

T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

MALATYA'DA HEPATİT E VİRUS
SEROPREVALANSININ ARAŞTIRILMASI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Barış OTLU

MİKROBİYOLOJİ ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Rıza DURMAZ

90341

MALATYA

2000

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

TEŐEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleőmesinde büyük katkıları bulunan danıőman hocam Prof. Dr. Rıza DURMAZ' a , yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Bengül DURMAZ, Prof. Dr. Nilgün DALDAL ve Doç. Dr. İ. Halil ÖZEROL'a teőekkürlerimi sunarım.

Çalıőmalarım süresince bana destek olan bölümdeki bütün arkadaőlarıma ve istatiksel çalışmaların gerçekleőmesine yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. Saim YOLOĐLUNA teőekkür ederim

İÇİNDEKİLER

Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler	3
Tarihçe.....	3
Virusun Genel Özellikleri.....	5
Hepatit E Virusunun Genom Organizasyonu.....	8
Open Reading Frame 1 (ORF-1).....	9
Open Reading Frame 2 (ORF-2).....	9
Open Reading Frame 3 (ORF-3).....	10
Hepatit E Virusunun Replikasyon Stratejisi.....	11
Epidemiyoloji.....	12
Hepatit E virusunun coğrafik dağılımı.....	12
Hepatit E virusu için endemik ve non-endemik bölgelerin özellikleri	16
Hepatit E virusunun başlıca epidemiyolojik özellikleri.....	16
Bulaş şekilleri.....	16
Yaş ve cinsiyet dağılımı.....	17
Mevsimsel dağılım.....	17
Klinik Bulgular.....	18
Patogenez Ve Immünite.....	19
Laboratuvar Tanısı.....	20
Tedavi ve Korunma.....	23
Materyal ve Metod	25
Çalışma Grupları.....	25
Metod.....	27
İstatiksel Yöntem.....	28
Bulgular	30
Tartışma	39
Sonuçlar	49
Özet	50
Summary	52
Kaynaklar	53

Tablolar

	Sayfa
Tablo 1. Viral hepatitlerin gelişiminde bazı önemli aşamalar.	4
Tablo 2. Hepatit E virusunun önemli özellikleri.	8
Tablo 3. Dünyada görülen önemli HEV epidemileri.	15
Tablo 4. HEV enfeksiyonu bakımından endemik ve non-endemik bölgelerin özellikleri.	16
Tablo 5. HEV enfeksiyonunun klinik özellikleri.	18
Tablo 6. HEV enfeksiyonunun tanı metodları.	23
Tablo 7. Kan donörlerinde cinsiyete göre HEV seropozitifliği.	30
Tablo 8. Kan donörlerindeki HEV seropozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı.	31
Tablo 9. Kan donörlerinde anti-HEV seropozitifliğinin eğitim seviyelerine göre dağılımı.	31
Tablo 10. HEV seropozitifliğinin kan donörlerini gelir durumlarına göre dağılımı.	32
Tablo 11. Sosyo-ekonomik bölgelere göre HEV seropozitifliğinin dağılımı.	33
Tablo12 . Farklı sosyo-ekonomik bölgelere ve yaş gruplarına göre HEV seropozitifliğinin dağılımı.	34
Tablo 13. Kronik hemodiyaliz hastalarında HEV seropozitifliği.	36
Tablo 14. Hamilelerde HEV seropozitifliği.	36
Tablo 15. Farklı çalışma gruplarında Anti-HEV seropozitifliğinin karşılaştırılması.	37
Tablo 16. HEV seroprevalansının mevsimlere göre dağılımı.	38

Şekiller

	Sayfa
Şekil 1. Viral hepatitlerin tarihsel gelişimi.	3
Şekil 2 . HEV'nun elektron mikroskopik görüntüsü.	6
Şekil 3. 1987 yılında Pakistan epidemisinden izole edilen SAR-55 HEV izolatu.	7
Şekil 4. Hepatit E virusunun genomik haritası.	9
Şekil 5. ORF 1 bölgesinin şematik organizasyonu.	9
Şekil 6. HEV kapsid biyogenezi.	11
Şekil 7. Epidemik veya kalıcı sporadik HEV vakalarının global dağılımı.	12
Şekil 8. Hepatit E virus enfeksiyonunun klinik ve labaratuvar bulguları.	22
Şekil 9. EIA testinin mekanizması.	29
Şekil 10. Sosyo-ekonomik durumu iyi olan bölgedeki HEV seropozitifliğinin.	35
Şekil 11. Sosyo-ekonomik durumu kötü olan bölgedeki HEV seropozitifliğinin yaşlara göre dağılımı.	35
Şekil 13. Seropozitifliğin mevsimlere göre dağılımı.	38

GİRİŞ ve AMAÇ

Viral hepatitler bütün dünyada görülen, özellikle gelişmekte olan ülkelerin sağlık sorunlarından dolayı bu ülkeleri ve bu arada yurdumuzu da yakından ilgilendiren, en önemli enfeksiyon hastalıklarından biridir (1).

Primer olarak karaciğeri hedef alan altı adet hepatit virusu bulunmaktadır. Bu çalışmanın konusunu oluşturan Hepatit E virusu (HEV) zarfsız, küresel, 32-34 nm büyüklüğünde, pozitif iplikçikli bir RNA virusudur (2). Genomun organizasyonu ve biyokimyasal özellikleri nedeniyle calicivirus'lara benzetilen HEV'u replikasyon açısından da daha çok alphavirusunu taklit etmektedir (3,4).

Hepatit E virusu, sıklıkla fekal-oral yolla bulaşan bir akut viral hepatit etkenidir. Hastalık epidemik ve sporadik formlar şeklinde ortaya çıkar (5-7). Ancak endemik bölgelerde sporadik parenteral geçişlerden de bahsedilmektedir.

E tipi akut viral hepatitin kuluçka dönemi 4-8 haftadır. Enfeksiyonlar, başta çocuklar olmak üzere genellikle asemptomik seyirlidir. Hastalık ileri yaşlarda daha seyrek görülmektedir. İştahsızlık, bulantı, kusma, ateş ve karnın sağ üst kadranda ağrı, sarılık ile seyreden olgularda saptanan başlıca klinik bulgulardır. Hastalık kronikleşmez ve sekele bırakmadan iyileşir. Gebeler E tipi viral hepatitin en ağır seyrettiği hasta grubunu oluşturur. Bu grupta ölüm oranı %20 yi bulabilir (8).

Alt yapı ve hijyen koşullarının iyi olmadığı gelişmekte olan ülkelerde görülen ne-A ne-B viral hepatitlerinin etiolojisinde Hepatit E virusu önemli bir yer tutmaktadır. Hastalık gelişmekte olan ülkelerde sosyo-ekonomik

farklılıklara bağlı olarak dağılım gösterir (8). Asya, Afrika ve Kuzey Amerika'da %50-100 , Nepal'de %71, Sudan'da %67, Etiyopya'da %46 , Mısır'da %25 oranlarına kadar ulaşan epidemiler yaparken (9,10); Avrupa ve Amerika'da sporadik olarak görülür (11,12).

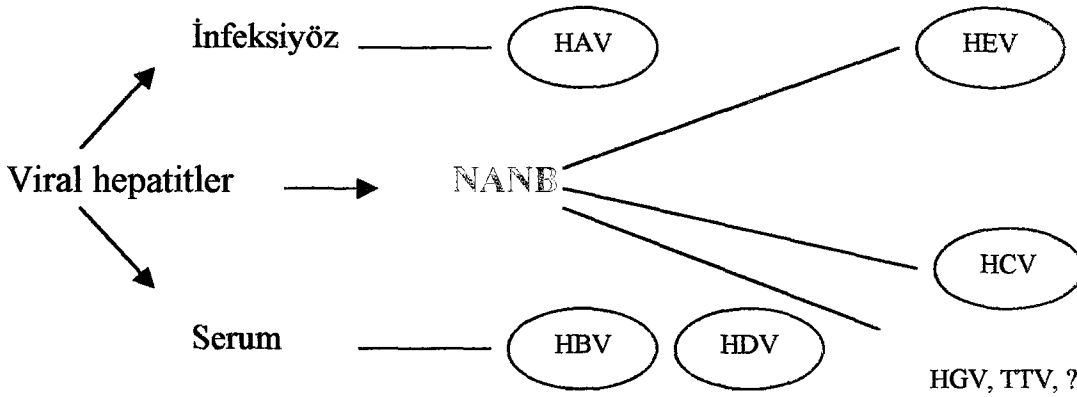
Ülkemiz ve yöremizde önemli bir sağlık problemi olabileceği düşünülen Hepatit E enfeksiyonunun epidemiyolojik profili henüz yeterince açık değildir. İlimizdeki farklı sosyo-ekonomik ve yaş gruplarında Hepatit E virus seroprevalansını belirlemek ve mevsimsel değişikliklerin prevelans üzerindeki etkilerini saptamak amacıyla bu çalışma planlanmıştır. Ayrıca HEV'nun epidemiyolojik özelliklerine katkıda bulunmak amacıyla hemodiyaliz hastaları, kan donörleri ve hamilelerdeki seropozitiflik oranları araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

TARİHÇE

Viral hepatitler insanlık tarihinin en eski hastalıklarındandır. İlk kez Hipokrat tarafından tıbbi kayıtlara geçirildiği bilinmektedir. Sekizinci yüzyılın ortalarında, Papanın Mainz baş piskopusuna yazdığı bir mektupta sarılık salgınından söz edilmiştir. Hastalığın bilimsel ilk tanımı, 1865 yılında büyük patoloji ustası Virchow tarafından yapıp “kataral ikter” olarak isimlendirilmiştir (13).

Hepatitlerin etiyolojisinde birden fazla etkenin rol oynayabileceği, II. Dünya savaşı sırasında askerler arasında gözlenen sarılık salgınında, farklı klinik tabloların tespiti ile düşünölmeye başlanmıştır. Yine bu tarihlerde aynı klinik tabloyu oluşturabilecek birden fazla viral etkenin olabileceği düşünölyordu. Tarihsel gelişme içindeki en önemli olay, 1963 yılında Blumberg'in bugün hepatit B virusuna ait olduğu anlaşılan “Australia Antijenini” (Au Ag) tanımlamasıdır. Böylece birden fazla viral hepatit etkeni olduğu kesinlik kazanmıştır (13). Bu buluştan sonra viral hepatitler ile ilgili gelişmeler hızlanmıştır.



Şekil 1. Viral hepatitlerin tarihsel gelişimi (CDC).

Tablo 1. Viral hepatitlerin gelişiminde bazı önemli aşamalar (13).

Hastalığın kataral ikter olarak tanımı (Virchow,1865)
Hastalığın enfeksiyöz hepatit ve serum hepatiti olarak ayırımı (1940)
Avusturalya antijeninin keşfi (Blumberg, 1963)
MS-1 ve MS-2 tipleri ile immunolojik çalışmalar (Krugman ve ark. 1967)
HAV'nun gösterilmesi (Feinstone, 1973)
NANBV kavramının geliştirilmesi (Prince,1974)
HDV'nun keşfi (Rizetto, 1977)
HBV partikülünün (virion) gösterilmesi (Dane, 1979)
ET-NANBV'nin insandan <i>Cynomolgus macaque</i> 'lara nakli (Balayan ve ark.1983)
NANBV karakteristikleri (Bradley ve ark. 1986)
HCV'nun klonlanması (Choo ve ark. 1989)
HEV'nun klonlanması (Reyes ve ark. 1990)

Hepatit A virusu (HAV) ve Hepatit B virusu (HBV) tanımlandıktan sonra izah edilemeyen hepatit olguları devam etmiştir. Bindokuzyüzyetmişdört yılında ne-A ne-B virusları kavramı geliştikten sonra bu grupta birbirinden farklı en az iki virusun bulunması gerektiği anlaşılmıştır. Bu viruslardan birinin HBV'na benzer biçimde, esas itibariyle kan ve kan ürünleri ile parenteral yoldan bulaştığı belirlenmiş ve yapılan çalışmalarda etkenin Hepatit C virusu (HCV) olduğu anlaşılmıştır. Diğerinin ise HAV'na benzer şekilde, kontamine su ve besin maddeleri ile sindirim yolundan geçtiği düşünülmekteydi (14,15). HAV'nun serolojik tanı kriterlerinin gelişmesiyle, epidemiyolojik olarak HAV enfeksiyonuna benzeyen ancak serolojik olarak farklı olan bu ajanın meydana getirdiği hepatite enterik olarak bulaşan ne-A ne-B hepatiti (ET-NANBV), etken virusa ise Hepatitis E virusu (HEV) adı verilmiştir (11,16). Hepatit E virusu, 1983 yılında Balayan ve arkadaşları

tarafından tanımlanmıştır (17). Reyes ve arkadaşları 1990 yılında enfekte cynomolgus maymunlarının safrasından HEV'na ait bir gen parçasını klonlamayı başarmışlardır (15,18).

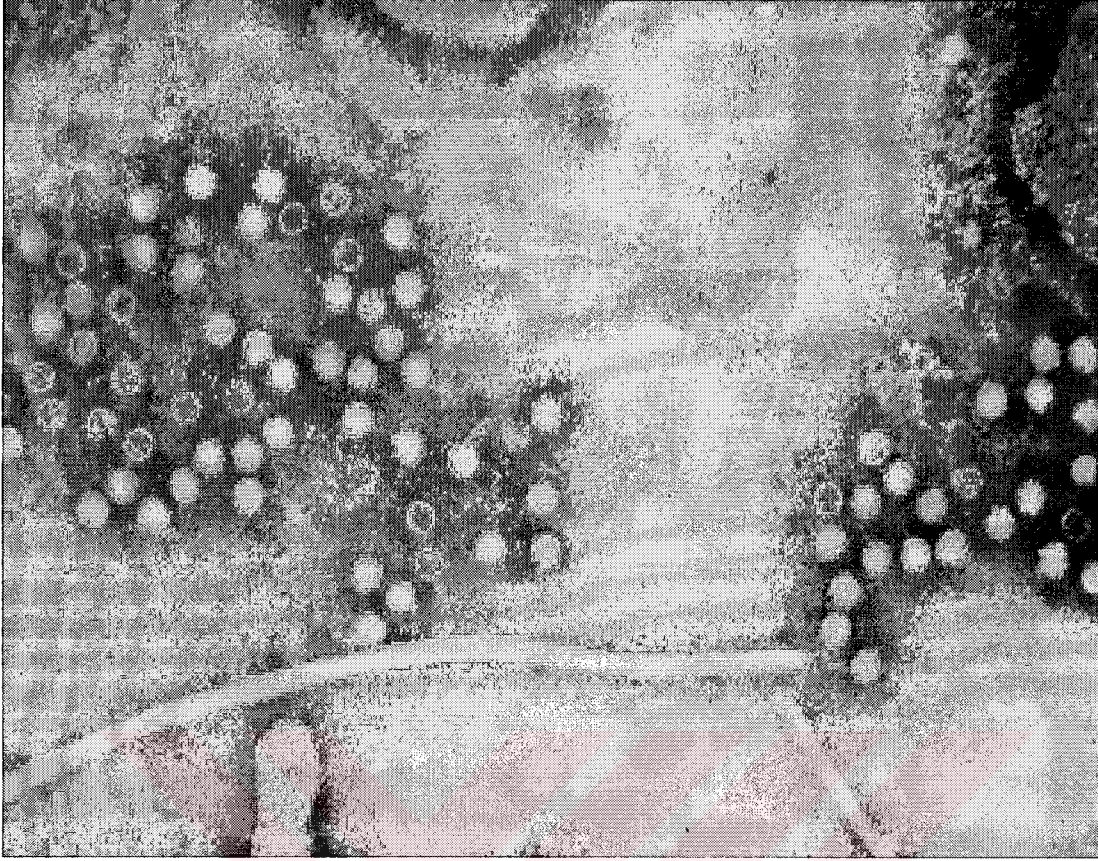
HEV enfeksiyonlarının epidemik ve sporadik formları gösterilmiş olup, esas olarak dışkı ile kontamine olmuş içme sularının önemli bir kaynak olduğu belirtilmiştir (17). İlk defa 1955-1956 kış mevsiminde Yeni Delhi'de şehrin içme suyunun dışkı ile kontaminasyonu sonucu gelişen ve 29000 kişinin etkilendiği ikterik hepatit epidemisi; tanımlanan ilk enterik yolla bulaşan ne-A ne-B viral hepatit epidemisidir (10,19).

