



T.C.

YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEPATİT E VİRÜSÜNÜN KRONİK HEPATİT B VE KRONİK DELTA
HEPATİTLİ HASTALARDA KLİNİK VE LABORATUAR
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Aysun ÖZEL YEŞİLYURT

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mehmet ASLAN

VAN-2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca engin bilgi ve birikimlerini bizimle paylaşan, bugünlere gelmemizde büyük emeği olan ve hekimliği bizlere öğreten İç Hastalıkları ABD başkanımız Prof. Dr. CENGİZ DEMİR hocamız başta olmak üzere diğer tüm değerli hocalarıma ve ayrıca tezimin tamamlanmasında büyük emeği ve katkıları olan tez danışmanım sayın Doç. Dr. MEHMET ASLAN'a çok teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca bana destek veren sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Hayriye TANİN'a, Dr. Berrak MERMİT ERÇEK, Dr. Nur DÜZEN OFLAS, Dr. Azer KARAKOYUNLU GÖKMEN'e ve Gastroenteroloji yandal asistanı Uzm. Dr. Mesut AYDIN'a, sevgili hocam ve dostum Yrd. Doç. Dr. Nurhan ÖNAL KALKAN'a ve ayrıca endoskopi sekreterimiz Ercan BAYTAR'a teşekkür ederim.

Benim bugünlere gelmemi sağlayan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim anneme ve babama, hayatıma her zaman renk katan canım ablalarım sonsuz teşekkür ederim.

Kendisinin çok yoğun bir iş temposu olmasına rağmen hayatımın her aşamasında, iyi ve kötü günümde hep yanıbaşında olan sevgili eşim Dr. Veysel Çağrı YEŞİLYURT'a ve dünyadaki en büyük mutluluğum olan canım kızlarım Nehir ve Nil YEŞİLYURT'a annelerine gösterdikleri anlayıştan dolayı tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Aysun ÖZEL YEŞİLYURT

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR	III
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	V
TABLolar LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
SUMMARY	IX
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Hepatit B virüsü	2
2.1.1. Virüsün yapısı	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	5
2.1.3. Bulaş yolları	7
2.1.4. Doğal seyir, klinik ve histopatoloji	9
2.1.5. Klinik tablo.....	9
2.2. Hepatit D virüsü	11
2.2.1. Genel bilgiler.....	11
2.2.2. Virüsün yapısı	11
2.2.3. Genotipler.....	13
2.2.4. Epidemiyoloji	13
2.2.5. Patogenez	13
2.2.6. Klinik seyir ve tanı	14
2.2.7. Doğal seyir	15
2.2.8. Tedavi ve korunma.....	16
2.3. Hepatit E virüsü	16
3. MATERYAL VE METOD	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇLAR.....	39
7.KAYNAKLAR.....	40

KISALTMALAR

HDV	: Hepatit D Virusu
HBV	: Hepatit B Virusu
HBsAg	: Hepatit B Yüzey Antijeni
HBcAg	: Hepatit B Kor Antijeni
HBeAg	: Hepatit B e Antijeni
Anti-HBe	: HBV e antijenine karşı antikor
HAV	: Hepatit A Virusu
HCV	: Hepatit C Virusu
HSK	: Hepatoselüler Karsinoma
HDV RNA	: Hepatit D Virus Ribonükleik Asit
Anti-HDV IgM, G	: Delta antijenine karşı antikorlar
ccc-DNA	: covalently closed circular-DNA
NA	: Nükleoz(t)id Analöğü
HDAg	: Hepatit D virus Antijeni
L-HDAg	: Büyük Hepatit D virus Antijeni
S-HDAg	: Küçük Hepatit D virus Antijeni
mRNA	: Mesenger RNA
ss-RNA	: Single -Stranded RNA
dsRAD	: double-stranded RNA Adenosine Deaminase
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
RIA	: Radyoimmunoassay
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
HIV	: Human Immunodeficiency Virus



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Hepatit B virüsünün elektron mikroskobu görüntüsü	3
Şekil 2. Hepatit B virüsünün şematik yapısı	4
Şekil 3. Dünyada hepatit B virüs infeksiyonunun dağılımı.....	6
Şekil 4. Hepatit D virüsünün genomu-şematik	11
Şekil 5. Hepatit D virüsünün yaşam döngüsü	12
Şekil 6. Hepatit D virüsü koenfeksiyonun klinik seyri	14
Şekil 7. Hepatit D virüsü süperenfeksiyonun klinik seyri.....	15
Şekil 8. Hepatit E virusünün A: Üç boyutlu modeli, B: Elektron mikroskopik görünümü. 17	
Şekil 9. Hepatit E virusünün şematik yapısı	18
Şekil 10. Hepatit E virüsü RNA genomunun yapısı.....	19
Şekil 11. Hepatit E virüsünün endemik olduğu bölgeler	20
Şekil 12. Farklı hepatit E virüsü genotiplerinin coğrafik dağılımı.....	21
Şekil 13. Hepatit E virüs infeksiyonunda serolojinin kliniğe yansımaları.....	22
Şekil 14. Hepatit E virüs infeksiyonunda serolojik ve virolojik değişimler	23

