE
HASTALIK	Sıklıkla, hem sporadik hem endemik olgular	Nadir, sporadik olgular
REZERVUAR	Primer olarak insan, çevre	Zoonotik olabilir (domuz, yaban domuzu)
GEÇİŞ YOLU	Fekal-oral, temel olarak kontamine su ile	Pişmemiş et yenmesi, hayvanlarla temas
ETKİLENER KİŞİLER	Genç sağlıklı kişiler	Çoğunlukla yaşlılarda, eşlik eden bir hastalıkla
GEBELİK	Sıklıkla	Rapor edilmemiş
GENOTİP SIKLIĞI	1, 2, 4*	3, 4*
KR. İNFEKSİYON	Belirlenmemiş	İmmünyetmezliği olan kişilerde

*Sıklığı az olan genotip

yapılan bir çalışmada çiftliklerde çalışan ve hayvanlarla yakın temas halinde olan bireylerde HEV antikorları yönünden pozitiflik oranı yüksek bulunmuştur (22).

Büyük epidemiler sırasında veya sonrasında insandan insana bulaşma olabilmektedir. Ancak bu geçiş yolu diğer enterik geçişli viral enfeksiyonlara göre daha düşük orandadır (15).

Hepatit E'nin vertikal geçişi ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Gebeliğin 3. trimesterinde HEV ile enfekte anneden doğan 8 bebek incelenmiş, 6 infantta hepatit E enfeksiyonu geliştiği bildirilmiştir. Hepatit E'li gebe kadınlarda abortus ve intrauterin ölüm yaygındır (8,23). Hepatit E virusu kan yolu ile de bulaşabilmektedir. Dünyanın farklı bölgelerindeki kan donörlerinde HEV antikor pozitiflik oranları %2,3 ile %32,6 arasında değişmektedir. HEV'nun nozokomiyal bulaşı da bildirilmiştir (19,24).

Hepatit E enfeksiyonu daha çok genç ve orta yaş grubunda görülmekte, çocuk ve yaşlılarda daha nadir rastlanmaktadır. En fazla 15-40 yaş grubunu etkilemektedir. Nepal Katmandu'da 12-48 yaş grubundan 757 sağlıklı kişide, bir yıl arayla HEV IgG seroprevalansı %16 ile %31 arasında saptanmış, seropozitiflik yaşla birlikte artış göstermiştir (25). Tayvan'da benzer şekilde sağlıklı bireyler arasında HEV IgG pozitifliği %11,1 oranında belirlenmiş ve yine seropozitifliğin yaşla birlikte arttığı gözlenmiştir (26). Hepatit E'nin seroprevalansı, yüksek endemik bölgelerden Çin'de ve Hindistan'da genel popülasyonda %20'nin üzerinde, Malezya'da kırsal bölgelerde %45, Mısır'da %26 ve Suudi Arabistan'da %17 iken Avrupa %3 ve Amerika'da yaklaşık %2 (belli etnik gruplarda %20'lerde) oranındadır (14).

Ülkemizde anti-HEV pozitifliği ile ilgili yapılan çalışmalarda HEV enfeksiyonunun seroprevalansı bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Adana (27), Ankara (28), Antalya (29), Edirne (30), İzmir (31), Malatya (32), Diyarbakır ve Trabzon (33) illerinde yapılan seroepidemiolojik çalışmalarda HEV seroprevalansının %2,4 ile %29 arasında değiştiği tespit edilmiştir. En yüksek prevalans Diyarbakır ilinde saptanmıştır.

Patogenez

Şempanzelerde, Cynomolgus ve Rhesus maymunlarında Hepatit E virusu ile yapılan deneysel çalışmalardan virusun patogenezini ile ilişkili bilgiler sağlanmıştır (1,34). Deneysel HEV enfeksiyonu iki dönemlidir. Birinci dönem enfeksiyonun başlangıç dönemi olup, virus hepatositlerde replike olur. Bu dönemde, virusun doğrudan hepatositlere etkisi ya da immün kökenli bir hastalık olması nedeniyle hafif bir klinik hepatit gelişir. İkinci dönem, HEV enfeksiyonuna karşı sıvısal immün yanıtın başladığı dönemdir. Bu dönemde virus immunolojik olarak temizlenir. Maymunlarda, inokulasyondan 3-4 hafta sonra karaciğerde histopatolojik değişiklikler ve ALT seviyelerinde yükselme olduğu gösterilmiştir. Virus, ALT artışından önce ve yükselme döneminde kanda mevcuttur. Vireminin sona ermesinden sonra serokonversiyon meydana gelir (35).

