

T.C.
KAFKAS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KAFKAS ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİNE
BAŞVURAN GEBE KADINLARDA HEPATİT E
SEROPOZİTİFLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Aysu İlkim AKÇAY

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Danışman

Doç. Dr. Murat KARAMEŞE

2. Danışman

Dr. Öğr. Üyesi Müjde CANDAY

2024 – KARS

Bu tez KAÜ- BAP tarafından 2023- TS- 61 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Öncelikle tezimin her aşamasında engin bilgisinden, özgün fikirlerinden ve başarı dolu tecrübelerinden yararlandığım tez danışmanım sayın Doç. Dr. Murat KARAMEŞE'ye, yüksek lisans eğitimim boyunca bilgileri ve tecrübelerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Özgür ÇELEBİ'ye, bölümümde yer alan kıymetli hocalarımız sayın Doç. Dr. Didem ÖZGÜR'e sayın Doç. Dr.Çiğdem Eda BOZLAK BALKAN'a ve sayın Dr. Öğr. Üyesi Nurullah ÇİFTÇİ'ye teşekkürlerimi sunarım.

Tezim için gerekli olan numunelerin toplanmasında bana yardımcı olan ve her koşulda sonsuz desteklerini yanımda hissettiğim Kafkas Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı Dr. Öğr. Üyesi Müjde CANDAY ve Dr. Öğr. Üyesi Aslıhan YURTKAL hocalarıma, tezimin içinde yer alan anketin yapılmasında bana yardımcı olan Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğinde görev alan tıbbi sekreter ve hemşire arkadaşlara, deney aşamasında bana tecrübelerini aktaran, her olumsuz koşulda destek veren ve çalışmama yardımcı olan Dr. Öğr. Üyesi Abdullah GÜMÜŞ'e teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan, her zorlukta arkamda duran ve tez yazım aşamasında manevi desteklerini veren kalbi çocukları için atan annem ve babama, sonsuz sevgisini ve merhametini sunan ablam Sümeyye AKÇAY'a teşekkür ederim.

Her başarısızlıkta düştüğüm yerden kaldıran, eğitim hayatımın her serüveninde bana yol gösteren canım abim Öğr. Gör. Dr. Mustafa AKÇAY'a ve tezime annesinin karnında katılan minik yeğenim Güneş AKÇAY'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Başvuran Gebe Kadınlarda Hepatit E Seropozitifliğinin Araştırılması

Hepatit E virüsünün gebe kadınların ölüm oranında önemli bir paya sahip olduğu bilinmektedir. HEV'in bulaş yolları genellikle kirli su kaynakları, enfekte olmuş hayvan teması ve kötü hijyen koşulları olarak bilinir. Çalışmamızda Kafkas Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine gelen 337 gebe kadına anket çalışması yapılmıştır. Katılımcıların serum örnekleri alınmıştır, anti-HEV IgG ve anti-HEV IgM antikorlarının tespiti için Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yapılmıştır. Anket sonuçlarına göre gebelerin yaş ortalaması 27.71 ± 5.78 olarak belirlenmiştir. Gebelerin yaşam sürdürdükleri bölge olarak; %66,18 kentsel bölge, %33,82 kırsal bölge olarak belirlenmiştir. Katılımcıların eğitim seviyeleri; %18,12 ilkokul, %24,92 ortaokul, %23,73 lise, %30,86 üniversite ve %2,37 lisansüstü olarak belirlenmiştir. Gebelerin %79,82'si ev hanımı, %20,18'nin ise herhangi bir meslek sahibi olduğu öğrenilmiştir. Gebelerin %36,49'u musluk suyu, %40,94 hazır su ve %22,57 kuyu suyu kullandığı belirlenmiştir. Katılımcıların %75,96'sının büyükbaş veya küçükbaş hayvan temasının bulunmadığı, %24,04'ünün hayvan temasının bulunduğu belirlenmiştir. ELISA sonuçlarına göre %8,91 oranında IgG pozitifliği görülmüştür. IgG pozitifliği bulunan gebelerin IgM pozitifliği araştırılıp, %46,66 oranında pozitiflik görülmüştür. İstatiksel analiz sonucuna göre gebelerin yaşı, yaşam sürdürdüğü yer, eğitim seviyeleri, meslekleri, kullandıkları su kaynakları açısından HEV pozitifliği ile aralarında anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu çalışma ile gebe kadınlar için risk teşkil eden HEV seropozitifliğinin araştırılması başka çalışmalar için öncülük edebilmesi açısından değerli olacağı ve halk sağlığı açısından önemli bir veri kaynağı oluşturacağı düşünülmektedir. Ayrıca gebe kadınların hepatit E hakkında bilinçlendirilmesi, kullandıkları su kaynakları açısından hijyen koşullarına dikkat etmeleri gerektiği, hayvansal gıdaların tüketiminde uygun koşullarda pişirme yöntemleri hakkında bilgilendirilmeleri gerektiği düşünülmekte ve önerilmektedir.

Anahtar sözcükler: Hepatit E, gebe, ELISA, IgG, IgM.

SUMMARY

Investigation of Hepatitis E Seropositivity in Pregnant Women Admitted to Kafkas University Medical Faculty Hospital

Hepatitis E virus has been reported to have a significant role in the mortality rate of pregnant women. The transmission routes of the HEV are often known as contaminated water sources, contact with infected animals, and poor hygiene conditions. First, a survey study was conducted on 337 pregnant women who admitted to the Kafkas University, Research Health and Application Hospital, Obstetrics and Gynecology Clinic. Then, serum samples were collected and Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) was performed to detect anti-HEV IgG and anti-HEV IgM antibodies. According to the findings, the mean age of pregnant women was determined as 27.71 ± 5.78 . Of those, 66.18% was living in urban areas, while 33.82% was living in rural area. The education levels of the participants were determined as following: 18.12% primary school, 24.92% middle school, 23.73% high school, 30.86% university and 2.37% graduate school. It was learned that 79.82% of pregnant women are housewives and 20.18% have any profession. It was determined that 36.49% of pregnant women consumed tap water, 40.94% consumed ready-made water and 22.57% consumed well water. It was determined that 75.96% of the participants did not have contact with animals, while 24.04% had animal contact. According to the ELISA results, IgG positivity was detected in the 8.91% of participants. Then, IgM positivity was investigated in pregnant women with IgG positivity. The IgM positivity was detected in the 46.66% of IgG positive pregnant participants. There were no significant differences between HEV positivity and demographic characteristics such as age, place of life, education level, occupation, and water resources. The obtained data serve important findings for the similar studies. It has been thought that more prevalence studies should be performed in our region due to the abundance of animal husbandry.

Key words: Hepatitis E, pregnant women, ELISA, IgG, IgM.

İÇİNDEKİLER

KISALTMA VE SİMGELER	I
ŞEKİLLER LİSTESİ	III
TABLOLAR LİSTESİ	III
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1 Hepatit E Virüsü'nün Tarihsel Keşfi.....	3
1.2 HEV'in Genel Özellikleri ve Taksonomisi	4
1.3 Viral Genom ve Proteinler	6
1.4 HEV'in Genotipleri	7
1.5 Replikasyon Döngüsü	9
1.6 Patogenez ve İmmünite	11
1.7 Epidemiyoloji.....	12
1.8 Bulaş Yolları	14
1.9 Ülkemizdeki Hepatit E Virüsünün Yaygınlık Durumu.....	16
1.10 Klinik Bulgular	17
1.11 Hepatit E Tanı Yöntemleri.....	19
1.12 Tedavi ve Enfeksiyona Karşı Alınacak Önlemler.....	21
2.MATERYAL VE METOT	22
2.1 Onaylanmış Etik Kurul Raporu ve Gönüllü Olur Formu.....	22
2.2 Araştırmaya Alınan Gebe Kadınlar İçin Gönüllü Olur Formuna İlave Anket.....	22
2.3 Çalışmaya Alınan Örnekler.....	22
2.4 Kan Numunelerinin İşlenmesi ve Muhafaza Edilmesi.....	22
2.5 ELISA Yöntemi ile Anti-HEV IgG Antikorlarının Araştırılma Prensibi	23
2.6 Kit Prosedürü	24
2.7 ELISA Yöntemi ile Anti-HEV IgM Antikorlarının Araştırılma Prensibi.....	25
2.8 Kit Prosedürü	26
2.9 İstatistiksel Analiz.....	28
3.BULGULAR	29
4.TARTIŞMA	37
5.SONUÇ	47
KAYNAKÇA	48
EK 1	60

EK 2	60
ÖZGEÇMİŞ	60



KISALTMA VE SİMGELER

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

CD4+: Cluster of Differentiation 4+

CD8+: Cluster of Differentiation 8+

DNA: Deoksiribonükleik asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ELISA: Enzyme Linked Immunosorbent Assay

HAV: Hepatit A Virüsü

HBV: Hepatit B Virüsü

HCV: Hepatit C Virüsü

HDV: Hepatit D Virüsü

HEV: Hepatit E Virüsü

HGV: Hepatit G Virüsü

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HRP: Horseradish Peroxidase

ICTV: Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesi

IFN: İnterferon

IgA: İmmunoglobülin A

IgG: İmmünoglobülin G

IgM: İmmünoglobulin M

IL: İnterlökin

kb: Kilobaz

kDa: Kilodalton

mG: Metil Guanozin

NK: Doğal Katil Hücreleri

nm: Nanometre

nsp: Yapısal Olmayan Protein

OD: Optik Dansite

ORF: Open Reading Frame

RbRp: RNA Bağlı RNA Polimeraz

RNA: Ribonükleik Asid

rpm: Revolutions Per Minute

RT-PCR: Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TMB: Tetra methyl benzidine

UTR: Untranslated Region

VLP: Virus Like Particle

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. A) HEV türleri, B) HEV genotipleri, C) HEV türlerinin sayıca dağılımları, D) HEV genotiplerinin sayıca dağılımları	5
Şekil 2. Hepatit E virüsünün genom yapısının şematik görünümü.....	6
Şekil 3. HEV'in replikasyon aşamaları	10
Şekil 4. HEV'in genotip 1, 2, 3 ve 4'ün dünyada görülme sıklığı.....	13
Şekil 5. HEV'in klinik tablo süreci.....	18
Şekil 6. Akut HEV patogenezinin haftalık seyri.....	20
Şekil 7. Katılımcıların yaşadıkları bölgenin yüzdelik değerleri.	29
Şekil 8. Katılımcıların eğitim seviyelerinin yüzdelik değerleri.	30
Şekil 9. Katılımcıların ev hanımı veya herhangi bir meslek sahibi olma durumunun yüzdelik değerleri.....	30
Şekil 10. Katılımcıların kullandıkları su kaynaklarının yüzdelik değerleri.	31
Şekil 11. Katılımcıların hayvan teması ile ilgili yüzdelik değerleri.	31
Şekil 12. Katılımcıların IgG pozitif- negatif yüzdelik değerleri.....	32
Şekil 13. IgG pozitif olan 30 gebe kadının IgM pozitif- negatif yüzdelik değerleri.	32
Şekil 14. Katılımcıların yaşadığı yer ile IgG pozitif- negatif dağılımlarının yüzdelik değerleri.....	33
Şekil 15. Katılımcıların eğitim seviyeleri ile IgG pozitif- negatif dağılımlarının yüzdelik değerleri.....	34
Şekil 16. Katılımcıların meslek durumu ile IgG pozitif- negatif dağılımlarının yüzdelik değerleri.....	34
Şekil 17. Katılımcıların kullandıkları su ile IgG pozitif- negatif dağılımlarının yüzdelik değerleri.....	35
Şekil 18. Katılımcıların hayvan teması ile IgG pozitif- negatif dağılımlarının yüzdelik değerleri.....	36

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Anti-HEV IgG kit içinde bulunan bileşenler ve miktarları.	24
Tablo 2. Anti-HEV IgM kit içinde bulunan bileşenler ve miktarları.	26
Tablo 3. Kullanılan cihazlar ve markaları.	27



1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnsan sağlığına ciddi zararlar veren viral hepatit, beş ana hepatotropik virüsten oluşmaktadır. Bunlar; A, B, C, D, E virüsleridir. HAV, HBV, HCV, HDV, HEV şeklinde kısaltılmıştır (Wan ve ark. 2024). Hepatit G virüsünün (HGV) diğer hepatotropiklerden bağımsız bir virüs olduğu açıklanmıştır (Reshetnyak ve ark. 2008).

Hepatit A virüsünden kaynaklı enfeksiyonların prevalans durumu coğrafya koşullarına göre değişmekte olduğu bildirilmiştir. Bu durum da enfeksiyon yayılımının önüne geçmesinde sosyoekonomik koşulların önemli bir rolü olduğu ve fekal-oral yol ile bulaşın yerleşim yerindeki hijyen koşullarına bağlı olarak hızlı ya da yavaş gerçekleşmesine neden olduğu bildirilmiştir (Jacobsen 2018). Küresel olarak HAV enfeksiyon durumu serolojik açıdan kanıt oranı oldukça yüksek bulunmuştur ve demografik değişkenliklerin bu oranda etkili olduğu ifade edilmiştir (Jacobsen ve Wiersma 2010).

Hepatit B virüsü Hepadnaviridae ailesinin prototip virüsüdür. Kısmi çift sarmallı DNA genomuna sahiptir (McNaughton ve ark. 2019). HBV enfeksiyonu cerrahi, tıbbi ve diş prosedürleri sırasında şırınga ve iğnenin hatalı kullanımı, cinsel temasın gerçekleşmesi sonucu, enfekte olmuş kan ile teması olan tıraş bıçağı gibi benzer nesnelerin kullanılmasıyla bulaşılabilirliği açıklanmıştır (Sinn ve ark. 2017).

Hepatit C virüsü tek zincirli, pozitif yönlü ribonükleik asit (RNA) genomuna sahip Flaviviridae ailesinin bir üyesidir (Chao ve ark. 2011).

Delta virüsü olarak bilinen hepatit D virüsü tek sarmallı bir RNA virüsü olup 8 ayrı genotipe sahip olduğu açıklanmıştır. HDV, HBV ile eş zamanlı olarak ortaya çıkabilir ya da daha önce HBV enfeksiyonu bulunan hastalarda ko-enfeksiyon şeklinde ortaya çıkabilir (Alvarado ve ark. 2013).

Hepatit E virüsü Hepeviridae ailesinden olup tek sarmallı yarı zarfı bulunan bir RNA virüsü olarak tanımlanmıştır (Nimgaonkar ve ark. 2018). Bu durumun HEV'in enfekte olmuş hücrelerden lipit şeklinde salınabildiği ve ORF-3 ile birleşebildiği ifade edilirken hücre zarı ile ORF-3'ün bağırsak ve safra kanalında viriondan ayrıldığı ifade edilmektedir (Takahashi ve ark. 2008).

Hepatit E enfeksiyonuna sebep olduğu açıklanmıştır (Nimgaonkar ve ark. 2018). HEV'in dışkıda ORF3 bulundurduğu, hücre kültüründe ise bulundurmadığı açıklanmıştır (Takahashi ve ark. 2008).

HEV halk sağlığı açısından önemli bir konumdadır. Dünya çapında her yıl tahmini olarak 20 milyon HEV görüldüğünü ve bununda yaklaşık olarak 3.3 milyon semptom gösteren HEV vakası olduğu Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından açıklanmıştır (Prpic ve Baymakova 2023).

DSÖ'nün açıkladığı veriler ile birlikte biz de yaşam sürdürdüğümüz Kars ilinde herhangi bir HEV prevalans araştırılması bulunmadığından, yapılan çalışma ile Kars il merkezinde HEV seropozitifliği araştırılarak; yaş, kırsal-kentsel yaşam, eğitim seviyesi, kullanılan su kaynağı ve büyükbaş ya da küçükbaş hayvan ile temas varlığı arasındaki seropozitiflik çeşitlilikleri ile risk durumlarının incelemesi yapılmıştır. Bunun sonucunda ise hepatit E'nin Kars'ta halk sağlığı açısından sorun teşkil edip etmediği saptanarak, sonuçlarının diğer yapılan benzer çalışmalar ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

1.1 HEPATİT E VİRÜS'ÜNÜN TARİHSEL KEŞFİ

Genel bakış açısıyla bulaşıcı bir hastalık olarak kabul edilen viral hepatitler; Ortaçağ boyunca yapılan savaşlar, çeşitli sebeplerle meydana gelmiş kıtlıklar ve depremler gibi çeşitli durumlarda viral hepatitlerin görüldüğü açıklanmıştır (Shmid 2001). 20. yüzyılın ortalarında akut hepatit durumunun iki farklı grubu olduğu ve bu grupların insanlara bulaşma yollarının enterik ve parenteral şeklinde olduğu açıklanmıştır. Bu gruplar geçici olarak hepatit A ve hepatit B hastalık türü olarak tanımlanmıştır. (Aggarwal 2011). Tanımlanan hepatit A ve B türleri sonrası açıklanamayan hepatit vakalarının görüldüğü açıklanmıştır ve bu durum daha sonra hepatit A ve B türü olmayan (non-A/non-B) grubun geliştirildiği ve olguların bu gruba dahil edildiği açıklanmıştır. Geliştirilen bu gruba HBV'ye benzer bulaş yolu olan daha sonraları HCV virüsü olarak tanımlanan virüs dahil edilmiştir. Bu gruba dahil edilen diğer virüsün ise HAV'a benzer bulaş yolu olan fakat serolojik olarak farklı olan HEV eklenmiştir (Beskisiz 2016). Keşmir'de keşfedilen hepatit A ve B türlerinden olmayan bir hepatit virüsünün görüldüğü, yerleşim yerinde kirli hava koşullarına maruziyetin olduğu, temel sağlık hizmetlerinde geri kalındığı ve ileri seviyede teknolojiye uzak kalmış bir bölgeyi ifade ettiği açıklanmıştır (Khuroo ve ark. 2016). Keşmir'de sarılık hastalığının yayılımı incelenmiştir ve bu sarılık salgınında 200 köyün etkilendiği ve salgının hamile kadınların ölümlerine, genç yetişkinlerin hastalanmalarına neden olduğu açıklanmıştır (Khuroo 2023). Bu bilgiler ile birlikte Hepatit E virüsünün keşfinde; bilim insanı Balayan'ın Keşmir bölgesindeki gelişmişlik seviyesi ile benzer olan Afganistan'da Rus askerlerden gaita numuneleri topladığı, toplanan gaita numunelerinden gönüllü olarak kendisini oral yol ile enfekte ettiği, gaita bulaşından yaklaşık olarak 36 gün sonra karaciğer ve sarılık testlerinde belirgin bir artışın olduğu ve bunu takiben şiddetli bir akut hepatit durumu geliştiği açıklanmıştır. Balayan'ın immün elektron mikroskobu aracılığıyla 28 ila 45 gün sonra gaita numunelerini incelediği ve virüs benzeri partiküllerin (VLP) olduğunu gösterdiği açıklanmıştır ve HEV tanımlanmıştır (Lemon ve ark. 2019).

1.2 HEV'İN GENEL ÖZELLİKLERİ VE TAKSONOMİSİ

Virionun, ikosahedral simetriye ve küresel şekle sahip olduğu ifade edilmiştir (Khuroo ve ark. 2016). Virüsün 7.5 kb'lık genom dizilime sahip olduğu açıklanmıştır (Tam ve ark. 1991). Hepatit E virüs çapının insan gaita örneklerinin boyanıp elektron mikroskobu ile incelenmesi sonucu 32 nm olduğu açıklanmıştır (Bradley ve ark. 1988). Hepatit E virüsü open reading frame (ORF2)'nin X- ışını kristal yapısında üç işlevsel alan görülmektedir; S (Shell), M (Middle) ve P (Protruding) olarak açıklanmıştır (Yamashita ve ark. 2009).

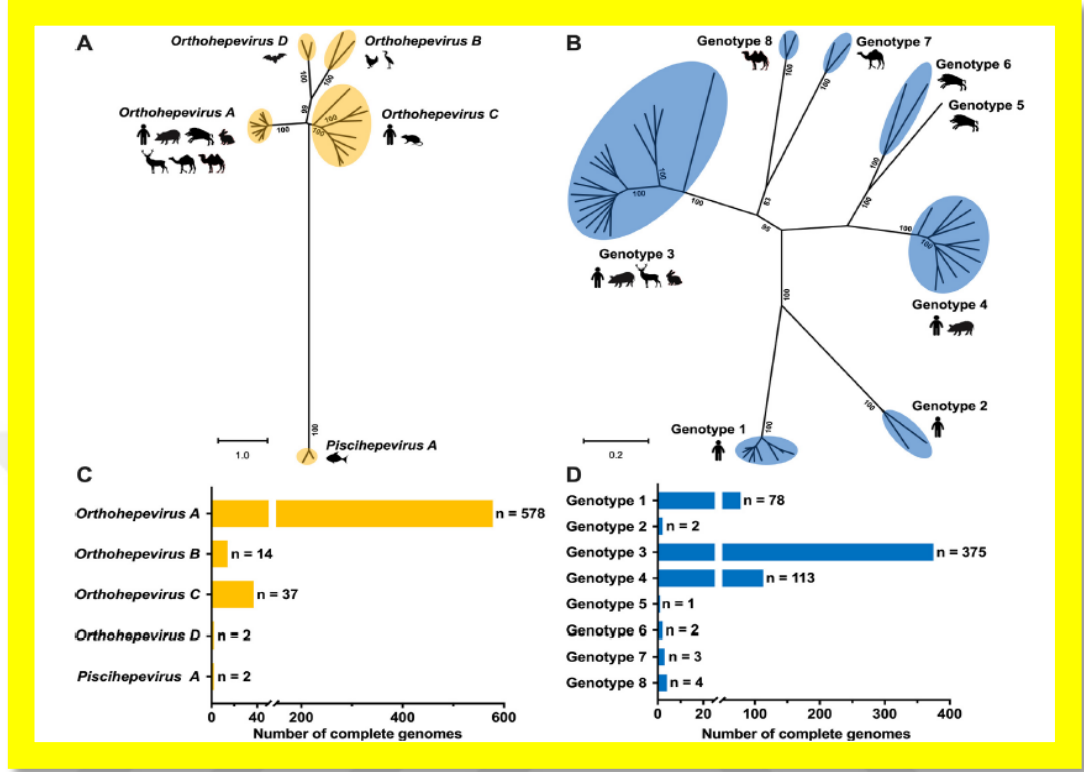
İsimleri geçen bu üç alan birbirlerine tutunmuşlardır ve özellikle alanlar arasında P alanının dimerik çıkıntı oluşturduğu, virüsün hücreye tutunmasında görev aldığı ve antijenik özelliği nedeni ile nötralizan antikorların hedefi haline geldiği bildirilmiştir (Cao ve Meng 2012).