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. Hepatit B pozitif Delta negatif hastalar, hepatit B pozitifliği olan Delta pozitif hastalar ve hepatit B virüs enfeksiyonu taşımayan bireylerde laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Tablo 2. Delta pozitif hastalarda hepatit E virüsü IgG'ye göre yapılan karşılaştırmalar ...	28
Tablo 3. Delta negatif hastalarda hepatit E virüsü IgG ye göre yapılan karşılaştırmalar	29
Tablo 4. Delta pozitif hastalarda hepatit E virüsü IgM yaş ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
Tablo 5. Hepatit E virüsü IgG'nin tüm gruplar içerisinde sıklığının değerlendirilmesi.....	31
Tablo 6. Hepatit E virüsü IgM ile grupların değerlendirilmesi	32
Tablo 7. Sirozlu hastalar ile grupların değerlendirilmesi.....	33
Tablo 8. Yerleşim yerine göre hepatit B'nin değerlendirilmesi	34
Tablo 9. Yerleşim yerine göre hepatit E virüsü IgG değerlendirilmesi	35
Tablo 10. Yerleşim yerine göre hepatit E virüsü IgM değerlendirilmesi	35
Tablo 11. Delta hepatit ve hepatit E virüsü IgG karşılaştırması	36

ÖZET

ÖZEL YEŞİLYURT A. “Hepatit E Virüsünün Kronik Hepatit B ve Kronik Delta Hepatitli Hastalarda Klinik ve Laboratuvar Parametreleri Üzerine Etkisi” Y.Y.Ü.T.F. İç Hastalıkları, Uzmanlık Tezi, Van 2017

Giriş ve Amaç: Hepatit delta virüsü (HDV) hepatoloji alanında giderek önem kazanan bir konudur. Dünyada 50 milyondan fazla insan kronik delta hepatit virüs enfeksiyonundan etkilenmiştir. Prevalans öncelikle coğrafik dağılıma göre belirlenir. Türkiye'nin doğusu, dünyada kronik HDV enfeksiyonu prevalansının en yüksek olduğu bölgeler arasında yer almaktadır. Hepatit E virüsü (HEV) önemli akut hepatit ve sarılık sebeplerinden biridir. Gelişmiş ülkelerde hepatit E nedeni kronik viral hepatite sebep olan akut viral yetmezlikli vakalarda artış saptanmıştır. Bu çalışma Van ili ve çevresindeki HEV vakalarının epidemiyolojik, biyokimyasal ve virolojik özelliklerini ortaya çıkarmak amacıyla yürütülmüştür. Bu çalışmada her iki hastalığın endemik olduğu Türkiye'nin doğusunda hepatit E enfeksiyonunun delta hepatiti üzerine etkisini araştırdık.

Materyal ve Metod: Mayıs 2015-Mayıs 2017 tarihleri arasında hastanemizin Gastroenteroloji bölümüne başvuran hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu bulunan tüm bireyler retrospektif olarak incelendi. Çalışmamızda toplam 198 hasta 3 ayrı grupta değerlendirildi. Grup 1 (n=112); hepatit B pozitif delta negatif hastalar, grup 2 (n=39); hepatit B pozitif delta pozitif hastalar ve grup 3 (n=47); HBV enfeksiyonu olmayan sağlıklı bireylerden oluşmaktadır. Çalışmaya alınan olguların tümü Van merkez ve ilçelerinde, yakın iller ve ilçelerinde ikamet etmektedir. Çalışmamızdaki gruplar yerleşim yeri, yaş, trombosit sayısı, AST, ALT, INR, AFP ve albumin düzeyleri açısından karşılaştırıldı. HDV enfeksiyonu varlığı, anti HDV antikorlarının seropozitifliğinin varlığı olarak tanımlandı. HEV enfeksiyonunun laboratuvar bulguları (anti-HEV IgM ve IgG) değerlendirildi.

Bulgular: Grup 1, grup 2 ve grup 3 bireyleri AST ve ALT düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0.001$). Hepatit B pozitif ve delta pozitif 112 hastanın 7'sinde anti HEV IgM pozitifliği ve 105'inde anti HEV IgM negatifliği saptandı. HEV IgG pozitifliği tüm çalışma gruplarında 50 delta negatif, 30 delta pozitif ve 17 kontrol grubu olan toplam 97 (%49) hastada saptandı. HEV IgG negatifliği 62 delta negatif, 9 delta pozitif ve 30 kontrol grubu olmak üzere toplam 101 (%51) hastada saptandı. HEV IgM pozitifliği 7 delta negatif, 9 delta pozitif ve 2 kontrol grubu olmak üzere toplam 18 (%9.1) hastada saptandı. HEV IgM negatifliği; delta negatif 105, delta pozitif 30 ve kontrol grubu 45 toplam 180 (%90.1) hastada saptandı. Hepatit B pozitifliği saptanan olguların 63'ü şehir merkezinde ve 88'i kırsal kesimde, hepatit B negatifliği olan olguların 18'i şehir merkezinde ve 29'u kırsal kesimde yaşıyordu. Şehir merkezi ve kırsal kesim arasında hepatit B pozitifliği ve negatifliği arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. HEV IgM hepatit B yerleşim yerine göre şehir merkezi ve kırsal kesim arasında anlamlı farklılık saptanmadı. HEV IgG pozitifliği olan toplam 97 hastanın 30'unda delta pozitif, 67'sinde delta negatif saptandı.

Sonuçlar: Çalışmamızda hepatit B'li olguların %25.8'i delta hepatit pozitifliği saptandı. Tüm gruplarda anti-HEV IgG pozitifliği %49 iken kontrol grubundaki anti-HEV Ig G pozitifliği %36 olarak saptandı. Çalışmamızda anti-HEV IgG; delta hepatitlerin %76.9'unda pozitif saptandı. Delta hepatiti grubundaki anti-HEV IgM pozitifliği diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksekti. Çalışmamızda HEV IgM ve G pozitifliği kırsal alanda yaşayanlarda daha yüksek saptandı.