HEV, karaciğerden safra kesesine ve ardından barsaklara geçtikten sonra dışkı ile atılmaktadır. Dışkıda etken, inkübasyon periyodunun ve akut hastalık tablosunun erken döneminde en yüksek yoğunluğa ulaşmaktadır. İnsanlarda, etkenin dışkıyla atılım ve viremi süresi kesin olarak bilinmese de kısa süreli olduğu düşünülmektedir. Jejenum epiteli ve peyer plaklarında virus replikasyonu bilinmemektedir. Bu nedenle HEV için

intestinal taşıyıcılık tanımlanmamıştır. Virus, hastalık semptomları başlamadan bir hafta öncesinde ve sonraki iki hafta boyunca dışkıda bulunmaktadır. Viremi süresi 1 hafta ile 4 ay arasında değişebilir (36).

Hepatit E enfeksiyonunda, histopatolojik olarak kolestatik tip hepatit ve klasik tip akut hepatit görülebilir. Karaciğer hücrelerinde dejeneratif değişiklikler ve asidofilik cisimler tespit edilmiştir. Birçok seri biyopsi materyalinde, karaciğer hücrelerinde glandüler değişiklikler gözlenmiştir ve karaciğer fonksiyon testleri normale döndükten sonra lobüler yapılanma tekrar oluşmuştur. Histolojik olarak mononükleer makrofajlar, aktif kuppfer hücreleri ve lenfositler tarafından oluşturulan intralobuler nekroz mevcuttur. Hepatositlerin balonlaşması, asidofilik dejenerasyonu ve asidofilik inklüzyon cisimciği oluşumu sıklıkla görülür. Buna ek olarak özellikle fatal seyreden vakalarda submasif ve masif hepatik nekrozla seyreden ciddi akut hepatit bulguları gözlenebilir (35,36).

Kronik hepatit E olguları, bu güne kadar sadece genotip 3 tarafından meydana getirilen enfeksiyonlarda gözlenmiştir. Organ transplantasyonu uygulanmış genotip 3 ile enfekte kronik hepatit E hastalarında, hepatit C virus enfeksiyonunda olduğu gibi yoğun portal infiltratlar piecemeal nekrosis ile birlikte görülür (37).

Genotip 1 ve 4 ile enfeksiyonu sonrasında iyileşen bireylerin serumlarında koruyucu nötralizan antikorlar belirlenmektedir. Akut hepatit E'li hastalarda HEV'e özgül ve uzun süreli CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtları saptanmaktadır. ORF2 ve ORF3 tarafından kodlanan immunojen proteinler T hücre yanıtına neden olmaktadır (19).

Klinik Bulgular

Hepatit E virusu, 2-9 haftalık bir inkübasyon döneminin ardından, diğer akut hepatit tablolarından çok farklı bir klinik tablo göstermeyen, kendi kendini sınırlayan bir hastalık oluşturur (38). Hepatit E enfeksiyonlarının çoğu asemptomatik seyreder. Çocukluk döneminde nadiren semptomatik seyrederken semptomatik formu çoğunlukla 15-40 yaş grubunda gözlenmektedir. Erişkin yaşta, kolestatik hepatit en belirgin formdur (38). Hastalık semptomatik olduğunda, sarılık başlamadan 10 gün önce halsizlik, bulantı ve ateş şeklinde prodrom dönemi olabilir. Daha sonra sarılık, idrar renginde koyulaşma, karın ağrısı, ateş, hepatomegali ve kusma gelişir. Bilirubinüri, karaciğer enzimlerinde, bilirubin ve alkalen fosfataz artışı saptanır. Şikayetler birkaç haftada geriler. Bazı vakalarda hepatit uzamış bir kolestatik dönem gösterebilir (19,38).