VİRUSUN GENEL ÖZELLİKLERİ

Hepatit E Virusunu ne-A ne-B hepatit virusları arasında enterik yolla bulaştığı bilinen tek virustur. Immunelektron mikroskopik (IEM) çalışmalarda HEV virionlarının yaklaşık 32-34 nm çapında, zarfsız, sferik partiküller olduğu gösterilmiştir (Şekil 2,3).

HEV, enfekte kişilerin dışkısında sıklıkla daha küçük (27-30 nm) formlar da görülmektedir. Virusun çapındaki bu değişikliğin defektif virus partiküllerine ait olduğu ileri sürülmüştür (14). Bu dejenerasyonun nedeni olarak çevresel faktörler ve/veya konak proteazlarının etkisi olduğu sanılmaktadır (20).

Virion ikozahedral simetrik bir yapıya sahip olup virus yüzeyinde elektron mikroskobu ile dikensi çıkıntılar ve çukurlar gözlenmektedir. HEV bu yönüyle yine bir calicivirus olan Norwalk virusu ile yakın benzerlik gösterir (21).

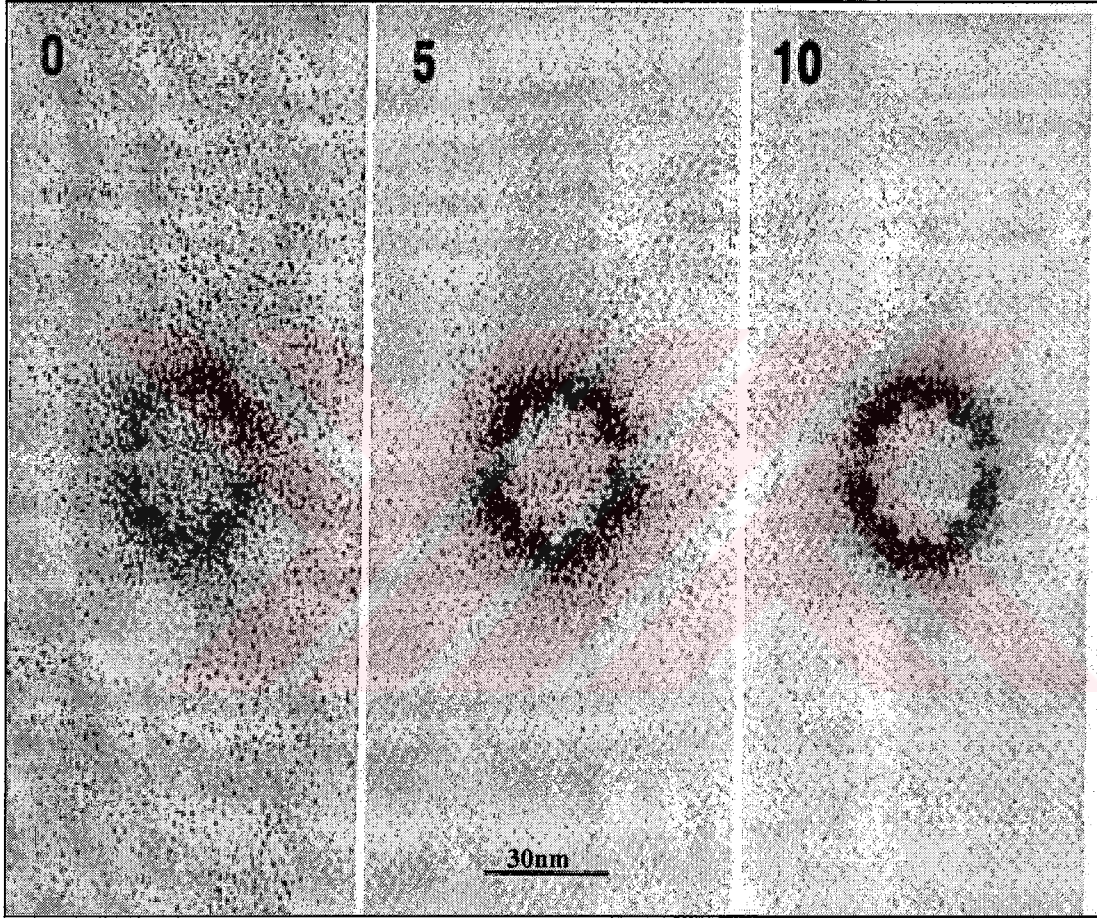


Şekil 2 . HEV'nun elektron mikroskobik görüntüsü.

Fakat moleküler klonlama çalışmaları sonucunda HEV'nun genom organizasyonunun Norwalk virusundan daha farklı olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber HEV'nun yapısal olmayan proteinlerinden en az birisinin, calicivirus'lardan daha çok *alpha virüslere* benzediği ve yine replikasyon stratejilerinin de *alphavirus'larla* benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir (2).

HEV dayanıksız bir virus olup dondurulup çözülmeye ve yüksek tuz konsantrasyonuna karşı hassastır. Sıvı nitrojen içerisinde saklanması virusun kapsit yapısını korumaktadır. +4 C⁰ ve -20 C⁰ de saklanması sırasında virusun yapısı bozulur ve zamanla birlikte genom içermeyen virus

parçacıkları oluşur. Bu virus parçacıkları +4 C⁰'de 14 gün içerisinde agreste olmaktadır. Bu agregasyonun safrada bulunan IgA ve IgM'lere bağılı olarak gelişebileceğı düşünölmektedir (22).



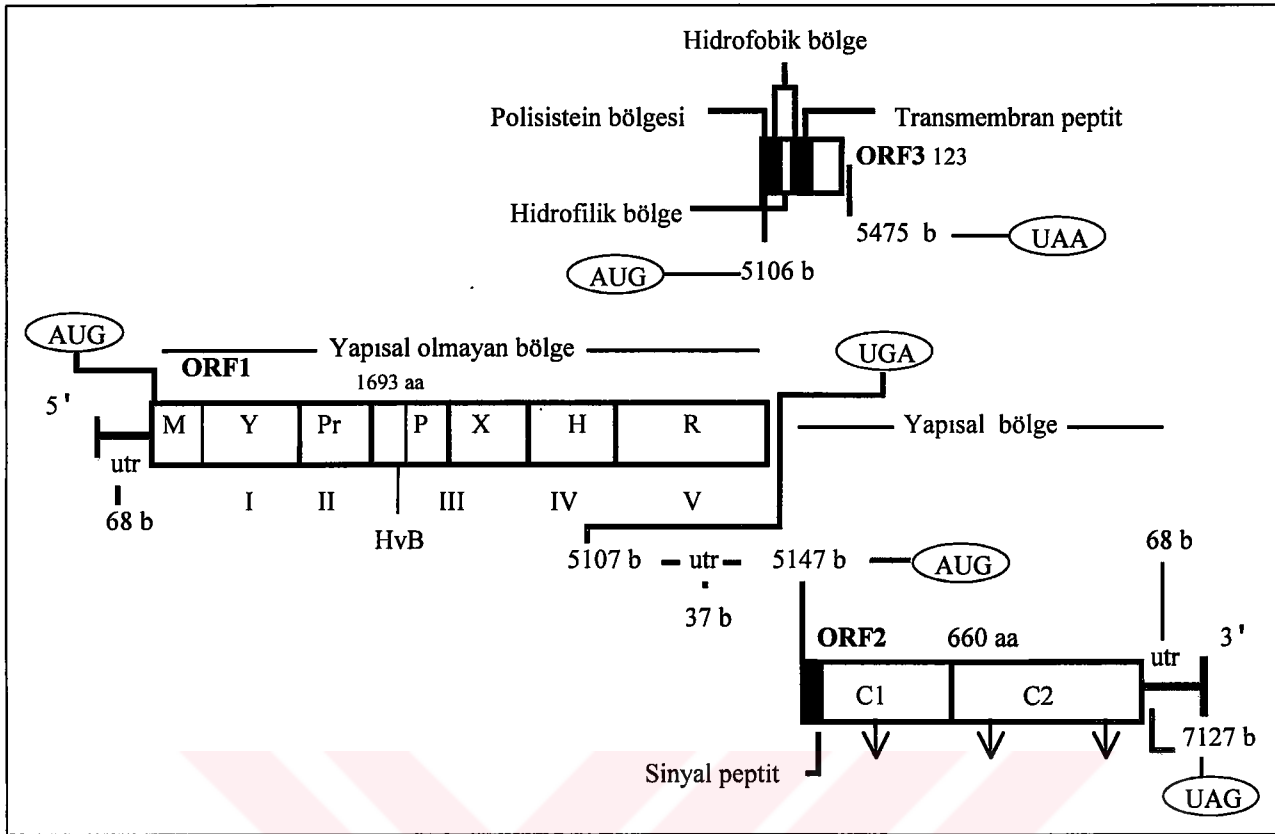
Şekil 3.1987 yılında Pakistan epidemisinden izole edilen SAR-55 HEV izolatu.

Tablo 2. Hepatit E virusunun önemli özellikleri.

Büyükülüğü	Yaklaşık 32-34 nm, (defektif virus partikülü 27 nm olabilir)
Morfolojisi	Yuvarlak, zarfsız, ikozahedral simettrili
Bulaş Yolu	Sıklıkla dışkı ile kontamine su ve besinlerle
Biyofiziksel Özellikleri	Sedimentasyon katsayısı 183s, (defektif virüs partikülü 163s) Buyont dansitesi 1,29 gr/cm ³ , dondurulma ve çözülmeye hassas, yüksek tuz yoğunlularına dayanıksız
Genom Yapısı	Tek iplikçikli, 7.5 kb uzunluğunda, 3 ORF, pozitif polariteli RNA genomu
In vitro Üretilmesi	Hücre kültürlerinde (FRhK-4, AGMK, HEK, BSC-1, gibi) üretilmemiş
In vivo Üretilmesi	Şempanze, maymun ve evcil domuzlarda insanlardakine benzer bir enfeksiyon oluşturulabilirken, yavru farelerde gösterilememiştir.

HEPATİT E VİRUSUNUN GENOM ORGANİZASYONU

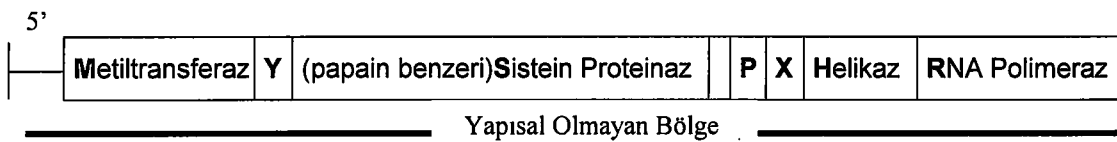
HEV'u tek iplikçi yaklaşık 7.5 kilobaz (kb) uzunlukta, pozitif polariteli RNA genomuna sahiptir. Genom üzerinde üç farklı okunma bölgesi bulunmaktadır (ORF1,ORF2,ORF3) .



Şekil 4. Hepatit E virusunun genomik haritası (22).

a) Open Reading Frame 1 (ORF-1):

HEV genomunun yapısal olmayan bölgesinin tamamını içerir. N-terminal 5' ucunda, 67-68 nükleotid uzunluğunda okunmayan bölgeden (untranslated region,UTR) sonra başlayıp 5079 nükleotid kadar devam eder. ORF1 bölgesi yedi domain içerir (22) (Şekil 5).



Şekil 5. ORF 1 bölgesinin şematik organizasyonu.

b) Open Reading Frame 2 (ORF-2):

Yapısal proteinlerin en uzunudur. HEV'nun 3' ucunda lokalize olmuştur. ORF-1'in bitiminden itibaren 37 nükleotid geçtikten sonra başlar ve 1980 baz uzunluğundadır. ORF-2'nin amino ucu sinyal peptid (5-22 aa) içermektedir. Kapsit proteinine benzer 71-kDa'luk bir protein kodlar. ORF-2 bölgesinin tamamen eksprese olması halinde kapsit proteinine ek olarak çözünebilir bir protein daha ortaya çıkar (23). Altmışiki kDa'lık bu çözünebilir protein insan serumunda anti-HEV antikorlarının gösterilmesinde oldukça önemlidir. Bununla beraber bu antijenin immünizasyon çalışmalarında kullanılması için araştırmalar yapılmaktadır (17,23).

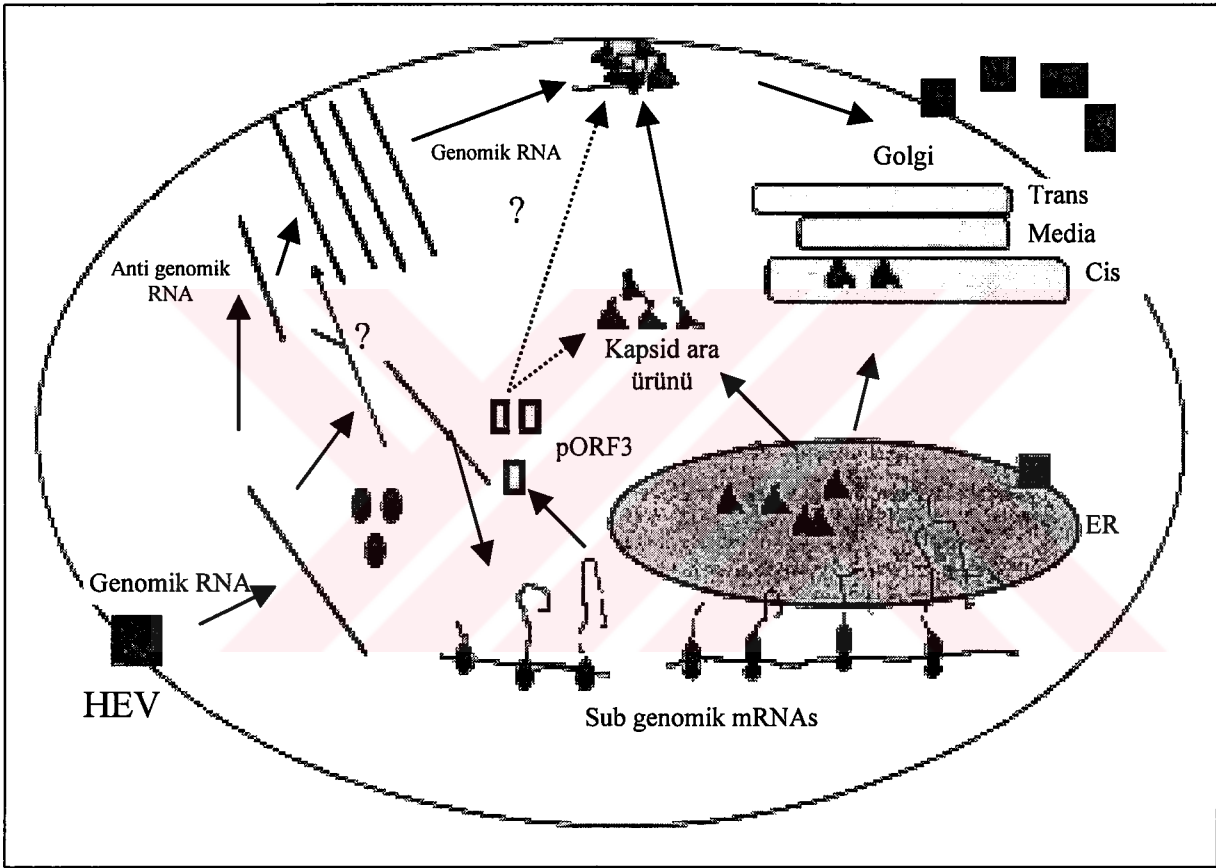
c) Open Reading Frame 3 (ORF-3):

HEV cDNA kütüphanesinin immunolojik özelliklerinin taranması sırasında bulunan ORF-3 123 aminoasit kodlayan, 13.5 kDa ağırlığında, fonksiyonu tam olarak bilinmeyen en küçük parçacıktır (14,17,22). ORF1'in 3' ucunun sonundan bir nükleotid içeriden başlamakta ve ORF2 ile ORF1 arasında 37 bazlık boşluktan sonra ORF2 içinde ilerlemektedir. ORF3'ün amino ucunun son yarısı küçük bir hidrofilik segmentin ayırdığı iki hidrofobik peptitten oluşmuştur. İkinci hidrofobik bölge "transmembrane peptid" dir. Fonksiyonu tam bilinmemekle birlikte bu proteinin hücre membranı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (22).