Hepatit E genomu yapısal olmayan poliproteini (nsp) kodlama görevine sahip ORF-1, viral kapsidi kodlama görevi olan ORF-2 ve son olarak küçük bir protein kodlama işlevine sahip ORF-3 olmak üzere üç açık okuma çerçevesi bulundurmaktadır (Emerson ve Purcell 2003).

HEV'in; 10. Uluslararası Virüs Taksonomi Komitesinin (ICTV) yayınladığı rapor içerisinde iki çeşit cins içeren Hepeviridae familyasının içinde yer aldığı bildirilmiştir. Bunlar; Orthohepevirüs ve Piscihepevirüs olarak bilinmektedir. Orthohepevirüs A, B, C ve D şeklinde 4 türü bulundururken Piscihepevirüs tek bir tür olarak Piscihepevirüs A'yı içermektedir (Purdy ve ark. 2017). Orthohepevirüs A türü en az 8 farklı yapıda genotip içermektedir. Genotipler arasında genotip 1 ve 2 büyük salgınlara sebep olabilmektedir. Bu salgınlara sebebi kirli su kaynakları ve kötü sanitasyon koşullarıdır. Genotip 3 ve 4 ise genel olarak zoonotiktir ve insanlarda sporadik vakalara sebep olmaktadır (Wang ve Meng 2021).

2017 yılında HEV epidemiyolojisi açısından yapılacak araştırmalar ve ona özel hazırlanmış olan moleküler tiplendirme için HEV adına internet sitesinin kurulduğu bildirilmiştir (Mulder ve ark. 2019). HEV'in alt tiplerinin Orthohepevirüs A türüne ait yeni alt tipler eklenerek güncellendiği açıklanmıştır (Smith ve ark. 2020).

HEV'in türleri, genotipleri, türlerinin sayıca dağılımları ve genotiplerinin sayıca dağılımları Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. A) HEV türleri, B) HEV genotipleri, C) HEV türlerinin sayıca dağılımları, D) HEV genotiplerinin sayıca dağılımları (Wang ve Meng 2021).

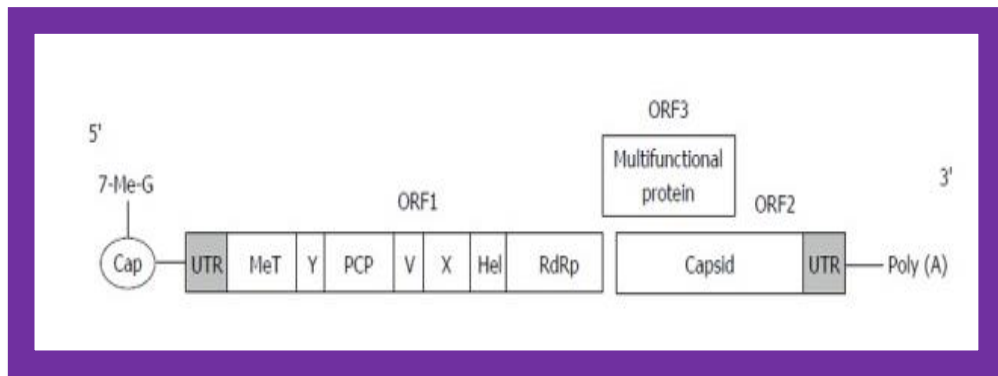
1.3 VİRAL GENOM VE PROTEİNLER

HEV genomu, ORF kısmından 3 adet bulundurması ile birlikte 5' ve 3' uç kısımlarında protein kodlamayan (untranslated region) (UTR) kısımlar bulundurduğu ifade edilmektedir (Panda ve Varma 2013). 5' ucunda 7mG (7-metil guanozin) yer alır, 3' ucu ise poliadenillenmiştir (Kamar ve ark. 2012) (Şekil 2). ORF'lerin kendine özgü kodlama görevleri bulunmaktadır ve bunlar ORF-1 yapısal olmayan proteinlerin kodlanmasında, ORF-2 bölgesi yapısal kapsid proteinin kodlanmasında ve son olarak düzenleme işlevinde olan ORF-3 bölgesi büyük yapıda bulunmayan fosfoproteinlerin kodlanmasında görev aldıkları ileri sürülmüştür (Cao ve Meng 2012).

Açık Okuma Çerçevesi – 1: HEV'in ORF-1 alanı 186 kilodaltonluk (kDa) yapısal olmayan bir poliprotein kodlamasını gerçekleştirdikten sonra bu poliprotein molekülünün kesilmesi sonucu yapısal olmayan proteinler meydana gelmektedir. (Panda ve Varma 2013).

Açık Okuma Çerçevesi – 2: Genomun 3' uç kısmına yerleşmiş olan ORF-2 yaklaşık olarak 2 kb uzunluğundadır. ORF-2'nin 660 aminoasit içeren kapsid proteini kodladığı açıklanmıştır (Panda ve Varma 2013).

Açık Okuma Çerçevesi – 3: ORF-3'ün küçük bir protein (123 aminoasit) kodladığı açıklanmıştır. ORF-3 'ün viral olmayan proteinlerle etkileşime girdiği ve hücre sinyallerini düzenleyen viral bir düzenleyici olduğu açıklanmıştır (Graff ve ark. 2005).



Şekil 2. Hepatit E virüsünün genom yapısının şematik görünümü (Lee ve ark. 2015).

1.4 HEV'İN GENOTİPLERİ

Çeşitli alt tiplere ayrılan HEV genotiplerinin bulunduğu, G1 genotipinin 5, G2 genotipinin 2, G3 genotipinin 10, son olarak G4 genotipinin 7 adet olmak üzere çeşitli alt tipleri bulunduğu açıklanmıştır (Ahmed ve ark. 2015). HEV'in sekiz genotipi olduğu ifade edilmiştir (Sun ve ark. 2019). HEV'in G1 ve G2 genotipi hayvan rezervuarı bulunmamaktadır; esas olarak fekal-oral yol ile bulaşmaktadır (Wedemeyer ve ark. 2012).

Genotip 1 (G1) Hindistan yarımadasındaki ilk hepatit E virüsü salgınlarında bulunmuş olup bu salgın sonrasında Meksika'da 1986 yılında tespit edilen genotipin bu genotip ile %77 oranda nükleotid diziliminin benzer olduğu ve bu tespit edilen tip için genotip 2 (G2) adlandırılması yapıldığı, G1 ve G2 genotipleri ile yaklaşık olarak %79-80 oranında benzerlik gösterdiğinden evcil domuzlarda 1997 yılında bulunan yeni HEV genotipi ise G3 şeklinde isimlendirilmiştir. 1999 yılında Çin'de akut hepatit hastalığı bulunan bireylerin serumlarında diğerlerine benzer olmayan bir hepatit E virüsü genotipi bulunmuş olup buna ise G4 şeklinde adlandırılma yapılmıştır (Aydın 2015).

G3 genotipi memeli türlerinin çoğunun (domuz, yaban domuzu, geyik ve tavşan) enfekte olmasına sebep olurken, G4 genotipi ise insanlar ve domuzlar arasında görülmüştür (Meng 2011). G5 ve G6 yalnızca hayvanlarda tespit edilmiştir ve G7 baktriyan develerinde görülmüştür (Woo ve ark. 2016).

G3 genotipinin 3f alt tipinin hastalarda, alt tip 3c'ye göre daha şiddetli hastalığa sebep olduğu ifade edilmektedir (Abravanel ve ark. 2020).

İlk dört genotip, majör olarak kabul edilir ve temel olarak insanlarda görülür ve son dört genotip, insanları nadiren enfekte edebilir. HEV'in birinci genotipinin hastalık şiddetinde önemli bir yeri olduğu saptanmıştır (Murrison ve Sherman 2017).

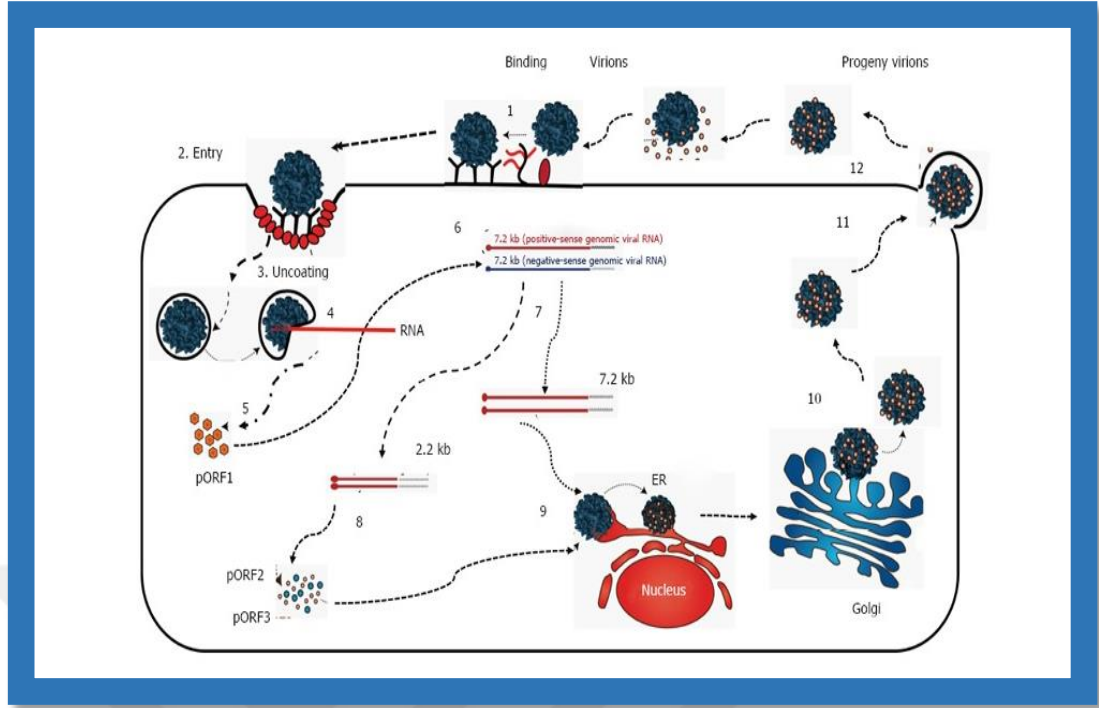
İmplant edilmiş fetal plasenta dokusunu G1 ve G3 virüs genotipleri ile enfekte ederek, bu genotipleri karşılaştırmak için bir çalışma yürütölmeye başlatıldığında, her iki HEV genotipinin de plasental dokuyu enfekte edebildiğini, ancak HEV-1 genotipinin daha yüksek oranda çoğaldığı ve daha yüksek miktarlarda bulaşıcı virüs oluşturduğu ayrıca dokularda ciddi morfolojik değişikliklere sebep olduğu kanıtlanmıştır. Bu durum genotipin, gebelik döneminde anne veya fetus için hamilelik sırasında ölüme sebep olmada önemli bir rol oynayabileceğini ifade etmektedir (Gouilly ve ark. 2018).



1.5 REPLİKASYON DÖNGÜSÜ

Hepatit E virüsü heparin sülfat proteoglikanlar aracılığı ile hücrede bulunan bir reseptöre bağlandığı görülmüştür (Kalia ve ark. 2009). Ayrıca hücrenin içerisine klatrin aracılı endositoz yolu ile girdiği de ifade edilmektedir (Kapur ve ark. 2012). Hücreye girdikten sonra virüs RNA'sının serbest duruma geldiği görülmüştür (Şekil 3).

Hepatit E virüs RNA'sı hücrenin sitoplazmasında yer alan poliribozomlara ulaşarak yapısal olmayan büyük protein molekülü sentezi için ORF-1 translasyonu gerçekleştirmektedir. Büyük protein molekülü viral proteaz aracılığı ile parçalara bölünerek işlevsel duruma gelmektedir. Meydana gelen RNA'ya bağlı RNA polimeraz (RbRp), komplementer yapıda negatif ipliği, pozitif iplikli RNA genomundan oluşturur, sonra subgenomik ve genomik pozitif iplik içeren RNA ipliklerini başta oluşturulan negatif iplikli RNA genomunu kalıp şeklinde kullanarak meydana getirir. ORF-2 ve ORF-3 açık okuma çerçevelerini subgenomik RNA'lar meydana getirmektedirler. Translasyon işlemi sonrası endoplazmik retikuluma taşınan yapısal proteinler, endopeptidaz enzimi aracılığı ile glikozil hale gelmekte ve olgunlaşmaktadır. Kapsid proteinleri yapılan işlemi takiben, hücrenin perifer kısmına taşınmaktadır. Taşınan kapsid proteinleri hücre periferinde virüsün RNA'larının 5' ucu ile etkileşim göstermesiyle viral genomu paketlemektedir. Daha sonrasında ise ekzositoz yolu ile virionlar hücrenin dışına atılmaktadır (Cao ve Meng 2012).



Şekil 3. HEV'in replikasyon aşamaları (Khuroo ve ark. 2016).

1.6 PATOGENEZ VE İMMÜNİTE

Hepatit E virüsünün birincil bulaş yolunun fekal-oral yol olmasına rağmen, virüsün gastrointestinal sistemden karaciğere doğru yol almasının nasıl gerçekleştiği hakkında belirsizliklerin olduğu belirtilmiştir (Yadav ve Kenney 2021). Bu belirsizlik, enterik bir çoğalmanın görüldüğü enfekte olmuş bireylerin bağırsaklarında viral RNA'nın bulunması ile sonlandığı açıklanmıştır (Marion ve ark. 2020). Çoğu hepatit E vakalarında görülen kendi kendine iyileşme mekanizmasında hücresel bağışık yanıtın yanı sıra humoral bağışıklığın da enfeksiyonu iyileştirdiği bildirilmektedir (Kupke ve Werner 2021).

İnkübasyon süresi 28 ile 42 gün arasında değişmekte olan HEV enfeksiyonunun virüsün içeri alınmasını takiben yaklaşık ilk 7 gün içerisinde ALT'nin yüksek bir düzeye çıktığı görülmüştür (Chandra ve ark. 2010).

HEV-IgM pozitifliğinin görülmesi ile alanin aminotransferaz (ALT) seviyesinin arttığı, IgM değerinin en yüksek seviyesinde ise ALT seviyesinin en yüksek değere ulaştığı açıklanmıştır. Hastalık durumunun konvelesan sürecinde IgM antikorları; 4 ila 6 ay serumda bulunduğu ki bu sürenin salgın durumlarında 12 aya kadar sürebildiği açıklanmıştır (Beskisiz 2016).

HEV RNA, kuluçka periyodunda serum ve dışkıda tespit edilebilir durumdadır ve sonrasında IgM ve IgG anti-HEV antikorları tespit edilebilir hale gelmektedir. HEV IgM antikor seviyesi erken pik yapar ve iyileşme aşamasında tespit edilemez durumdadır. HEV IgG antikor seviyesi ise sürekli artmaya devam etmektedir. Klinik tablo serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyesinin artmasından kısa bir süre sonra görülmektedir. HEV-IgM antikorları; 3 ila 12 ay saptanabilirken HEV-IgG antikorları ömür boyu olmasada uzun yıllar saptanabildiği açıklanmıştır (Hoofnagle ve ark. 2012). Akut enfeksiyon durumunda anti-inflamatuvar sitokinler, interlökin (IL)-10, interferon (IFN) gama ve yoğun T hücre salınımı ile birlikte yardımcı T hücrelerinin (CD4+) arttığı görülmektedir (Tripathy ve ark. 2012). Doğal katil hücreleri ile birlikte CD8+ T sitotoksik hücreleri virüsün temizlenmesinde etkili bir yanıt oluşturması sebebiyle hücre içerisinde bir hasar yaratarak hepatite neden olduğu açıklanmıştır (Prabhu ve ark. 2011).

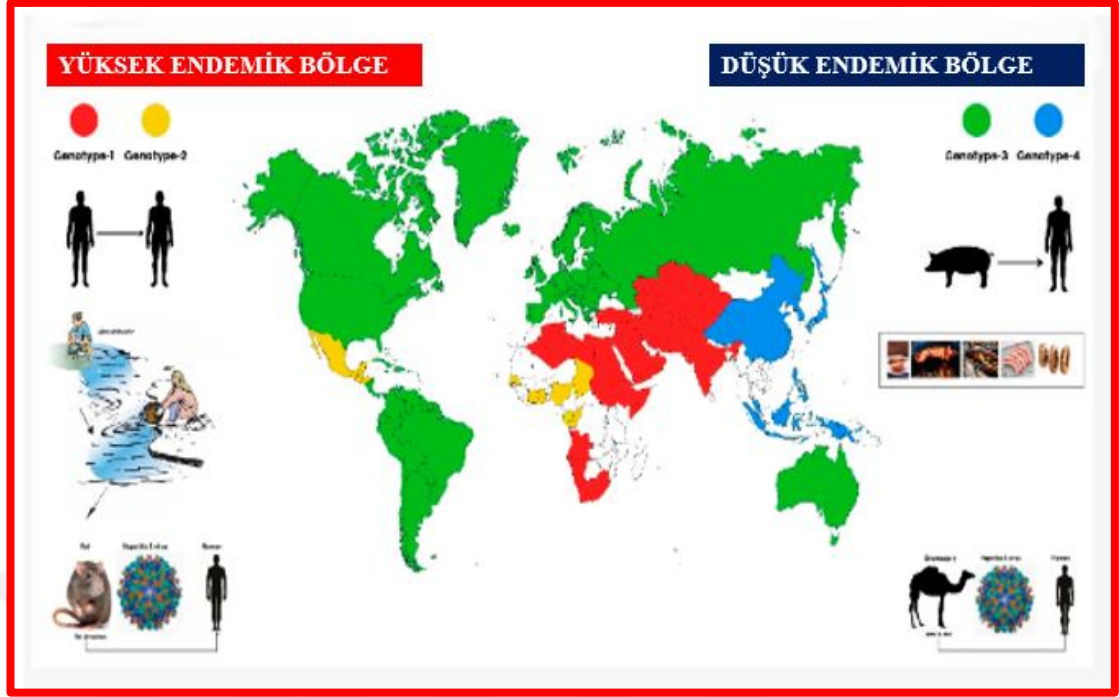
1.7 EPİDEMİYOLOJİ

DSÖ'ye göre dünya genelinde HEV'in önemli bir halk sağlığı sorunu olduğu ve toplam viral hepatit türleri arasından ölüm oranının yaklaşık % 3.3'ünü oluşturduğu raporlanmıştır (Prpic ve Baymakova 2023).

Doğu ve Orta Asya'da sıkça görülen hepatit E; Orta Amerika ve Orta Doğu'da birçok epidemilere neden olmuştur. Görülme sıklığı yüksek olan bölgelerde epidemilerin gerçekleşmesi genellikle insan dışkısının içme su kaynaklarına bulaşması sonucu meydana geldiği görülmüştür. Bu bulaş sonucu oluşan epidemiler özellikle de Güneydoğu Asya'da izlenmiştir. Hepatit E hastalığının tarihinde önemli salgınlar yer almıştır. DSÖ'ye göre Amerika, Avrupa ve Avustralya bölgeleri, bu hepatit türü için düşük endemik bölge olarak kabul edilmekte ve gelişmiş olan sağlık koşulları ile birlikte kontrolleri iyi yapılan içme su kaynaklarının olması hastalığın görülme oranını düşürdüğünü ve geçirilen hastalığın sporadik vaka şeklinde, görüldüğü bildirilmiştir (Kasem ve ark. 2019).

HEV enfeksiyon vakalarının çoğunlukla domuzlardan insanlara zoonotik bir geçiş ile meydana geldiği ifade edilmiştir (Wihelm ve ark. 2011). HEV ile enfekte olmuş domuz etinin çiğ ya da az pişmiş bir şekilde tüketimi sonucu bulaşın meydana gelebileceği de bildirilmiştir (Renou ve ark. 2014). HEV enfeksiyonunun yaşlı erkek bireylerde görülme eğilimi olduğu açıklanmıştır (Dalton ve ark. 2008).

Hepatit E genotiplerinin küresel dağılımı şekil 4'te gösterilmiştir. Bu küresel dağılım, klinik tablonun iyileşmesi açısından alınacak önlemlerin belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Sosyoekonomik açıdan gelişmiş olan ülkelerde genotip 3 ve 4'ün, Orta Doğu ile Orta ve Güneydoğu Asya'da genotip 1'in, Kuzey ve Sahra Altı Afrika ile Meksika'da ise genotip 2'nin baskın olduğu bildirilmiştir (Khuroo 2023). Avrupa'da görülen hepatit E olgularının yalnızca görülme riski yüksek olan bölgelerden gelen bireylerle sınırlı olduğu ifade edilirken, Avrupa'nın Avrupa Birliği'nde artık endemik bölge olma konumuna ilerlediği açıklanmıştır (Aspinall ve ark. 2017). Son yıllarda Avrupa'da HEV açısından sıcak nokta olarak ifade edilen bölgeler açıklanmıştır. Bu bölgeler Hollanda, Batı Almanya, Orta İtalya, Orta-Batı Polonya, Çek Cumhuriyeti, Abruzzo (İtalya), İskoçya ve Güneybatı Fransa'dır (Kamani ve ark. 2021).



Şekil 4. HEV'in genotip 1, 2, 3 ve 4'ün dünyada görülme sıklığı (Khuroo 2023).