Hepatit E gebelerde ya da kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda fulminan karaciğer yetmezliğine neden olabilir. Gebelerde ağır seyir göstermesinin nedeni gebelikteki hormonal ve immunolojik özelliklere bağlı olabilir (19,39).

Mortalite oranı erkekler ve hamile olmayan kadınlarda ortalama %1-3 iken gebe kadınlarda bu oran %12-65,4 arasındadır. Ölümler özellikle perinatal dönemde yüksek orandadır. Gebelerde görülen fatal seyir enfeksiyona bağlı progesteron reseptörlerinin ekspresyonunun azalması ve yüksek HEV viral yükü ile ilişkilidir. Özellikle üçüncü trimesterde fulminan hepatit ve koagülopati sonucu ölüme neden olmaktadır (19,34).

İnsanlarda taşıyıcılık gösterilememiştir. Ancak bazı immun sistemi normal kişilerde uzamış viremi ile karşılaşılabilir. Bu kişilerde kronik hepatit, siroz ya da hepatosellüler karsinom geliştiği bildirilmemiştir. Avrupa'da 2008 yılından beri karaciğer, böbrek ve kalp transplant hastalarında kronik HEV enfeksiyonları bildirilmektedir. Başka bir hepatit nedeni bulunmayan, karaciğer enzimlerinde artış belirlenen solid organ transplantlarında HEV RNA test edilmelidir (19). Organ transplantlı kronik hepatit E'li hastalarda HEV'e özgül T hücre yanıtı bozulmuştur. (40). Human immunodeficiency virus (HIV) ile enfekte kişilerde HEV antikor pozitifliğinin, HIV enfeksiyonu olmayan bireylere oranla daha yüksek olduğu görülmektedir. Son zamanlarda HIV'le ilişkili persistent Hepatit E taşıyıcılığı bildirilmiştir (41).

Hepatit E enfeksiyonlarının karaciğer değişiklikleri dışında, farklı organ ve dokularda da hasarlara yol açtığı bildirilmektedir. Kas zayıflığı, poliradikülopati, Guillain Barre sendromu, ensefalit, glomerulonefrit ve kriyoglobulinemi HEV enfeksiyonunda rastlanan bulgular arasındadır (19,41).

Laboratuvar Tanı

Akut hepatit E seyrinde ALT, aspartat aminotransferaz (AST), bilirubin ve kolestatik formda alkalin fosfataz düzeyleri yükselir. Karaciğer enzimleri ve bilirubin düzeylerindeki yükseklik ortalama 2-3 hafta, bazı olgularda daha uzun süre devam eder. Değerler ortalama 2 ay içinde normal düzeylere döner (38).

Hepatit E virusunun mikrobiyolojik tanısında immünelektronmikroskop, indirek immunfloresan test, western blot, enzim immünassay (EIA) ve RT-PZR yöntemleri kullanılmaktadır (43).

Hepatit E virusu, son yıllarda hayvanların enfekte karaciğer primer hücre kültüründe, PLC/PRF/5, Huh7, Hep-G2, 2BS, akciğer kanseri (A549) ve kolon kanseri (Caco-2) hücre hatlarında üretilmiştir. Ancak halen HEV için güvenilir bir hücre kültür sistemi oluşturulamaması nedeniyle virus izolasyonunu pratikte uygulama imkanı bulunmamaktadır (44).

HEV enfeksiyonunda serumda spesifik IgG, IgA ve IgM tipi antikorlar oluşmaktadır. Anti-HEV IgM, akut enfeksiyonun başlangıcından 1-4 hafta sonra enfeksiyonun %96'sından çoğunda tespit edilebilir. İlk 4 hafta IgM titresi pik yapmaktadır. Akut enfeksiyonun başlangıcından 3 ay sonra bu oran %50'ye düşer. Genel olarak, IgM antikorları ilk 6 ay içinde kaybolmaktadır (17). Yüksek titrede anti-HEV IgG yeni geçirilmiş enfeksiyonu gösterir. IgG antikorları 20 aydan daha uzun bir süre devam edebilmektedir.