Anahtar sözcükler: Hepatit B virüsü, delta virüsü, hepatit E virüsü, yerleşim yeri

SUMMARY

OZEL YESİLYURT A. “The Effect on Clinical and Laboratory Parameters in Patients with Chronic Hepatitis B and Chronic Delta Hepatitis of Hepatitis E Virus”

Y.Y.U.M.F. Internal Diseases, Expertise Thesis, Van 2017

Background and Aims: Hepatitis delta virus (HDV) is a topic of growing importance in the field of hepatology. More than 50 million people have been affected from chronic HDV infection worldwide. Prevalance is influenced primarily by the geographic regions of the world. Eastern part of Turkey is among those with the highest prevalence of chronic HDV infection in the world. On the other hand, Hepatitis E virus (HEV), the fifth known form of human viral hepatitis, is probably the most common cause of acute hepatitis and jaundice in the world. HEV infection have been increasingly reported in developed countries, including cases of acute liver failure chronic hepatitis. The current study was conducted in order to reveal the epidemiologic, biochemical and virologic properties of the HEV cases around Van city and its environs. We also analysed the impact of hepatitis delta virus on HEV infection in eastern part of Turkey where the both diseases are still endemic.

Materials and Methods: All of the individuals with HBV infection admitted to gastroenterology division of our hospital in the period of between May 2015 and May 2017 were retrospectively examined. Çalışmamızda toplam 198 hasta 3 ayrı grupta değerlendirildi. Grup 1 (n=112); hepatit B pozitif delta negatif hastalar, grup 2 (n=39); hepatit B pozitifliği olan delta pozitif hastalar ve grup 3 (n=47); HBV enfeksiyonu olmayan sağlıklı bireylerden oluşmaktadır. Çalışmaya alınan olguların tümü Van merkez ve ilçelerinde, yakın iller ve ilçelerinde ikamet etmektedir. Çalışmamızdaki gruplar yerleşim yeri, yaş, trombosit sayısı, AST, ALT, INR, AFP ve albumin düzeyleri açısından karşılaştırıldı. HDV infection was defined as the presence of seropositivity of anti HDV antibodies. Laboratory evidences of HEV infection (anti-HEV IgM and IgG) were assessed.

Results: Grup 1, grup 2 ve grup 3 bireyleri AST ve ALT düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0.001$). Hepatit B pozitif ve delta pozitif 112 hastanın 7'sinde anti HEV IgM pozitifliği ve 105'inde anti HEV IgM negatifliği

saptandı. HEV IgG pozitifliği tüm çalışma gruplarında 50 delta negatif, 30 delta pozitif ve 17 kontrol grubu olan toplam 97 (%49) hastada saptandı. HEV IgG negatifliği 62 delta negatif, 9 delta pozitif ve 30 kontrol grubu olmak üzere toplam 101 (%51) hastada saptandı. HEV IgM pozitifliği 7 delta negatif, 9 delta pozitif ve 2 kontrol grubu olmak üzere toplam 18 (%9.1) hastada saptandı. HEV IgM negatifliği; delta negatif 105, delta pozitif 30 ve kontrol grubu 45 toplam 180 (%90.1) hastada saptandı. Hepatit B pozitifliği saptanan olguların 63'ü şehir merkezinde ve 88'i kırsal kesimde, hepatit B negatifliği olan olguların 18'i şehir merkezinde ve 29'u kırsal kesimde yaşıyordu. Şehir merkezi ve kırsal kesim arasında hepatit B pozitifliği ve negatifliği arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. HEV IgM hepatit B yerleşim yerine göre şehir merkezi ve kırsal kesim arasında anlamlı farklılık saptanmadı. HEV IgG pozitifliği olan toplam 97 hastanın 30'unda delta pozitif, 67'sinde delta negatif saptandı.

Conclusions: Çalışmamızda hepatit B'li olguların %25.8'i delta hepatit pozitifliği saptandı. Tüm gruplarda anti-HEV IgG pozitifliği %49 iken kontrol grubundaki anti-HEV IgG pozitifliği %36 olarak saptandı. Çalışmamızda anti-HEV IgG; delta hepatitlerin %76.9'unda pozitif saptandı. Delta hepatiti grubundaki anti-HEV IgM pozitifliği diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksekti. Çalışmamızda HEV IgM ve G pozitifliği kırsal alanda yaşayanlarda daha yüksek saptandı.

Keywords: Hepatitis B virus, delta virus, hepatitis E virüs, yerleşim yeri

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatit E virusu (HEV), dünyanın birçok bölgesinde, özellikle de tropikal ve subtropikal bölgelerde akut hepatit tablosu ile seyreden salgınlara yol açtığından önemli bir halk sağlığı problemidir. Önceleri gelişmekte olan ülkelerde ve su kaynaklı salgınlarla sınırlı olduğu düşünülen HEV enfeksiyonlarının, çok daha geniş bir coğrafi dağılım gösterdiği ve virusun zoonotik özellik taşıdığı son yıllardaki çalışmalarla gösterilmiştir (1-3). İnsanlara temel olarak fekal-oral yol ile bulaşan HEV'in, hayvanlarla direkt temas ya da kontamine hayvan ürünlerinin tüketilmesi ile de bulaşabildiği anlaşılmıştır (4).