1.8 BULAŞ YOLLARI

Hepatit E virüsünün insanlara bulaşmasında temel olarak hayvan rezervlerinden enterik yol ile bulaşın söz konusu olduğu bildirilmektedir. Enfekte olmuş hayvanlar ile temasın gerçekleşmesi, içme sularında bulaşın görülmesi ve enfekte hayvansal gıdaların tüketilmesi sonucu bu bulaşın ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Bunların yanı sıra enfeksiyonun kişiden kişiye bulaş açısından nadir görüldüğü açıklanmıştır (Dalton ve Izopet 2018). HEV'in çeşitli hayvanlarda özellikle domuzlarda görülmesi bulaş yolu açısından zoonozun rol oynadığı ifade edilmiştir. HEV ile enfekte olmuş bir geyik etinin çiğ tüketimi sonucu, bireylerde enfeksiyon varlığının tespit edildiği açıklanmıştır (Tei ve ark. 2003). Buna ek olarak, bildirilen salgınların az pişmiş domuz eti tüketimi sonucu ortaya çıktığı da bildirilmiştir (Guillois ve ark. 2016). HEV enfeksiyonunun gıda kaynaklı zoonoz bulaş riskinin yüksek olduğu açıklanmıştır (Wichmann ve ark. 2008). Fransa'da sakatat ve av etinin tüketilmesi ile HEV bulaşının görüldüğü açıklanmıştır (Mansuy ve ark. 2016).

Hepatit E virüsünün 3 ve 4 genotipleri için geyik, domuz ve yaban domuzlarından insanlara kontamine olmuş et tüketimi nedeniyle bulaş meydana getirdiği ifade edilmiştir. Ayrıca HEV RNA'sının meyve ve sebzelerde, et ve deniz ürünlerinde tespit edildiği açıklanmıştır (Doceul ve ark. 2016). Şehirdeki kanalizasyon örneklerinde HEV tespit edildiği bildirilmiştir (La Rosa ve ark. 2010).

HEV bulaşının kanıtlanmasını sağlayan bir olgu durumunda, sıkça domuz ile temasın söz konusu olduğu bildirilmiştir (Renou ve ark. 2007). Eğitim amaçlı domuz cerrahisi sırasında, HEV enfeksiyon bulaşının meydana geldiği ifade edilmektedir (Colson ve ark. 2007). HEV'in transfüzyon yolu ile bulaşabileceği de açıklanmıştır (Satake ve ark. 2017). Buna ek olarak, bu bulaş yolu ile meydana gelen hepatit vakalarının bazı Avrupa ülkelerinde de görüldüğü ispat edilmiştir (Coilly ve ark. 2013). HEV'in genotip 3 enfeksiyonlarının kan bağışçıları arasında görüldüğü ifade edilmektedir (Hewitt ve ark. 2014). Bir başka bulaş yolu olarak, enfekte olmuş donörün organ nakli sonrası bulaş meydana getirdiği bildirilmiştir (Pourbaix ve ark. 2017).

HEV enfeksiyonunun gelişmesine neden olan bir diğer bulaş yolu ise hematopoetik kök hücre donörlerinden kaynaklanan bulaş olduğu açıklanmıştır (Frange ve ark.

2015). Cinsel yol ile bulaşın meydana getirdiği bir HEV enfeksiyon durumu ifade edilmemiştir (Abravanel ve ark. 2017). HEV'in nadir olarak görülen hastane kaynaklı bulaşın, meydana geldiği bildirilmiştir (Lampejo ve ark. 2022). HEV'in anneden fetüse bulaşının görüldüğü açıklanmıştır (Anty ve ark. 2012).



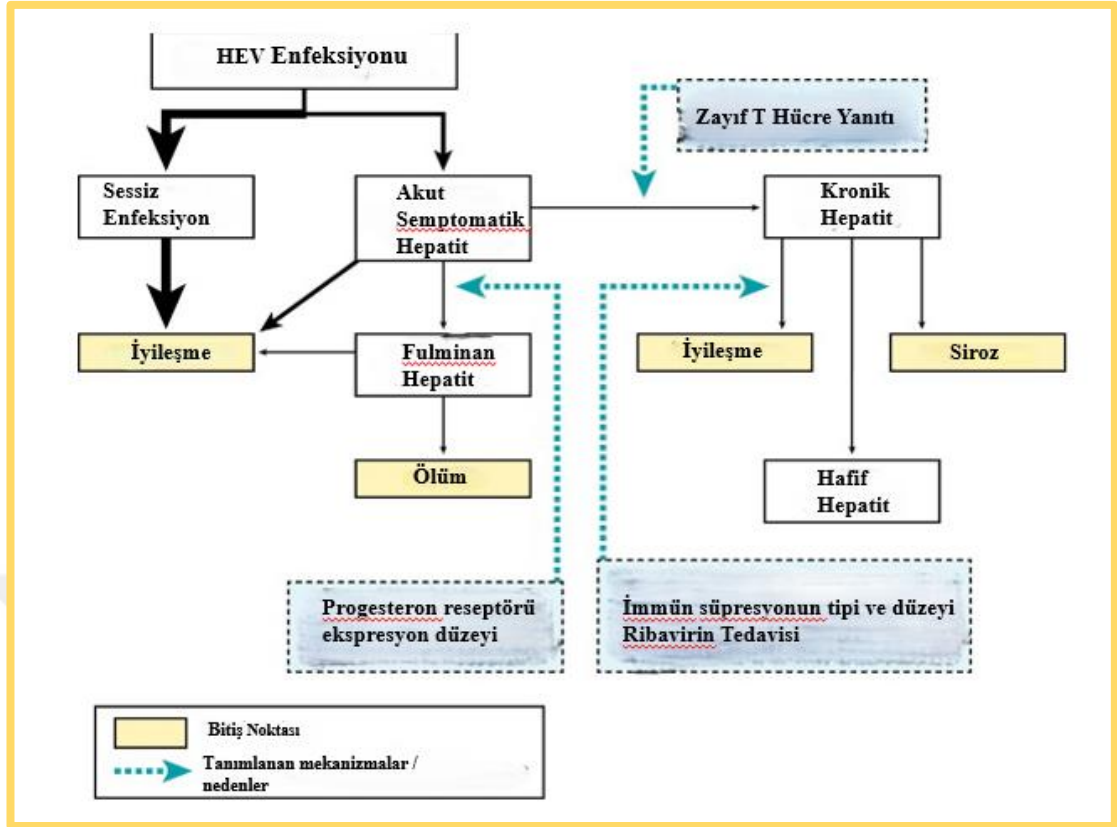
1.9 ÜLKEMİZDEKİ HEPATİT E VİRÜSÜNÜN YAYGINLIK DURUMU

Ülkemiz farklı klinik tablosu ve epidemiyolojik özelliklerine sahip olan Asya ve Avrupa kıtaları arasında bir köprü konumundadır; fakat bir hepatit E salgınının meydana gelmediği bilinmektedir. Genellikle olguların akut hepatit şeklinde görüldüğü açıklanmıştır ve HEV'in seroprevalansının belirlenmesi için farklı coğrafi bölgeleri kapsayan çalışmaların yapıldığı bildirilmiştir (Leblebicioğlu ve Özaras 2018). Ülkemizde sağlıklı popülasyonda 1990-2000 yılları arasında yapılan çalışmalar sonucu HEV seroprevalans oranı yaklaşık olarak %12.6, 2001-2010 yılları arasında %6.8 ve son 10 yılda yapılan çalışmalar sonucu %8.4 olarak bildirilmiştir ve ülkemizin bölgeleri arasında farklı oranların olduğu da rapor edilmiştir (Sezgin ve ark. 2021). Kronik hepatit B'ye sahip ve HEV ile enfekte bireylerin %13, kronik hepatit C'ye sahip enfekte bireylerin %54, enfekte gebe kadınların %7-8 ve Hollanda ile İtalya'ya ülkemizden göç eden bireylerde sırası ile %33.4 ve %10.3 oranında bir prevalans oranı olduğu açıklanmıştır (Leblebicioğlu ve Özaras 2018).

Ülkemizin Güneydoğu ve Doğu bölgelerinde seroprevalans oranının, Batı bölgesine nazaran daha yüksek bir orana sahip olduğu ve bu farklı seroprevalans oranının çeşitli faktörlerden meydana geldiği, özellikle sosyoekonomik durumun, hijyen koşullarının ve çiğ et tüketiminin bu oran üzerinde etkili olduğu ayrıca Doğu Anadolu Bölgesine ait çalışmada il bazlı Van'da bu oranın %76.9 olarak belirlendiği açıklanmıştır (Alkan ve ark. 2022). Kan bağıışı sonucu meydana gelen enfeksiyon durumunun seropozitiflik oranının %11.5- 12.2 arasında olduğu bildirilmiştir (Yaşar ve ark. 2019). Karaciğer nakli sonrası meydana gelen IgG antikor prevalans oranı %17.3 olduğu ifade edilmiştir. Fakat herhangi bir hasta bireyde viremi durumunun görülmediği açıklanmıştır (Öğüt ve ark. 2022). Hemodiyaliz hastaları için seropozitiflik oranının %17.41, gebe kadınların ise %6.52 olduğu bildirilmiştir (Sezgin ve ark. 2021).

1.10 KLİNİK BULGULAR

HEV'in klinik tablosu asemptomatik, subklinik veya semptomatik olabilmektedir. Genellikle çocuklarda semptom göstermezken, erişkin bireylerde semptom göstermektedir (Kayalı 2021). Spesifik olmayan akut HEV enfeksiyonunun başlangıçta grip benzeri miyalji, halsizlik, kusma ve artraljiyi içerdiği bildirilmiştir ve bazı hastalarda kaşıntı, renksiz dışkı, sarılık ve koyulaşmış idrar görüldüğü açıklanmıştır (Wedemeyer ve ark. 2012). Gebelik sırasında endemik olarak bilinen bölgelerde artan HEV ataklarının karaciğer yetmezliğine dönüşebileceği açıklanmıştır (Shalimar ve Acharya 2013). Gebelerde ciddi karaciğer hasarının immünolojik ve hormonal özelliklerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir (Navaneethan ve ark. 2008). Gebelerde HEV'den kaynaklı ölümlerin progesteronun azalmış ekspresyonundan olabileceği açıklanmıştır (Bose ve ark. 2011). HEV'e spesifik olan T- hücre cevabının fulminan hepatit E'li hastalarda yeterli olamayacağı açıklanmıştır (Srivastava ve ark. 2011) (Şekil 5). Organ nakli alıcılarında viral replikasyonun 3 aydan fazla sürmesi sonucu oluşan enfeksiyon durumu kronik hepatit olarak tanımlanmıştır (Kamar ve ark. 2013). Kronik hepatit E'li organ nakli alıcısında, hızlı bir şekilde siroz hastalığı gelişebileceği bildirilmiştir (Gerolami ve ark. 2008). Akut hepatit ya da kronik hepatit olgularında karaciğer dışı bulgular görülebilmektedir. Bunlar; böbrek belirtileri ve nörolojik belirtiler olarak izlenmektedir. Bu belirtilerin meydana gelmesinde rol oynayan mekanizmalar hakkında yeterli bilgi olmadığı açıklanmıştır (Lhomme ve ark. 2020).



Şekil 5. HEV'in klinik tablo süreci (Wedemeyer ve ark. 2012).

1.11 HEPATİT E TANI YÖNTEMLERİ

Hepatit E enfeksiyonunun belirlenmesinde kan veya vücut sıvılarından virüsün RNA'sı teşhis edilirken, araştırma yapılan serumda ise anti-HEV antikorların teşhisi yapılmaktadır (Kamar ve ark. 2014). Ayrıca kan ya da dışkı numunelerinde RT-PCR (Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu) ile virüsün RNA'sının tespit edildiği açıklanmıştır. HEV'in tanı algoritmasında genel olarak antikor araştırması yapılmaktadır, pozitif olan sonuçlar için HEV RNA'sı araştırılmaktadır (Pischke ve ark. 2014). Ayrıca HEV'in, yüksek titrede enfeksiyon salgılayabildiği hücre kültür sistemleri geliştirilmiştir ve enfekte HEV klonları oluşturulmuştur (Okamoto 2011).

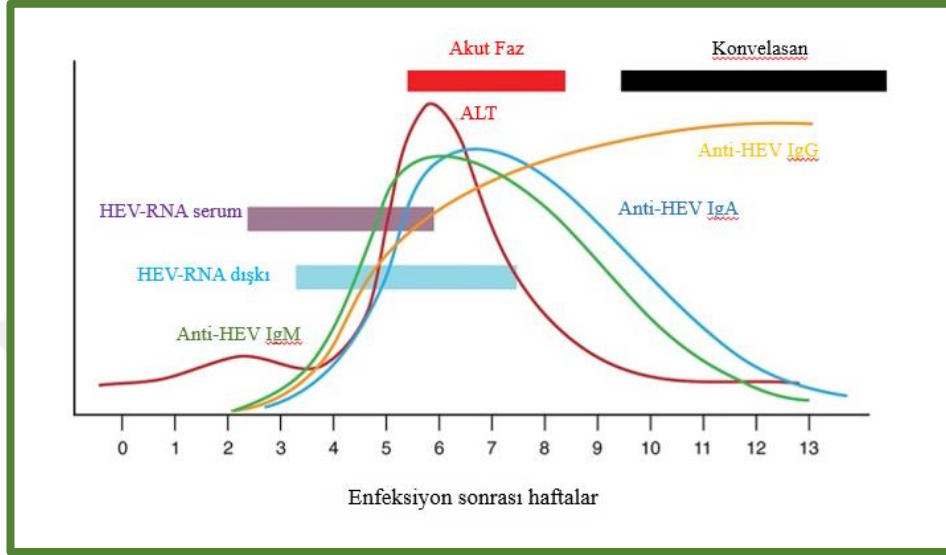
Akut enfeksiyon durumunda ALT, AST, ALP ve bilirubin düzeyleri yükselmektedir. Karaciğerde bulunan enzimler ile birlikte bilirubin seviyesindeki yükseklik yaklaşık olarak 2-3 hafta sürebilmekte, hatta bu sürelerden fazla da sürdüğü bazı olgularda belirtilmiştir (Aydın 2015).

Viral RNA'nın inkübasyon periyodunda dışkı ve serumda teşhis edilebilir olduğu açıklanmıştır ve dışkıda RNA'nın yaklaşık 5-8 hafta, serumda antijenin ise yaklaşık olarak 2-4 hafta varlığını sürdürdüğü ifade edilmiştir. HEV antijeni ile HEV RNA'sının IgG pozitifliğinden sonra eş zamanlı olarak ortalama 3 hafta sonra tespit edilemediği bildirilmiştir (Wen ve ark. 2015). Akut hepatit E'nin patogenezinin haftalık seyri şekil 6'da gösterilmiştir.

Hepatit E akut enfeksiyonu için öncelikle anti-HEV IgM'nin ortaya çıktığı ve bu durumu takiben anti-HEV IgG antikorlarının uzun süre izlendiği açıklanmıştır (Emerson ve Purcell 2003). Anti-HEV IgG antikorun böbrek ya da karaciğer organ nakli olan hastalarda yaklaşık 1 yıl sonra hala tespit edilebildiği bildirilmiştir (Abravanel ve ark. 2014).

Tanı performansı değişken olan IgM ve IgG için enfeksiyon durumunda dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir (Norder ve ark. 2016). Yüksek verim elde edilen tam otomatik platformu bulunan RT-PCR ya da transkripsiyon işlevi bulunan amplifikasyon testleri iyi koşullara sahip bir şekilde geliştirilmiştir (Sauleda ve ark. 2015). Enfeksiyon tanısında, döngü sistemi ile izotermal amplifikasyon çalışmasının, viral RNA'nın tek tüp ve tek adımda herhangi bir özel malzemeye gerek duymadan amplifikasyonunu gerçekleştirilebildiği bildirilmiştir

(Gou ve ark. 2015). Hepatit E kapsid antijeninin teşhisinde ELISA kullanılabilir. Özgüllük durumu %100, teşhisin duyarlılığı ise %91 olarak açıklandığı ve viral RNA seviyesinin ölçülmesinden daha kolay, hızlı ve ucuz olduğu bildirilmiştir (Tremeaux ve ark. 2016).



Şekil 6. Akut HEV patogenezinin haftalık seyri (Perez ve ark. 2015).

1.12 TEDAVİ VE ENFEKSİYONA KARŞI ALINACAK ÖNLEMLER

Akut HEV enfeksiyonunun tedavi gerektirmediği, kendini sınırlayabilen bir hastalık olduğu açıklanmıştır (Kamar ve ark. 2012). Şiddetli akut hepatit E tablosunda ribavirin kullanılabileceği bildirilmiştir (Gerolomi ve ark. 2011). İmmün sistemi baskılayan ilaçların kullanımını sonlandırma ile antiviral tedavi uygulamalarını sağlamak HEV'in eliminasyonuna yardım edebileceği açıklanmıştır (Kamar ve ark. 2013).

Hepatit E virüs genotipleri içerisinde G1 ve G2 enfeksiyonları için öncelikli olarak içilen sularının kontamine olması sebebiyle bulaştığı, G3 ve G4 genotiplerinin başta domuz eti, geyik eti gibi enfekte olmuş gıdalardan bulaştığı açıklanmıştır (Aggarwal 2011). HEV'in G1 ve G2 genotipleri için kanalizasyon sularının arıtımı ile birlikte içme suyu olarak kullanılan suların hijyeni açısından alınacak önlemlerin önemli olduğu açıklanmıştır (Van Der Poel 2014). Hepatit E virüsü 71 derece, 20 dakikada tamamen inaktive duruma geçmektedir (Barnaud ve ark. 2012). Evcil ya da yabani domuz etinin az pişmiş veya pişmemiş tüketilmesi bulaş için risk oluşturmaya, bu ürünlerin tüketimlerinde dikkat edilmesi gerekliliğini ortaya çıkarmıştır (Meng 2011).

Bu virüs ile bulaş söz konusu olan bireylerde koruyucu bağışıklık durumu gözlenmiştir. Faz III aşamasında olup Çin'de gerçekleştirilen bir çalışmada 0, 1 ve 6. ay olmak üzere üç doz aşı 16-65 yaş arası erkek ve kadınlara uygulanmıştır ve üç doz sonrası yaklaşık 19 ay takip edilmişlerdir. Yapılan üç doz aşı sonrası bireylerde aşı etkinliğinin %100 olduğu tespit edilmiştir. Aşının yan etkilerinin hafif düzeyde olduğu bildirilmiştir (Zhu ve ark. 2010). Aşının Çin'de kullanımı lisanslı olmasına rağmen endemik olan bölgelerde rutin olarak uygulanmamaktadır (Kamar ve ark. 2017).

2.MATERYAL VE METOT

2.1 Onaylanmış Etik Kurul Raporu ve Gönüllü Olur Formu

29.03.2023 tarihinde Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulunca 03 numaralı oturumda 80576354-050-99/268 sayılı 211 kayıt numaralı çalışmamız için kullanılacak kan numunelerinin toplanmasına ve proje kapsamında kullanılmasına onay verilmiştir (**Bkz. EK 1**). Bu onay belgesine ek olarak çalışmamıza katılan her gebe kadın için gerekli açıklamalar yapılmış ve gönüllü olur formu imzalatılarak yapılan işleme gebelerin onay verdiği kayıt altına alınmıştır (**Bkz. EK 2**).

2.2 Araştırmaya Alınan Gebe Kadınlar İçin Gönüllü Olur Formuna İlave Anket

Çalışmamız içerisinde araştırılması gereken bazı soruların yer aldığı bu form anket şeklinde gebe kadınlara yapılmış ve imzaları alınmıştır. Bu anket içerisinde kan veren gebenin adı, soyadı, yaşı, yaşadığı yeri ve süresi, eğitim seviyesi, mesleği, kullandığı su kaynağı, büyükbaş ya da küçükbaş hayvan ile temasının olup olmadığı sorulmuştur.

2.3 Çalışmaya Alınan Örnekler

Kafkas Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesine çeşitli sebepler ile 2023 Temmuz ile 2024 Şubat tarihleri arasında başvuran 353 gebe kadın çalışmamıza katılmıştır. Bazı örneklerin kullanılacak kit protokolüne uygun olmayan örnekler olması sebebiyle 16 örnek çalışmaya dahil edilmemiştir. Herhangi bir dışlanma kriterine sahip örnek olmadığı tespit edilmiş ve toplamda 337 gebe kadın çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamız için dahil edilme kriteri; 16 yaşını doldurmuş ve 50 yaşını geçmemiş olan gebe kadınlar olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda akut viral hepatit tanısı, gebe kadınlar için dışlanma kriteri olarak belirlenmiştir.

2.4 Kan Numunelerinin İşlenmesi ve Muhafaza Edilmesi

Çalışmamıza dahil edilen 337 gebe kadından 1 adet jelli biyokimya tüpünde (yaklaşık 8-10 ml) kan alınmıştır. Alınan bu kanlar, Kafkas Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesinin Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına uygun bir

şekilde götürülerek laboratuvarında bulunan santrifüj cihazında 4500 rpm'de 10 dk santrifüjlenmiştir. İşlem sonrası ayrılan serumlar numaralandırılmış ve eppendorf tüplere aktarılmıştır. Eppendorf tüplere aktarılan serumlar, çalışmamız için gerekli kitlerin temini aşaması boyunca -80 derecede muhafaza edilmiştir.

2.5 ELISA Yöntemi ile Anti-HEV IgG Antikorlarının Araştırılma Prensibi

Çalışmamızda öncelikle insan hepatit E virüs antikorı IgG ELISA kiti kullanılmıştır (Human Hepatitis E Virus Antibody, IgG BT-LAB Kit/ ED0065Hu). Bu kit içerisinde 96 kuyucuklu bir plaka, pozitif-negatif kontroller, konjuge edilmiş horseradish peroxidase (HRP), numune seyreltici, substrat çözeltisi A ve B, durdurma solüsyonu, yıkama tamponu ve plaka kapatıcısı bulunmaktadır. Tablo 1'de kit içerisinde bulunan bileşenler ve miktarları bildirilmiştir. Bu kit ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) test tekniğine dayanan yarı-kantitatif bir sonuç vermektedir. Önceden hedef antijen ile kaplanan bir plaka kit içerisinde bulunmaktadır. Kit içerisinde bulunan pozitif ve negatif kontroller plakadaki kuyucuklarda numuneler ile birlikte inkübe edilmektedir. Numunelerde bulunan antikorlar, önceden antijenle kaplanan kuyucuklarda antijen-antikor bağlanmasını gerçekleştirmektedir. Bağlanma sonrası yıkama işlemi gerçekleştirilmektedir. Yıkama ile bağlanamayan antikorlar kuyucuktan uzaklaştırılmaktadır. Daha sonra kit içerisinde yer alan HRP konjuge tespit antikorı kuyucuklara eklenmektedir. HRP uygulama sonrası inkübe edilmektedir. Tekrar yıkama işlemi gerçekleştirilerek bağlanmamış olan HRP kuyucuklardan uzaklaştırılmaktadır. TMB (Tetramethylbenzidine) substratı eklenmekte ve kuyucuklarda renk değişimi izlenmektedir. Reaksiyonun durdurulması için asidik olan durdurma çözeltisi eklenmektedir. Kuyucuklarda görülen sarı renk 450 nanometre dalga boyunda ölçülebilmektedir. Pozitif ve negatif kontrollerin optik dansite (OD) değerleri ile araştırılmak istenen numunenin OD değeri karşılaştırılarak, numunenin pozitif ya da negatif olup olmadığı değerlendirilmektedir.