ORF-2 ve ORF-3'ün kodladığı korunmuş ve oldukça immünojenik antijenlerin kullanıldığı EIA yöntemi ile anti-HEV IgM, IgA ve IgG saptanabilmektedir (43). Akut HEV enfeksiyonunun tanısı immun yetmezliği olmayan hastalarda anti-HEV IgM'in ve serokonversiyonun belirlenmesi ile yapılmaktadır. Ancak bu antikorların belirlenmesinde kullanılan testlerin duyarlılığı, özgüllüğü ve sonuçların uyumluluğu değişmektedir. Tek HEV genotipine ait antijene özgül antikorları belirleyen testler tüm HEV genotiplerini belirlemede yetersiz olabilmektedir.

İmmünyetmezlikli hastaların tanısında, kan ve dışkıda HEV RNA tespiti, serokonversiyonun gecikebilmesi nedeniyle tercih edilmelidir. HEV RNA'yı belirlemede nükleik asit temelli testlerden nested RT-PZR ve real-time RT-PZR testleri kullanılmaktadır.

Vireminin (10-30 gün) kısa sürmesi, RT-PZR testinin tanı başarısını düşürmektedir. Antiviral tedaviye yanıtı belirlemede HEV RNA miktarlarının belirlenmesinin yararlı olabileceği düşünülebilir ancak kalitatif testlerde olduğu gibi kantitatif testlerde de standardizasyon henüz sağlanamamıştır (19).

Tedavi

Komplike olmayan olgularda HEV enfeksiyonunun prognozu genellikle iyidir. Bu nedenle çoğu zaman tedavi gerekmemektedir (8). İmmün yetmezlikli hastalarda son yıllarda gözlenen kronik HEV enfeksiyonunda pegile interferon (hem alfa-2a hem de alfa 2b) ya da ribavirin, tek başlarına ya da birlikte uygulanmaktadır (19,46). Tedavinin süresi 3 ile 12 ay arasında değişmektedir. Ribavirin ya da interferon tedavisinin etkinliği ile ilgili olarak prospektif çalışmalara gereksinim bulunmaktadır (45,46). Antiviral tedaviye başlamadan önce immünsupresif ilaçların kesilmesi ya da azaltılması ile viral eliminasyon sağlanabilir (46). Antiviral ilaçlarla ilgili deneyimler HEV genotip 3 ile sınırlıdır. Bu tedavinin gebelerdeki etkinliği, kronik karaciğer hastalığı olan hastalar ile HEV superenfeksiyonunda kullanımı ile yeterli bilgi bulunmamaktadır (47).

Korunma

Hepatit E enfeksiyonundan korunmada su kaynaklarının ve besinin dışkı ile kontaminasyonunun önlenmesi, salgın sırasında suların kaynatılarak ya da klorlanarak kullanılması, zoonotik bulaşın önlenmesi için yiyeceklerin hijyenik ve pişirme kurallarına uyularak hazırlanması, yüksek endemik bölgelere seyahatlerde yiyecek-içecek tüketiminde dikkatli olunması sayılabilir (48).

Aşı ile korunmada klinik deneme aşamasında olan, henüz lisansı olmayan iki farklı aşı bulunmaktadır. Birinci aşı HEV ORF2'nin baculovirus sisteminde ekspresyonu ile elde edilmiş 56-kDa proteinden oluşmaktadır. Aşı ile ilgili faz II çalışmalarında 2000 gönüllü Nepalli askerde 0, 1 ve 6. ayda olmak üzere 3 doz uygulanmıştır. Aşının %100 serokonversiyon ve 2 yıla kadar %95.5 koruyuculuk gösterdiği bildirilmiştir. Sadece erkeklerde denenmesi, bayanlarda ve çocuklardaki etkinliği konusunda henüz bilgi olmaması nedeniyle daha fazla araştırılmaya gereksinim bulunmaktadır (1,9,49). İkinci aşı ise virusun p239 proteininin Escherichia coli'de ekspresyonu ile hazırlanan bir rekombinant aşıdır. Faz III çalışmaları ile 100.000'den fazla Çinli erişkinde 3 doz olarak uygulanmıştır. Aşının koruyuculuğu %94-100 arasında değişmektedir. Bu aşı gebelerde de koruyuculuk göstermektedir (49). HEV RNA testlerinin olmayışı nedeniyle yalancı negatif ve pozitif sonuçların önlenmesinde doğru ve iyi validiye edilmiş testlerin kullanılmasına, zoonotik geçiş nedeniyle insanlardaki enfeksiyonların önlenmesinde HEV'nün hayvan rezervuarlarında yapılacak çalışmalara gereksinim bulunmaktadır. HEV genotip 1 ve 4'e karşı enfeksiyonda koruyuculuğa karşın genotip 3'e karşı aşının etkinliği bilinmemektedir (19,48). Hepatit E virus enfeksiyonu tüm dünyada belirgin morbidite ve mortaliteye neden olması, son yıllarda gelişmiş ülkelerde zoonotik geçişinin gösterilmesi, immünyetmezliği olan hastalarda kronik enfeksiyonlara yol açması gibi nedenlerle önemli bir sağlık sorunu olarak ön plana çıkmaktadır.