Yapılan çalışmalarda ORF-3'ün bir fosfoprotein kodladığı ve bu proteinin ORF-2'de olduğu gibi anti-HEV pozitif serumlarla reaksiyon verdiği gösterilmiştir. Buna rağmen hasta serumundaki HEV antikorlarını saptamada ORF-2 ile kodlanan antijenik proteinler daha duyarlıdır (17).

Hepatit E Virusunun Replikasyon Stratejisi

Hepatit E virusunun replikasyon özellikleri tam açıklığı ile bilinmemektedir. Bununla birlikte öngörülen bir model mevcuttur (Şekil 6). Nonstrüktürel bölge üzerinde yapılan ayrıntılı araştırmalar sonucunda HEV'nun alphavirus cinsine benzer bir şekilde replike olduğu düşünülmektedir (21,24).



Şekil 6. HEV kapsit biyogenezi (22).

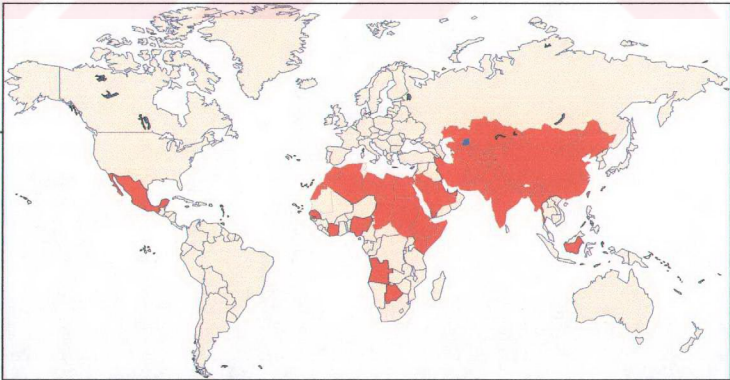
Virus hücre içinde girdikten sonra, viral RNA, poliribozomlara girerek yapısal olmayan proteinlerin (non-structural protein, NSP) sentezini (translasyon) başlatır. Translasyonla oluşturulan RNA polimeraz enzimi pozitif polariteli RNA'yı kalıp olarak kullanarak komplementer negatif RNA sentez eder. Böylece çift iplikli bir RNA (replikatif aracı) oluşur. Negatif

iplikçik kalıp olarak kullanılarak yeni pozitif iplikçikler oluşur. Bu kopyalardan bir kısmı mRNA değerleri ise viral genom olarak fonksiyon görür. En uzun yapısal protein ORF2 translasyonu sırasında endoplazmik retikulum içine N-terminal sinyal dizilimi taşınarak endopeptidaz enzimi etkisiyle de maturasyonu tamamlar. Glikolizasyon işleminden sonra ya polipeptid olarak veya "kapsid ara ürün"leri ile hücre periferine taşınır (22).

EPİDEMİYOLOJİ

Hepatit E virusunun coğrafik dağılımı

Hepatit E virusu, alt yapı ve hijyen koşullarının iyi olmadığı, gelişmekte olan ülkelerin çoğunda epidemiyolojik sorunlar yaratmaktadır (25). Buna bağlı olarak hepatit E'ye ait dünyadaki ilk çalışmalar, özellikle sosyo-ekonomik düzeyi düşük, alt yapı tesisleri yetersiz, şehir suyunun kanalizasyon şebekesiyle kontaminasyonu önlenemeyen Hindistan, Tacikistan, Meksika ve bazı Afrika ülkelerinde büyük salgınlar yaptığı rapor edilmiştir (15,17,21).



Şekil 7. Epidemik veya kalıcı sporadik HEV vakalarının global dağılımı (CDC). (Kırmızı renkle gösterilmiştir.)

İlk defa 1955-1956'da Yeni Delhi'de kontamine su kaynaklı HEV rapor edilmiştir (26,27). Benzer bir epidemi 1975-1976 tarihleri arasında Ahmedabat (Hindistan) da yine kontamine olmuş su kaynağı sebebiyle meydana gelmiştir. Hepatit A virusunun sebep olduğu düşünülen her iki salgında da, retrospektif olarak yapılan analizlerde HAV'nün dışında farklı bir etiyolojik ajanın olduğu fikri güçlenmiştir (17, 28).

Güneydoğu Asya'dan, Burma ve Nepal (29) de, Orta Asya ve özellikle Yeni Delhi salgınıyla büyük benzerlik gösteren, Kırgızistan'da su kaynaklı epidemiler bildirilmiştir. Kırgızistan'da görülen epideminin Yeni Delhi salgınıyla benzer özelliklere sahip olduğu ve gebelerde ölüm oranının (%18) yüksek olduğu görülmüştür (15,17,23).

Pakistan'da 1987 yılında 133 vakalık HEV epidemisi görülmüş ayrıca ABD'de yaşayıp bu ülkeyi ziyaret eden kişilerde HEV enfeksiyonunun geliştiği gözlenmiştir (30-32).

Afrika Kıtası'nın çeşitli bölgelerinden, özellikle Kuzey Afrika ülkelerinden, Cezayir'den ve Fildişi Sahilleri'nden enfekte gebelerde ölüm oranının yüksek olduğu salgınlar bildirilmiştir.

Son zamanlardaki büyük salgınlardan biri 1985-1986'da Doğu Sudan'da kamp kurmuş olan Etyopya'lı mültecilerde meydana gelmiştir. İkibinden fazla kişinin etkilendiği bu salgına dışkı ile kontamine olmuş suyun neden olduğu belirlenmiştir (33). Kuzeydoğu Somali ve Etyopya'daki diğer mülteci kamplarından da salgınlar bildirilmiştir (17). Sudan, Somali ve Etyopya'da mülteci kamplarının dışında, enfekte gebe ölümlerinin yüksek olduğu HEV salgınları vardır (17,34-36).

Kuzey Amerika'da Borneo'da ve Meksika'nın güneyindeki Hutzilla ve Telixtac köylerinde kontamine içme suyu ile gelişen ET-NANBH salgınları rapor edilmiştir. Ayrıca bu ülkelerde sporadik vakalar da belirlenmiştir (10,37).

En son bildirilen HEV salgınları, 1986-1988 yılları arasında Kuzeybatı Çin 'deki 119280 vakalık ve 1991 yılında Hindistan Kanpurdaki 79000 vakalık salgınlardır (27,38).

Gelişmekte olan ülkelerde HEV enfeksiyonu yaygın olmakla birlikte gelişmiş ülkelerde yalnızca sporadik vakalar rapor edilmiştir. Sosyo-ekonomik düzeyi yüksek altyapı tesisleri gelişmiş İngiltere, Hollanda, Almanya, Fransa, Norveç, Japonya, Amerika gibi ülkelerde sporadik vakalar şeklinde HEV enfeksiyonları bildirilmiştir. Bu vakaların çoğunda endemik bölgelere seyahat öyküsü bulunduğu görülmüştür (39). Amerika'da HEV salgını bildirilmemiş, yalnızca hastalığın endemik olduğu bölgeleri ziyaret eden veya oradan gelen göçmenler arasında rapor edilmiş vakalar vardır (40,41). Güney Amerika'da yapılan sero-epidemiolojik çalışmalarda anti-HEV seropozitifliğinin düşük düzeylerde (Venezuela'da, şehir merkezindeki hamile kadınlarda %1.6, köylerde yaşayanlarda %3.9) olduğu gözlenmiştir. Japonya'da HEV enfeksiyonu oldukça nadir görülmektedir.

Avrupa'nın çeşitli ülkelerinde HEV seroprevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda; Almanya'da %0 (42), Hollanda'da %0.4 (43), Yunanistan'da %0.5 (44) ve İngiltere'de %3.9 (23) gibi düşük oranlarda Anti-HEV seropozitifliği bulunmuştur.

Tablo 3. Dünyada görülen önemli HEV epidemileri (17).

Bölge	Tarih	Vaka Sayısı	Enfeksiyon Kaynağı
<i>Hindistan Yarım Adası</i>			
Hindistan (Yeni Delhi)	1955-1956	29000	Kontamine su
Hindistan (Ahmedabad)	1975-1976	2572	Kontamine su
Hindistan (Kampur)	1991	79000	Kontamine su
Nepal (Kathmandu Vad.)	1973-1974	10000	Belirlenemedi
Nepal (Kathmandu Vad.)	1981-1982	6000	Belirlenemedi
Nepal (Kathmandu Vad.)	1987	587	Kontamine su
Pakistan (karachi,Sargodha)	1985-1987	133	Belirlenemedi
<i>Güneydoğu Asya</i>			
Burma (Mandalay)	1976-1977	20000	Kontamine su
Burma (Rangoon)	1982-1983	399	Kontamine su
Endonezya (Bornea)	1987-1988	2000	Kontamine su
<i>Orta Asya</i>			
Kırgızistan	1955-1956	10810	Belirlenemedi
Tacikistan	1982-1983	?	Belirlenemedi
Çin (Kuzeybatı bölgesi)	1986-1988	119280	Kontamine su
<i>Uzakdoğu</i>			
Ynagon (Myanmar)	1989	600	Belirlenemedi
<i>Afrika</i>			
Cezayir	1980-1981	788	Kontamine su
Fildişi Sahili	1983-1984	623	Belirlenemedi
Çad	1983-1984	38	Kontamine su?
Sudan (Doğu)	1985	2012	Kontamine su
Somali (Mülteci Kamp)	1985-1986	2000	Kırsal kesim
Mısır (Kahire, Benha)	1983-1987	36	Kontamine su
Etiyopya	1988-1989	423	Kontamine su
<i>Kuzey Amerika</i>			
Meksika (Huitzilla)	1986	94	Kontamine su
Meksika (Telixtac)	1986	129	Kontamine su

Hepatit E virusu için endemik ve non-endemik bölgelerin

özellikleri

Hepatit E virusunun epidemiyolojik çalışmalarında endemik (sıklıkla hiper endemik) veya non-endemik bölgelerin belirlenmesi, bu alanların bazı karakteristik özelliklerine bağlıdır. Bu özellikler tablo 4 de özetlenmiştir.

Tablo 4. HEV enfeksiyonu bakımından endemik ve non-endemik bölgelerin özellikleri (39).

	Endemik	Non-endemik
Hepatit E'nin insidansı	Yüksek	Düşük veya hiç yok
HEV enfeksiyonun epidemiyolojik görünümü	Çeşitli büyüklükteki salgınlar	Sadece sporadik olgular
Genel sağlık koşulları	Yetersiz	Yeterli
Kontamine suların çevreye yayılması	Sıklıkla	Yok
Kişisel temizlik alışkanlığı	Sadece merkezlerde iyi	Populasyonun çoğunluğunda iyi
Hepatit E raporları	Sık rapor edilmiş	Şüpheli kayıtlar vardır
İklim koşulları	Sıcak iklim	Ilımlı iklim

Hepatit E virusunun başlıca epidemiyolojik özellikleri

Bulaş şekilleri

Ana bulaş yolu fekal-oral olan HEV'u kanalizasyon şebekesi ile kirlenmiş içme suları aracılığıyla taşınır. Bu durum epidemik bölgelerde kanalizasyon ile kirlenen yağmur veya nehir sularının açık su kaynaklarına karışması sonucunda meydana gelir. Çoğunlukla büyük salgınların sebebi bu şekilde kirlenmiş su kaynaklarıdır (39,43,45). Besin kaynaklı bulaşlar nadirdir (39). Hepatit E virusunun kişiden kişiye geçişi salgınlar dışında oldukça azdır

(46). Örneğin, 1981-1982 Kathmandu vadisi Nepal salgınında Hepatit E vakalarının birlikte yaşadığı ev halkından sadece %2.4'ünde klinik hastalık geliştiği gözlenmiştir (17).

HEV'nun parenteral, vertikal ve cinsel yolla bulaşı gibi farklı geçiş yolları hakkında yayınlar mevcuttur (42,47,48).

Yaş ve cinsiyet dağılımı

Hastalık daha çok genç ve orta yaş grubunda görülmekte, çocuk ve yaşlılarda daha nadir rastlanmaktadır (17). En fazla 15-40 yaş grubunu etkilemektedir (39). Buna karşın endemik bölgelerde, çocuklarda da sporadik hepatit E enfeksiyonları bildirilmiştir (21,39,49).

HEV enfeksiyonun cinsler arasındaki dağılımı ile ilgili veriler, bu enfeksiyonun belirli bir cinsiyette yoğunlaştığını kanıtlamaktan yoksundur (23). Bununla beraber bazı yayınlarda, erkeklerin iş ve sosyal yaşamda daha aktif olduklarından bu enfeksiyona kadınlardan daha fazla (1.5-3.5:1 oranında) yakalandıklarından bahsedilmektedir (39).

Mevsimsel Dağılım

Hepatit E epidemileri, özellikle yağmur mevsimini takip eden Kasım-Aralık ve Ocak aylarında daha yoğun olarak görülmektedir (17). HEV enfeksiyonunun yayılmasında kanalizasyonların, yağmur suları ile içme sularına karışmasının önemli rolü olduğu görülmüştür.

KLİNİK BULGULAR

Hepatit E virusunun klinik bulguları viral hepatitlerin diğer tiplerine benzemektedir. Hastalık Hepatit A virusunda olduğu gibi kendi kendini sınırlamaktadır.

İnkübasyon süresi 2-9 hafta arasında değişmekte olup ortalama 45 gündür (17,50). Hastalık semptomatik ve asemptomatik seyredebilir. Akut ve semptomatik hastalık daha çok iştahsızlık, bulantı, kusma, ateş, sağ üst kadranda abdominal ağrı şeklinde görülmektedir. Kimi olgularda diyare, döküntü ve artalji de görülebilir (23). Hepatit E enfeksiyonu, HAV enfeksiyonu gibi çocuklarda genellikle asemptomatik seyretmektedir. Çocuk hastaların 5'inden 4'ünün ikter olamadan hastalığı geçirdiği tespit edilmiştir (17,39).

Hastalığın seyri orta şiddette olup çoğunlukla kendiliğinden iyileşmektedir. Ancak, özellikle hamileliğin 3. ayındaki kadınlarda, fulminant hepatit yaygındır ve bu grupta %14-20 gibi yüksek ölüm oranı gözlenmektedir. Hepatit E enfeksiyonu yüksek oranda perinatal ölümlere de yol açmaktadır (11,51-53).