Hepatit E enfeksiyonu, 2-9 haftalık bir inkübasyon döneminin ardından, diğer akut viral hepatit tablolarına benzer bir klinik tablo göstermeksizin ortaya çıkmaktadır. Kendini sınırlayan bir hastalık olan Hepatit E, özellikle çocuklarda asemptomatik seyretmektedir (1, 2). Ancak enfeksiyon, özellikle gebelerde veya kronik karaciğer hastalığı olanlarda fulminan karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilir. Yakın zamana kadar Hepatit E enfeksiyonlarının kronikleşmediği düşünülmekte ise de, immün süpresif tedavi alan organ transplantlı hastalarda ve insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte bireylerde kronik HEV enfeksiyonları bildirilmiştir (1, 5).

Hepatit delta virüsü (HDV) hepatoloji alanında giderek önem kazanan bir konudur. Dünyada 50 milyondan fazla insan kronik HDV enfeksiyonundan etkilenmiştir. Türkiye'nin doğusu, dünyada kronik HDV enfeksiyonu prevalansının en yüksek olduğu bölgeler arasında yer almaktadır. Diğer taraftan HEV önemli akut hepatit ve sarılık sebeplerinden biridir. Gelişmiş ülkelerde hepatit E nedenli kronik viral hepatite sebep olan akut viral yetmezlikli vakalarda artış saptanmıştır. Bu çalışma Van ili ve çevresindeki HEV vakalarının epidemiyolojik, biyokimyasal ve virolojik özelliklerini ortaya çıkarmak amacıyla yürütülmüştür. Bu çalışmada her iki hastalığın endemik olduğu Türkiye'nin doğusunda hepatit E enfeksiyonunun delta hepatiti üzerine etkisini araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatit B Virüsü

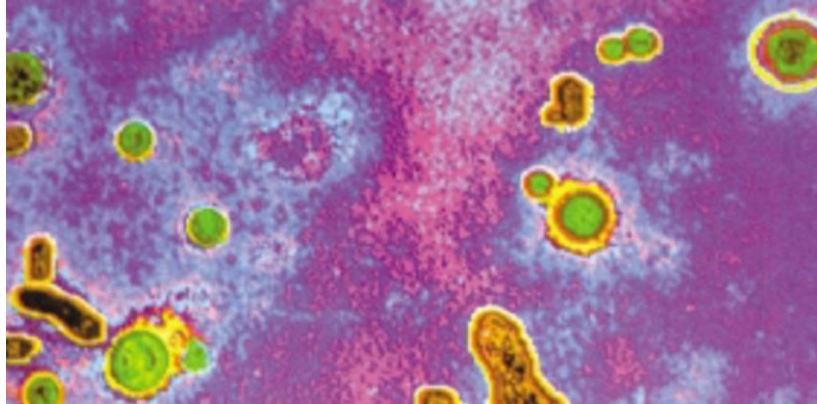
İlk defa M.Ö. beşinci yüzyılda tanımlanmış olan viral hepatitlerin kan ve kan ürünleri yoluyla salgın oluşturdıkları, 1883 yılında Almanya'nın Bremen şehrinde çiçek aşılması sırasında dökümante edilmiştir. İnsan lenf sıvısı kullanılarak hazırlanan aşının uygulandığı denizcilerin %15'i birkaç hafta ile sekiz ay kadar sonra sarılık hastalığı geçirmişlerdir. Yirminci yüzyılın başlarında kan verilen, serum yapılan veya aşılanan çeşitli risk gruplarında uzun inkübasyonlu sarılık salgınları bildirilmiştir. Bundan sonra sarılık etkeni olarak epidemiyolojik özellikleri farklı olan en az iki virusun bulunduğu fikri ortaya atılmış ve 1947'de MacCallum ve Bauer enfeksiyöz hepatit için 'Hepatit A' ve serum hepatiti için 'Hepatit B' nomenklatürünü geliştirmişlerdir (6).

Blumberg ve ark., 1965 yılında, farklı insan popülasyonlarındaki genetik farklılıkları tanımlamak ve izlemek için yöntem araştırırken Avusturalyalı Aborjinlerin serumlarında yeni bir antijen bulmuşlardır. Avustralya kökenli lösemili bir hastanın serumunda immünopresipitasyon ile bulunan ve Blumberg ve ark.'na Nobel ödülünü kazandıran bu antijen, başlangıçta Avustralya antijeni olarak adlandırıldı. İlerleyen yıllarda bu antijen hepatit kliniği ile ilişkilendirildi ve spesifik bir tipi, serum hepatiti olarak adlandırıldı (7-9).