Kaynaklar

- Pavio N, Meng XJ, Renou C. Zoonotic hepatitis E: animal reservoirs and emerging risks. *Vet Res.* 2010; 46.
- Arankalle VA, Joshi MV, Kulkani AM, et al. Prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in different Indian animal species. *J Viral Hepat.* 2001; 8: 223-7.
- Wang YC, Zhang HY, Xia NS, et al. Prevalence, isolation, and partial sequence analysis of hepatitis E virus from domestic animals in China. *J Med Virol.* 2002; 67: 516-21.
- Vitral CL, Pinto MA, Lewis-Ximenez LL, et al. Serological evidence of hepatitis E virus infection in different animal species from the Southeast of Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2005; 100: 117-22.
- Khuroo MS. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis: possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. *Am J Med.* 1980; 68: 818-23.
- Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology.* 1983; 20: 23-31.
- Tam AW, Smith MM, Guera ME, et al. Hepatitis E virus: molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology.* 1991; 185: 120-31.
- Aggarwal R. Clinical presentation of hepatitis E. *Virus Res.* 2011; 161: 15-22.
- Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet.* 2012; 1-12.
- Chandra V, Taneja S, Kalia M, et al. Molecular biology and pathogenesis of hepatitis E virus. *J Biosci* 2008; 33: 451-64.
- Reyes GR, Huang CC, Tam AW, et al. Molecular organization and replication of hepatitis E virus (HEV). *Arch Virol Suppl.* 1993; 7: 15-25.
- Khudyakov Y, Kamili S. Serological diagnostics of hepatitis E virus infection. *Virus Res.* 2011; 161: 84-92.
- Balayan MS. Epidemiology of hepatitis E virus infections. *J Viral Hepatit.* 1997; 4: 155-65.
- Bihl F, Negro F. Chronic hepatitis E in the immunosuppressed: A new source of trouble? *J Hepatol.* 2009; 50: 435-37.
- Teshale EH, Grytdal SP, Howard C, et al. Evidence of person-to-person transmission of hepatitis E virus during a large outbreak in Northern Uganda. *Clin Infect Dis.* 2010; 50: 1006-10.
- Tei S, Kitajima N, Takahashi K, et al. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet.* 2003; 62: 371-3.
- Robert H, Purcell, Suzanna U. Emerson. Hepatitis E virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. Sixth edition. Churchill Livingstone, Philadelphia. 2005; 2204-18.
- Meng XJ. Recent advances in Hepatitis E Virus. *J Viral Hepatit.* 2010; 17: 153-61.
- Wedermeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 2012; 142: 1388-97.
- Aggarwal R, Naik SR. Epidemiology of hepatitis E: Past, present and future. *Trop Gastroenterol* 1997; 18: 49-56.
- Colson P, Borentain P, Queyriaux B, et al. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis.* 2010; 202: 825-34.
- Christensen PB, Engle RE, Hjort C, et al. Time trend of the prevalence of hepatitis E antibodies among farmers and blood donors: a potential zoonosis in Denmark. *Clin Infect Dis.* 2008; 47: 1026-31.
- Patra S, Kumar A, Trivedi SS, et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Ann Intern Med.* 2007; 147(1): 28-33.
- Bajpai M, Gupta E. Transfusion-transmitted hepatitis E: is screening warranted? *Indian J Med Microbiol.* 2011; 29(4): 353-8.
- Clayson ET, Shrestha MP, Vaughn DW, et al. Rates of hepatitis E virus infection and diseases among adolescents and adults in Kathmandu, Nepal. *J Infect Dis.* 1997; 176: 763-6.