Tablo 5. HEV enfeksiyonunun klinik özellikleri

<i>İnkübasyon süresi</i>	2-9 hafta (ortalama 45 gün)
<i>Klinik bulgular</i>	Akut viral hepatitin diğer formlarına benzer
<i>Ölüm oranı</i>	Genel olarak %1-2 Hamilelerde %14-20
<i>Hastalığın şiddeti</i>	Yaşla beraber artmaktadır
<i>Kronikleşme ve sekel bırakma</i>	Görülmez

PATOGENEZ VE İMMÜNİTE

Hepatit E virusu ile enfeksiyon sonrası gelişen patolojik olaylar henüz tam açıklığa kavuşturulamamıştır. Maymun ve makaklarda oluşturulan deneysel enfeksiyonlarda, enfeksiyondan 3-4 hafta sonra karaciğerde histopatolojik değişikliklerle birlikte, alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinde yükselme olduğu gösterilmiştir (15,17). Virus, ALT artışından önce ve yükselme döneminde kanda mevcuttur. Vireminin sona ermesinden sonra serokonversiyon meydana gelmektedir.

Deneysel E hepatiti enfeksiyonu iki dönemlidir. Birinci dönem enfeksiyonun başlangıç dönemi olup virus hepatositlerde replike olur. Bu dönemde hafif bir klinik hepatit eşlik eder. Bunun nedeni virusun doğrudan hepatositlere etkisi ya da immün kökenli bir hasardır. İkinci dönem; HEV enfeksiyonuna karşı sıvısal immün yanıtın başladığı dönemdir. Bu dönemde virüs immunolojik olarak temizlenir. Ancak karaciğerde patolojik değişiklikler artmıştır. Hayvanlarda ve insanlardaki gözlemlerde karaciğerdeki hasarın sadece replikasyon sonucu gelişen hücre lizisine bağlanamaması, HEV enfeksiyonunun patojenezinde immunopatolojik mekanizmaların işe karıştığını düşündürmektedir (21).

Virusun safra ve dışkıdan atılımı IEM ve polimeraz zincir reaksiyonu ile hepatitin başlamasından önce gösterilmiştir. Hepatit E'nin bu özelliği HAV ile benzerlik göstermektedir (17).

Karaciğerin histopatolojik incelenmesinde, genişlemiş portal alanlarda mononükleer hiperplazi, safra kanaliküllerinin proliferasyonu, parankimde yer

yer nekroz alanları ve çevresinde pseudoglandüler biçimde dizilmesi ile karakterize kolestatik hepatit görünümü tanımlanmıştır (15,54,55).

Hayvan çalışmalarında HEVAg karaciğer dışındaki dokularda da saptanmıştır. Deneysel olarak enfekte edilen fareler ve domuzlarda ince barsak, dalak ve lenf düğümlerinde HEV Ag gösterilebilmiştir (21).

HEV enfeksiyonunda serumda spesifik IgG, IgA ve IgM tipi antikorlar oluşmaktadır. IgM antikorları hastalığın akut fazı süresince daha yüksektir ve genellikle hastalığın başlangıcında alınan serumlarda bulunur, yaklaşık olarak 1-2 ay içerisinde kaybolur. IgG antikorlarının kalış süresi kesinlik kazanmamıştır. Bu antikorların 6-12 ay içinde kaybolduğu belirtilmekle birlikte, enfeksiyonu geçirenlerde 20 ay, hatta 14 yıl sonra bile pozitif kalabildiği gözlenmiştir. Deneysel çalışmada, enfeksiyonu geçirenlerde ilk altı aylık süre içinde aynı virusla yeni bir enfeksiyon oluşturulamamıştır. Ancak, hastalığı geçirenlerde oluşan antikorların reenfeksiyonuna karşı yaşam boyu koruyuculuk sağladığı, henüz tam olarak açık değildir. Hücresel immünite hakkında pek az bilgi vardır (23).

LABORATUVAR TANISI

Hepatit E virusunun özgül tanısı için bir çok test geliştirilmiştir. Bu testler; immün elektronmikroskopi, floresan antikor blokan test, Western blot, enzim immunoassay (EIA) ve revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyon (PZR) yöntemidir.

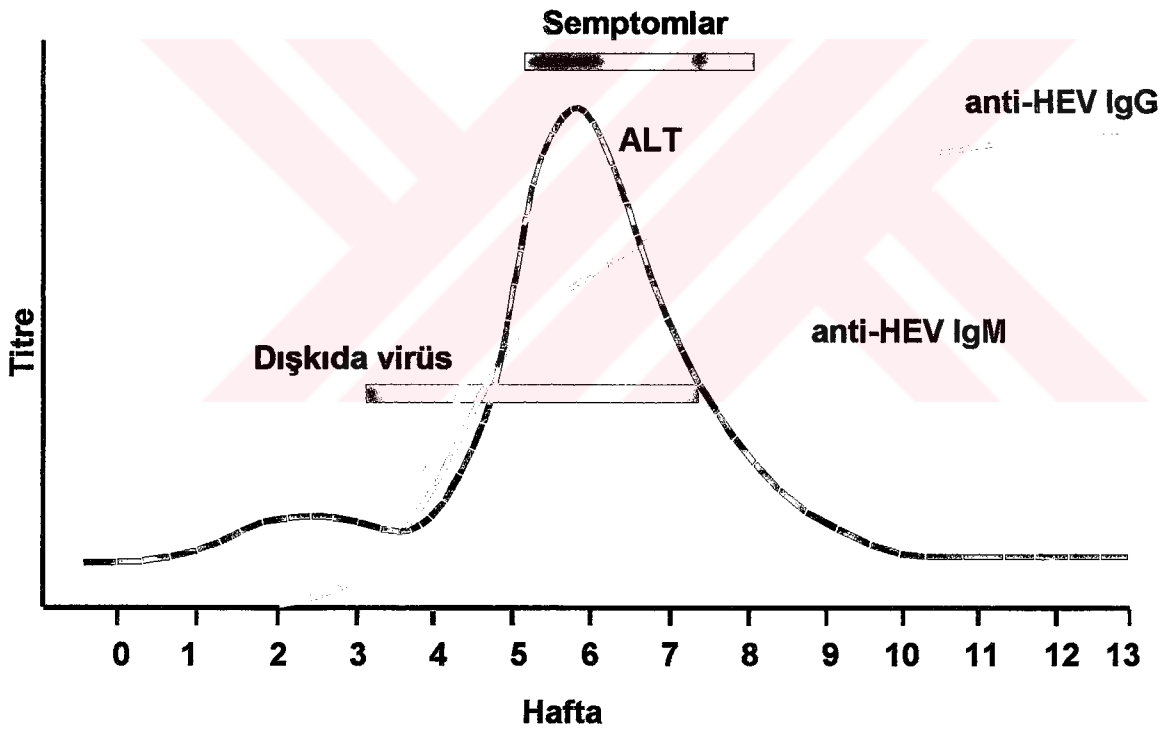
ORF-2 ve ORF-3'ün kodladığı antijenlerin kullanıldığı enzim immunoassay (EIA), ile anti-HEV IgM, IgA ve IgG saptanabilmektedir

(2). Özgül IgM ve IgA antikorların; akut devreyi göstermede değerli olduğu bildirilmiştir. Enzim immunoassay testleri için değişik antijenik hedefler kullanılmaktadır. Enzim immunoassay testlerinde, Meksika ve Burma suşlarının ORF-2 bölgesinin karboksi ucuna yakın 42 aminoasitlik bölgeyi temsil eden rekombinant M3-2 ve B3-2 proteinleri ile, ORF-3 bölgesinin karboksi ucuna yakın yaklaşık 33 aminoasitlik kısmını temsil eden rekombinant M4-2 ve B4-2 proteinleri antijen olarak kullanılmaktadır. Ayrıca üç peptid molekül (ORF-1'den EH 174, ORF-2'den EH 286, ORF-3'den EH 362)'ün antijen olarak kullanıldığı katı-faz EIA ile iyi sonuçlar alınmıştır (23).

EIA yöntemi ile yapılan antikor belirleme çalışmalarında, viremi ve dışkı ile virus çıkartılarının saptanmasına rağmen antikorların gösterilemediği olgular vardır (56). Bunun nedeni olarak EIA yönteminin saptayamadığı varyant bir HEV suşu ile enfeksiyona bağlı antikorların gelişmiş olabileceği ileri sürülmüştür. Nitekim Hindistan ve Nepal'den EIA ile saptanamayan HEV suşları bildirilmiştir (56,57).

Revers transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyon (RT-PZR) tekniği ile dışkı, serum, safra ve karaciğerde viral RNA araştırılması en duyarlı yöntemdir (58,59). RNA ekstraksiyonunda kullanılan yöntemlere göre değişmekle birlikte, duyarlılık 5-50 genom/ml olarak hesaplanmıştır (23). Viral dönemin kısa oluşu, etkenin dışkıda daha uzun süre bulunuşu nedeniyle HEV RNA araştırılmasında dışkının tercih edilmesi uygunsa da inhibitör maddelerin dışkıda yoğun olarak bulunması bu yöntem için bir dezavantajdır (60).

İmmunfloresan yöntemleri ile deney hayvanlarında başlıca karaciğer olmak üzere, barsak, dalak ve lenf düğümlerinde HEV antijeni gösterilmiştir (11). Hepatositlerin sitoplazmasında ALT yükselmesinden önce saptanan bu antijenler, ALT'nin normale dönmesinden sonra çoğunlukla kaybolmaktadır (61).



Şekil 8. Hepatit E virus enfeksiyonunun klinik ve laboratuvar bulguları.

Tablo 6. HEV enfeksiyonunun tanı metodları (62).

Metod	Örnek	Testte kullanılan maddeler
Anti-HEV		
İmmün elektron mikroskopi	Serum	HEV partikülleri
Floresan blokan antikor test	Serum	Konvelesan serumda,hepatositlerde HEV Ag
Western blot	Serum	Rekombinant protein (ORF-2)
Enzyme immunassay	Serum	Rekombinant protein, sentetik peptidler (ORFs2,3)
HEV Ag		
İmmunhistokimya	Karaciğer	Konvelesan serum
İmmün elektron mikroskopi	Dışkı	Konvelesan serum
HEV RNA		
RT-PCR	Serum,dışkı,karaciğer	HEV'na spesifik primerler

TEDAVİ VE KORUNMA

Hepatit E enfeksiyonu için özgül bir tedavi yöntemi yoktur. Akut viral hepatitler için söz konusu olabilecek destek tedaviler yeterlidir (55).

İnfekte primer hepatosit kültürleri üzerinde yapılan çalışmalar, ribavirin ve interferon- α 'nın HEV'na karşı antiviral aktivitesinin olabileceğini göstermiştir. Ancak bu ilaçların klinik kullanımı ile ilgili tatmin edici sonuçlar alınamamıştır (23). Fulminan olgular hariç, hastalar kendiliğinden iyileşmektedir.

Su ve besin kaynaklarının dışkı ile kontaminasyondan korunması, genel sanitasyon önlemleri, çevresel ve kişisel hijyen bilincinin gelişmesi bulaşma zincirinin kesilmesinde önemlidir (15).

Hepatit E virusuna karşı aktif bağışıklama açısından hayvan çalışmaları başlatılmıştır. Etkin bağışıklama için en önemli sorun immünite sağlayıcı epitoplara iyi belirlenmesidir. Sürdürülen çalışmalar ORF-2 tarafından kodlanan proteinlere dayanmaktadır (21).



MATERYAL VE METOD

A- ÇALIŞMA GRUPLARI

Hepatit E virusunun yöremizdeki prevalansını ve çeşitli gruplardaki dağılımını tespit etmek için farklı çalışma grupları oluşturuldu.

1- *Kan donörleri*: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezine gelen kan donörleri arasından rastgele olarak seçilen 216 kişiden kan örnekleri toplandı. Donörlerin yaşları 18 ile 45 arasında değişmekteydi. Bunların 14'ü ≤ 20 yaş, 113'ü 21-30, 48'i 31-40 ve 41'i ≥ 41 yaş gruplarında idi. Kan donörlerinin 164'ü erkek ve 52'si kadındı.

2- *Normal Populasyon* : Malatya'nın sosyo-ekonomik yapı ve eğitim düzeyleri farklı iki bölgesinden, farklı yaş grupları oluşturularak kan örnekleri toplandı. Sosyo-ekonomik durumu iyi olarak, kanalizasyon şebekesi tamamlanmış, merkezi su şebekesi olan şehir merkezi alındı. Sosyo-ekonomik durumu kötü olan bölge olarak, kanalizasyon ve merkezi içme suyu şebekesi büyük oranda eksik olan şehir dışındaki Topsöğüt ve Çamurlu Köyleri seçildi. Özellikle Çamurlu köyünde tuvaletler evin dışında, kuru hela tipi ve içme suyu olarak da artezyen veya kuyu suyu kullanılmaktaydı.

Aşağıdaki şekilde belirlenen yaş gruplarındaki kişilerin yarısı sosyo-ekonomik yönden iyi diğer yarısı ise kötü olan bölgeden seçilmiştir.

Yaş Grupları	İncelenen Kişi Sayısı
≤10	100
11-20	100
21-30	100
31-40	100
41-50	100
≥51	100

3- *Hemodiyaliz hastaları* : İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi ve Malatya Devlet Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesinden toplam 74 hastadan kan örnekleri toplandı.

4- *Hamileler*: İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kadın Doğum Polikliniğine başvuran gebeler arasından rastgele olarak seçilen 61 kişiden kan örneği toplandı.

Ayrıca HEV seropozitifliğinin mevsimsel değişikliğini araştırmak için HEV seroprevalansının yüksek olduğu bildirilen (11) 21-30 yaş grubundaki kişilerden kış (65), ilkbahar (82), yaz (70), ve sonbahar (93) aylarında olmak üzere toplam 310 kan örneği toplandı.

B-METOD

Toplanan kan örnekleri bekletilmeden 2000 rpm'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Hemolizli ve hiperlipemik serumlar çalışmaya alınmadı. Serumlar çalışılincaya kadar -20 C° de derin dondurucuda saklandı. Hasta serumlarında, Giuliana Diagnostic S.r.l firması (İtalya) tarafından üretilen enzyme immunoassay (EIA) ticari kiti kullanılarak Anti-HEV IgG ve IgM pozitifliği araştırıldı.

Enzyme Linked Immunoassay

EIA, enzimle işaretli antikor kullanılarak özgül antijen antikor birleşmesinin gösterildiği oldukça duyarlı ve spesifik bir testtir. Enzimlerin katabolik etkileri enzim-substrat reaksiyonu esnasında immünolojik reaksiyonun hem hızlanması, hem de spesifikliğini sağlar. EIA testinin uygulamadaki kolaylığı enzimatik hidroliz sonucu renkli bir ürünün açığa çıkmasıdır.

EIA yöntemi iki farklı şekilde uygulanabilir;

1- Antikor araştırılması: Bilinen antijen ile kaplanmış yüzeyler hasta serumu ile karşılaştırılmakta, oluşan antijen antikor kompleksi anti-human IgG ve substrat yardımıyla gözlemektir.

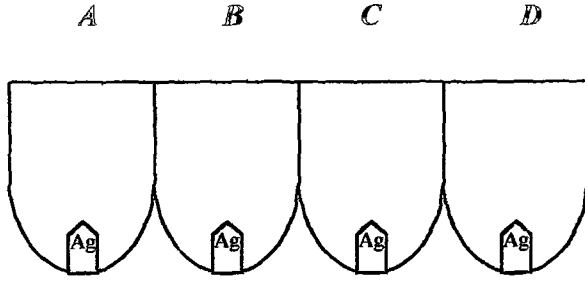
2- Antijenin araştırılması: Bilinen antikor adsorbe ettirilmiş yüzeyler antijen araştırılacak örnekle karıştırılmakta, antijen-antikor birleşmesi enzimle işaretli özgül antikor ve substrat yardımıyla tespit edilmektedir.