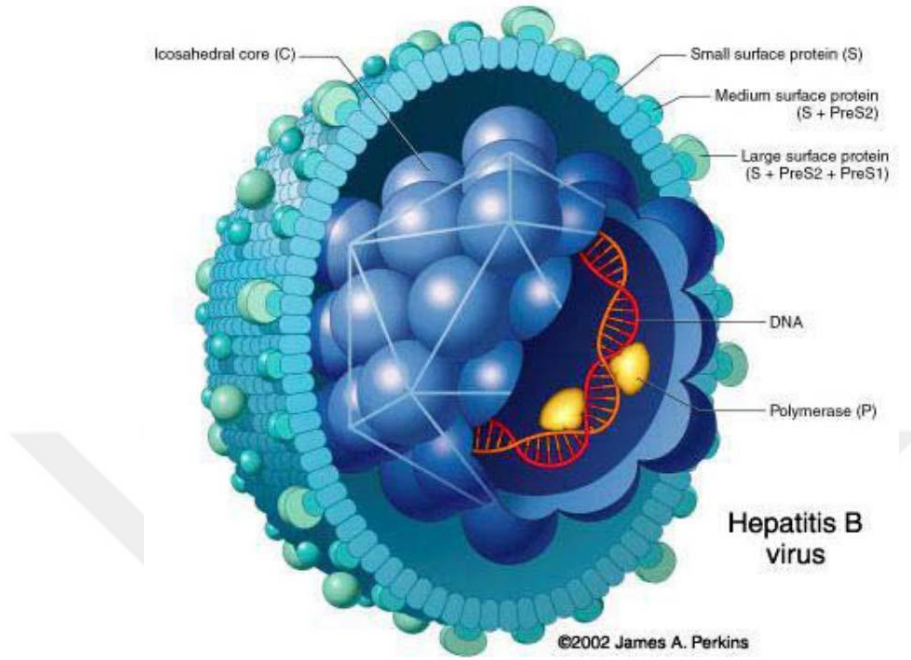
Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu halen tüm dünyada önde gelen sağlık sorunlarından biri olup yaklaşık 2 milyar kişi virüsle enfektidir. Dünya genelinde 350-400 milyon kişide kronik HBV enfeksiyonu vardır. HBV; akut hepatit (fulminant hepatite bağlı yetmezlik dahil) kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomaya (HSK) kadar bir dizi karaciğer hastalığına neden olan bir DNA virüsüdür. Her yıl yaklaşık 1 milyon kişi HBV ile ilgili komplikasyonlardan (dekompanse siroz veya HSK) kaybedilmektedir (10,11).

2.1.1. Virüsün Yapısı

Hepadnaviridae ailesinin Ortohepadnavirus genusunda yer alan HBV, ailenin diğer üyeleri olan kuş ve memeli virusları gibi dar bir konak spektrumu ve doku tropizmine sahiptir. Aynı ailede yer alan ördek HBV ve ağaçkakan HBV ile %70'e varan dizi benzerlikleri vardır. HBV 42 nm çapında, sferik bir biçimde ve zarflı bir virüstur. Hepatositlerde replike olur ve karaciğer fonksiyon bozukluğuna yol açar. Kısmen çift sarmallı olan 3.2 kb uzunluğunda, sirküler DNA genomu içerir. Konak hücre yüzeyinden kazanılmış olan lipid zarf üzerinde üç formda viral yüzey antijeni (HBsAg) bulunur; büyük (L), orta (M) ve küçük (S) yüzey antijenleri. Virusun kapsidi 27 nm çapındadır; çekirdek antijeni (HBcAg), infektivite antijeni (HBeAg) ve viral genom ile polimeraz enzimini içerir. HBV ile infekte hastaların kanında elektron mikroskobu ile üç ayrı viral partikül gösterilmiştir. 42-47 nm çapında olan partiküller (Dane partikülü) tam HBV virionu olup infeksiyözdür. 17-25 nm çapındaki sferik yapılar ile 17-25 nm eninde ve birkaç yüz nm boyundaki filamentöz partiküller infeksiyöz değildirler. Bu partiküllere karşı nötralizan antikorlar sentezlenmektedir (12-14).



Şekil 1. Hepatit B virüsünün elektron mikroskobu görüntüsü



Şekil 2. Hepatit B virüsünün şematik yapısı

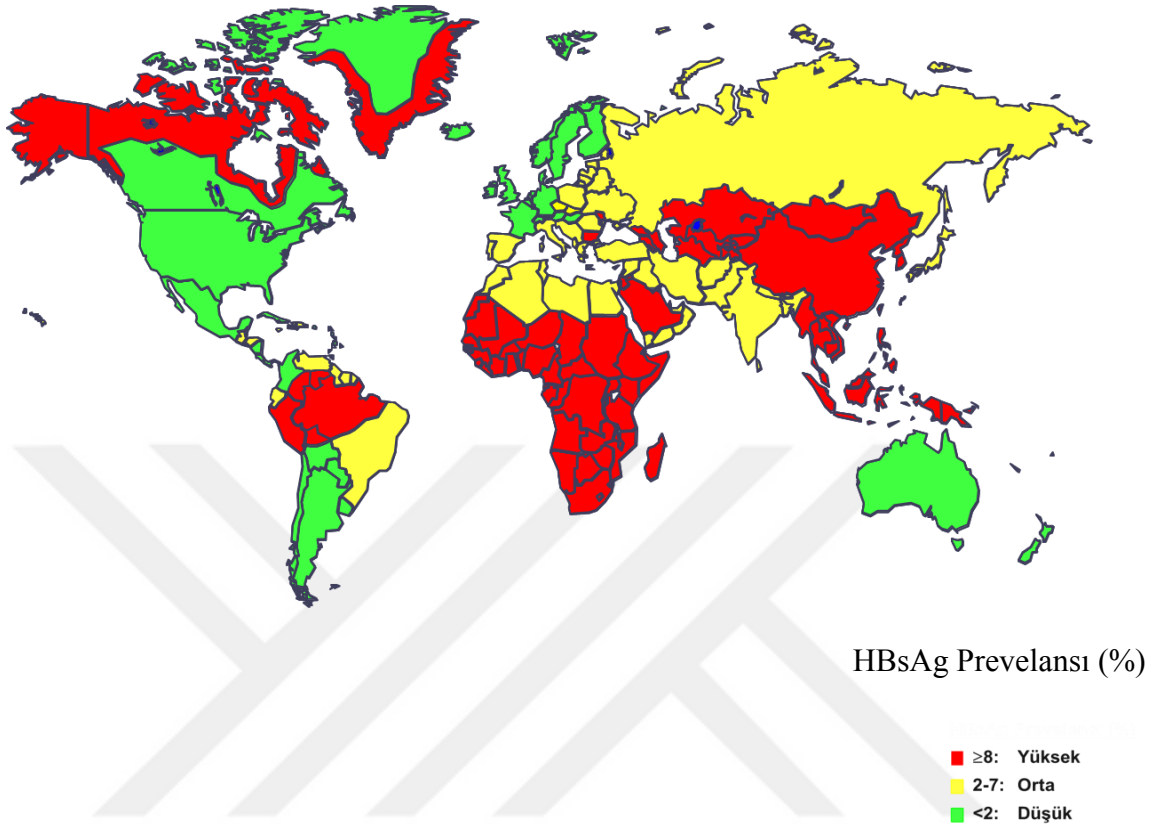
İzolattan izolata ve genotipten genotipe farklılık göstermekle beraber viral genom; yaklaşık 3200 nükleotidden meydana gelir.