Tablo 1. Anti-HEV IgG kit içinde bulunan bileşenler ve miktarları.

Bileşenler	Miktar
Önceden Kaplanmış Plaka	1 adet 12*8 kuyucuk plaka
Pozitif Kontrol	1 şişe x 0,5 ml
Negatif Kontrol	1 şişe x 0,5 ml
Konjuge Edilmiş HRP	1 şişe x 6 ml
Numune Seyreltici	1 şişe x 6 ml
Substrat Çözeltisi A	1 şişe x 6 ml
Substrat Çözeltisi B	1 şişe x 6 ml
Durdurma Solüsyonu	1 şişe x 6 ml
Yıkama Tamponu (25x)	1 şişe x 20 ml
Plaka Kapatıcı	2 adet

2.6 Kit Prosedürü

- ✓ Öncelikle serumlar oda sıcaklığında 10-20 dk bekletildi. Bekleyen serumlar 2000-3000 rpm’de 20 dk santrifüjlendi.
- ✓ Tüm kit içerisinde bulunan bileşenler kullanılmadan oda sıcaklığına getirildi.
- ✓ Yıkama tamponu 25 x 500 ml 1x şeklinde hazırlandı.
- ✓ Bir kuyucuk boş bırakıldı.
- ✓ Bir kuyucuğa 50 µl pozitif kontrol koyuldu.
- ✓ Bir kuyucuğa 50 µl negatif kontrol koyuldu.

- ✓ Geriye kalan kuyucuklara 40 µl numune seyreltici ve 10 µl numune eklenerek iyi bir şekilde karıştırıldı.
 - ✓ Plaka, plaka kapatıcı ile kapatılıp 30 dakika 37 derecede inkübe edildi.
 - ✓ İnkübasyon sonrası kapatıcı çıkarılıp otomatik yıkama için tüm kuyucuklar aspire edilip yıkama tamponu ile plaka, 5 kez yıkandı. Yıkanan plaka kağıt havlu veya diğer emici malzemeler üzerinde kurutuldu.
 - ✓ Boş kuyucuk dışında kalan diğer tüm kuyucuklara 50 µl HRP eklendi. Plaka kapatıcı ile plaka kapatılıp 30 dakika 37 derecede tekrar inkübe edildi.
 - ✓ Plaka kapatıcı atılıp ve yukarıda anlatılan yıkama işlemi tekrar yapıldı.
 - ✓ Her kuyucuğa 50 µl substrat A çözeltisi eklenip ve hemen akabinde her kuyucuğa 50 µl substrat B çözeltisi eklendi ve iyice karıştırıldı. Plaka tekrar plaka kapatıcı ile kapatılıp karanlık ortamda 37 derecede 10 dakika inkübe edildi.
 - ✓ İnkübasyon sonrası her kuyucuğa 50 µl durdurma çözeltisi eklendi.
 - ✓ Durdurma çözeltisi eklendikten 15 dakika içerisinde 450 nm'ye ayarlanmış olan bir mikropilaka okuyucu kullanarak her bir kuyucuğun OD değeri belirlendi.
 - ✓ Tekrarlanan okumaların ortalaması alındı. Pozitif ve negatif kontrollerin OD değerleri ile karşılaştırıldı.
- Ortalama OD pozitif $\geq 1,00$ ve ortalama OD negatif $\leq 0,10$ 'dur.
 - Kesim değeri= ortalama negatif kontrol değeri + 0,15'dir.
 - OD numunesi < Kesme değeri = Negatif
 - OD numunesi $\geq$ Kesme değeri = Pozitif olarak belirlenmektedir.

2.7 ELISA Yöntemi ile Anti-HEV IgM Antikorlarının Araştırılma Prensipleri

337 numunenin ELISA yöntemi ile HEV-IgG antikorlarının araştırılması sonucu pozitif çıkan numunelerin ELISA yöntemi ile HEV-IgM antikorlarının tespiti için yeni bir kit kullanılmıştır (Human Hepatitis E Virus Antibody, IgM BT-LAB Kit/ ED0066Hu). Bu kit içerisinde 96 kuyucuklu bir plaka, pozitif-negatif kontroller, konjuge edilmiş horseradish peroxidase (HRP), numune seyreltici, substrat çözeltisi A ve B, durdurma solüsyonu, yıkama tamponu ve plaka kapatıcısı bulunmaktadır. Tablo 2'de kit içerisinde bulunan bileşenler ile miktarları bildirilmiştir.

Kit içerisinde hedef antijenle kaplı bir plaka bulunmaktadır. Pozitif ve negatif kontroller kuyucuklardan birine koyulduktan sonra numuneler kuyucuklara eklenmekte ve inkübe edilmektedir. Plaka üzerindeki antijene numunedeki antikorlar bağlanmaktadır. Yıkama işlemi sırasında bağlanamayan antikorlar yıkanarak ortamdan uzaklaşmaktadır. HRP ile konjuge edilmiş tespit antikoru kuyucuklara eklenmekte ve tekrar inkübe edilmektedir. Tekrar yıkama aşamasında bağlanmamış olan HRP'ler yıkanarak uzaklaşmaktadır. TMB substratı eklenerek renk değişimi olduğu izlenmektedir. Asidik olan durdurma solüsyonu eklenerek reaksiyon durdurulmaktadır. 450 nm dalga boyunda ölçülebilen bir sarı renk gözlenmektedir. Herhangi bilinmeyen bir numunenin OD değeri pozitif ve negatif kontrollerdeki OD değerleri ile karşılaştırılarak bulunabilmektedir.

Tablo 2. Anti-HEV IgM kit içinde bulunan bileşenler ve miktarları.

Bileşenler	Miktar
Önceden Kaplanmış Plaka	1 adet 12*8 kuyucuk plaka
Pozitif Kontrol	1 şişe x 0,5 ml
Negatif Kontrol	1 şişe x 0,5 ml
Konjuge Edilmiş HRP	1 şişe x 6 ml
Numune Seyreltici	1 şişe x 6 ml
Substrat Çözeltilisi A	1 şişe x 6 ml
Substrat Çözeltilisi B	1 şişe x 6 ml
Durdurma Solüsyonu	1 şişe x 6 ml
Yıkama Tamponu (25x)	1 şişe x 20 ml
Plaka Kapatıcı	2 adet

2.8 Kit Prosedürü

- ✓ Öncelikle serumlar oda sıcaklığında 10-20 dk bekletildi. Bekleyen serumlar 2000-3000 rpm'de 20 dk santrifüjlendi.
- ✓ Tüm kit içerisinde bulunan bileşenler kullanılmadan oda sıcaklığına getirildi.
- ✓ Yıkama tamponu 25 x 500 ml 1x elde edildi.
- ✓ Bir kuyucuk boş bırakıldı.
- ✓ Bir kuyucuğa 50 µl pozitif kontrol koyuldu.

- ✓ Bir kuyucuğa 50 µl negatif kontrol koyuldu.
- ✓ Geriye kalan kuyucuklara 40 µl numune seyreltici ve 10 µl numune eklenerek iyi bir şekilde karıştırıldı.
- ✓ Plaka, plaka kapatıcı ile kapatılıp 30 dakika 37 derecede inkübe edildi.
- ✓ İnkübasyon sonrası kapatıcı çıkarılıp otomatik yıkama için tüm kuyucuklar aspire edilip yıkama tamponu ile plaka, 5 kez yıkandı. Yıkanan plaka kağıt havlu veya diğer emici malzemeler üzerinde kurutuldu.
- ✓ Boş kuyucuk dışında kalan diğer tüm kuyucuklara 50 µl HRP eklendi. Plaka kapatıcı ile plaka kapatılıp 30 dakika 37 derecede tekrar inkübe edildi.
- ✓ Plaka kapatıcı atılıp yukarıda anlatılan yıkama işlemi tekrar yapıldı.
- ✓ Her kuyucuğa 50 µl substrat A çözeltisi eklenip ve hemen akabinde her kuyucuğa 50 µl substrat B çözeltisi eklendi ve iyice karıştırıldı. Plaka tekrar plaka kapatıcı ile kapatılıp karanlık ortamda 37 derecede 10 dakika inkübe edildi.
- ✓ İnkübasyon sonrası her kuyucuğa 50 µl durdurma çözeltisi eklendi. Görülen mavi renk hemen sarı renge döndü.
- ✓ Durdurma çözeltisi eklendikten 15 dakika içerisinde 450 nm'ye ayarlanmış olan bir mikropilaka okuyucu kullanarak her bir kuyucuğun OD değeri belirlendi.
- ✓ Tekrarlanan okumaların ortalaması alındı. Pozitif ve negatif kontrollerin OD değerleri ile karşılaştırıldı.
 - Ortalama OD pozitif $\geq 1,00$ ve ortalama OD negatif $\leq 0,10$ 'dur.
 - Kesim değeri= ortalama negatif kontrol değeri + 0,15'dir.
 - OD numunesi < Kesme değeri = Negatif
 - OD numunesi $\geq$ Kesme değeri = Pozitif olarak belirlenmektedir.

Deneylerimizde kullanılan cihazlar Tablo 3'te detaylı bir şekilde açıklanmıştır.

Tablo 3. Kullanılan cihazlar ve markaları.

KULLANILAN CİHAZLAR	CİHAZ MARKALARI
Santrifüj Cihazı	Hermle Z 326 K Soğutmalı Santrifüj Max: 18000 Rpm
Derin Dondurucu	Nüve - FR 490

Mikrof�j Cihazı	Beckman Coulter Mikrof�j 16 Santrifüj Inomino-6K
Etüv	Memmert UN55 Etüv Paslanmaz �elik +5 �C / 300 �C / 53 L
ELISA Yıkayıcı	ELISA Plate Yıkayıcı Biotek ELx50
ELISA Okuyucu	Thermo Scientific Multiskan GO

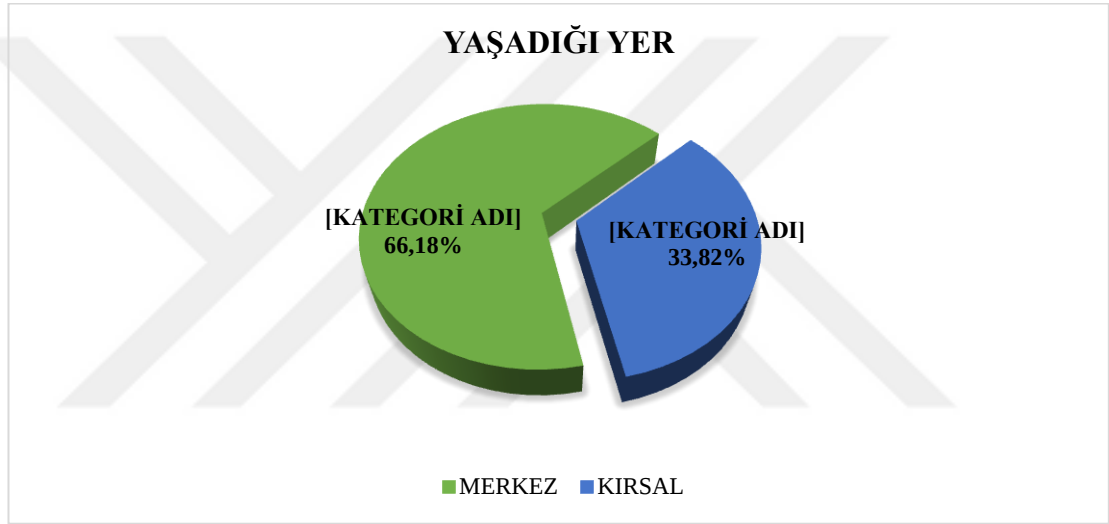
2.9 İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda uygulanan istatistiksel analizler SPSS IBM 22.0 (Statistical Package for the Social Sciences) programı aracılığı ile gerçekleştirilmiştir. Kategorik verilerin analizinde Ki-kare testi, numerik verilerin analizinde One-way ANOVA testi uygulanmıştır. p değeri 0.05'ten küçük olan veriler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

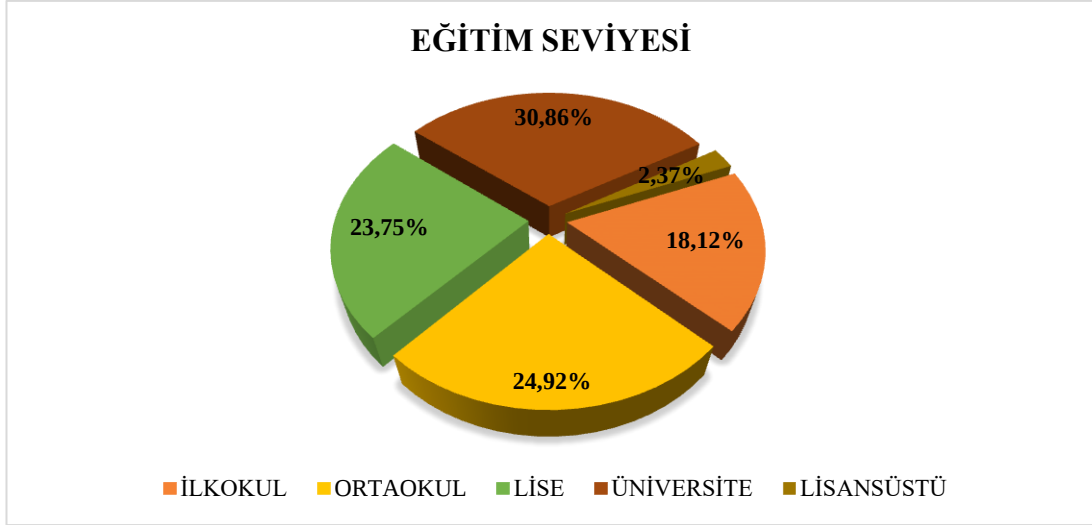
Çalışmamıza katılan 337 gebe kadının yaş ortalaması ($\pm$ SD) 27.71 ± 5.78 olarak belirlenmiştir. Katılımcılar arasında en küçük yaş 16, en büyük yaş ise 47 olarak tespit edilmiştir ve en az sıklıkta görülen yaşlar 16, 17, 42, 43, 44 ve 47 yaşında birer hasta olduğu görülmüştür. Ayrıca yaş ile HEV pozitifliği açısından anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir ($p=0,526$).

Katılımcıların yaşadıkları yerlere göre kent merkezi ve kırsal olmak üzere gruplandırma yapılmıştır. $n=114$ (%33,82) gebe kadının kırsalda, $n=223$ (%66,18) gebe kadının ise merkez bölgede yaşam sürdüğü görülmüştür (Şekil 7).



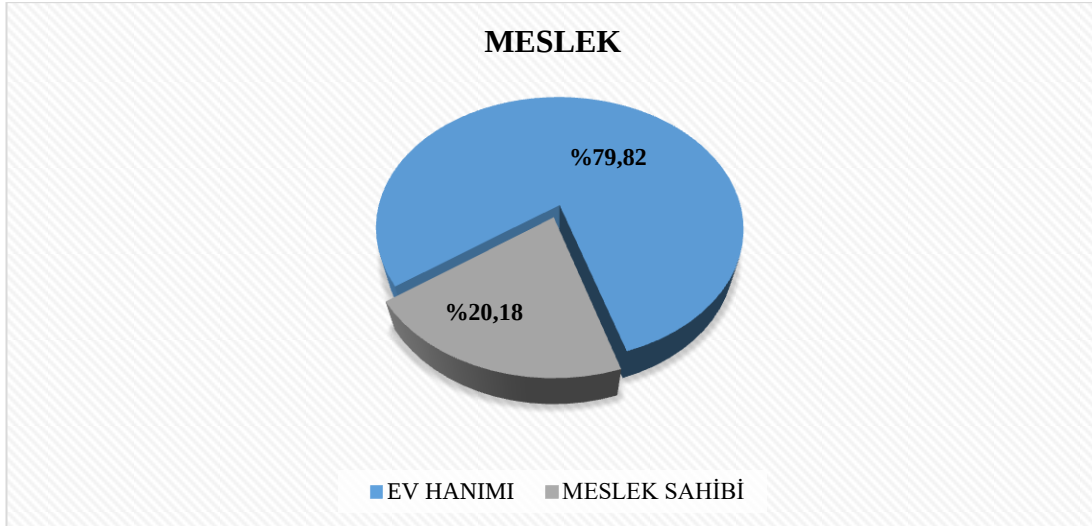
Şekil 7. Katılımcıların yaşadıkları bölgenin yüzdelik değerleri.

Çalışmamızda 337 gebe kadının eğitim seviyeleri değerlendirilmiştir. İlkokul, ortaokul, lise, üniversite ve lisansüstü olarak gruplar belirlenmiştir. İlkokul $n=61$ (%18,12), ortaokul $n=84$ (%24,92), lise $n=80$ (%23,73), üniversite $n=104$ (%30,86), ve lisansüstü mezunu olarak $n=8$ (%2,37) gebe çalışmaya katılmıştır (Şekil 8).



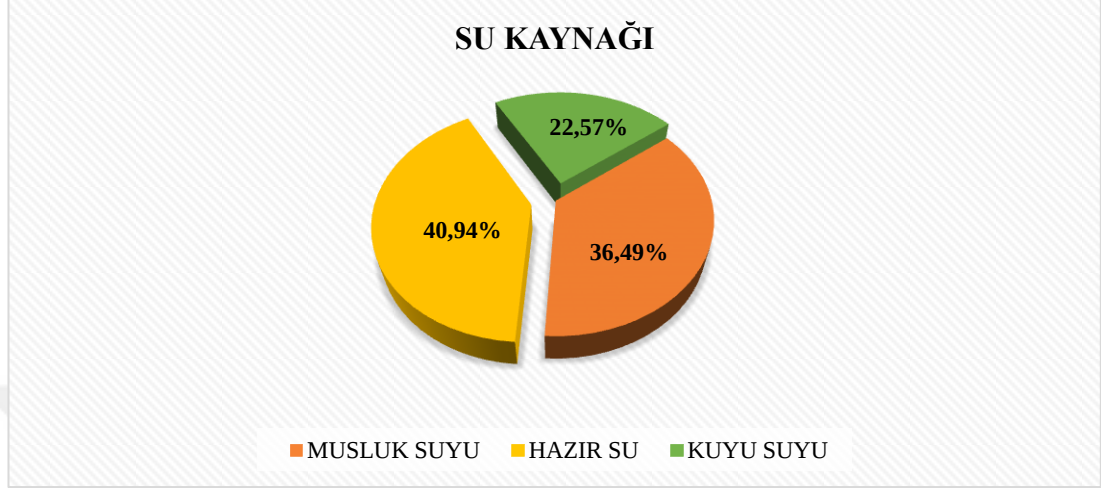
Şekil 8. Katılımcıların eğitim seviyelerinin yüzdelik değerleri.

337 gebe kadının herhangi bir mesleğe sahip olup olmadığı sorgulanmıştır. Meslekler arasında veteriner hekim, kasap veya hayvanlarla temas gerektiren bir meslek olmadığı tespit edilmiştir. Bu değerlendirmede n=269 (%79,82) gebenin ev hanımı olduğu n=68 (%20,18) gebenin ise herhangi bir mesleğe sahip olduğu öğrenilmiştir (Şekil 9).



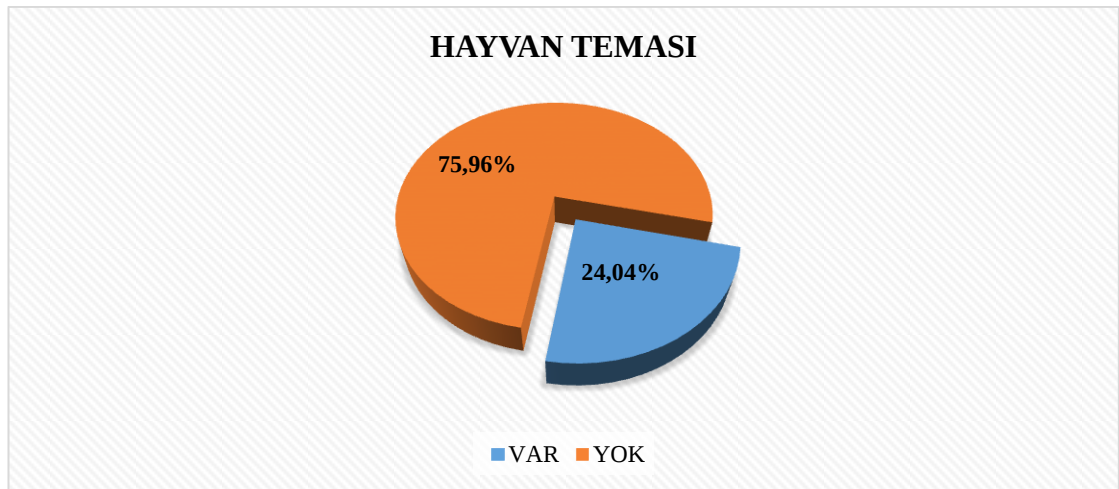
Şekil 9. Katılımcıların ev hanımı veya herhangi bir meslek sahibi olma durumunun yüzdelik değerleri.

337 gebe kadının kullandıkları su kaynakları sorgulanmıştır. n=123 (%36,49) gebenin musluk suyu kullandığı, n=138 (%40,94) gebenin hazır su kullandığı ve son olarak da n=76 (%22,57) gebenin kuyu suyu kullandığı öğrenilmiştir (Şekil 10).