İstatiksel Yöntem

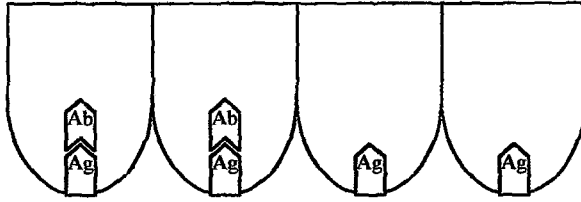
İstatiksel değerlendirmede MICROSTA ve SPSS 7.1 paket programları kullanıldı. Ki-kare ve Fischer'in ki-kare testi uygulanarak sonuçlar karşılaştırıldı.



Şekil 9. EIA testinin mekanizması.



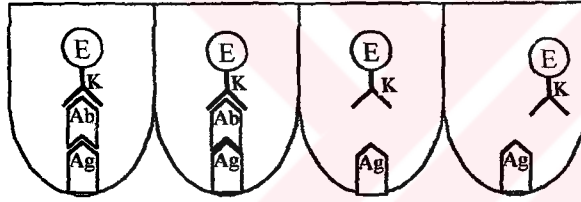
Serumlar rekombinant antijen (ORF-2, ORF-3) ile kaplı kuyucuklarda inkübe edilir.



A ve B kuyucuklarına konulan serumlarda anti-HEV antikor olduğundan antijen-antikor kompleksi oluşur.

C ve D kuyucuklarına konulan serumlarda anti-HEV antikoru olmadığından bağlanma olmaz.

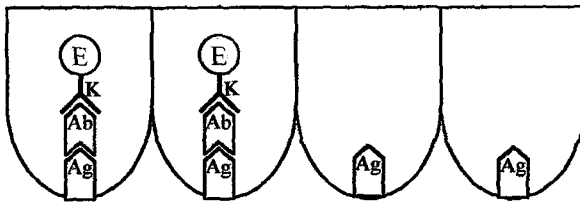
YIKAMA



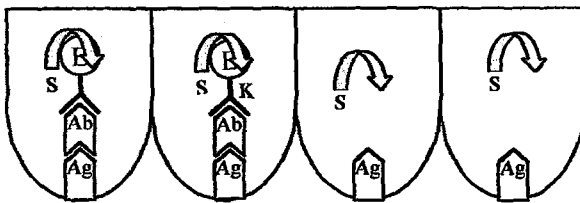
A ve B kuyucuklarında Enzimle işaretli konjugat, Antijen-antikor kompleksine bağlanır.

C ve D kuyucuklarında antijen-antikor kompleksi olmadığından bağlanma olmaz.

YIKAMA



Yıkama ile bağlanmayan konjugat uzaklaştırılır.



Anti-HEV pozitif A ve B kuyucuklarında enzim-substrat reaksiyonu ile renklenme oluşur

Anti-HEV negatif C ve D kuyucuklarında renklenme gerçekleşmez

BULGULAR

1- Kan Donörleri:

İkiyüz onaltı kan donörünün 6'sında (%2.7) anti-HEV IgM, 10'unda (%4.6) anti-HEV IgG ve 5'inde (%2.3) anti-HEV IgG+IgM pozitifliği olmak üzere, toplam 21 (%9.7) kişide HEV seropozitifliği bulundu. Seropozitiflik 164 erkek donörün 16'sında, 52 kadın donörün 5'inde gözlemlendi. Yapılan istatistiksel değerlendirmede erkeklerle kadınlar arasındaki farkın anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$) (Tablo7).

Tablo 7. Kan donörlerinde cinsiyete göre HEV seropozitifliği.

Cinsiyet	Sayı	Anti-HEV IgM		Anti-HEV IgG		Anti-HEV IgG+IgM		Toplam seropozitiflik	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Erkek	164	4	2.4	9	5.5	3	1.8	16	9
Kadın	52	2	3.8	1	1.9	2	3.8	5	9.6
Toplam	216	6	2.7	10	4.6	5	2.3	21	9.7

$P>0.05$ (Fischer)

Kan donörlerinde elde ettiğimiz bulgular, yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, anti-HEV seroprevalansı ≤ 20 , 21-30, 31-40, $41 \leq$ yaş diliminde sırası ile %7.4, %17.3, %10.4, %2.4'dür (Tablo 8). Yaş gruplarına göre, HEV seropozitifliğinin dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($P>0.05$).

Tablo 8. Kan donörlerindeki HEV seropozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı.

Yaş	Sayı	Anti-HEV IgM		Anti-HEV IgG		Anti-HEV IgG+IgM		Toplam seropozitiflik	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
≤20	14	1	7.4	-	-	-	-	1	7.4
21-30	113	4	6.2	7	6.2	3	2.7	14	12.3
31-40	48	1	6.3	2	4.2	2	4.2	5	10.4
≥41	41	-	-	1	-	-	-	1	2.4
Toplam	216	6	2.8	10	4.6	5	2.3	21	9.7

Seropozitifliğin kan donörlerinin eğitim durumlarına göre dağılımına bakıldığında, ilkokul ve ortaokul mezunlarındaki anti-HEV seropozitifliği oranları sırasıyla %19.6, ve %6.3 olup, iki yüzde arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Kan donörlerinde anti-HEV seropozitifliğinin eğitim seviyelerine göre dağılımı.

Eğitim düzeyi	Sayı	Anti-HEV IgM		Anti-HEV IgG		Anti-HEV IgG+IgM		Toplam seropozitiflik	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
≤ İlkokul	56	3	5.4	5	8.9	3	5.4	11	19.6
≥ Ortaokul	160	3	1.9	5	3.1	2	1.3	10	6.3
Toplam	216	6	2.8	10	4.6	5	2.3	21	9.7

$P<0.05$

Anti-HEV seroprevalansı aylık geliri 50 milyonun altında olanlarda %16.3, 50-100 milyon arasında %8.5 ve 100 milyonun üstündekilerde %7.1

olarak bulundu (Tablo 10). Aylık gelir düzeyi 50 milyonun altında olan grupta HEV seroprevalansı daha yüksek olmasına rağmen diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla değildi ($P>0.05$).

Tablo 10. HEV seropozitifliğinin kan donörlerinin gelir durumlarına göre dağılımı.

Aylık gelir düzeyi (milyon TL)	Anti-HEV IgM			Anti-HEV IgG		Anti-HEV IgG+IgM		Toplam seropozitiflik	
	Sayı	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
<50	43	3	7	1	2.3	3	7	7	16.3
50-100	117	2	1.7	6	5.1	2	1.7	10	8.5
>100	56	1	1.8	3	5.4	-	-	4	7.1
Toplam	216	6	2.8	10	4.6	5	2.3	21	9.7

$P>0.05$

2- Normal populasyon:

Farklı sosyo-ekonomik bölgelere ve yaş gruplarına göre HEV dağılımını saptamak için, toplam 600 kan örneğinin 300'ü sosyo-ekonomik bakımdan iyi, 300'ü kötü bölgeden seçildi. Anti-HEV seropozitifliği sosyo-ekonomik durumu düşük olan bölgeden oluşturulan grupta %13 iyi olan grupta %6.7 olarak bulundu (Tablo 11). İki grup arasındaki anti-HEV seropozitiflik farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($P<0.005$).

Tablo 11. Sosyo-ekonomik bölgelere göre HEV seropozitifliğinin dağılımı.

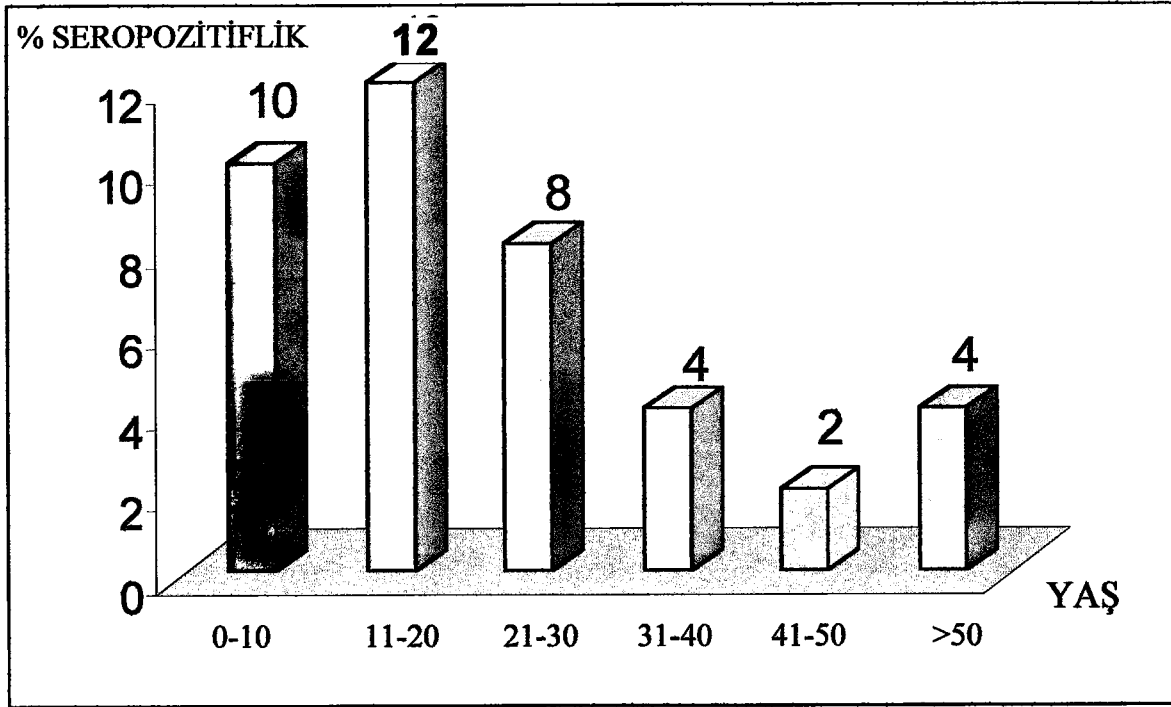
Sosyo-ekonomik Düzy	Anti-HEV IgM			Anti-HEV IgG		Anti-HEV IgG+IgM		Toplam seropozitiflik	
	Sayı	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
İyi	300	4	1.3	15	5	1	0.3	20	6.7
Kötü	300	7	2.3	27	7.7	5	1.7	39	13
Toplam	600	11	1.8	42	7	6	1	59	9.8

P<0.05

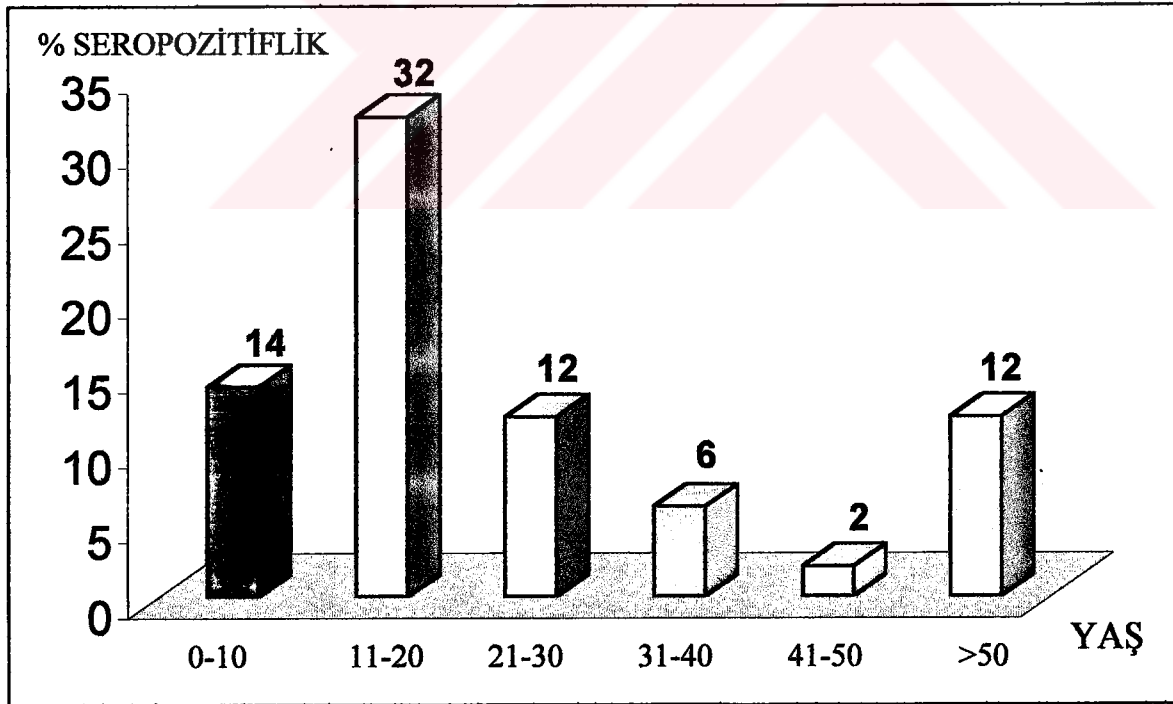
Bulgular yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, her iki sosyo-ekonomik bölgede de anti-HEV seropozitifliği 11-20 yaş grubunda yüksekti (Tablo 12 ve Şekil 1 ve 2). Ancak yapılan istatistiksel değerlendirmede, bu yaş grubunda saptanan değerler diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek değildi (P>0.05).

Tablo 12 . Farklı sosyo-ekonomik bölgelere ve yaş gruplarına göre HEV seropozitifliğinin dağılımı.

Yaş	Bölge	Örnek Sayısı	Toplam seropozitiflik	
			Sayı	%
0-10	İyi Bölge	50	5	10
	Kötü Bölge	50	7	14
11-20	İyi Bölge	50	6	12
	Kötü Bölge	50	16	32
21-30	İyi Bölge	50	4	8
	Kötü Bölge	50	6	12
31-40	İyi Bölge	50	2	4
	Kötü Bölge	50	3	6
41-50	İyi Bölge	50	1	2
	Kötü Bölge	50	1	2
≥50	İyi Bölge	50	2	4
	Kötü Bölge	50	6	12
Toplam		600	59	9.83



Şekil 10. Sosyo-ekonomik durumu iyi olan bölgedeki HEV seropozitifliğinin farklı yaş gruplarına göre dağılımı.



Şekil 11. Sosyo-ekonomik durumu kötü olan bölgedeki HEV seropozitifliğinin farklı yaş gruplarına göre dağılımı.

3- Hemodiyaliz hastaları:

Kronik hemodiyaliz hastalarından toplanan 71 serumun sadece 1'inde (%1.4) anti-HEV IgG pozitif bulunurken, hiçbir serumda anti-HEV IgM pozitifliği gözlenmedi (Tablo 13).

Tablo 13. Kronik hemodiyaliz hastalarında HEV seropozitifliği.

	Anti-HEV IgM		Anti-HEV IgG		Anti-HEV IgG+IgM		Toplam seropozitiflik	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Pozitif	0	0	1	1.4	0	0	1	1.4
Negatif	74	100	73	98.6	74	100	73	98.6
Toplam	74	100	74	100	74	100	74	100

4- Hamileler:

Hamilelik ve diğer sistemler yönünden şikayeti olmayan, normal kontrolleri için müracaat eden 61 hamile kadından alınan serumların 1'inde anti-HEV IgM ve 8'inde anti-HEV IgG pozitifliği olmak üzere toplam dokuz gebede HEV enfeksiyonu tespit edildi (Tablo14).

Tablo 14. Hamilelerde HEV seropozitifliği.

	Anti-HEV IgM (+)		Anti-HEV IgG (+)		Anti-HEV IgG+IgM		Toplam seropozitiflik	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Pozitif	1	1.6	8	13	-	-	9	14.8
Negatif	60	98.4	53	87	61	100	52	85.2
Toplam	61	100	61	100	61	100	61	100

Genel olarak çalışılan gruplardaki HEV seropozitifliği karşılaştırmalı olarak tablo 15 de verilmiştir. Tablodan da görüleceği gibi HEV seroprevalansı kan donörleri ve gebelerde hemodiyaliz hastalarından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Tablo 15. Farklı çalışma gruplarında Anti-HEV seropozitifliğinin karşılaştırılması.