- Lin CC, Wu JC, Chang TT, et al. Diagnostic value of immunoglobulin G (IgG) and IgM anti-hepatitis E virus (HEV) tests based on HEV RNA in an area where hepatitis E is not endemic. *J Clin Microbiol.* 2000; 38: 3915-8.
- Erdurak FO, IH, Saltoğlu N, Yaman A, Çetiner S. Subtropik bir bölge olan Adana yöresinde anti-HEV sıklığı. II. Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu. Ankara, 1994: 146.
- Cesur S, Akin K, Dogaroglu I, Birengel S, Balik I. Hepatitis A and hepatitis E seroprevalence in adults in the Ankara area. *Mikrobiyol Bul.* 2002; 36: 79-83.
- Gültekin M, Ögünç D, Çolak D. Sağlık personelinde HEV seroprevalansı. II. Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu. Ankara, 1994. Program Kitabı, s. 148.
- Eker A, Tansel Ö, Kundaracılar H, Tokuç B, Yuluğkural Z, Yüksel P. Edirne'de erişkinlerde hepatit E virus enfeksiyonu epidemiyolojisi.
- Özacar T, Zeytinoglu A, Yetişin A. Sağlık çalışanlarında anti-HEV araştırılması (ön çalışma). II. Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu. Ankara, 1994. Program Kitabı, s. 150.
- Malatya Otlu B, Durmaz R. Malatya'da hepatit E virüs seropozitifliği. *İnfeksiyon Derg.* 2001; 15: 273-6.
- Aydın K, Koksall I, Çaylan R, Ayaz C, Usta T, Günel A. Hepatit E seropozitifliğinin iki bölgede araştırılması. II. Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu. Ankara, 1994. Program Kitabı, s. 151.
- Khuroo MS. Discovery of hepatitis E: the epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. *Virus Res.* 2011; 161: 3-14.
- Aydın K. Hepatit E, Tarihçe ve epidemiyolojik özellikler. Ed: Tabak F, Tekeli E, Balık İ. *Viral Hepatit.* 2007; 2006: 285-309.
- Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2008; 358: 811-7.
- Purdy MA, Krawczynsky K. Hepatitis E. *Gastroenterology Clinics of North America.* 1994; 23: 537-46.
- Aygen B. Hepatit E virusu. Ed: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri.* 2. baskı. İstanbul 2002: 1400-4.
- Nanda KS, Yalçinkaya K, Panigrahi AK. Etiological role of hepatitis E virus in sporadic fulminant hepatitis. *Journal of Medical Virology.* 1994; 42: 133-7.
- Suneetha PV, Pischke S, Schlaphoff V, et al. HEV-specific T cell responses are associated with control of HEV infection. *Hepatology.* 2012; 55: 695-708.
- Dalton HR, bendall RP, Keane FE, et al. Persistent carriage of hepatitis E in patients with HIV infection. *N Eng J Med.* 2009; 361: 1025-27.
- Kamar N, Bendall RP, Peron JM, et al. Hepatitis E virus and neurologic disorders. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17: 173
- Durmaz R. Hepatit E virusu. Ed: Ustaçelebi Ş. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi Ankara,* 1990; 889-92.
- Okamoto H. Efficient cell culture systems for hepatitis E virus strains in feces and circulating blood. *Rev Med Virol.* 2011; 21: 18-31.
- Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, et al. Ribavirin therapy inhibits viral replication in patients with chronic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology.* 2010; 139: 1612-8.
- Kamar N, Abravanel F, Garrouste C, et al. Three month pegylated interferon-alpha-2a therapy for chronic hepatitis E virus infection in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 2792-95.
- Aggarwal R. Clinical presentation of hepatitis E. *Virus Research.* 2011; 161: 15-22.
- Aggarwal R, Jameel S. Hepatitis. *Hepatology.* 2011; 54: 2218-26.
- Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med.* 2007; 356: 895-903.