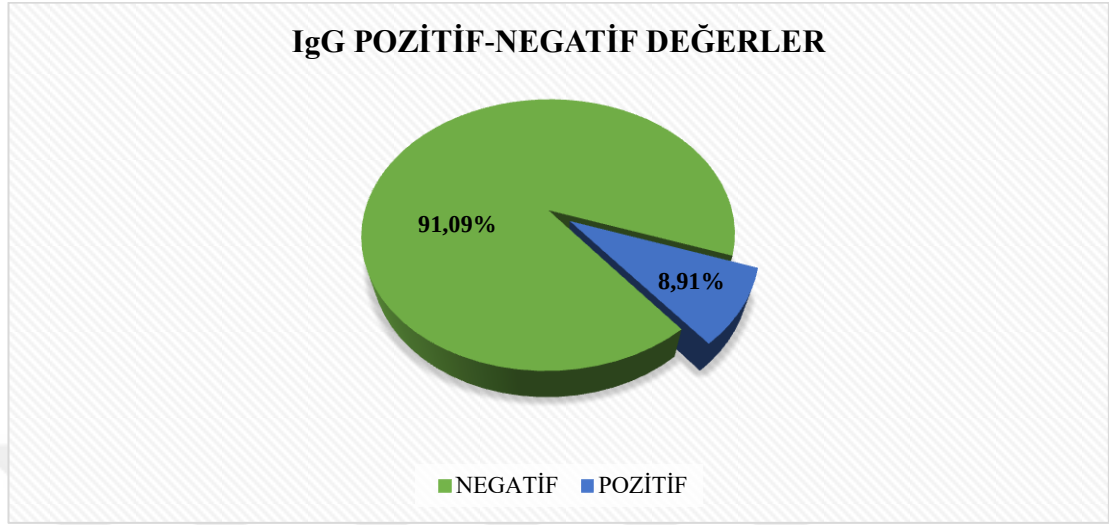
Şekil 10. Katılımcıların kullandıkları su kaynaklarının yüzdelik değerleri.

Katılımcılara büyükbaş (sığır, inek vb.) veya küçükbaş (koyun, keçi vb.) gibi bir hayvan teması olup olmadığı sorgulanmıştır. n=256 (%75,96) gebenin hayvan temasının olmadığı n=81 (%24,04) gebenin ise temas halinde olduğu öğrenilmiştir (Şekil 11).



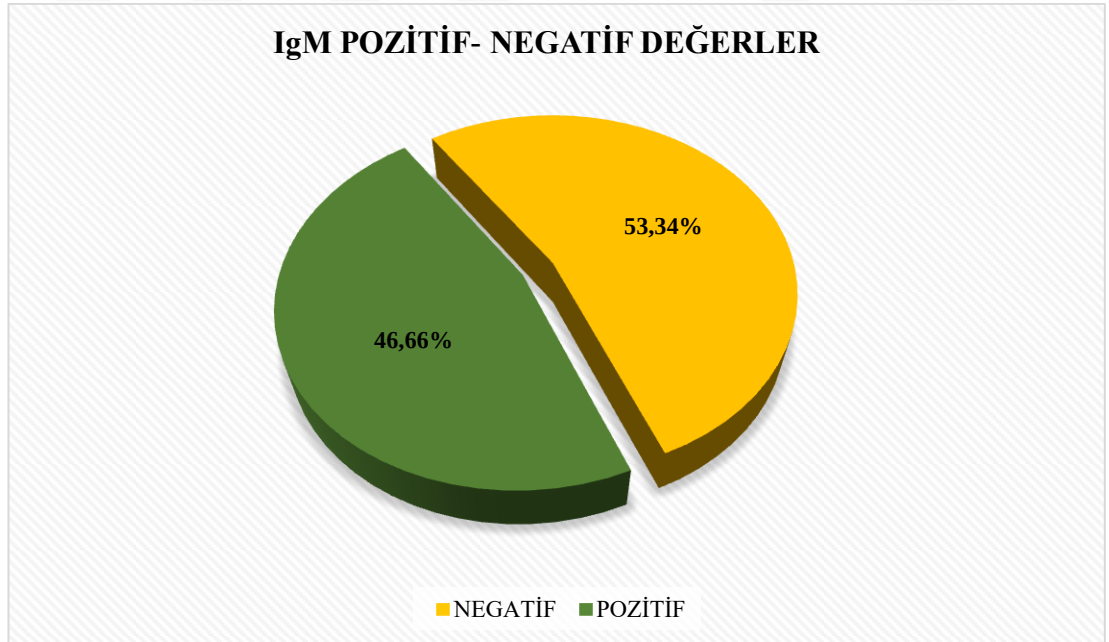
Şekil 11. Katılımcıların hayvan teması ile ilgili yüzdelik değerleri.

Katılımcıların anti-HEV IgG için ELISA sonuçları n=307 (%91,09) negatif, n=30 (%8,91) pozitif olarak sonuçlanmıştır (Şekil 12).



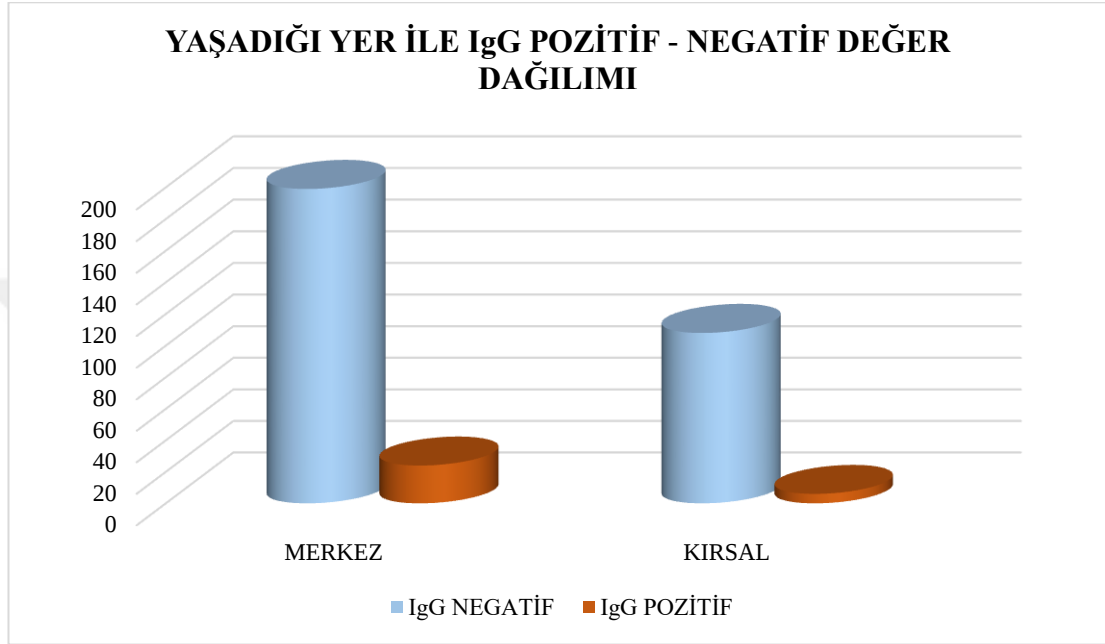
Şekil 12. Katılımcıların IgG pozitif- negatif yüzdelik değerleri.

Çalışmamızda IgG pozitif olan 30 gebe kadın için anti-HEV IgM ELISA sonuçları n=16 (%53,34) negatif, n=14 (%46,66) pozitif olarak sonuçlanmıştır (Şekil 13).



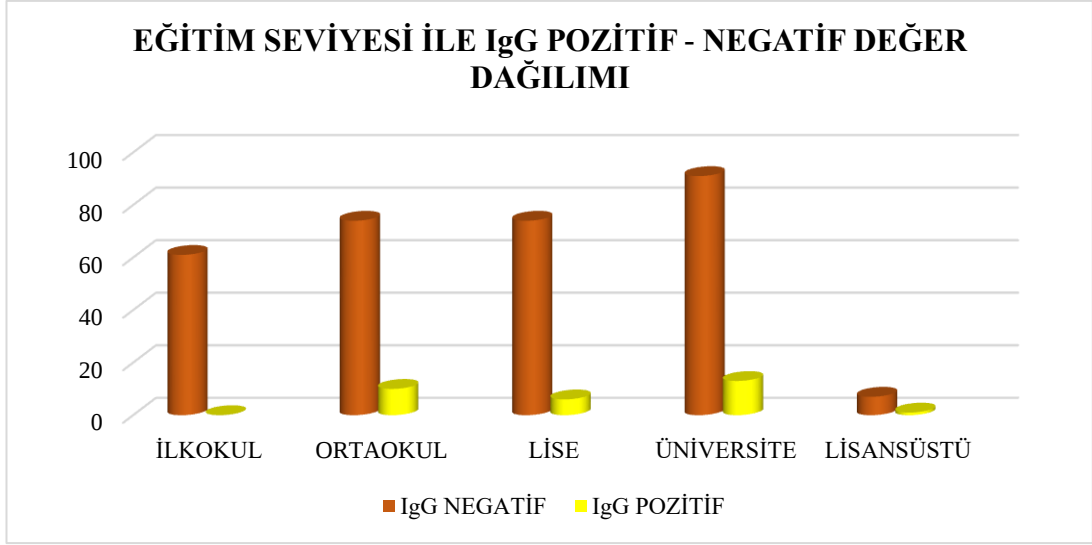
Şekil 13. IgG pozitif olan 30 gebe kadının IgM pozitif- negatif yüzdelik değerleri.

Katılımcıların Kars ilinin merkezinde yaşam sürenler arasından anti-HEV IgG için $n=199$ (%89,24) negatif, $n=24$ (%10,76) pozitif olduğu görülmüştür. Kırsal bölgede yaşam süren gebeler için ise $n=108$ (%94,74) negatif, $n=6$ (%5,26) pozitif sonuç görülmüştür (Şekil 14). Katılımcıların yaşadığı bölge ile IgG pozitiflik arasında yapılan istatistiksel analize göre anlamlı bir farkın olmadığı izlenmiştir ($p=0,066$).



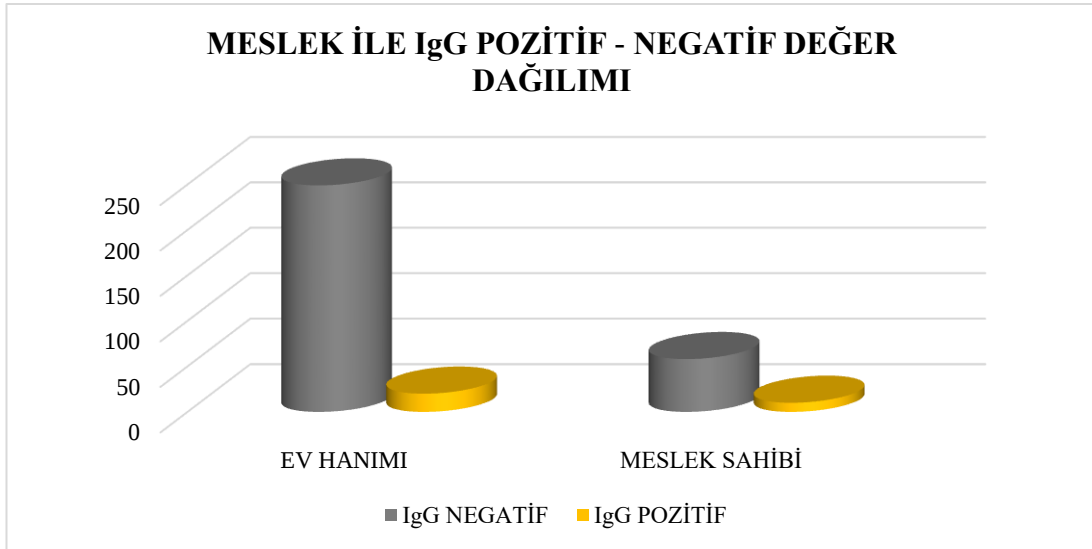
Şekil 14. Katılımcıların yaşadığı yer ile IgG pozitif- negatif dağılımlarının yüzdelik değerleri.

Araştırmaya alınan gebe kadınlar için eğitim seviyesi ile anti-HEV IgG için yapılan değerlendirmede ilkokul mezunu için $n=61$ (%100) negatif, $n=0$ (%0) pozitif, ortaokul mezunu için $n=74$ (%88,10) negatif, $n=10$ (%11,90) pozitif, lise mezunu için $n=74$ (%92,50) negatif, $n=6$ (%7,50) pozitif, üniversite mezunu için $n=91$ (%87,50) negatif, $n=13$ (%12,50) pozitif ve son olarak lisansüstü mezunlar arasında $n=7$ (%87,50) negatif, $n=1$ (%12,50) pozitif sonuç olduğu görülmüştür (Şekil 15). Gebe kadınların eğitim seviyeleri ile IgG pozitiflik oranı arasında yapılan istatistiksel analiz sonucu istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($p=0,064$).



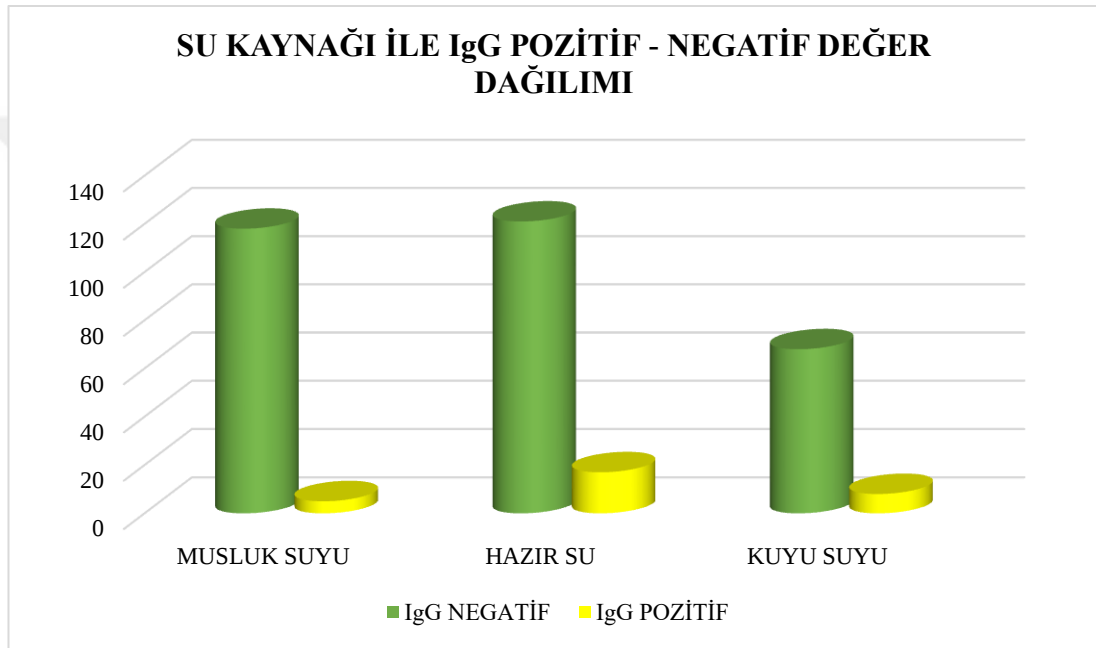
Şekil 15. Katılımcıların eğitim seviyeleri ile IgG pozitif- negatif dağılımlarının yüzdelik değerleri.

Katılımcıların herhangi bir meslek sahibi olan gebeler ile ev hanımı olan gebeler arasında anti-HEV IgG sonuçları değerlendirilmiştir. Herhangi bir meslek sahibi olan gebeler arasından n=58 (%85,30) negatif, n=10 (%14,70) pozitif sonuç görülmüştür. Ev hanımı olan gebeler arasından n=249 (%92,57) negatif, n=20 (%7,43) pozitif sonuç olduğu görülmüştür (Şekil 16). Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucuna göre meslek sahibi veya ev hanımı olan gebeler ile IgG pozitiflik oranı arasında anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür ($p=0,055$).



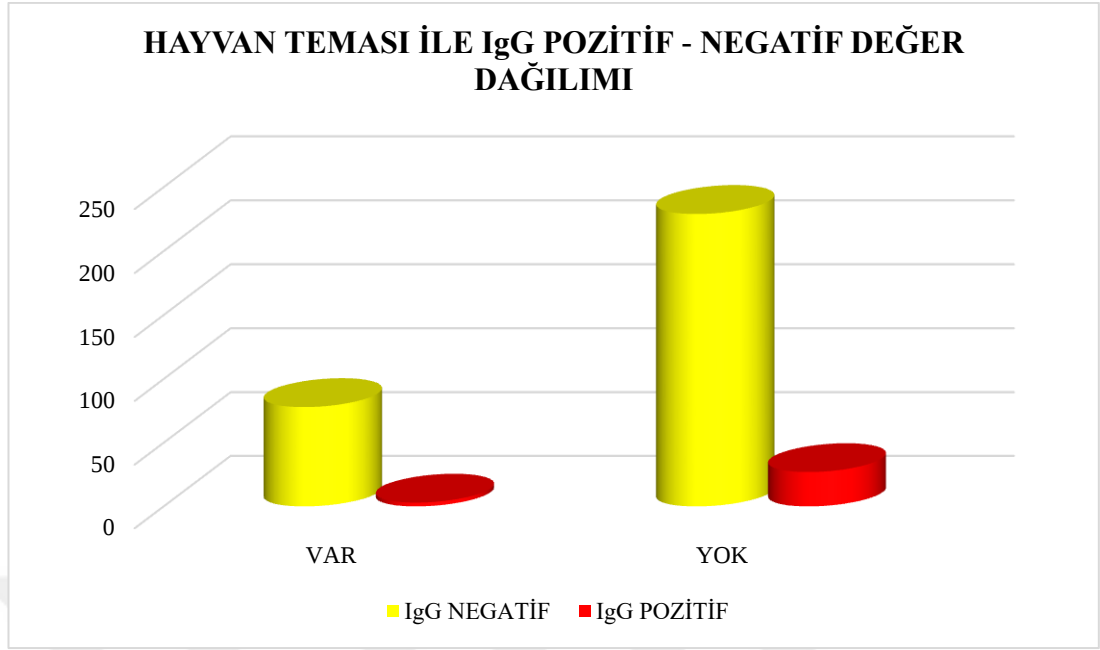
Şekil 16. Katılımcıların meslek durumu ile IgG pozitif- negatif dağılımlarının yüzdelik değerleri.

Kullanılan su kaynaklarına göre musluk suyu, hazır su ve kuyu suyu şeklinde yapılan gruplandırmada anti-HEV IgG için değerlendirme yapılmıştır. Musluk suyu kullanan gebe kadınlar arasından n=118 (%95,94) negatif, n=5 (%4,06) pozitif sonuç görülmüştür. Hazır su kullanan gebe kadınlar arasından n=121 (%87,69) negatif, n=17 (%12,31) pozitif sonuç görülmüştür. Kuyu suyu kullanan gebe kadınlar arasından ise n=68 (%89,47) negatif, n=8 (%10,53) pozitif sonuç görülmüştür (Şekil 17). Gebe kadınların kullandıkları su kaynakları ile IgG pozitifliği arasında yapılan istatistiksel analize göre anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,056).



Şekil 17. Katılımcıların kullandıkları su ile IgG pozitif- negatif dağılımlarının yüzdelik değerleri.

Çalışmamızda büyükbaş veya küçükbaş hayvan ile teması olan gebeler ile teması olmayan gebeler, anti-HEV IgG açısından değerlendirilmiştir. Hayvan teması bulunmayan gebe kadınlar arasından n=229 (%89,45) negatif, n=27 (%10,55) pozitif sonuç görülürken hayvan teması bulunan gebe kadınlar arasında n=78 (%96,30) negatif, n=3 (%3,70) pozitif sonuç görülmüştür (Şekil 18). Hayvan teması ile IgG pozitiflik arasında yapılan istatistiksel değerlendirme sonucu anlamlı bir fark olduğu görülmüştür; fakat bu oranın ters anlamlılık oluşturduğu görülmektedir (p=0,041).



Şekil 18. Katılımcıların hayvan teması ile IgG pozitif- negatif dağılımlarının yüzdelik değerleri.