Çalışma Grupları	Anti-HEV IgM		Anti-HEV IgG		Anti-HEV IgG+IgM		Toplam seropozitiflik	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Hemodiyaliz								
Pozitif	-	-	1	1.4	-	-	1	1.4
Negatif	74	100	73	98.6	74	100	73	98.6
Toplam	74	100	74	100	74	100	74	100
Gebeler								
Pozitif	1	1.6	8	13	-	-	9	14.6
Negatif	60	98.4	53	87	61	100	52	85.4
Toplam	61	100	61	100	61	100	61	100
Kan donörleri								
Pozitif	11	5.1	10	4.6	-	-	21	9.7
Negatif	205	94.9	206	95.4	-	-	195	90.3
Toplam	216	100	216	100	216	100	216	100

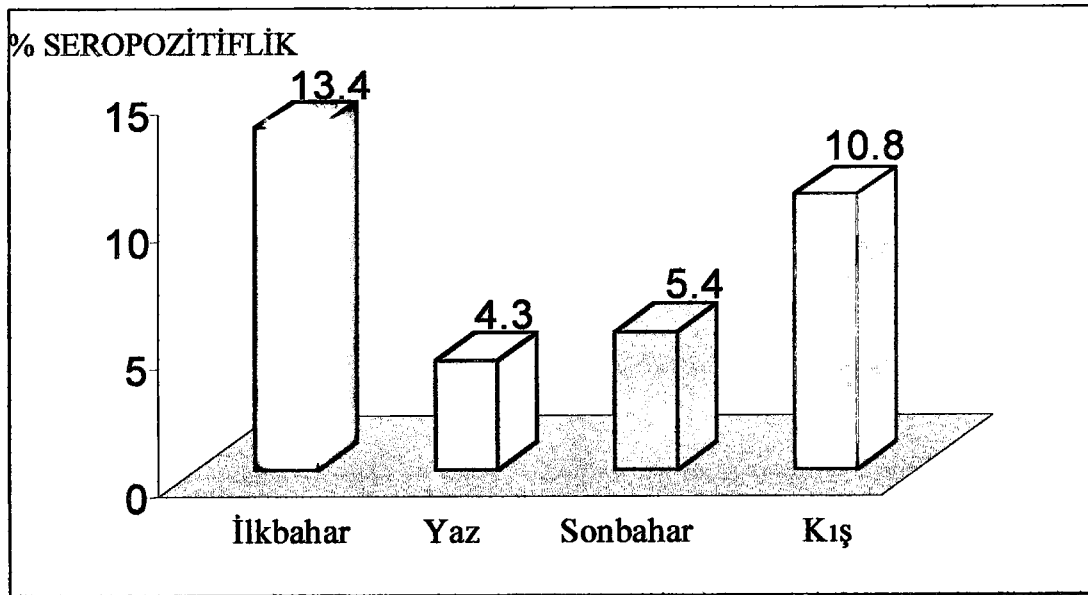
HEV seropozitifliğinin mevsimsel dağılımı:

Hepatit E enfeksiyonunun mevsimsel dağılımını araştırmak için 4 mevsimde 21-30 yaş arasındaki 310 sağlıklı kişiden serum toplandı. Kış aylarında toplanan 65 serumdan 7'si (%10.7), yaz aylarında toplanan 70 serumdan 3'ü (%4.3), sonbaharda toplanan 93 serumdan 5'i (%5.4) ve ilkbahar aylarında toplanan 82 serumdan 11'i (%13.4) seropozitif olarak bulundu (Tablo 16 ve Şekil 13).

Tablo 16. HEV seroprevalansının mevsimlere göre dağılımı.

Mevsim	n	Anti-HEV IgM		Anti-HEV IgG		Anti-HEV IgG+IgM		Toplam seropozitiflik	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
İlkbahar	82	3	3.7	5	6.1	3	3.7	11	13.4
Yaz	70	0	0	3	4.3	0	0	3	4.3
Sonbahar	93	1	1.1	3	3.2	1	1.1	5	5.4
Kış	65	2	3.1	3	4.6	2	3.1	7	10.7
Toplam	310	6	1.94	14	4.52	6	1.94	26	8.4

P>0.05



Şekil 13. Seropozitifliğin mevsimlere göre dağılımı.

TARTIŞMA

Hepatit E virusu enfeksiyonlarına ait ilk yayınlar özellikle sosyo-ekonomik düzeyi düşük, alt yapı tesislerinin yetersiz, şehir suyunun kanalizasyon şebekesi ile kirlenmesi engellenemeyen Hindistan ve Hindistan yarımadası ülkelerinden bildirilmiştir (10,15,17,23,26,32). Daha sonra benzer vakalar Orta Asya Türk Cumhuriyetleri'nden ve Kuzey Afrika Ülkelerinden, özellikle sınır geçişi yaparak komşu ülkelere sığınan insanların barındıkları kamplardan bildirilmiştir (17,29-33,36). Sosyo-ekonomik düzeyi yüksek, alt yapı tesisleri yeterli, gelişmiş batı ülkelerinden bildirilen sporadik vakaların çoğunda endemik bölgeye seyahat öyküsü vardır (28,30). Başlıca bulaş kaynağı dışkı ile kontamine sular olan HEV'nün prevalansı, coğrafik bölge, yaş grupları ve çeşitli risk faktörlerine bağlı olarak büyük değişiklikler göstermektedir (2,11,17,39,61,62).

Fekal-oral bulaşı uzun zamandan beri bilinen HEV'nun son yıllarda vertikal (47) ve parenteral bulaşının da olabileceği bildirilmiştir (11,42,47,48). Almanya da yapılan bir çalışmada, sağlıklı kişilerde HEV seroprevalansı %0, akut hepatit öyküsü olan kişilerde %9.5 olarak bulunmuş ve HEV seropozitif kişilerin %37'sinde kan transfüzyonu uygulandığı tespit edilmiştir. Bu durum, HEV'nun parenteral geçişinin olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (42). Bazı çalışmalarda HEV'nun parenteral yolla bulaştığı bilinen HCV pozitif olgularda görülme sıklığının arttığı gösterilmiştir (63-65). Buna bağlı olarak yüksek oranda HCV pozitifliği görülen hemodiyaliz ünitelerinde HEV'nun da yüksek oranda olması beklenir (66). Bu olasılık, bir çok diyaliz ünitesindeki hastaların

HEV'u yönünden taramalarına neden olmuş ve yapılan çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmiştir.

Fransa'da hemodiyaliz hastalarında HEV seropozitifliği sürpriz bir şekilde yüksek (%11) olarak saptanmıştır (67). Yine İtalya'da normal populasyon ile hemodiyaliz hastalarının karşılaştırıldığı bir çalışmada; hemodiyaliz hastalarındaki HEV seropozitifliği (%9.3), normal populasyonda (%2.6) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (68). Ülkemizde yapılan bir çalışmada da hemodiyaliz hastalarında anti-HEV IgG pozitifliği %5.7 iken, kontrol grubunda %1.6 olarak kaydedilmiştir. Bu bulgular HEV'nun bulaşında fekal-oral yol dışında farklı yolların da olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (69).

Ancak diğer bazı çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında seropozitiflik yüksek bulunmuş olmakla birlikte, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve böylece hemodiyalizin HEV enfeksiyonu bakımından önemli bir risk oluşturmadığı da belirtilmiştir. Almanya'da 420 hemodiyaliz hastası üzerinde yapılan araştırmada, bu grupta saptanan anti-HEV IgG pozitifliğinin kontrollerden anlamlı derecede farklı olmadığı gözlenmiş ve hemodiyalizin hepatit E virus enfeksiyonu riskini arttırmayacağı belirtilmiştir (70). Yine İspanyada yapılan çalışmada, kan donörlerinde HEV seropozitifliği %2.8, hemodiyaliz hastalarında %6.3 olarak bulunmuş ve hemodiyalizin HEV enfeksiyonu için bir risk faktörü olmadığı bildirilmiştir (65).

Bizim çalışmamızda kronik hemodiyaliz programındaki 74 hastadan toplanan kan örneklerinin hiç birinde anti-HEV IgM pozitif bulunamazken, sadece bir hastada anti-HEV IgG pozitifliği saptandı. Bu sonuç normal

populasyon ile kan donörlerinden elde edilen değerlerden daha yüksek değildi ve HEV'nun bulaşmasında hemodiyalizin önemsiz olduğunu gösteren araştırmacıların sonuçlarını destekler niteliktedir.

Tüm dünyada ve ülkemizde hepatit virüslerinin normal populasyonda ki prevalansı ile ilgili araştırmalar genellikle kan donörlerinde yapılmaktadır. Bir derleme yayında yurdumuzda farklı illerdeki kan donörlerinde HEV seropozitifliğinin %7.6-11 arasında olduğu bildirilmiştir (17).

İlimizdeki kan donörleri üzerinde yapılan bu çalışmada saptanan seropozitiflik (%9.7) yurdumuzun değişik bölgelerinden elde edilen verilere benzemektedir.

Yapılan çalışmalarda HEV seroprevalansının cinsler arasında eşit dağıldığını gösterenler olduğu gibi (11) anti-HEV seropozitifliğinin erkeklerde kadınlardan daha fazla (1.5-3.5:1) olduğunu bildirenler de vardır (39). Bu durum erkeklerin sosyal yaşamda kadınlardan daha aktif olmalarıyla açıklanmıştır (2,39). Çalışmamızda kan donörlerindeki HEV seropozitifliğinin erkek (%9) ve kadın (%9.6) grupta benzer olduğu saptandı ($P>0.05$). İstanbul'da Aldeniz ve ark. (71), Diyarbakır'da Ayaz ve ark. (72), Erzurum'da Taşyaran ve ark. (73), Malatya'da Sönmez ve ark. (74) bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak erkek ve kadınlar arasında anti-HEV seropozitifliğinin eşit dağıldığını bildirirken, Denizli'de Kaleli ve ark. (75) erkeklerde seropozitifliğin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Kan donörlerini yaş gruplarına göre değerlendirdiğimizde, 21-30 yaş grubundaki seropozitiflik diğer yaş gruplarına göre fazla görülmesine rağmen, donörlerin rastgele seçilmesinden dolayı örnek sayısı homojen

dağılmadığından ve beklenen frekans beşten az olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Kişisel hijyen kurallarını bilmek ve uygulamak tüm fekal-oral yolla geçen enfeksiyonlarda olduğu gibi hepatit E virus enfeksiyonu riskini de azaltabilir (74). Kişisel hijyen bilincinin eğitim ile geliştiği düşünülürse, hepatit E virus seropozitifliğinin eğitim durumu ile ilişkili olabileceği söylenebilir. Çalışmamızda bu görüşü destekler nitelikte ilkokul mezunu olanlarda anti-HEV seropozitifliği (%19.6), ortaokul mezunlarından (%6.3) anlamlı derecede yüksek bulundu ($P < 0.05$). Sönmez ve ark. (74), ilkokul eğitimi alanlarda, ortaokul mezunlarına göre anti-HEV seropozitifliğini daha yüksek bulmalarına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edememişlerdir. Taşyaran ve ark. (73) yaptıkları çalışmada, çocukların ana-babalarının öğrenim durumlarını değerlendirmişler ve anti-HEV seropozitifliğini, okur-yazar olmayan ebeveynlerin çocuklarında %16.7, ilkokul mezunu olanların çocuklarında %8.7, yüksek okul mezunu olanlarında %2.6 olarak bulmuşlardır.

Kan donörleri gelir düzeylerine göre değerlendirildiğinde, aylık geliri 50 milyonun altında olanlarda anti-HEV seropozitifliği diğer gruplardan yüksek görülmesine karşın, yapılan istatistiksel analizlerde aralarında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($P > 0.05$). Aldeniz ve ark. (71) İstanbul'da, anti-HEV seroprevalansının dağılımı ile ilgi yaptıkları çalışmada, bizim sonuçlarla uyumlu olarak aylık gelir düzeyi ile anti-HEV seropozitifliği arasında herhangi bir ilişki bulamamışlardır.

Ülkemizde normal popülasyonda yapılan çalışmalarda anti-HEV seroprevalansı %3 ile %29 arasında değişmekle birlikte çalışmaların ortalaması %6.7 olarak bildirilmiştir (71). Türkiye'de bu konuyla ilgili ilk kapsamlı araştırmada beş ayrı yöreden (Güney Doğu Anadolu hariç) toplanan serumlarda anti-HEV seropozitifliği %5.9 olarak bulunmuş ve bu oran illere göre değerlendirildiğinde sağlıklı bireylerde anti-HEV seropozitifliği; İstanbul'da %3, Aydın'da %6.4, Adana'da %10.4, Ayvalık'ta %4.5 ve Trabzon'da %4.5 olarak tespit edilmiştir (63). Sonraki çalışmalarda ülkemizdeki HEV seropozitifliği bölgelere göre netlik kazanmaya başlamıştır. İstanbul'da %5.3 (71), İzmir'de %3.5 (76), Adana'da %7-17 (77,78), Erzurum'da %10.1 (73), Diyarbakır'da %7.7-34 (72,79,80) oranlarında anti-HEV seropozitifliği bildirilmiştir. Komşu ilimiz Elazığ'da Kılıç ve ark.(81) nın yaptığı çalışmada anti-HEV seropozitifliği %11.6 bulunurken, ilimizde sınırlı sayıdaki örnek üzerinde daha önce yapılan çalışmada Sönmez ve ark. anti-HEV seropozitifliğini %9.3 olarak bulmuşlardır (74).

Malatya'daki HEV seroprevalansını belirlemek üzere farklı sosyo-ekonomik ve yaş grubundan toplam 600 kişi incelemeye alınmış ve saptanan %9.8'lik seropozitiflik, Türkiye ortalamasının üzerinde olduğu kaydedilmiştir. İlimizde saptanan anti-HEV seropozitifliği alt yapı ve/veya iklim özellikleri bakımından Malatya'ya yakın olan Elazığ (81), Erzurum (73) ve Adana'ki (77,78) sonuçlarla benzerlik göstermektedir.

İlimizin de içinde bulunduğu anti-HEV seropozitifliğinin %3-17 arasında olduğu bölgeler, hepatit E vakalarının endemik olarak görüldüğü Çin (%22), Tayvan (%11), Hindistan (%4), Tayland (%2.8), Honkong (%16), Tacikistan

(%8.5), Kırgızistan (%4.6), Şili (%7.4), ve Brezilya (%4.9) gibi ülkelerle benzerlik göstermektedir (39).

Düşük sosyo-ekonomik düzey hepatit E enfeksiyonu için bir risk faktörüdür. Genelde altyapı çalışmaları tamamlanmamış, sağlıklı içme suyu bulunmayan, kanalizasyon sistemlerinin iyi izole edilemediği yerleşim bölgelerinde HEV seroprevalansı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (11,39). Çalışmamızda, sosyo-ekonomik düzey ve alt yapı açısından farklı olan bölgelerden toplanan serumlarda, sosyo-ekonomik bakımdan iyi olan bölgede anti-HEV seropozitifliği %6.7, kötü olan bölgede %13 olarak bulundu. Yapılan istatistiksel analizde iki bölge arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi ($P>0.05$).