Oldukça küçük, kısmen çift (~%70), kısmen de tek iplikli (~%30) çembersel DNA'dan oluşur. İkozahedral bir kapsid içerisinde bulunur. HBV bir DNA virüsü olmasına karşın revers transkriptaz (RT) enzimi kodlar ve RNA aracısı üzerinden replike olur. HBV, enfekte hücre çekirdeğinde bir mini kromozom şeklinde bulunan ve kovalent bağlı çembersel DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) adı verilen replikasyon ve transkripsiyon aracısı moleküle dayanan karmaşık bir replikasyon stratejisine sahiptir. Zarflı bir virüs olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir. Bu özellikler virüsün kişiden kişiye geçişteki etkinliğine katkıda bulunur ve dezenfektanlara direncini sağlar (15).

2.1.2. Epidemiyoloji

Tüm dünyada yaklaşık 500 milyon insan HBV ile enfektedir. Kronik hepatit, siroz, hepatosellüler karsinom ve kronik enfeksiyon sekellerinden dolayı her yıl 1 milyondan fazla kişi ölmektedir. Enfeksiyonun sonuçları ve hastalığın spektrumu oldukça geniştir. Akut dönemde asemptomatik hepatitten ikterik hepatite, akut karaciğer yetmezliğine giden tablolar gelişebilir. Kronik enfeksiyon oluştuğunda sağlıklı taşıyıcılıktan siroz ve hepatosellüler kansere varan değişiklikler oluşabilir (16).

HBV enfeksiyon prevalansı göz önüne alınarak dünya, düşük, orta, yüksek endemisine bölgelerine ayrılmıştır. Yüksek endemisine bölgesinde HBsAg pozitifliği %5-20 oranında olup, Güneydoğu Asya, Çin, Alaska, Eskimo bölgesi ve Sahra altı Afrika'da görülmektedir. Geçiş yolu maternal ve prenatal yoldur. Orta endemisine bölgesinde; HBsAg pozitifliği %2-5 oranında saptanmakta ve ülkemizin de içinde bulunduğu bu bölgede Doğu Avrupa, Akdeniz bölgesi, Orta Asya, Latin ve Güney Amerika ve Orta Doğu bulunmaktadır. Perkütan yol, başlıca bulaş yoludur. Düşük endemisine bölgesindeki taşıyıcılık %0.1-2 oranındadır. Seksüel-perkütan yol başlıca geçiş yolu olup ABD, Kanada Batı Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda bu grupta bulunmaktadır. Yüksek endemisine bölgesinde perinatal ve erken çocukluk döneminde, orta endemisine bölgesinde çocukluk döneminde, düşük endemisine bölgesinde ise yetişkin yaş grubunda geçiş oranı artmaktadır (17-19).



Şekil 3. Dünyada Hepatit B virüs infeksiyonunun dağılımı

Dünyada ve Türkiye’de bu denli yaygın olan, HBV infeksiyonunun tanısında hastaların izleminde ve toplum risk gruplarının belirlenmesinde, serumda oluşan kalıcı belirleyicilerin önemli bir yeri vardır. Bu amaçla en sık başvuru parametreler; HBs Ag, Anti-HBs ve Anti-HBc’dir (7). Ülkemizde bölgeden bölgeye değişmekle birlikte HBs Ag prevalansı farklı yayınlarda %4-%13.09, Anti-HBs prevalansı %20.6-%52.3 arasında değişen oranlarda bulunmuş olup, ülkemiz orta endemik gruba girmektedir (18,19).

Erişkinlerde HBV ile karşılaşma oranı %0-90 kadardır. Enfeksiyon sıklıkla kronikleşme riskinin yüksek olduğu yenidoğan ve erken çocukluk döneminde kazanılmaktadır. Bu dönemde asemptomatik enfeksiyon geçirilmesi nedeniyle akut hastalık tanısı az, fakat kronik karaciğer hastalığı ve HSK oranı yüksektir. Maternal, perinatal ve horizontal bulaş ana bulaş yoludur. Asya’da perinatal bulaşma, Afrika’da horizontal bulaşma ön plandadır. Dünya’da yılda beş milyondan fazla akut hepatit B olgusu ortaya

çıkmaktadır. Akut enfeksiyondan sonra yetişkin hastaların %5'i kronik olarak enfekte kalmaktadır.