4. TARTIŞMA

HEV, enfeksiyonları çoğunlukla asemptomatik ya da hafif semptomatiktir; fakat gebe kadınlar ile kronik karaciğer hastalığı bulunan bireylerde karaciğer yetmezliği riski ve ciddi hepatit tablosunun oluşmasında önem teşkil etmektedir. Ayrıca HEV'in, hem yüksek hemde düşük gelirli ülkelerde viral hepatit için önemli bir etken olduğu bildirilmektedir. Daha önceleri yalnızca gelişmemiş ülkelerde sorun teşkil eden HEV'in, artık gelişmiş ülkelerde de yaygın olduğu açıklanmaktadır (Aslan ve Balaban 2020). HEV salgınlarının arttığı ve genişleyen bir coğrafyaya yayıldığı açıklanmıştır (Teo 2012). Bu sebep ile HEV seroprevalansı hakkında uluslararası birçok çalışma yer almakta ve bunlardan; Dagnev ve arkadaşları yaptıkları meta-analiz çalışmasında 22 makale incelemişler ve HEV açısından en yüksek seroprevalansın %84,4 oranla Mısır'ın, en düşük seroprevalansın %6,6 oranla Gabon'un olduğunu bildirmişlerdir (Dagnev ve ark. 2019). Bir başka meta-analiz çalışması; Horvatis ve arkadaşları tarafından Amerika Birleşik Devletleri'nde gerçekleştirilmiş ve 68 çalışma incelenmiştir. Çalışma sonucunda genel popülasyonda, HEV seroprevalansının %1-12 arasında olduğunu açıklamışlardır (Horvatis ve ark. 2018). Izopet ve arkadaşları hiperendemik olan Nepal, Bangladeş ve Güneybatı Fransa'da HEV seroprevalans çalışması yapmışlardır ve çalışma sonucunda anti-HEV IgG seroprevalans oranları Nepal'de %54,2, Bangladeş'te %46,7 ve Güneybatı Fransa'da %33,2 olarak elde etmişlerdir. Buna ilave olarak, yaş standardizasyonu sonrası Nepal'de %47,1, Bangladeş'te %49,8 ve Güneybatı Fransa'da %34 anti-HEV IgG pozitifliği görülmüştür (Izopet ve ark. 2015). Van Gageldonk-Lafeber ve arkadaşları Hollanda'nın güneyinde 2422 kişinin katılımı ile genel seroprevalans araştırması yapmışlardır ve %28,7 pozitiflik oranı tespit etmişlerdir (Van Gageldonk-Lafeber ve ark. 2017). Sayed ve arkadaşları Mısır'da yaptıkları çalışmada 300 akut hepatit vakalı hasta birey içinde 30 akut hepatit E tanılı hasta tespit etmişlerdir. Akut hepatit E tanılı hastaların; %83,33'ünde anti-HEV IgM pozitifliği, %50'sinde HEV RNA tespiti ve %43,3'ünde anti-HEV IgG pozitifliği tespit etmişlerdir (Sayed ve ark. 2021). Azman ve arkadaşları Güney Sudan'da yer alan yerinden edilmiş kişilerin bulunduğu bir kampta 206 kişi içinde %75 IgG pozitifliği elde etmişlerdir (Azman ve ark. 2017). Vernier ve arkadaşları Çad'ın Am Timan kasabasında 241 hanede (1529 kişi) anti-HEV IgM ve anti-HEV IgG

oranlarına bakmışlardır. Anti-HEV IgM %7,7, anti-HEV IgG %59,6 olarak tespit etmişlerdir (Vernier ve ark. 2018). Dumaidi ve arkadaşları Filistin'in Batı Şeria bölgesinde genel popülasyonda HEV seropozitifliğini araştırmışlardır. Çalışmaya 432 kişi dahil edilmiş ve HEV IgG oranını %3,7 olarak tespit etmişlerdir (Dumaidi ve ark. 2022). Tripathy ve arkadaşları Hindistan'ın Yavatmal şehrine ait bir köyde 49 kişiden 32 kişinin anti-HEV IgM pozitifliğine (%65,3) bu kişiler arasında 31 kişinin anti-HEV IgG pozitifliğine (%96,9) sahip olduklarını açıklamışlardır (Tripathy ve ark. 2021). Mansuy ve arkadaşları 512 kan bağışçısının 268 kişisinde HEV IgG pozitifliği tespit etmişlerdir (Mansuy ve ark. 2011). Lagare ve arkadaşları Nijer Cumhuriyeti Diffa bölgesinde yerinden edilmiş kişilerin bulunduğu kampta 1917 şüpheli HEV vakası olup bunların %38,4'ünün pozitif vaka olduğunu tespit etmişlerdir. Tespit edilen vakaların %1,9'su ölmüştür ve ölen vakaların %0,88'sinin gebe kadınlardan oluştuğu açıklanmıştır (Lagare ve ark. 2018).

Dünya çapında gebe kadınlar arasında HEV seroprevalans çalışmaları bulunmaktadır; bunlar arasında, Abebe ve arkadaşlarının 2017 yılında Etiyopya'da 386 gebe kadın üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada genel HEV seroprevalansının %31,6 olduğunu açıklamışlardır (Abebe ve ark. 2017). Obiri-Yeboah ve arkadaşları Gana'nın Cape Coast metropolünde yaşayan 395 gebe kadının anti-HEV IgM pozitiflik oranı %0,2, anti-HEV IgG pozitiflik oranı %12,2 olarak tespit etmişlerdir (Obiri-Yeboah ve ark. 2018). Farshadpour ve arkadaşları İran'ın Basra Körfezi'nin kuzey kıyılarında yaşam süren gebe kadınlarda HEV seropozitifliğini araştırmışlar ve 1331 gebe kadının 84'ünü (%6,3) pozitif bulmuşlardır (Farshadpour ve ark. 2018). Ismail ve arkadaşları Kuzey Lübnan'daki gebe kadınların HEV seroprevalansını araştırmışlar ve çalışmalarına dahil edilen 450 gebe kadının HEV pozitiflik oranını %0,2 olarak tespit etmişlerdir (Ismail ve ark. 2020). Diouara ve arkadaşları Senegal'de doğum öncesi kontrollere gelen gebe kadınların HEV seroprevalansını araştırmışlardır. Çalışmalarına 1227 gebe kadın katıldığını ve HEV IgM pozitifliğinin %0,5, HEV IgG pozitifliğinin ise %7,4 olduğunu tespit etmişlerdir (Diouara ve ark. 2022). Ifeora ve arkadaşları Nijerya'nın Oyo eyaletinde doğum öncesi kontrollere gelen 272 gebe kadının HEV IgM pozitifliğini araştırmışlar ve yalnızca 1 gebe kadında pozitiflik (%0,4) bulmuşlardır (Ifeora ve ark. 2017). Ma ve arkadaşları Çin'in İç Moğolistan bölgesinde 3278 gebe kadının HEV

seroprevalansını araştırmışlardır ve anti-HEV IgG pozitiflik oranını %6,0, anti-HEV IgM pozitiflik oranını ise %0,3 olarak tespit etmişlerdir (Ma ve ark. 2021). Rasti ve arkadaşları 418 gebe kadında HEV pozitifliğini 22 gebe kadında tespit etmişlerdir (Rasti ve ark. 2013). Adjei ve arkadaşları 157 gebe kadın için anti-HEV IgM ve anti-HEV IgG pozitiflik oranlarını incelemişlerdir ve HEV seroprevalansını %28,66 olarak tespit etmişlerdir (Adjei ve ark. 2009). Alvarado-Esquivel ve arkadaşları Meksika'nın Durango kırsalında yaşayan 439 gebe kadında %5,7 oranında anti-HEV IgG pozitifliği tespit etmişlerdir (Alvarado-Esquivel ve ark. 2014). Cong ve arkadaşları yaptıkları çalışmada gebe kadınların anti-HEV IgG pozitiflik oranını %16,2 olarak tespit etmişlerdir (Cong ve ark. 2015).

Ülkemizde yapılan HEV seroprevalans çalışmalarına bakıldığında bunlardan; Balaban ve arkadaşları 292 hasta bireyde (böbrek nakli alıcısı, allojenik hematopoietik kök hücre alıcısı, akut hepatit ve kronik hepatit C tanılı hastalar) %9,9 oranında anti-HEV IgG pozitifliği tespit etmişlerdir (Balaban ve ark. 2022). Öğüt ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 7 nakil merkezinden gelen 485 hasta örneğinin %17,3 anti-HEV IgG pozitiflik oranına sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Hastaların ikamet ettikleri bölgeler arasında en yüksek anti-HEV IgG pozitifliğin Orta Doğu Anadolu (%42,9) ve Güneydoğu Anadolu'da (%31,4) olduğunu belirtmişlerdir (Öğüt ve ark. 2022). Çelik ve arkadaşları 150 karaciğer nakli hasta bireyde anti-HEV IgG pozitiflik oranını %20,7 olarak tespit etmişlerdir (Çelik ve ark. 2021).

Ülkemizde gebe kadınların HEV seroprevalans çalışmaları bulunmaktadır; bunlardan Cevrioğlu ve arkadaşları Afyonkarahisar ilinde yaptıkları çalışmalarında çalışma grubu 245 gebe kadın ile kontrol grubu olarak 76 sağlıklı kadın arasında anti-HEV IgM ve anti-HEV IgG antikorları araştırmışlardır ve iki grupta anti-HEV IgM pozitifliği bulunmadığını, gebe kadınlarda %12,6 anti-HEV IgG pozitifliği, kontrol grubunda ise %11,8 anti-HEV IgG pozitifliği bulduklarını açıklamışlardır (Cevrioğlu ve ark. 2004). Öncü ve arkadaşları Aydın'da yaptıkları çalışmada 386 gebe kadının anti-HEV IgG pozitifliği açısından araştırma yapmışlardır ve %7 oranında pozitiflik elde etmişlerdir (Öncü ve ark. 2006). Pehlivanoglu ve arkadaşları İstanbul'da gerçekleştirdikleri çalışmalarında, çalışma grubu olarak 72 gebe kadın, kontrol grubu olarak 24 kadın bireyi çalışmalarına dahil etmişlerdir ve anti-HEV IgM ile anti-HEV

IgG pozitifliğini araştırmışlar sadece çalışma grubunda 1 gebe kadında anti-HEV IgG pozitifliği elde etmişlerdir (Pehlivanoğlu ve ark. 2010).

Bizim çalışmamız Kafkas Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran gebe kadınlar arasında hepatit E seropozitifliğini araştırmaktadır. Yapılan ELISA testi sonucu, anti-HEV IgG pozitiflik oranı %8,91 ve anti-HEV IgG pozitif olan gebe kadınların anti-HEV IgM pozitiflik oranı ise %46,66 olarak tespit edilmiştir. Ülkemizde gebe kadınlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalardan Pehlivanoğlu ve arkadaşları çalışması dışındakiler ile bizim çalışmamız birbirine yakın pozitiflik oranları tespit etmişlerdir. Fakat Pehlivanoğlu ve arkadaşlarının çalışması sonucunda elde edilen %1.38'lik oranın (1/72) çalışma popülasyonunun azlığından olduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmaların bazılarında yaş ile HEV pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunuk; bazıları ise yaş'ın pozitiflikte önmeli bir etken olmadığı görüşünde idi. Azman ve arkadaşları çalışmalarında artan yaş ile birlikte seroprevalans oranında ($p=0,0002$) artış olduğunu görmüşlerdir (Azman ve ark. 2017). Abebe ve arkadaşları çalışmalarında gebe kadınların yaş $[\geq 36$ (%78,5), 26-30 (%33,7) $p=0,047$, ≤ 25 (%23)] ile HEV pozitifliği arasında güçlü ilişki olduğunu açıklamışlardır (Abebe ve ark. 2017). Cevrioğlu ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında artan yaş ile birlikte HEV IgG pozitiflik oranının arttığı, 25 yaş altındaki grup ile ileri yaştaki grup arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ($p=0,015$) açıklamışlardır (Cevrioğlu ve ark. 2004). Farshadpour ve arkadaşları çalışmalarında yüksek yaş grubunun (≥ 34) pozitiflik oranı %11,76 olarak diğer yaş gruplarına göre yüksek çıktığını bildirmişlerdir (Farshadpour ve ark. 2018). Vernier ve arkadaşları çalışmalarında yaş ile birlikte anti-HEV IgM oranı ($p<0,01$) azaldığını; fakat anti-HEV IgG oranının ($p<0,01$) bu duruma karşı olarak yaş ile birlikte artış gösterdiğini açıklamışlardır (Vernier ve ark. 2018). Dumaidi ve arkadaşları çalışmalarına katılan bireylerin yaş grupları ile pozitiflik açısından aralarında anlamlı bir sonuç görülmediğini ($p=0,12$) açıklamışlardır (Dumaidi ve ark. 2022). Adjei ve arkadaşları çalışmalarında HEV antikörlerinin %46,15 oranında 21-25 yaş grubunda en yüksek olarak tespit etmişlerdir; fakat artan yaş ile birlikte HEV pozitifliği açısından bir korelasyon bulunmadığını belirtmişlerdir (Adjei ve ark. 2009). Çalışmamıza katılan gebe kadınların yaş ortalaması $27,71 \pm 5,78$ olarak tespit edilmiştir ve yaş ile HEV

pozitifliği arasında anlamlı bir korelasyon görülmemiştir ($p=0,526$). Dumaidi ve arkadaşları ile Adjei ve arkadaşlarının çalışmaları, çalışmamızı destekler durumdadır.

Çalışmamıza katılan gebe kadınların yaşam sürdürdükleri bölgeler; kırsal ve kentsel bölge olarak gruplandırılmıştır. Yaş ve pozitiflik bağlantısında olduğu gibi yaşam alanı ve HEV pozitifliği arasında da anlamlı ilişki olduğunu ve olmadığını tespit eden çalışmalar mevcuttur. Mansuy ve arkadaşları çalışmalarında yer alan ankette kırsal alanda HEV pozitiflik oranı %63,1, kentsel alanda %42,9 HEV pozitiflik oranı bulmuşlardır (Mansuy ve ark. 2011). Houcine ve arkadaşları Tunus'ta yaptıkları çalışmada kırsal bölgede anti-HEV IgG seropozitiflik oranını %9,6, kentsel bölgede ise %8,2 seropozitiflik oranı tespit etmişlerdir (Houcine ve ark. 2012). Cevrioğlu ve arkadaşları çalışmalarında kırsal bölgede yaşayan gebelerin HEV pozitifliği %18,5 iken kentsel bölgede yaşayan gebelerde HEV pozitifliği %9,1 olduğu ve aralarında anlamlı bir fark oluşturduğu ($p=0,033$) açıklanmıştır (Cevrioğlu ve ark. 2004). Öncü ve arkadaşları çalışmalarında kırsal bölgede yaşayan gebe kadınların HEV pozitifliğinin %7, kentsel bölgede yaşayan gebe kadınlardaki pozitiflik oranının %7 olduğunu ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı bir ilişki olmadığını ($p=0,992$) açıklamışlardır (Öncü ve ark. 2006). Cong ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kırsal-kentsel yaşam alanı ($p=0,24$) ile HEV pozitifliği açısından anlamlı bir ilişki olmadığını tespit etmişlerdir (Cong ve ark. 2015). Çelik ve arkadaşları karaciğer nakli hasta bireylerde kırsal-kentsel yaşam ile HEV pozitifliği açısından anlamlı bir ilişki olmadığını açıklamışlardır (Çelik ve ark. 2021). Çalışmamızda yer alan gebe kadınların yaşam sürdürdükleri bölge ile HEV seropozitifliği açısından yapılan analiz sonucu; kırsal bölge %5,26, kentsel bölgede ise %10,76 pozitiflik oranı tespit edilmiştir. Çalışmamızda kırsal bölgenin kentsel bölgeye oranla daha düşük pozitiflik verdiği görülmüştür; fakat istatistiksel anlamda bir fark görülmemiştir ($p=0,066$). Cong ve arkadaşları, Öncü ve arkadaşları ve Çelik ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada kırsal-kentsel yaşam ile HEV pozitifliği arasında anlamlı bir korelasyon bulmamaları bizim çalışmamızı destekler konuma getirmektedir.

Çalışmamızda gebe kadınların eğitim seviyeleri; ilkokul, ortaokul, lise, üniversite ve lisansüstü mezunu şeklinde gruplandırılmıştır. Eğitim seviyesinin HEV hakkında bilinçlenmeye ve doğal olarak azalmış pozitifliğe neden olduğuna dair literatürde veriler mevcuttur. Abebe ve arkadaşları çalışmalarında yer alan anket sonuçlarında

gebe kadınların eğitim seviyelerinin (ilköğretim mezunu %36 $p=0,010$, ortaöğretim mezunu %35 $p=0,049$, üniversite ve üzeri mezunu %22) HEV pozitiflik oranı ile güçlü ilişkisi olduğunu tespit etmişlerdir (Abebe ve ark. 2017). Farshadpour ve arkadaşlarının anketlerinde yer alan eğitim seviyeleri ile HEV pozitiflik arasında yapılan değerlendirme sonucunda eğitim seviyesi yüksek olan gebe kadınların pozitiflik oranı %1,17 düşük eğitim seviyesine sahip gebe kadınlarda ise %46,51 olduğunu bildirmişlerdir (Farshadpour ve ark. 2018). Rasti ve arkadaşları çalışmalarında üniversite eğitimi almış gebe kadınlarda pozitiflik oranının %3 olduğu, eğitim seviyesi düşük olan gebe kadınlarda ise bu oranın %11,4 olduğunu tespit etmişlerdir (Rasti ve ark. 2013). Cevrioğlu ve arkadaşları çalışmalarında, çalışma grubundaki gebelerde ve kontrol grubunda bulunan eğitim seviyesi artan bireylerde HEV pozitifliğinin azaldığını ve aralarında anlamlı bir ilişki olduğunu ($p=0,041$) açıklamışlardır (Cevrioğlu ve ark. 2004). Öncü ve arkadaşları çalışmalarında eğitim seviyesi yüksek gebelerin HEV pozitiflik oranı %2,5, eğitim seviyesi düşük olan gebelerin pozitiflik oranını ise %9,7 olarak tespit etmişlerdir ve istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ($p=0,023$) açıklamışlardır (Öncü ve ark. 2006). Adjei ve arkadaşları çalışmalarında eğitimi bulunmayan gebe kadınlarda HEV pozitifliği için %43,75 (16'da 7) oranı bulunurken, ilköğretim eğitilmiş gebelerde %28,04 (82'de 23), ortaöğretim eğitilmiş gebelerde %27,50 (40'ta 11), üçüncül eğitim seviyesine sahip gebelerde ise %15,78 (19'da 3) oranında pozitiflik tespit etmişlerdir; fakat aralarında istatistiksel açıdan bir fark olmadığını ($p>0,05$) belirtmişlerdir (Adjei ve ark. 2009). Alvarado-Esquivel ve arkadaşları çalışmalarına katılan gebe kadınların eğitim seviyeleri ile HEV pozitifliği açısından anlamlı bir korelasyon bulunmadığını ($p>0,20$) belirtmişlerdir (Alvarado-Esquivel ve ark. 2014). Çakmak-Topfedaisi ve arkadaşları çalışmalarında eğitim seviyeleri sorgulanan bireylerde ilköğretim mezunu %9,6, lise mezunu %3,2 ve üniversite mezunu %6,6 anti-HEV IgG pozitifliği saptanmıştır; fakat aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı ($p=0,467$) bildirilmiştir (Çakmak-Topfedaisi ve Şener 2020). Çalışmamızdaki katılımcıların eğitim seviyelerinin HEV pozitiflik oranları; ilkokul %0, ortaokul %11,90, lise %7,50, üniversite %12,50 ve lisansüstü %12,50 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda gebe kadınların eğitim seviyeleri ile HEV pozitiflik arasında yapılan analizler sonucu anlamlı bir korelasyon görülmemiştir ($p=0,064$). Alvarado-Esquivel ve arkadaşları,

Adjei ve arkadaşları ile Çakmak-Topfedaisi ve arkadaşının yaptıkları çalışmalarda eğitim seviyesinin HEV pozitifliği arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını ifade etmeleri çalışmamızın desteklendiğini göstermektedir.

Junaid ve arkadaşları yaptıkları çalışmada çiftçi, öğrenci, ev hanımı, memur, işletme ve diğer olarak meslek grupları ile anti-HEV IgG pozitiflik oranlarını tespit etmişler ve sırası ile (73/110) %66,4, (26/95) %27,4, (8/24) %33,3, (52/109) %47,7, (39/80) %48,8 ve (2/8) %25 olarak bildirmişlerdir; ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ($p=0,001$) ifade etmişlerdir (Junaid ve ark. 2014). Abdullah ve arkadaşları çalışmalarında mesleki düzey ile HEV pozitifliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki olduğunu ($p=0,002$) bildirmişlerdir; çalışmalarında öğretmenlerde (8) %37,5, işçilerde (28) %25, sağlık personeline (21) %14,2, ev hanımlarında (117) %4,3 ve son olarak avukat (1) ile öğrencilerde (5) %0 HEV pozitifliği tespit etmişlerdir (Abdullah ve ark. 2023). Dumaidi ve arkadaşları çalışmalarında meslek sahibi olmanın ($p=0,48$) pozitiflik ile arasında anlamlı bir fark oluşmadığını bildirmişlerdir (Dumaidi ve ark. 2022). Alvarado-Esquivel ve arkadaşları çalışmalarında meslek sahibi olmanın pozitiflik ile anlamlı bir bağlantısı olmadığını ($p>0,20$) belirtmişlerdir (Alvarado-Esquivel ve ark. 2014). Çalışmamızdaki gebeler ev hanımı ve herhangi bir meslek sahibi olarak gruplandırılmıştır. Ev hanımı olan gebelerde %7,43, meslek sahibi olan gebelerde ise %14,70 HEV pozitifliği tespit edilmiştir. Çalışmamızda yapılan istatistiksel değerlendirme sonucuna göre meslek sahibi veya ev hanımı olan gebeler ile HEV pozitiflik oranı arasında anlamlı bir farkın olmadığı görülmüştür ($p=0,055$). Meslek sahibi olma ile HEV pozitifliği açısından aralarında anlamlı bir bağlantının olmadığını açıklayan Dumaidi ve arkadaşları ile Alvarado-Esquivel ve arkadaşlarının çalışmaları, çalışmamızı destekler konuma getirdiği görülmektedir.