Aydın ve ark. (61) yaptığı çalışmada sosyo-ekonomik düzey, coğrafik yapı ve iklim bakımından farklı olan Diyarbakır ile Trabzon illerini karşılaştırmışlar. Anti-HEV seropozitifliğini Diyarbakır'da %29, Trabzon'da %3.2 bulmuşlar ve iki şehrin arasındaki farkın anlamlı olduğunu tespit etmişlerdir. Güney Afrika'da yapılan bir çalışmada, anti-HEV seropozitifliği kentsel bölgede %6.6, kırsal alanda %15.3 olarak saptanmıştır. Yapılan istatistiksel değerlendirmede fark anlamlı bulunmuş ve kırsal bölgede içme sularının klorlanmadan, nehirden sağlandığı ve bunun HEV enfeksiyonuna yakalanma riskini arttırdığı belirtilmiştir (82). Bu çalışmadaki araştırma grupları ile bizim çalışma gruplarımız birbirlerinde benzerdir. Çalışmamızda anti-HEV seropozitifliğinin anlamlı derecede yüksek çıktığı sosyo-ekonomik seviyesi düşük bölgemizin önemli özelliklerinden biri de bu yerleşim

alanlarının büyük kısmında şehir şebekesine bağlı içme suyu ve kanalizasyon tertibatının bulunmamasıdır.

Diğer taraftan yurdumuz ve dış ülkelerdeki bazı çalışmalarda ise anti-HEV seropozitifliğinin sosyo-ekonomik düzeyle ilişkili olduğu da belirtilmiştir. Sönmez ve ark. nın (74) yaptığı çalışmada, sosyo-ekonomik bakımdan düşük, orta ve yüksek bölgeler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Diyarbakır'da yapılan bir çalışmada (79) sosyo-ekonomik ve alt yapı şartları belirgin şekilde ayrılmış iki ayrı semtte anti-HEV seroprevalansı araştırılmış ve iki bölgeden benzer sonuçlar elde edilmiştir. Erzurum'da Taşyaran ve ark. (73) yaptığı çalışmada; anti-HEV seropozitifliği, sosyo-ekonomik durumu düşük grupta yüksek olmasına rağmen (%9.1), sosyo-ekonomik durumu orta (%4.1) ve yüksek grupta (%2.3) karşılaştırıldığında, farkın anlamsız olduğu görülmüştür. İngiltere'de yapılan bir çalışmada Londra'da fakir azınlıkların yaşadığı iç bölgedeki anti-HEV seropozitifliği merkez bölgedeki yerli halk ile karşılaştırılmış ve iki bölge arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (83).

Yapılan çalışmalarda HEV enfeksiyonlarının hemen her yaş grubunda görüldüğü ve belli yaş gruplarında anlamlı derecede artışlar gösterdiği bir çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir. Bu çalışmada sosyo-ekonomik bakımdan iyi ve kötü bölgelerdeki anti-HEV seropozitifliğinin yaşlara göre dağılımı, ayrı ayrı inceledi. Her iki grupta da 11-20 yaş arasındaki anti-HEV seropozitifliği, diğer yaş gruplarından yüksekti. Sosyo-ekonomik bakımdan iyi bölgedeki 11-20 yaş grubunda saptanan pozitiflik oranı (%12) diğer gruplarda saptananlardan istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak sosyo-ekonomik

bakımdan kötü bölgedeki 11-20 yaş grubunda gözlenen %32'lik değer diğer yaş gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. Çarpıcı olarak sosyo-ekonomik düzeyi düşük bölgede 50 yaş ve üzeri gruptaki anti-HEV seropozitifliği, sosyo-ekonomik düzey bakımından yüksek bölgedeki aynı yaş grubundan saptanan değerden anlamlı derecede yüksekti.

Daha önce ilimizde Sönmez ve ark. (74) nın yaptığı çalışmada anti-HEV seropozitifliğini 8-15 yaş grubunda %2.5, 16-30 yaş grubunda %2.5 ve 31-50 yaş grubunda %10 olarak bulmuşlardır. Tülek ve ark. (84), Ankara'da çeşitli yaş gruplarında Hepatit E seroprevalansını araştırdıkları çalışmada; 15-45 yaş arasında seropozitifliğin anlamlı derecede arttığını bildirmişlerdir. Ayaz ve ark. (72) Diyarbakır'da yaptıkları çalışmada anti-HEV seropozitifliğini 7-10 yaş grubunda %10.6, 11-13 yaş grubunda %16, 14-17 yaş grubunda %12.8 olarak bulmuşlardır. Thomas ve ark. (63) İstanbul, Adana, Aydın, Ayvalık, Trabzon illerinde yaptıkları çalışmada anti-HEV seropozitifliğini, 26 yaşın altında %2.3, 26-54 yaş arasında %6.2 ve 54 yaşın üstünde %8.5 bulmuş ve yaş grupları arasındaki farkın anlamlı olduğunu saptamışlardır. Aldeniz ve ark. (71) 20 yaşın altında anti-HEV seropozitifliğini %1.7, 20 yaşın üstünde %5.6 olarak bulunmuşlar ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir.

Hepatit E enfeksiyonu için endemik bir ülke olan Hindistan' da yapılan bir çalışmada anti-HEV seropozitifliği, 5 yaşın altında %64, 6-10 yaş arasında %59, 11-18 yaş arasında %64 ve yetişkin grupta %50 gibi oldukça yüksek oranlarda bulunmuştur (39). Yine endemik bölgelerden Honkong'ta; anti-HEV seropozitifliği 1-10 yaş arasında %3, 11-20 yaş arasında %6, 21-30

yaş arasında %21, 31-40 yaş arasında %24, 41-50 yaş arasında %30 , 50 yaş ve üstünde %29 olarak saptanmıştır (85). Epidemilerin yaşandığı Nepal'de Kathmandu Vadisinde, yapılan çalışmada HEV seropozitifliği %63'lük oranla en yüksek 20-24 yaş grubunda saptanmıştır (86). Fransız Guena'sında A, C, ve E hepatitlerinin tarandığı bir çalışmada; anti HEV pozitifliği 30 yaşın altındakilerde %6.1, 30-39 yaş grubunda %6.1, 40-49 yaş arasında %7.6 ve 50 yaş üzerinde %6.8 bulunmuş ve gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (87).

Hepatit E virusunun en önemli özelliği hamilelerde ciddi mortalite sebebi olmasıdır. Hamileliğin son üç ayında fulminant hepatit oluşturarak önemli oranda (% 16-50) anne ve çocuk ölümlerine yol açmaktadır (51). Bu durum hamilelerdeki HEV enfeksiyonlarıyla ilgili araştırmaları hızlandırmıştır.

İlk yıllarda gebe kadınların HEV enfeksiyonuna daha sık yakalandığının bildirilmesine rağmen, sonraki yapılan çalışmalarda gebe ve ya gebe olmayan kadınlarda HEV seropozitifliğinin aynı olduğu bildirilmiştir (17).

Yaptığımız çalışmada gebelerde saptadığımız anti-HEV (%14.8) seropozitifliğini normal populasyon ile (%9.8) karşılaştırdığımızda farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Bu sonuç gebeliğin HEV enfeksiyonu için bir risk faktörü oluşturmadığını, hamile kadınlarda HEV seropozitifliğinin diğer gruplar ile aynı olduğunu göstermektedir

Hepatit E virusunun yol açtığı epidemilerin mevsimsel değişimini araştırmak için yapılmış çok sayıda yayın mevcuttur. Genel olarak yağmur mevsiminde, yer altı sularının iyi izole edilmemiş kanalizasyon sularıyla

kirlenmesi sonucu fekal-oral bulaşan enfeksiyonların yayılımı artmaktadır. Bu nedenle hepatit E virusu epidemileri, yağmurun yoğun olduğu kış aylarında veya yağmurdan sonraki aylarda daha sık olarak görülmektedir (11,39,61).

Çalışmamızda, hepatit E virusunun mevsimsel dağılımını araştırmak için ilkbahar, yaz , sonbahar ve kış aylarında topladığımız serumlardaki anti-HEV seropozitiflik oranları sırasıyla %13.4, %4.3, %5.4, %10.8 olarak bulundu. Yapılan istatistiksel çalışmada mevsimler arasındaki farkın anlamlı olmadığı tespit edildi. Ancak özellikle yağmur miktarının çok olduğu ilkbahar aylarında anti-HEV seropozitifliği yüksek bulundu. Anti-HEV seropozitifliği bakımından ikinci sırada kış ayının gelmesi ilimizde kış aylarının ılıman geçmesi ve kar yerine daha çok yağmurların yağması ile izah edildi.

Diyarbakır bölgesinde kliniğe yatırılıp izlenen ne-A ne-B hepatiti ön tanılı hastaların %73.5'i anti-HEV pozitif bulunmuş ve anti-HEV pozitif hastaların %76.9'nun (30/39) yağmur mevsimini takip eden Kasım, Aralık ve Ocak aylarında hastaneye müracaat ettikleri görülmüştür (61). Yine 1986-1987 Meksika'nın Huitzilla köylerinde hepatit E epidemisi yağmur sezonundan 1 ay sonra ortaya çıkmış, 94 kişi epidemiden etkilenmiş ve bunların %5'i hayatını kaybetmiştir (37). Mevcut araştırmaların sonuçları ile kendi bulgularımız birlikte değerlendirildiğinde HEV enfeksiyonunun daha çok yağmur aylarını takiben görüldüğü söylenebilir.

SONUÇLAR

Malatya'daki hepatit E seroprevalansını ve farklı gruplardaki anti-HEV seropozitifliğini tespit etmek üzere yapılan bu çalışmada şu sonuçlar elde edildi.

1. Normal popülasyonda anti-HEV seropozitifliğini araştırmak için farklı sosyo-ekonomik düzey ve yaş gruplarından toplanan 600 serum örneğinin 59'unda (%9.8) anti-HEV pozitif bulundu. Bunların 11'inde (%1.8) yalnız anti-HEV IgM, 42'sinde (%7) anti-HEV IgG ve 6'sında (%1) her iki antikor birlikte pozitif.

2. Sosyo-ekonomik düzeyi yüksek bölgeden toplanan serumların %6.6'sında, düşük bölgeden toplananların %13'ünde anti-HEV seropozitifliği saptandı. Yapılan istatistiksel analizde iki yüzde arasındaki farkın anlamlı olduğu gözlemlendi.

3. Anti-HEV seropozitifliği yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde; 11-20 yaş grubunda en yüksek oran saptandı.

4. Toplam 216 kan donörünün 21'inde (%9.8) anti-HEV pozitif bulundu. Donörlerdeki seropozitifliğin her iki cinsten benzer olduğu, ancak eğitim ve gelir düzeyinin düşmesiyle seroprevalansın arttığı kaydedildi.

5. Hemodiyaliz HEV enfeksiyonu bakımından önemli bir risk oluşturmadığı görüldü.

6. Gebelerde saptanan %14.8'lik seropozitiflik normal popülasyondaki değerden anlamlı derecede yüksek değildi.

7. HEV seropozitifliği, ilkbahar ve kış aylarında diğer mevsimlerden daha yüksekti.

ÖZET

İlimizde hepatit E virusunun seroprevalansını saptamak ve virusun çeşitli gruplarda epidemiyolojik özelliklerini araştırmak için bu çalışma planlandı. Farklı sosyo-ekonomik düzey ve yaş gruplarından 600, kan donörlerinden 216, hemodiyaliz hastalarında 74, ve mevsimsel dağılımı incelemek için 310 olmak üzere toplam 1261 kişiden sağlanan serum örneklerinde EIA yöntemiyle anti-HEV IgM ve anti-HEV IgG antikoru araştırıldı.

Normal popülasyondan alınan 600 serum örneğinin 59'unda (%9.8) anti-HEV antikoru saptandı. Seropozitif örneklerin 42'sinde (%7) anti-HEV IgG, 11'inde (%1.8) anti-HEV IgM, 6'sında (%1) ise her iki antikor birlikte pozitif. Sosyo-ekonomik düzeyi yüksek grupta anti-HEV seropozitifliği %6.6, düşük grupta %13 olarak bulundu. Aralarındaki farkın anlamlı olduğu saptandı. HEV seropozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde her iki grupta da 11-20 yaş grubunda anti-HEV seropozitifliği yüksekti.

Anti-HEV seropozitifliği kan donörlerinde %9.8 (21/216), hemodiyaliz hastalarında %1.4 (1/74) ve gebelerde %14.8 (9/61) olarak saptandı.

Hepatit E virusunun mevsimsel dağılımını araştırmak için dört mevsimde topladığımız serumlarda, anti-HEV seropozitifliği en yüksek ilkbahar da (%13.4) saptanmış bunu sırasıyla kış (%10.8), sonbahar (%5.4) ve yaz (%4.3) mevsimleri izlemiştir.

Sonuç olarak HEV seropozitifliğinin yağışların artması, sosyo-ekonomik düzey ve eğitim seviyesinin düşmesi ile yükseldiği buna karşın

hemodiyaliz, kan donörleri ve gebelerin bu enfeksiyon için özel bir risk grubu oluşturmadıkları gözlemlendi.



SUMMARY

This study was performed to determine hepatitis E virus seroprevalance in Malatya and investigate epidemiological properties of HEV. Using Enzyme immunoassay (EIA) anti-HEV IgG and IgM antibodies were searched in 1261 sera collected from 600 persons showing different socio-economic level and age groups, 310 persons for seasonal distribution, 216 blood donors, 74 hemodialysis patients and 61 pregnant.

Anti-HEV antibodies were detected in 59 (9.8%) of 600 sera from normal population. Of 59 seropositive samples 42 (7%) had IgG, 11 (1.8%) had IgM, 6 (1%) had both IgG and IgM antibodies.

Seropositivity was 6.6% in the group having the person with high socio-economic level and 13% in the group having the persons with low socio-economic level. There was statically significant differences between these two groups. The highest seropositivity was found in 11-20 aged group.

Hepatitis E virus seroprevalance was 9.8% in blood donors (21/216), 1.4% in hemodialysis patient (1/74) and 14.8% in pregnant (9/61).

The highest seropositivity was recorded in Spring (13%) followed by winter (10.8%), fall (5.4%) and summer (4.3%) seasons.

In conclusion; HEV seropositivity was increased in raining seasons and in the groups with low socio-economic and educational levels. Being hemodialysis patients, blood donor or pregnant was not a risk factor for Hepatitis E virus infection.

KAYNAKLAR

- 1- Yücel A, Tabak F. Günümüzde virüs hepatitleri. İstanbul Bulaşıcı Hastalıkları Savaş Derneği Yayın No.11 (eds. A Yücel, F.Tabak) 1998, s: 1-2.
- 2- Ticehurst J. Hepatitis E Virus. Manual of Clinical Microbiology, (eds. Murray RP et al) sixth edition, ASM press, Washington DC 1995, s: 1056-65.
- 3- Bradley DW, Krawczynski K, Beach MJ, et. al. Non-A, non-B hepatitis. Toward the discovery of hepatitis C and E viruses. Semin Liver Dis 11:128,1991.
- 4- Konin EV, Gorbalenya AE, Purdy MA et al. Computer-assisted assignment of functional domains in the nonstructural polyprotein of hepatitis E virus : Delineation of an additional group of positive-strand RNA plant and animal viruses. Proc Natl Acad Sci 89:8259,1992.
- 5- Khuroo MS. Study of an epidemic of Non-A , Non-B hepatitis possibility of another human hepatitis virus distincts from post-transfusion Non-A , Non-B type. Am J Med 68:818,1980.
- 6- Psychogiou M, Tzala E, Boletis J, et. al. Hepatitis E Virus Infection in Individuals at High Risk of Transmission of Non-A, Non-B Hepatitis and Sexually Transmitted Diseases. Scan J Infect Dis 28:443-45, 1996.
- 7- Jameel A.C.S , Dilavari J.B , Chawla Y.K, et all. Hepatitis virus transmission to a volunteer. Lancet 341:825,1993.
- 8- Serter D: Virüs Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları , Nobel Tıp Kitap Evleri. Ankara 1997, s: 204-8.
- 9- Goldsmith R, Yarbough P.O, Reyes G.R. Enzymelinked immunosorbent assay for diagnosis of acute sporadic hepatitis E in Egytian children, Lancet 339:328, 1992.
- 10- Kane MA, Bradley DW, Shrestha SM. et al. Epidemic Non-A Non-B hepatitis in Nepal recovery of a possible etiologic agent and transmission studies Marmasets JAMA 263:3140, 1984.
- 11- Krawczynski K. Hepatitis E. Hepatology 17:932-941,1993.