Eğer enfeksiyon 1-5 yaş arası alınmışsa kronikleşme %20-50 olmaktadır. Hepatit B'de HBV DNA pozitifliği ile giden gizli HBV enfeksiyonuna ve izole olarak HBV core antijenine karşı total anikorların (anti-HBc total) pozitifliğine de sık rastlanılmaktadır. İngiltere ve ABD'de izole anti-HBc total pozitifliği olan kişilerin de önemli bir kısmında HBV DNA negatif tespit edilmiştir. Gizli HBV enfeksiyonu daha önce HBV enfeksiyonu geçirip iyileşenlerde %18 oranında, geçirmeyenlerde %8.1 oranında bulunmuştur (18, 20-22).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda hepatit B prevalansının batıdan doğuya doğru gittikçe arttığı, Eskişehir, Antalya, Adana, Elazığ, Sivas ve Erzurum'da yüksek oranlarda bulunduğu, Diyarbakır'da HBsAg pozitiflik oranı %10'lara ulaştığı bildirilmektedir. Kan donör çalışmalarına göre HBsAg pozitifliği ülkemizde yıllar içinde azalma göstermektedir (%5.2'den %2.97'ye). Türk Karaciğer Derneği tarafından yapılan ve 5.471 kişinin tarandığı bir çalışmada HBsAg pozitifliği %4, anti-HBs pozitifliği %32, anti-HBc pozitifliği %30.6 bulunmuştur. HBsAg pozitif olan hastalarda anti-HBe pozitiflik oranı %92.1 olarak saptanmıştır (23-25).

2.1.3. Bulaş yolları

HBV dört ana yolla bulaşır:

1. **Parenteral geçiş:** Sık kan transfüzyonu yapılan hastalar, hemodiyaliz hastaları, uyuşturucu bağımlıları, dövme yaptıranlar ve sağlık personeli risk gruplarıdır. Dış ortamda virüs, yedi gün canlı kalabilmekte ve enfekte diş fırçası-jiletler bulaş kaynağı olabilmektedir.

2. **Horizontal geçiş:** Kan, tükürük, seröz sıvıların defektli ciltle teması sonucu olduğu kabul edilmektedir. Tükürük ve semendeki virüs yükü serumdakinden azdır, ancak her ikisinde de sürekli enfeksiyöz viriyonlar bulunur.

3. **Perinatal geçiş:** Bulaş, genellikle doğum sırasında veya doğum sonrasında, nadiren gebelik sırasında olur. HBeAg pozitif anneden doğan çocukların %70-90'ı enfekte

olur ve bunların %90'ında infeksiyon kronikleşir. HbeAg negatif anneden doğanların %10-40'ında infeksiyon oluşur ve bunların da %40-70'inde kronikleşme görülür.

4. Seksüel bulaşma: En çok risk taşıyanlar homoseksüellerdir. Eşleri HbsAg pozitif olanlar ve çok eşliler de risk altındadır.

Fizik muayenede %10 hepatomegali, %5 splenomegali ve %5 lenfadenopati saptanabilir (26-30).

Kronik HBV infeksiyonu olan olgunun aile bireylerinde, normal toplumdan daha yüksek HBV prevalansı saptanmıştır. Özellikle hasta eşleri ve kadın hastaların çocukları yüksek derecede risk altındadır (31).

HBV enfeksiyonu için risk grupları:

1. Kan ve kan ürünleriyle temas

- a) Cerrahi, talasemi hastalığı gibi çeşitli nedenlerle kan transfüzyonu yapılanlar.
- b) Faktör eksiklikleri, kanama bozuklukları, sepsis, yaygın damar içi pıhtılaşması gibi nedenlerle kan ürünleri verilenler
- c) Hemodiyaliz hastaları
- d) Sağlık personeli (laboratuar personeli, cerrah, dişhekim, ilk yardım çalışanları vs.)

2. Kanla perkutan temas

- a) Damar içi uyuşturucu bağımlıları
- b) Dövme yaptıranlar, kulak deldirenler v.s.

3. Cinsel temas

- a) Erkek eşcinseller, fahişeler
- b) Çok eşli heteroseksüeller

4. Perinatal temas

- a) HBV taşıyıcı annelerin bebekleri

5. Kalabalık yerde yaşamak

- a) Bakım evlerinde (yuva, huzurevi, mental özürlü bakımevleri vs.) yaşayanlar
- b) Yurt ve kışla gibi diğer kalabalık yerlerde yaşayanlar

6. Sosyoekonomik düzey düşüklüğü

a) Kötü sağlık koşullarında, kalabalık yaşamak zorunda olanlar (29)

2.1.4. Doğal seyir, klinik ve histopatoloji

1) Akut hepatit B virus enfeksiyonu

Akut HBV enfeksiyonunda inkübasyon dönemi 60-180 gündür. Akut HBV enfeksiyonu sırasında yeterli immün yanıt oluşturmamayan bireylerde kronik enfeksiyon gelişir. Klinik seyir ve sonuçlar özellikle enfeksiyonun alındığı yaşla ilişkilidir.

Neonatal ya da erken yaşta alındığında kronikleşme fazla olmakta ancak hastalık genellikle subklinik (asemptomatik, anikterik) geçirilmektedir. Erişkin yaşta alındığında kronikleşme oranı azalmakta ancak semptomatik geçirme oranı artmaktadır. Erişkinde yaklaşık %30-50 vakada ikterik geçirilmektedir. Akut HBV enfeksiyonunun yaklaşık %95'i 2-3 ay içinde klinik iyileşme ile seyretmektedir. İyileşen hepatit B enfeksiyonun çoğu ömür boyu bağışıklık kazanırken, hastalığın ciddiyeti altta yatan karaciğer hastalığı veya diğer hepatit viruslarla ko-enfeksiyon durumlarında artmaktadır. Yaklaşık 4-10 haftalık bir inkübasyon dönemini takiben HBsAg serumda ölçülebilir hale gelmekte ve hemen ardından Anti HBc IgM'de saptanabilir hale gelmektedir. Bu dönemde HBV DNA düzeyleri oldukça yüksektir (32).