Amanya ve arkadaşları vaka kontrol çalışması yapmışlardır ve bu çalışmada yer alan ankette salgından önce yol kenarından yiyecek yenilmesi, arıtılmamış su içimi, açık alanda dışkılama alışkanlığı, dışkılama sonrası elleri asla sabunla yıkamama, yemek yedikten sonra bulaşıkları yıkamama ve yakın zamanda seyahat etme gibi çeşitli sorulara yanıtların, istatistiksel analiz sonucu HEV pozitifliği açısından anlamlılık gösterdiği açıklanmıştır (Amanya ve ark. 2017). Lagare ve arkadaşları çalışmalarında tespit ettikleri HEV vakalarının içme suyu kaynaklarının yeterli hijyen koşullarına sahip olmaması, kötü sanitasyon koşulları içerisinde yaşam sürmelerinden

olabileceğini vurgulamaktadırlar (Lagare ve ark. 2018). Vernier ve arkadaşlarının çalışmalarında yer alan anket sonucunda yeterli hijyene sahip olmayan ellerin ortak yemek tabaklarına ve su depolarına temas etmesi sonucu yayılım olabileceğini belirtmişlerdir (Vernier ve ark. 2018). İsmail ve arkadaşları çalışmalarında risk faktörleri açısından değerlendirdikleri ankette, çalışmaya katılan gebe kadınların çoğunun orta ve yüksek gelire sahip olduğu, yarısının üniversite eğitime sahip olduğu ve üçte ikisinin su şişesi kullandığını açıklamışlardır (İsmail ve ark. 2020). Diouara ve arkadaşları çalışmalarında bulunan gebelerin eğitim seviyeleri ($p=0.4017$), içme suyu hizmetine erişimleri ($p=0.4001$) ve paketlenmemiş gıdaların dezenfeksiyon işlemi olup olmaması ($p=0.5984$) hakkında yapılan anket sonucunda HEV ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını; fakat gelir durumu ($p=0.0043$) ve sıhhi tesisat imkanlarına (Yeterli tuvalet ve uygun atık su koşulları) erişimi ($p=0.0006$) açısından istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde etmişlerdir (Diouara ve ark. 2022). Tripathy ve arkadaşları çalışmalarındaki köy alanında içme su kaynakları içerisinde 9 su örneğini HEV RNA'sı açısından araştırmışlar ve 7 su örneğinde HEV RNA'sı tespit etmişlerdir (Tripathy ve ark. 2021). Çelik ve arkadaşları çalışmalarında içme suyu ($p=0.034$) ve hastaların doğum yeri ($p<0.001$) anti-HEV IgG pozitifliği açısından anlamlı kabul edilmiştir (Çelik ve ark. 2021). Alvarado-Esquivel ve arkadaşları çalışmalarında gebelerin gelir düzeyleri ve evlerinde bulunan su ile HEV pozitifliği açısından anlamlı bir korelasyon bulunmadığını ($p>0.20$) belirtmişlerdir (Alvarado-Esquivel ve ark. 2014). Cong ve arkadaşlarının çalışmasında gebelerin HEV pozitifliği ile kullandıkları su kaynakları ($p=0.75$) açısından anlamlı bir ilişki olmadığını tespit etmişlerdir (Cong ve ark. 2015). Çakmak-Topfedaisi ve arkadaşının çalışmasında katılımcıların içme su kaynaklarının HEV pozitiflik oranı açısından incelenmesi sonucu şebeke suyu %5,6, hazır su %9,4 ve kaynak suyu %4,1 olarak tespit edilmiştir; aralarında anlamlı bir ilişki görülmediği ($p=0.539$) açıklanmıştır; bu durumun katılımcıların el yıkama, meyve-sebze yıkama gibi konularda bilinçli oldukları, ayrıca bölgenin ekonomik koşulları ile su ve kanalizasyon sistemlerinin iyi olması ile meydana geldiğini açıklamışlardır (Çakmak-Topfedaisi ve Şener 2020). Çalışmamıza katılan gebelerin kullandıkları su kaynaklarına göre musluk suyu, hazır su ve kuyu suyu şeklinde yapılan gruplandırmada; musluk suyu kullanımında %4,06, hazır su kullanımında

%12,31 ve kuyu suyu kullanımında ise %10,53 HEV pozitifliği tespit edilmiştir. Çalışmamızda gebe kadınların kullandıkları su kaynakları ile HEV pozitifliği arasında yapılan istatistiksel analize göre anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,056$). Çakmak-Topfedaisi ve arkadaşları, Cong ve arkadaşları ile Alvarado-Esquivel ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda, kullanılan su kaynağı ile HEV pozitifliği arasında korelasyon bulunmadığını belirtmeleri bizim çalışmamızı desteklemektedir.

Vernier ve arkadaşları çalışmalarında katılımcıların hayvanlarının uyudukları yerlerde bulunmalarından dolayı yakın zamanda HEV geçirme riskinin olduğunu açıklamışlardır (Vernier ve ark. 2018). Cong ve arkadaşları çalışmalarında gebe kadınların kedilerle ($p<0,01$), domuzlarla ($p<0,01$) ve toprakla temasının ($p<0,01$) HEV ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (Cong ve ark. 2015). Chaussade ve arkadaşları çalışmalarında domuz çiftliğinde çalışan işçilerin HEV pozitiflik oranı %43,8 ($p<0,0001$), ormanda çalışan işçilerin %36,4 ($p=0,009$) ve hiçbir çiftlik hayvanı ya da orman ortamı ile teması olmayan bireylerde %26,1 pozitiflik oranı olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca sıklıkla domuz ciğeri tüketimi ($p=0,002$) olanlar ve domuz karaciğer sosisleri tüketenler ($p<0,0001$) ile HEV pozitifliği arasında ilişki bulunduğunu açıklamışlardır (Chaussade ve ark. 2013). Mooij ve arkadaşları Hollanda'da yaptıkları çalışmada domuz pirzola tüketimi olan bireylerde ($p=0,001$), geleneksel Hollanda kuru çiğ sosis tüketimi olan bireylerde ($p<0,001$), tütülenmiş sığır eti tüketimi olan bireylerde ($p=0,001$) ve öküz sosisi tüketimi olan bireylerde ($p=0,021$) HEV pozitifliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Mooij ve ark. 2018). Tritz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sığır sahibi olan bireylerin ($p=0,01$) ve az pişmiş veya çiğ et tüketimi olan bireylerin ($p=0,03$) HEV pozitifliği ile ilişkisi olduğunu tespit etmişlerdir (Tritz ve ark. 2018). Aydın ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 195 katılımcının anti-HEV IgG pozitifliğini incelemişlerdir. Katılımcılar; hayvanlarla sık teması olan risk grubu (44 hayvan işçisi, 25 kuzu ve sığır işçisi, 19 tavuk mezbaha işçisi, 15 veteriner hekim) ve 92 hayvanlarla sık teması olmayan kontrol grubundan oluşmaktadır. Hayvanlarla teması bulunan grubun HEV IgG seroprevalans oranı %35,9, kontrol grubunun ise %4,4 olduğunu tespit etmişlerdir (Aydın ve ark. 2016).

Tonbak bilim insanının yaptığı çalışmada sığır kan serumlarında % 16,5, koyun kan serumlarında ise %5 oranında HEV pozitifliği tespit etmiştir (Tonbak 2019). Demirci ve arkadaşları 231 çiğ süt (keçi (65), koyun (65), inek (48) ve eşek (53)) örneğinde

HEV RNA'sı araştırmışlardır. Çalışma sonucunda keçi sütlerinin 12 'sinde, eşek sütlerinin 13'ünde, inek sütlerinin 14'ünde ve koyun sütlerinin 8'inde HEV RNA'sı saptamışlardır (Demirci ve ark. 2019). Yan ve arkadaşları Çin'de yaptıkları çalışmada 254 sığırdı %47, 222 koyunda %32, 194 köpekte %41 ve 484 tavukta %8 oranında HEV seropozitifliği tespit etmişlerdir (Yan ve ark. 2016). Sarchese ve arkadaşları İtalya'da 7 ayrı çiftlikte bulunan 192 koyunun %21,3 oranla genel HEV pozitifliği tespit etmişlerdir (Sarchese ve ark. 2019). Balaban ve arkadaşları çalışmalarında az pişmiş et tüketimi ($p=0,03$) ile HEV pozitifliği arasında bağlantı olduğunu belirtmişlerdir (Balaban ve ark. 2022). Çalışmamızda yer alan katılımcılar büyükbaş veya küçükbaş hayvan teması olan ve olmayan şeklinde gruplandırma yapılmıştır. Hayvan teması bulunan gebelerde HEV pozitifliği %3,70, hayvan teması bulunmayan gebelerde ise %10,55 HEV pozitifliği tespit edilmiştir. Çalışmamızda hayvan teması ile HEV pozitifliği açısından anlamlı bir korelasyon görülmüştür ($p=0,041$); fakat bu durum, doğru anlamlılık oluşturmamaktadır. Bu durumun oluşma sebebinin çalışmamıza katılan gebe kadınların hayvanlar ile temas süresinin sorgulanmaması olduğu düşünmekteyiz ve çalışmamızın sonuçlarının etkin oluşamamasının nedeni kanısındayız. Hayvan temas süresinin olması, HEV pozitifliği ile arasında anlamlı veya anlamsız verilerin değerlendirilmesinde daha etkin sonuç elde etmeye yardımcı olacağı fikrindeyiz ve bu yüzden bizim çalışmamızda bulunmayan hayvan temas süresi, hayvan teması hakkındaki analizin doğru bir nitelikte olmadığına neden olduğu kanısındayız.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. İlk olarak, gebe popülasyonu daha etkin sonuçlar elde edebilmek amacıyla daha yüksek ve/veya çok merkezli bir çalışma olarak planlanabilirdi; ancak bir yüksek lisans tez çalışması olduğundan dolayı maliyet ve zaman problemlerinden dolayı mevcut şartlarda tamamlanmaya çalışılmıştır. İkinci olarak, IgG ve IgM seropozitifliğinin arşarılmasına ilave olarak HEV RNA çalışması dahil edilebilirdi; ancak yine mali problemlerden dolayı gerçekleştirilememiştir. Son olarak ise yapılan ankette başta hayvanlar ile olan temas süresi olmak üzere bazı verilerin detaylı analizi yapılabilirdi. Bu kısıtlılıkların göz önünde bulundurularak gelecek gerçekleştirilecek çalışmalarda daha efektif verilerin elde edilmesi muhtemeldir.

5. SONUÇ

Çalışmamızda Kafkas Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesine başvuran 337 gebe kadının kan serumları anti-HEV IgG ve anti-HEV IgM seropozitifliği açısından incelenerek, bu bölgenin HEV seropozitifliğine dair verilerin elde edilmesi amaçlanmıştır. Yapılan araştırma sonucu anti-HEV IgG pozitifliği %8.91 oranında bulunmuştur. Pozitif tespit edilen gebeler arasında anti-HEV IgM pozitifliği araştırılmış ve %46,66 oranında pozitiflik tespit edilmiştir. Çalışmamız Kars ili bazında gebe kadınların HEV seropozitifliği açısından tek çalışmadır. Bu çalışma ile bölgemizin gebe kadınları için risk teşkil eden HEV seropozitifliğinin araştırılması başka çalışmalar için öncülük edebilmesi açısından değerli olacağı ve halk sağlığı açısından önemli bir veri kaynağı oluşturacağı düşünülmektedir. Ayrıca gebe kadınların hepatit E hakkında bilinçlendirilmesi, kullandıkları su kaynakları açısından hijyen koşullarına dikkat etmeleri gerektiği, hayvansal gıdaların tüketiminde uygun koşullarda pişirme yöntemleri hakkında bilgilendirilmeleri önem teşkil eden problemlerin önüne geçebileceği açısından tarafımızca düşünülmekte ve önerilmektedir.

KAYNAKÇA

- Abdullah A, Ammara K, Kshedan L, Nami A, Sharef A:** Seroprevalence and Potential Risk Factors of Hepatitis E Virus Infection Among Pregnant Women in Tripoli, Libya, *AlQalam Journal of Medical and Applied Sciences*, 707-715, 2023.
- Abebe M, Ali I, Ayele S, Overbo J, Aseffa A, Mihret A:** Seroprevalence and risk factors of Hepatitis E Virus infection among pregnant women in Addis Ababa, Ethiopia. *PloS one*, 12(6), e0180078, 2017.
- Abravanel F, Dimeglio C, Castanier M, Péron JM, Kamar N, Lhomme S, Izopet J:** Does HEV-3 subtype play a role in the severity of acute hepatitis E? *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 40(2), 333–337, 2020.
- Abravanel F, Lhomme S, Fougère M, Saune K, Alvarez M, Péron JM, Delobel P, Izopet J:** HEV infection in French HIV-infected patients. *The Journal of infection*, 74(3), 310–313, 2017.
- Abravanel F, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, Mansuy JM, Muscari F, Sallusto F, Rostaing L, Kamar N, Izopet J:** Hepatitis E virus reinfections in solid-organ-transplant recipients can evolve into chronic infections. *The Journal of infectious diseases*, 209(12), 1900–1906, 2014.
- Adjei AA, Tettey Y, Aviyase JT, Adu-Gyamfi C, Obed S, Mingle JA, Ayeh-Kumi PF, Adiku TK:** Hepatitis E virus infection is highly prevalent among pregnant women in Accra, Ghana. *Virology journal*, 6, 108, 2009.
- Aggarwal R:** Hepatitis E: Historical, contemporary and future perspectives. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 26 Suppl 1, 72–82, 2011.
- Ahmed A, Ali IA, Ghazal H, Fazili J, Nusrat S:** Mystery of hepatitis e virus: recent advances in its diagnosis and management. *International journal of hepatology*, 872431, 2015.
- Alkan S, Cancan Gürsul N, Önder T:** Türkiye Kaynaklı Hepatit E Virus Seroprevelans Çalışmalarının Gözden Geçirilmesi. *Dent Med J-R*, ;4(1):59-71,2022.
- Alvarado-Esquivel C, Sánchez-Anguiano LF, Hernández-Tinoco J:** Hepatitis E virus exposure in pregnant women in rural Durango, Mexico. *Annals of hepatology*, 13(5), 510–517, 2014.
- Alvarado-Mora MV, Locarnini S, Rizzetto M, Pinho JR:** An update on HDV: virology, pathogenesis and treatment. *Antiviral therapy*, 18(3 Pt B), 541–548, 2013.
- Amanya G, Kizito S, Nabukenya I, Kalyango J, Atuheire C, Nansumba H, Abwoye SA, Opio DN, Kibuuka E, Karamagi C:** Risk factors, person, place and time characteristics associated with Hepatitis E Virus outbreak in Napak District, Uganda. *BMC infectious diseases*, 17(1), 451, 2017.

Anty R, Ollier L, Péron JM, Nicand E, Cannavo I, Bongain A, Giordanengo V, Tran A: First case report of an acute genotype 3 hepatitis E infected pregnant woman living in South-Eastern France. *J Clin Virol.* May;54(1):76-8, 2012.

Aslan AT, Balaban HY: Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment. *World J Gastroenterol.* Oct 7;26(37):5543-5560, 2020.

Aspinall EJ, Couturier E, Faber M, Said B, Ijaz S, Tivoschi L, Takkinen J, Adlhoch C: Hepatitis E virus infection in Europe: surveillance and descriptive epidemiology of confirmed cases, 2005 to 2015. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 22(26), 30561, 2017.

Aydın H, Uyanik M, Karamese M, Timurkan MO: Seroprevalence of hepatitis E virus in animal workers in nonporcine consumption region of Turkey. *Future Virology.* 11. 10.2217/fvl-2016-0075, 2016.

AYDIN NN: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Başvuran Olgularda Hepatit E Virusu Seroprevalansının Araştırılması, HÜ, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2015.

Azman AS, Bouhenia M, Iyer AS, Rumunu J, Laku RL, Wamala JF, Rodriguez-Barraquer I, Lessler J, Gignoux E, Luquero FJ, Leung DT, Gurley ES, Ciglenecki I: High Hepatitis E Seroprevalence Among Displaced Persons in South Sudan. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 96(6), 1296–1301, 2017.

Balaban HY, Aslan AT, Akdoğan-Kittana FN, Alp A, Dağ O, Ayar ŞN, Vahabov C, Şimşek C, Yıldırım T, Göker H, Ergünay K, Erdem Y, Büyükaşık Y, Şimşek H: Hepatitis E Virus Prevalence and Associated Risk Factors in High-Risk Groups: A Cross-Sectional Study. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 33(7), 615–624, 2022.

Barnaud E, Rogée S, Garry P, Rose N, Pavio N: Thermal inactivation of infectious hepatitis E virus in experimentally contaminated food. *Applied and environmental microbiology*, 78(15), 5153–5159, 2012.

Beskisiz S: Bölgemizde Viral Hepatitlerde Hepatit E Virüs Enfeksiyonu Sıklığı ve Risk Faktörlerinin Belirlenmesi, DÜ, Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Uzmanlık Tezi, Diyarbakır, 2016.

Bose PD, Das BC, Kumar A: High viral load and deregulation of the progesterone receptor signaling pathway: association with hepatitis E-related poor pregnancy outcome. *J Hepatol*, 54 1107-1113, 2011.

Bradley D, Andjaparidze A, Cook EH, Jr McCaustland K, Balayan M, Stetler H, Velazquez O, Robertson B, Humphrey C, Kane M: Aetiological agent of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *The Journal of general virology*, 69 (3), 731–738, 1988.

Cao D, Meng XJ: Molecular biology and replication of hepatitis E virus. *Emerging microbes infections*, 1(8), e17, 2012.

Celik F, Senkaya A, Gulsen Unal N, Aslanov S, Uysal A, Zeytinoglu A, Turan I, Zeytunlu M, Ozutemiz O, Salih Akarca U, Karasu Z, Gunsar F: Hepatitis E virus IgG seroprevalence in liver transplant patients: A retrospective single-center experience. *Hepatology forum*, 2(1), 7–11, 2021.

Cevrioglu AS, Altindis M, Tanir HM, Aksoy F: Investigation of the incidence of hepatitis E virus among pregnant women in Turkey, *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 30: 48-52, 2004.

Chandra NS, Sharma A, Malhotra B, Rai RR: Dynamics of HEV viremia, fecal shedding and its relationship with transaminases and antibody response in patients with sporadic acute hepatitis E. *Virology journal*, 7, 213, 2010.

Chao DT, Abe K, Nguyen MH: Systematic review: epidemiology of hepatitis C genotype 6 and its management. *Alimentary pharmacology therapeutics*, 34(3), 286–296, 2011.

Chaussade H, Rigaud E, Allix A, Carpentier A, Touzé A, Delzescaux D, Choutet P, Garcia-Bonnet N, Coursaget P: Hepatitis E virus seroprevalence and risk factors for individuals in working contact with animals. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 58(3), 504–508, 2013.

Coilly A, Haïm-Boukoba S, Roche B, Antonini TM, Pause A, Mokhtari C, Becq A, Farahmand H, Hauser L, Duclos-Vallée JC, Samuel D, Adam R, Roque-Afonso AM: Posttransplantation hepatitis E: transfusion-transmitted hepatitis rising from the ashes. *Transplantation*, 96(2), e4–e6, 2013.

Colson P, Kaba M, Bernit E, Motte A, Tamalet C: Hepatitis E associated with surgical training on pigs. *Lancet*, 370(9591), 935, 2007.

Cong W, Sui JC, Zhang XY, Qian AD, Chen J, Zhu XQ: Seroprevalence of hepatitis E virus among pregnant women and control subjects in China. *Journal of medical virology*, 87(3), 446–450, 2015.

Çakmak-Topfedaisi Ö, Şener A: Seroprevalence of hepatitis E in hospital employees and investigation of risk factors, *Klimik Derg.*33(1): 44-51, 2020.

Dagne M, Belachew A, Tiruneh M, Moges F: Hepatitis E virus infection among pregnant women in Africa: systematic review and meta-analysis. *BMC infectious diseases*, 19(1), 519, 2019.

Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M: Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *The Lancet. Infectious diseases*, 8(11), 698–709, 2008.

Dalton HR, Izopet J: Transmission and Epidemiology of Hepatitis E Virus Genotype 3 and 4 Infections. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(11), a032144, 2018.

Demirci M, Yiğın A, Ünlü Ö, Kılıç Altun S: Farklı Hayvanlardan Elde Edilen Çiğ Sütlerde HEV RNA Miktarının ve Genotiplerinin Tespiti. *Mikrobiyol Bul*; 53(1):43-52, 2019.

Diouara AAM, Lo S, Nguer CM, Senghor A, Diop Ndiaye H, Manga NM, Danfakha F, Diallo S, Faye Dieme ME, Thiam O, Biaye B, Manga NMP, Thiam F, Sarr H, Lo G, Ndour M, Manga SP, Diaby N, Dieng M, Diop I, Ayoub A: Hepatitis E Virus Seroprevalence and Associated Risk Factors in Pregnant Women Attending Antenatal Consultations in Senegal. *Viruses*, 14(8), 1742, 2022.

Doceul V, Bagdassarian E, Demange A, Pavio N: Zoonotic Hepatitis E Virus: Classification, Animal Reservoirs and Transmission Routes. *Viruses*, 8(10), 270, 2016.

Dumaidi K, Abudamous AM, Abu-Helu R, Al-Jawabreh H, Dumaidi Y, Al-Jawabreh A: First Report of the HEV Seroprevalence and the Risk Factor Assessment in the West Bank, Palestine, during the Period of 2015-2017. *The Canadian journal of infectious diseases medical microbiology Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale*, 4935811, 2022.

Emerson SU, Purcell RH: Hepatitis E virus. *Reviews in medical virology*, 13(3), 145–154, 2003.

Farshadpour F, Taherkhani R, Ravanbod MR, Eghbali SS, Taherkhani S, Mahdavi E: Prevalence, risk factors and molecular evaluation of hepatitis E virus infection among pregnant women resident in the northern shores of Persian Gulf, Iran. *PloS one*, 13(1), e0191090, 2018.

Frangé P, Roque-Afonso AM, Neven B, Moshous D, Touzot F, Cavazzana M, Fischer A, Leruez-Ville M, Blanche S: Hepatitis E virus in hematopoietic stem cell donors: Towards a systematic HEV screening of donors? *The Journal of infection*, 71(1), 141–144, 2015.

Gerolami R, Borentain P, Raissouni F, Motte A, Solas C, Colson P: Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 52(1), 60–62, 2011.

Gérolami R, Moal V, Colson P: Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *The New England journal of medicine*, 358(8), 859–860, 2008.

Gou H, Deng J, Wang J, Pei J, Liu W, Zhao M, Chen J: Rapid and sensitive detection of porcine epidemic diarrhea virus by reverse transcription loop-mediated isothermal amplification combined with a vertical flow visualization strip. *Molecular and cellular probes*, 29(1), 48–53, 2015.

Gouilly J, Chen Q, Siewiera J, Cartron G, Levy C, Dubois M, Al-Daccak R, Izopet J, Jabrane-Ferrat N, El Costa H: Genotype specific pathogenicity of hepatitis E virus at the human maternal-fetal interface. *Nature communications*, 9(1), 4748, 2018.

Graff J, Nguyen H, Yu C, Elkins WR, St Claire M, Purcell RH, Emerson SU: The open reading frame 3 gene of hepatitis E virus contains a cis-reactive element and encodes a protein required for infection of macaques. *Journal of virology*, 79(11), 6680–6689, 2005.

Guillois Y, Abravanel F, Miura T, Pavio N, Vaillant V, Lhomme S, Le Guyader FS, Rose N, Le Saux JC, King LA, Izopet J, Couturier E: High Proportion of Asymptomatic Infections in an Outbreak of Hepatitis E Associated With a Spit-Roasted Piglet, France, 2013. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 62(3), 351–357, 2016.

Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, Haywood B, Kennedy IT, Kitchen A, Patel P, Poh J, Russell K, Tettmar KI, Tossell J, Ushiro-Lumb I, Tedder RS: Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet*. Nov 15;384(9956):1766-73, 2014.

Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH: Hepatitis E. *The New England journal of medicine*, 367(13), 1237–1244, 2012.

Horvatits T, Ozga AK, Westhölter D, Hartl J, Manthey CF, Lütgehetmann M, Rauch G, Kriston L, Lohse AW, Bendall R, Wedemeyer H, Dalton HR, Pischke S: Hepatitis E seroprevalence in the Americas: A systematic review and meta-analysis. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 38(11), 1951–1964, 2018.

Houcine N, Jacques R, Salma F, Anne-Gaëlle D, Amin S, Mohsen H, Hamadi B, Christophe R, Patrice A, Mahjoub A, Caroline S: Seroprevalence of hepatitis E virus infection in rural and urban populations, Tunisia. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 18(5), E119–E121, 2012.

Ifeorah IM, Faleye TOC, Bakarey AS, Adewumi MO, Akere A, Omoruyi EC, Ogunwale AO, Adeniji JA: Acute Hepatitis E Virus Infection in Two Geographical Regions of Nigeria. *Journal of pathogens*, 4067108, 2017.

Ismail MB, Khodor S, Osman M, Mallat H, Dabboussi F, Hamze M: Seroprevalence of hepatitis E virus in pregnant women in northern Lebanon. *Eastern Mediterranean health journal La revue de sante de la Mediterranee orientale al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit*, 26(5), 580–585, 2020.

Izopet J, Alain B. Labrique, Basnyat B, Harry R, Dalton, Kmush B, Christopher D, Heaney, Kenrad E, Nelson, Zabed B, Ahmed K, Zaman, Jean-Michel Mansuy, Bendall R, Sauné K, Kamar N, Arjyal A, Karkey A, Dongol S, Prajapati KB, Adhikary D: Hepatitis E virus

seroprevalence in three hyperendemic areas: Nepal, Bangladesh and southwest France, *Journal of Clinical Virology*, 70, 39-42, 2015.

Jacobsen KH, Wiersma ST: Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine*, 28(41), 6653–6657, 2010.

Jacobsen KH: Globalization and the Changing Epidemiology of Hepatitis A Virus. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 8(10), a031716, 2018.

Junaid SA, Agina SE, Abubakar KA: Epidemiology and associated risk factors of hepatitis e virus infection in plateau state, Nigeria, *Virology (Auckl)*, May 27;5:15-26, 2014.

Kalia M, Chandra V, Rahman SA, Sehgal D, Jameel S: Heparan sulfate proteoglycans are required for cellular binding of the hepatitis E virus ORF2 capsid protein and for viral infection. *Journal of virology*, 83(24), 12714–12724, 2009.

Kamani L, Padhani ZA, Das JK: Hepatitis E: Genotypes, strategies to prevent and manage, and the existing knowledge gaps. *JGH open: an open access journal of gastroenterology and hepatology*, 5(10), 1127–1134, 2021.

Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J, Dalton HR: Hepatitis E. *Lancet (London, England)*, 379(9835), 2477–2488, 2012.

Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J: Hepatitis E virus infection. *Clinical microbiology reviews*, 27(1), 116–138, 2014.

Kamar N, Izopet J, Dalton HR: Chronic hepatitis E virus infection and treatment. *J Clin Exp Hepatol*. 3(2):134-40, 2013.

Kamar N, Izopet J, Pavio N, Aggarwal R, Labrique A, Wedemeyer H, Dalton HR: Hepatitis E virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. Nov 16;3:17086, 2017.

Kamar N, Rostaing L, Legrand-Abravanel F, Izopet J: How should hepatitis E virus infection be defined in organ-transplant recipients? *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 13(7), 1935–1936, 2013.

Kapur N, Thakral D, Durgapal H, Panda SK: Hepatitis E virus enters liver cells through receptor-dependent clathrin-mediated endocytosis. *Journal of viral hepatitis*, 19(6), 436–448, 2012.

Kasem A, Azeem K, Vlčková J, Zatloukalová S, Štěpánek L, Kyselý Z, Kollárová H: Epidemiology of hepatitis E virus infection. Epidemiologie virové hepatitidy E. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie: casopis Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii Ceske lekarske spolecnosti J.E. Purkyne*, 68(4), 176–182, 2019.

KAYALI S: Kronik Hepatit ve Siroz Tanılı Hastalarda Hepatit E Virüs Enfeksiyonunun Sıklığı, FÜ, Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Uzmanlık Tezi, Elazığ, 2021.

Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS: Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. *World journal of gastroenterology*, 22(31), 7030–7045, 2016.

Khuroo MS: Discovery of Hepatitis E and Its Impact on Global Health: A Journey of 44 Years about an Incredible Human-Interest Story. *Viruses*, 15(8), 1745, 2023.

Krain LJ, Nelson KE, Labrique AB: Host immune status and response to hepatitis E virus infection. *Clinical microbiology reviews*, 27(1), 139–165, 2014.

Kupke P, Werner JM: Hepatitis E Virus Infection-Immune Responses to an Underestimated Global Threat. *Cells*, 10(9), 2281, 2021.

La Rosa G, Pourshaban M, Iaconelli M, Vennarucci VS, Muscillo M: Molecular detection of hepatitis E virus in sewage samples. *Applied and environmental microbiology*, 76(17), 5870–5873, 2010.

Lagare A, Ibrahim A, Ousmane S, Issaka B, Zaneidou M, Kadamé G, Testa J: Outbreak of Hepatitis E Virus Infection in Displaced Persons Camps in Diffa Region, Niger, 2017. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 99(4), 1055–1057, 2018.

Lampejo T, Curtis C, Ijaz S, Haywood B, Flores A, Sudhanva M, El Bouzidi K, Patel S, Dowling M, Zuckerman M: Nosocomial transmission of hepatitis E virus and development of chronic infection: The wider impact of COVID-19, *J Clin Virol*. Mar;148:105083, 2022.

Leblebicioglu H, Ozaras R: Hepatitis E virus infection in Turkey: a systematic review. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*, 17, 1-8, 2018.

Lee GY, Poovorawan K, Intharasongkroh D, Sa-Nguanmoo P, Vongpunsawad S, Chirathaworn C, Poovorawan Y: Hepatitis E virus infection: Epidemiology and treatment implications. *World journal of virology*, 4(4), 343–355, 2015.

Lemon SM, Walker CM: Enterically Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis and the Discovery of Hepatitis E Virus. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 9(8), a033449, 2019.

Lhomme S, Marion O, Abravanel F, Izopet J, Kamar N: Clinical Manifestations, Pathogenesis and Treatment of Hepatitis E Virus Infections. *Journal of clinical medicine*, 9(2), 331, 2020.

Ma X, Ji Y, Jin L, Baloch Z, Zhang D, Wang Y, Pan Q, Ma Z: Prevalence and clinical features of hepatitis E virus infection in pregnant women: A large cohort study in Inner Mongolia, China, *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 45, 4, 2021, 101536, 2021.

Mansuy JM, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Sauné K, Miédouge M, Ellis V, Rech H, Destruel F, Kamar N, Dalton HR, Izopet J: Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. *Emerging infectious diseases*, 17(12), 2309–2312, 2011.

Mansuy JM, Gallian P, Dimeglio C, Saune K, Arnaud C, Pelletier B, Morel P, Legrand D, Tiberghien P, Izopet J: A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. *Hepatology*. Apr;63(4):1145-54, 2016.

Marion O, Lhomme S, Nayrac M, Dubois M, Pucelle M, Requena M, Miguères M, Abravanel F, Peron JM, Carrere N, Suc B, Delobel P, Kamar N, Izopet J: Hepatitis E virus replication in human intestinal cells. *Gut*, 69(5), 901–910, 2020.

McNaughton, AL, D'Arienzo V, Ansari MA, Lumley SF, Littlejohn M, Revill P, McKeating JA, Matthews PC: Insights From Deep Sequencing of the HBV Genome—Unique, Tiny, and Misunderstood. *Gastroenterology*, 156(2), 384–399, 2019.

Meng XJ: From barnyard to food table: the omnipresence of hepatitis E virus and risk for zoonotic infection and food safety. *Virus research*, 161(1), 23–30, 2011.

Mooij SH, Hogema BM, Tulen AD, van Pelt W, Franz E, Zaaijer HL, Molier M, Hofhuis A: Risk factors for hepatitis E virus seropositivity in Dutch blood donors. *BMC infectious diseases*, 18(1), 173, 2018.

Mulder AC, Kroneman A, Franz E, Vennema H, Tulen AD, Takkinen J, Hofhuis A, Adlhoch C, Members of HEVnet: HEVnet: a One Health, collaborative, interdisciplinary network and sequence data repository for enhanced hepatitis E virus molecular typing, characterisation and epidemiological investigations. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles European communicable disease bulletin*, 24(10), 1800407, 2019.

Murrison LB, Sherman KE: The Enigma of Hepatitis E Virus. *Gastroenterology hepatology*, 13(8), 484–491, 2017.

Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT: Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 28(9), 1190–1199, 2008.

Nimgaonkar I, Ding Q, Schwartz RE, Ploss A: Hepatitis E virus: advances and challenges. *Nature reviews. Gastroenterology hepatology*, 15(2), 96–110, 2018.

Norder H, Karlsson M, Mellgren Å, Konar J, Sandberg E, Lasso A, Castedal M, Magnus L, Lagging M: Diagnostic Performance of Five Assays for Anti-Hepatitis E Virus IgG and IgM in a Large Cohort Study. *Journal of clinical microbiology*, 54(3), 549–555, 2016.

Obiri-Yeboah D, Asante Awuku Y, Adu J, Pappoe F, Obboh E, Nsiah P, Amoako-Sakyi D, Simpore J: Sero-prevalence and risk factors for hepatitis E virus infection among pregnant women in the Cape Coast Metropolis, Ghana. *PloS one*, 13(1), e0191685, 2018.

Okamoto H: Efficient cell culture systems for hepatitis E virus strains in feces and circulating blood. *Reviews in medical virology*, 21(1), 18-31, 2011.

Oncu S, Oncu S, Okyay P, Ertug S, Sakarya S: Prevalence and risk factors for HEV infection in pregnant women. *Medical science monitor:international medical journal of experimental and clinical research*, 12(1), CR36–CR39, 2006.

Öğüt S, Saymer AA, Otlu B, Bozdayı G, Zeytinoğlu A, Aksaray S, Çolak D, Gökahmetoğlu S, Aysin M: Hepatitis E Infection in Solid Organ Transplant Recipients in Turkey. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 33(1), 68–73, 2022.

Panda SK, Varma SP: Hepatitis e: molecular virology and pathogenesis. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 3(2), 114–124, 2013.

Pehlivanoglu F, Han R, Yaşar KK, Şengöz G: Gebelerde Hepatit E Prevalansının Araştırılması, *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, 41(4), 171-175, 2010.

Pérez-Gracia MT, García M, Suay B, Mateos-Lindemann ML: Current Knowledge on Hepatitis E. *Journal of clinical and translational hepatology*, 3(2), 117–126, 2015.

Pischke S, Behrendt P, Bock CT, Jilg W, Manns MP, Wedemeyer H: Hepatitis E in Germany an under-reported infectious disease. *Deutsches Arzteblatt international*, 111(35-36), 577–583, 2014.

Pourbaix A, Ouali N, Soussan P, Roque Afonso AM, Péraldi MN, Rondeau E, Peltier J: Evidence of hepatitis E virus transmission by renal graft. *Transplant infectious disease: an official journal of the Transplantation Society*, 19(1), 10.1111/tid.12624, 2017.

Prabhu SB, Gupta P, Durgapal H, Rath S, Gupta SD, Acharya SK, Panda SK: Study of cellular immune response against Hepatitis E virus (HEV). *Journal of viral hepatitis*, 18(8), 587–594, 2011.

Prpić J, Baymakova M: Hepatitis E Virus (HEV) Infection among Humans and Animals: Epidemiology, Clinical Characteristics, Treatment, and Prevention. *Pathogens*, 12(7):931, 2023.

Purdy MA, Harrison TJ, Jameel S, Meng XJ, Okamoto H, Van der Poel WHM, Smith DB, Ictv Report Consortium: ICTV Virus Taxonomy Profile: Hepeviridae. *The Journal of general virology*, 98(11), 2645–2646, 2017.

Rasti M, Samarbafzadeh A, Neisi N, Makvandi M, Najafifard S, Sharifat M, Zargar M: Study on the seroprevalence of hepatitis E virus infection in pregnant women referring to Imam Khomeini general hospital in Ahvaz. *Jentashapir Journal of Health Research*, 5, 101-105, 2013.

Renou C, Cadranel JF, Bourlière M, Halfon P, Ouzan D, Rifflet H, Carencio P, Harafa A, Bertrand JJ, Boutrouille A, Muller P, Igual JP, Decoppet A, Eloit M, Pavio N: Possible zoonotic transmission of hepatitis E from pet pig to its owner. *Emerging infectious diseases*, 13(7), 1094–1096, 2007.

Renou C, Roque-Afonso AM, Pavio N: Foodborne transmission of hepatitis E virus from raw pork liver sausage, France. *Emerging infectious diseases*, 20(11), 1945–1947, 2014.

Reshetnyak VI, Karlovich TI, Ilchenko LU: Hepatitis G virus. *World J Gastroenterol*, 14:4725–4734, 2008.

Sarchese V, Di Profio F, Melegari I, Palombieri A, Sanchez SB, Arbuatti A, Ciuffetelli M, Marsilio F, Martella V, Di Martino B: Hepatitis E virus in sheep in Italy. *Transboundary and emerging diseases*, 66(3), 1120–1125, 2019.

Satake M, Matsubayashi K, Hoshi Y, Taira R, Furui Y, Kokudo N, Akamatsu N, Yoshizumi T, Ohkohchi N, Okamoto H, Miyoshi M, Tamura A, Fuse K, Tadokoro K: Unique clinical courses of transfusion-transmitted hepatitis E in patients with immunosuppression. *Transfusion*, 57(2), 280–288, 2017.

Sauleda S, Ong E, Bes M, Janssen A, Cory R, Babizki M, Shin T, Lindquist A, Hoang A, Vang L, Piron M, Casamitjana N, Koppelman M, Danzig L, Linnen JM: Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) and detection of HEV RNA with a transcription-mediated amplification assay in blood donors from Catalonia (Spain). *Transfusion*, 55(5), 972–979, 2015.

Sayed IM, El-Mokhtar MA, Mahmoud MAR, Elkhawaga AA, Gaber S, Seddek NH, Abdel-Wahid L, Ashmawy AM, Alkareemy EAR: Clinical Outcomes and Prevalence of Hepatitis E Virus (HEV) Among Non-A-C Hepatitis Patients in Egypt. *Infection and drug resistance*, 14, 59–69, 2021.

Schmid R: History of viral hepatitis: a tale of dogmas and misinterpretations. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 16(7), 718–722, 2001.

Sezgin O, Yaraş S, Tezcan Ülger S, Aslan G, Tiftik EN: The Prevalence of Hepatitis E Virus Infection in the Adult Turkish Population: A Systematic Review of the Literature and Prevalence Study in Blood Donors in Mersin Province. *The Turkish journal of gastroenterology: the official journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 32(9), 782–789, 2021.

Shalimar, Acharya SK: Hepatitis e and acute liver failure in pregnancy. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 3(3), 213–224, 2013.

Sinn DH, Cho EJ, Kim JH, Kim DY, Kim YJ, Choi MS: Current status and strategies for viral hepatitis control in Korea. *Clinical and molecular hepatology*, 23(3), 189–195, 2017.

Smith DB, Izopet J, Nicot F, Simmonds P, Jameel S, Meng XJ, Norder H, Okamoto H, van der Poel WHM, Reuter G, Purdy MA: Update: proposed reference sequences for subtypes of hepatitis E virus (species Orthohepevirus A). *The Journal of general virology*, 101(7), 692–698, 2020.

Smith DB, Simmonds P, Members Of The International Committee On The Taxonomy Of Viruses Study Group, Jameel S, Emerson SU, Harrison TJ, Meng XJ, Okamoto H, Van der Poel WHM, Purdy MA: Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *The Journal of general virology*, 95(Pt 10), 2223–2232, 2014.

Srivastava R, Aggarwal R, Sachdeva S: Adaptive immune responses during acute uncomplicated and fulminant hepatitis E. *J Gastroenterol Hepatol*, 26 306–311, 2011.

Sun P, Lin S, He S, Zhou EM, Zhao Q: Avian Hepatitis E Virus: With the Trend of Genotypes and Host Expansion. *Frontiers in microbiology*, 10, 1696, 2019.

Takahashi M, Yamada K, Hoshino Y, Takahashi H, Ichiyama K, Tanaka T, Okamoto H: Monoclonal antibodies raised against the ORF3 protein of hepatitis E virus (HEV) can capture HEV particles in culture supernatant and serum but not those in feces. *Archives of virology*, 153(9), 1703–1713, 2008.

Tam AW, Smith MM, Guerra ME, Huang CC, Bradley DW, Fry KE, Reyes GR: Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology*, 185(1), 120–131, 1991.

Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S: Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet (London, England)*, 362(9381), 371–373, 2003.

Teo CG: Fatal outbreaks of jaundice in pregnancy and the epidemic history of hepatitis E. *Epidemiology and infection*, 140(5), 767–787, 2012.

Tonbak F: Koyun ve sığırlarda hepatit E virüsünün serolojik ve moleküler yöntemlerle belirlenmesi DNA dizi analizi, Atatürk Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, 2019.

Trémeaux P, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, Peron JM, Alric L, Kamar N, Izopet J, Abravanel F: Performance of an antigen assay for diagnosing acute hepatitis E virus genotype 3 infection. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 79, 1–5, 2016.

Tripathy AS, Das R, Rathod SB, Gurav YK, Arankalle VA: Peripheral T regulatory cells and cytokines in hepatitis E infection. *European journal of clinical microbiology infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology*, 31(2), 179–184, 2012.

Tripathy AS, Sharma M, Thorat NC, Jadhav S, Koshatwar KA: An outbreak of hepatitis E in Yavatmal, India, 2019. *Journal of medical virology*, 93(6), 3761–3768, 2021.

Tritz SE, Khounvisith V, Pommasichan S, Ninnasopha K, Keosengthong A, Phoutana V, Camoin M, Hübschen JM, Black AP, Muller CP, Snoeck CJ, Pauly M: Evidence of increased Hepatitis E virus exposure in Lao villagers with contact to ruminants. *Zoonoses and public health*, 65(6), 690–701, 2018.

Van der Poel WH: Food and environmental routes of Hepatitis E virus transmission. *Current opinion in virology*, 4, 91–96, 2014.

Van Gageldonk-Lafeber AB, van der Hoek W, Borlée F, Heederik DJ, Mooi SH, Maassen CB, Yzermans CJ, Rockx B, Smit LA, Reimerink JH: Hepatitis E virus seroprevalence among the general population in a livestock-dense area in the Netherlands: a cross-sectional population-based serological survey. *BMC infectious diseases*, 17(1), 21, 2017.

Vernier L, Lenglet A, Hogema BM, Moussa AM, Ariti C, Vollmer S, Irwin A, Alfani P, Sang S, Kamau C: Seroprevalence and risk factors of recent infection with hepatitis E virus during an acute outbreak in an urban setting in Chad, 2017. *BMC infectious diseases*, 18(1), 287, 2018.

Wan P, Yang G, Cheng Q, Zhang X, Yue Z, Li M, Liu C, Yi Q, Jia Y, Liu J, Xing X, Sun B, Li Y: The role of inflammasome in chronic viral hepatitis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 14, 1382029, 2024.

Wang B, Meng XJ: Hepatitis E virus: host tropism and zoonotic infection. *Current opinion in microbiology*, 59, 8–15, 2021.

Wang B, Meng XJ: Structural and molecular biology of hepatitis E virus. *Comput Struct Biotechnol J*. Apr 7;19:1907-1916, 2021.

Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP: Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection. *Gastroenterology*, 142(6), 1388–1397.e1, 2012.

Wen GP, Tang ZM, Yang F, Zhang K, Ji WF, Cai W, Huang SJ, Wu T, Zhang J, Zheng ZZ, Xia NS: A valuable antigen detection method for diagnosis of acute hepatitis E. *Journal of clinical microbiology*, 53(3), 782–788, 2015.

Wichmann O, Schimanski S, Koch J, Kohler M, Rothe C, Plentz A, Jilg W, Stark K: Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. *The Journal of infectious diseases*, 198(12), 1732–1741, 2008.

Wilhelm BJ, Rajić A, Greig J, Waddell L, Trottier G, Houde A, Harris J, Borden LN, Price C: A systematic review/meta-analysis of primary research investigating swine, pork or pork products as a source of zoonotic hepatitis E virus. *Epidemiology and infection*, 139(8), 1127–1144, 2011.

Woo PC, Lau SK, Teng JL, Cao KY, Wernery U, Schountz T, Chiu TH, Tsang AK, Wong PC, Wong EY, Yuen KY: New Hepatitis E Virus Genotype in Bactrian Camels, Xinjiang, China, 2013. *Emerging infectious diseases*, 22(12), 2219–2221, 2016.

Yadav KK, Kenney SP: Hepatitis E Virus Immunopathogenesis. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 10(9), 1180, 2021.

Yamashita T, Mori Y, Miyazaki N, Cheng RH, Yoshimura M, Unno H, Shima R, Moriishi K, Tsukihara T, Li TC, Takeda N, Miyamura T, Matsuura Y: Biological and immunological characteristics of hepatitis E virus-like particles based on the crystal structure. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(31), 12986–12991, 2009.

Yan B, Zhang L, Gong L, Lv J, Feng Y, Liu J, Song L, Xu Q, Jiang M, Xu A: Hepatitis E Virus in Yellow Cattle, Shandong, Eastern China. *Emerging infectious diseases*, 22(12), 2211–2212, 2016.

Yaşar O, Karataylı E, Cengiz G: HEV seroprevalence in blood donors in Turkey by two commercial total anti-HEV Ab ELISA kits. *J Med Virol*, 91: 2174-2181, 2019.

Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, Huang SJ, Wang H, Yang CL, Jiang HM, Cai JP, Wang YJ, Ai X, Hu YM, Tang Q, Yao X, Yan Q, Xian YL, Wu T, Li YM, Miao J, Xia NS: Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 376(9744), 895–902, 2010.