- 12- Kelazques C.C, Stetler H.C, Avilla C, Ornelas G, Alvarez C: Epidemic transmission of enterically transmitted Non-A Non-B hepatitis in Mexico, JAMA ,1990; 263: 3281.
- 13- Kılıçturgay K. Türkiye'de Viral Hepatitler (Genel Durum), Viral Hepatit'94 (ed. K. Kılıçturgay) Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul 1994, s: 1-14.
- 14- Jameel S, Siddique A, Hu K. The molecular biology of hepatitis viruses. Principles and practice of gastroenterology and hepatology (ed. G. Gitnik) Appleton and Lang USA 1994, s: 743-57.
- 15- Kılıçturgay K: E Virusü Hepatiti (Dışkı-Ağız Yoluyla Geçen Ne-A Ne-B Hepatiti), Viral Hepatit'94, Viral Hepatit'94 (ed. K. Kılıçturgay) Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul 1994, s:249-55.
- 16- Yarbough PO, Tam AW, Fry KE, et. al. Hepatitis E Virus: Identification of Type-Common Epitopes. J Virol 65:5790-7, 1991.
- 17- Aydın K. HEV İnfeksiyonu: Epidemiyoloji. Viral Hepatit'98, (ed. K. Kılıçturgay) Ankara 1998, s: 193-200.
- 18- Jameel S, Zafrullah M, Özdener MH, Panda SK. Expression in Animal Cell and Characterization of the Hepatitis E Virus Structural Proteins. J. Virology 70:207-16, 1996.
- 19- Scharschmidt BF. Hepatitis E: a virus waiting (Commentary). Lancet 346:519-20, 1995.
- 20- Bradley DW. Enterically-transmitted non-A, non-B hepatitis, J Gen Virol 69:731, 1988.
- 21- Yenen OŞ. Viral hepatitler. İnfeksiyon Hastalıkları (ed. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M,). Nobel Tıp Kitapevleri Yayını, İstanbul, 1996 s:658-63 .
- 22- Özdener H. Hepatit virüslerinin moleküler biyolojisi, Viral Hepatit Dergisi (3)1:1-18, 1997.
- 23- Durmaz R. Hepatit E virüsü. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji (Ed. Ustaçelebi Ş) Güneş kitapevi, Ankara 1990 s: 889-92.
- 24- Reyes GR, Huang CC, Tam AW, Purdy MA. Molecular organisation and replication of hepatitis E (HEV), Arch Virol 7(Suppl):15-25, 1993.

- 25- Bradley DW. Enterically-transmitted non-A, non-B hepatitis. *Brit Med Bull* 46:446-61,1990.
- 26- Khuroo MS, Duermeger W, Zargor SA, Ahenger AA, Shah MA. Acute sporadic non A, non B hepatitis in India. *Am J Epi* 118:360-364, 1983.
- 27- Wong DC, Purcell RH, Sreenivasan MA, Prasad SR, Parvi KM: Epidemic and endemic hepatitis in India: evidence for a non-A, non-B hepatitis aetiology, *Lancet* 2:867-875, 1980.
- 28- Ray R, Aggarwal R, Salunke PN, Mehratra NN, Talwar GP, Nork SR. Hepatitis E virus genom in stools of hepatitis patient during large epidemic in north India. *Lancet* 338;783-784, 1991.
- 29- Edwart T, Mrigendra P, Dawid W, et al. Rates of hepatitis E virus infection and disease among Adolescents and adults in Kathmandu, Nepal. *J Infect Dis* 176(3): 763-6, 1997.
- 30- Dawson GJ, Mushahwar IK, Chau KH, Gitnick GL. Detection of long-lasting antibody to hepatitis E virus in a US traveller to Pakistan. *Lancet* 340: 427-7, 1992.
- 31- Ticehurst J, Papkin TJ, Bryan JP, et al. Association of hepatitis in Pakistan: Serologic responses and pattern of virus excretion, *J Med Virol* 36:184-192, 1992.
- 32- Iqbal M, Ahmed A, Qamor A, et al. An outbreak of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis in Pakistan. *Am J Trop Med Hyg* 40:438-443, 1989.
- 33- Al-Arabi MA, Hyams KC, Mahgaub M, Al-Hag AA, El-Ghorab N. Non-A, non-B hepatitis in Omdurman, Sudan. *J Med Virol* 21:217-222, 1987.
- 34- Skidmore SJ, Yarbough P, Gabar K, lam AW, Reyes G, Flower AJE. Imported hepatitis E in UK. *Lancet* 337: 1541, 1991.
- 35- Skidmore SJ, Sherratt LM. Hepatitis E infection in the UK. *J Viral Hep* 3: 103-105, 1996.
- 36- James P, Sharp T, Wallace M, et al. Threat of Hepatitis E Virus infection in Somalia during operation restore hope, *CID* 18: 100-2, 1994.

- 37- Velazquez O, Stetler HC, Avila C, et al. Epidemic transmission of enterically transmitted non A, non B hepatitis in Mexico, 1986-1987. *JAMA* 263: 3281-85, 1990.
- 38- Huang RT, Li DR, Wei J, Huang XR, Tian X. Isolation and identification of hepatitis E virus Xinjiang, China. *J Gen Virol* 73: 1143-8, 1992,
- 39- Balayan MS. Epidemiology of hepatitis E virus infection. *J Viral Hepatit* 4(3): 155-65, 1997.
- 40- Piet C. Hepatitis E in the United States: A case of "Hog Fever"? (Editorial). *Mayo Clin Proc* 72:1197-8, 1997.
- 41- Herra JL, Hill S, Shaw J, Fleenor M, Bader T, Wolfe MS. Leads From the Morbidity and Mortality Weekly Report, Atlanta, Ga: Hepatitis E Among US Travelers, 1989-1992. *JAMA* 269(7): 845-6, 1993.
- 42- Wang JH, Flehmig B, Moeakli R. Transmission of hepatitis E virus by transfusion (letter). *Lancet* 341: 825, 1993.
- 43- Zaaijer HL, Kok M, Lelie PN, et al. Hepatitis E in the Netherlands, Imported and Epidemic. *Lancet* 341: 826, 1993.
- 44- Bourantas K, Siamopoulos KC, Tsianos EV. Antibodies to Hepatitis E virus among several populations in Greece: Increased Prevalence in an Hemodialysis unit. *Transfusion* 38(6): 589-95, 1998.
- 45- Asher LVS, Innis BL, Shrestha MP, Ticehurst J, Bradley DW. Virus-Like particles in the of apatient with fulminant hepatitis and antibody to hepatitis E virus. *J Med Virol* 31: 229-33, 1990.
- 46- Zuckerman A. Hepatit E virus. The main couse of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *BMJ* 300: 1476, 1990.
- 47- Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet* 345: 1025-26, 1995.
- 48- Montella F, Rezza G, Di Sora F, Pezzotti P, Pecchia O. Association between hepatitis E virus and HIV infection in homosexual men. *Lancet* 344: 1433, 1994.
- 49- Goldsmith R, Yarbough PO, Reyes GR, Fry KE, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of acute sporadic hepatitis E in Egyptian children. *Lancet* 339: 328-9, 1992.

- 50- Yenen OŞ. Viral Hepatitler. Klinik ve Komplikasyonlar. Günümüzde Virüs hepatitleri, (eds. A. Yücel ve F. Tabak). İstanbul Bulaşıcı hastalıklarla Savaş Derneği. Yayın No:11, İstanbul 1998, s: 43-52.
- 51- Hamid SS, Jafri SMW, Khan H, Shah H, Abbas Z, Fields H. Fulminant hepatic failure in pregnant women: acute fatty liver or acute viral hepatitis?. *J Hepatol* 25(1): 20-7, 1996.
- 52- Suyuan Z, Zhongli Y, Linyue Z, Yingna Z. Studies on intrauterine infection of hepatitis E virus and cause of fetal death. *J Gastroenterol Hepatol* 12: 257, 1997.
- 53- Hussaini SH, Skidmore SJ, Richardson P, Sherratt LM, Cooper BT, O'Grady JG. Severe hepatitis E infection during pregnancy. *J Viral Hepatit* 4(1): 51-4, 1997.
- 54- Arankalle VA, Ticehurst J, Sreenivasan MA, Kapikian AZ, Popper H, Pavri H, Purcell RH. Aetiological association of a virus-like particle with enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 2: 550-54, 1988.
- 55- Ertürk M. HEV enfeksiyonu Klinik bulgular. *Viral Hepatit'98* (ed. K. Kılıçturgay) Ankara 1998, s: 190-2.
- 56- Clayson ET, Myint KSA, Snitbhan R, et al. Viremia, fecal shedding and IgM and IgG responses in patients with hepatitis E. *J Infect Dis* 168:602, 1993.
- 57- Ray R, Aggarwal R, Salunke PN, Mehrotra NN, Talwar GP, Naik SR. Hepatitis E virus genome in stools of hepatitis patients during large epidemic in north India. *Lancet* 338: 783-4, 1991.
- 58- Turkoğlu S, Lazıcı Y, Meng J, Kordosi A, et al. Detection of Hepatitis E Virus RNA in stool and Serum by Reverse Transcription-PCR. *J Clin Microbiol* 34(6): 1568-71, 1996.
- 59- Madan K, Gopalkrishna V, Kar P, Sharma JK, Das UP, Das BC. Detection of hepatitis C and E virus genomes in sera of patients with acute viral hepatitis and fulminant hepatitis by their simultaneous amplification in PCR. *J Gastroenterol Hepatol* 13(2): 125-30, 1998.

- 60- Öztürk R. Virüs Hepatitlerinin Labaratuvar Tanımı. Günümüzde Virüs hepatitleri (Eds. A. Yücel ve F. Tabak) İstanbul Bulaşıcı hastalıklarla Savaş Derneği. Yayın No:11, İstanbul 1998, s:53-72.
- 61- Aydın K. Doğu Karadeniz ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde çeşitli gruplarda hepatit E seropozitifliği. Uzmanlık Tezi, Karadeniz teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi. Trabzon, 1994.
- 62- Mast EE, Krawczynski K. Hepatitis E: An Overview. Ann Rev Med 47: 257-66, 1996.
- 63- Thomas DL, Mahley RW, Badur S, Palaoğlu KE, Quinn TC. Epidemiology of hepatitis E virus infection in Turkey. Lancet, 341:1561-2, 1993.
- 64- Pisanti FA, Coppola A, Galli C. Association between hepatitis C and hepatitis E viruses markers in Southern Italy (letter). Lancet 344: 746, 1994.
- 65- Mateos ML, Teruel JL, Sierra MP, Gazapo E. High Prevalence of Hepatitis E virus antibodies in Spanish Hemodialysis patients (letter). Nephron 76: 231-2, 1997.
- 66- Manucci PM, Gringei A, Santogostina E, Romano L, Zanetti A. Low risk of transmission hepatitis E virus by large-pool coagulation factor concentrates (letter). Lancet 343: 597-8, 1994.
- 67- Courtney MG, O'Mahoney M, Albloushi S, et al. Hepatitis E virus antibody prevalence (letter). Lancet 344: 1166, 1994.
- 68- Gessoni G, Manoni F. Hepatitis E virus infection in north-east Italy: serological study in the open population and groups at risk. J Viral Hepatit 3(4): 197-202, 1996.
- 69- Kılıç H, Utaş C, Ünal A, Karagöz S, Şahin İ. Hemodiyaliz hastalarında ve donörlerinde anti HEV araştırılması. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Özet Kitabı. Antalya 1997, s: 410.
- 70- Psychogiou M, Vaindirli E, Tzala E, et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 11: 1039-5, 1996.
- 71- Aldeniz C, Çavuşlu Ş, Altunay H, Özsoy MF. ve ark. İstanbul'da A ve E Hepatitlerinin seroprevalansı. Viral Hepatit Derg 4(1): 31-6, 1998.

- 72- Ayaz C, Merdan S, Çümen B, Arıtürk S. Diyarbakır ili iki ayrı semtinde 7-17 yaş grubu çocuklarda anti-hev seropozitifliğinin karşılaştırılması. *Viral Hepatit Derg* 2(1): 35-7, 1996.
- 73- Taşyaran MA, Akdağ R, Akyüz M, Parlak M, ve ark. Erzurum Bölgesi çocuklarında fekal oral bulaşan hepatit viruslarının seroprevalansı. *Klinik Dergisi* 7: 74-5, 1994.
- 74- Sönmez E, Kaya A, Yılmaz Ş, Aladağ M, Yoloğlu S, Çetin C. Malatya Bölgesinde Hepatit E virusu seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2(2): 81-3, 1995.
- 75- Kaleli İ, Yalçın NA, Turgut H, Akşit F. Çocuk Yetiştirme Yurdu ve Huzurevinde E Hepatit seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 4(1): 37-9, 1998.
- 76- Özacar T, Zeytinoğlu A, Yetişin A, Bilgiç A. Sağlık çalışanlarında anti-HEV araştırılması. II. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu Kongre Kitabı, Ankara 3-4 Kasım 1994, s:150.
- 77- Dündar İH, Saltoğlu N, Yaman A, Erdurak FÖ, Çetiner S. Subtropik bir bölge olan Adana yöresindeki anti-HEV sıklığı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 24:247-9, 1994.
- 78- Saltoğlu N, Karayaylalı İ, Inal S, Çetiner S, Gürbüz E, ve ark. Hepatit E virusunun fekal oral ve olası parenteral geçişi. *Viral Hepatit Derg* (1)2:76-80, 1995.
- 79- Ayaz C, Çümen B, Merdan S, Arıtürk S. Diyarbakır İli Bağlar Semti % Nisan Mahallesi'ndeki 15-44 Yaş Doğurganlık Çağındaki Kadınlarda Anti-HEV Pozitifliği. *Viral Hepatit Derg* (2)2: 127-30, 1996.
- 80- Yükselen AV, Değertekin H, Badur S. Diyarbakır İl Merkezinde Hepatit E. *Viral Hepatit Derg* (3)1:76-8, 1997.
- 81- Kılıç SS, Akbulut A, Felek S, Kalkan A, Akbulut HH. Elazığ İli ve Yöresinde Hepatit E Prevalansının Araştırılması. VIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi, Antalya 06-10 Ekim 1997, s.407.

- 82- Tucker TJ, Kirsch RE, Louw SJ, et al. Hepatitis E in South Africa: Evidence for sporadic spread and increased seroprevalence in rural areas. *J Med Virol* 50:117-19, 1996.
- 83- Bernal W, Smith HM, Williams R. A community prevalence study of antibodies to Hepatitis A and E Inner-City London. *J Med Virol* 49:230-4, 1996.
- 84- Tülek N, Uysal G, Güven MA, Met A. Ankara'da Çeşitli Yaş Gruplarında Hepatit E Seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 3(2): 113-4, 1997.
- 85- Lok ASF, Kwan W, Moeckli R, et al. Seroepidemiological survey of Hepatitis E in Hon Kong by Recombinant-Based Enzyme Immunoassays. *Lancet* 340:1205-8, 1992.
- 86- Clayson ET, Shretha MP, Vaughn DW, et al. Rates of Hepatitis E Virus infection and disease among adolescents and adults in Kathmandu, Nepal. *J Infec Disease* 176:763-6, 1997.
- 87- Talarmin A, Kazanji M, Cardoso T, Pouliquen JF. Prevalence of antibodies to Hepatitis A, C, and E viruses in different ethnic groups in French Guiana. *J Med Virol* 52:430-5, 1997.