2) Kronik hepatit B virus enfeksiyonu

HBV ile enfeksiyon sonrası, 6 aydan uzun süren HBsAg pozitifliği ve ölçülebilir HBV DNA saptanması kronik hepatit B (KHB)'ye işaret eder. Bu durum, karaciğerde viral replikasyonun devam ettiği, hem karaciğer hem de kanda titreleri farklı olmak kaydı ile viremi olduğu anlamına gelmektedir. Karaciğerde hepatosit ölümüne eşlik eden inflamatuvar infiltratların varlığı, kronik viral hepatit için karakteristiktir.

2.1.5. Klinik Tablo

HBV enfeksiyonunda klinik tablo, subklinik hastalıktan fulminan hepatite kadar değişen şekilde olabilir. Klinik belirtiler yaş, virüsün genetik yapısı ve konakçının immün durumuna bağlı olarak değişir. Tipik hastalık bulguları erişkinlerde %5-20 oranında görülür (33).

Akut hepatit B enfeksiyonunda prodrom dönemi 60-180 gün arasında değişir. Preikterik dönemdeki semptomlar genellikle 3-10 gün kadar sürer. İştahsızlık, halsizlik, güçsüzlük, bulantı, kusma ve sağ üst kadranda ağrısı sıktır. %10 hastada serum hastalığı benzeri klinik tablo görülebilir. Ürtikeryal veya makülopapüler raş ve artralji ile karakterizedir. İkterik dönemde sarılık, kaşıntı, idrar renginde koyulaşma ve dışkı renginde açılma görülür. Sarılık süresi genellikle 1-3 haftadır, nadiren 4 haftayı geçer (33). HBV enfeksiyonunun seyri son derece değişkendir. Enfeksiyon inaparan veya subklinik olabilir ya da sarıksız (anikterik) veya sarılıklı (ikterik) olabilir (34).

Bu dönemlerin klinikteki yansımaları farklı olmaktadır.

İlk dönem; immün tolerans dönemidir ve sağlıklı erişkindeki inkubasyon dönemine karşılık gelir. Aminotransferazlarda yükselme ve klinik belirti yoktur. Virüs replikasyonu yüksektir.

İkinci dönem; immünolojik yanıt dönemidir. İnflamatuvar yanıt ile hücre harabiyeti bu dönemde gerçekleşir. Sağlıklı erişkindeki akut hepatit tablosu bu döneme örnektir. İnfekte hücre ölümü ile birlikte HBV DNA düzeyi düşer, klinik olarak sarılık tablosu görülür.

Üçüncü dönem; viral replikasyonun baskılandığı dönemdir. Konak immün yanıtı ile viral replikasyon sonlanır. HBeAg kaybolur, anti-HBe ortaya çıkar, HBsAg halen pozitifdir. Aminotransferazlar normal düzeye iner. HBV'nin hepatosit DNA'sına integrasyonu bu dönemde gerçekleşir.

Son dönem; HBsAg'nin negatifleştiği ve anti-HBs antikorlarının ortaya çıktığı dönemdir. İmmün dönem olarak da adlandırılır. Genetik özellikler, diğer virüslerle enfeksiyonlar, immunosupresyon, cinsiyet ve HBV mutantları gibi faktörler enfeksiyonun seyrini etkiler. Buna bağlı olarak da HBV enfeksiyonunun farklı klinik tabloları görülür.

HSK; HBV enfeksiyonu, hepatosellüler karsinom gelişmesinde en önemli risk faktörüdür. HBV ile kronik infekte kişilerde yaşam boyunca hepatosellüler karsinom gelişme riski %10-25'tir. Hastada siroz gelişmişse risk daha da artmaktadır.

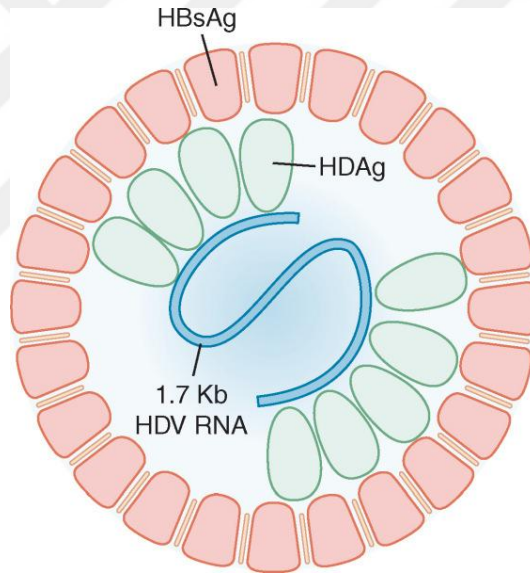
HBV enfeksiyonu sırasında viral genomun hepatosit DNA'sına integrasyonu onkogenleri aktive ederek karsinogenesize yol açmaktadır (35).

2.2. Hepatit D Virüsü

2.2.1. Genel bilgiler

HDV sadece HBV enfeksiyonu olan kişilerde viral hepatit etkeni olabilen defektif bir virüstür. HDV viral taksonomide satelit virüsler içerisinde kabul edilmektedir. Satelit virüslerin ortak özelliği; kendine yardımcı bir virüs ile beraber konakta hastalık oluşturmalarıdır. Hepatit delta virüsü ilk olarak Rizzetto ve arkadaşları tarafından 1977 yılında HBV ile enfekte hastalara ait hepatositlerin çekirdeğinde yeni bir antijen olarak tanımlanmıştır (36).

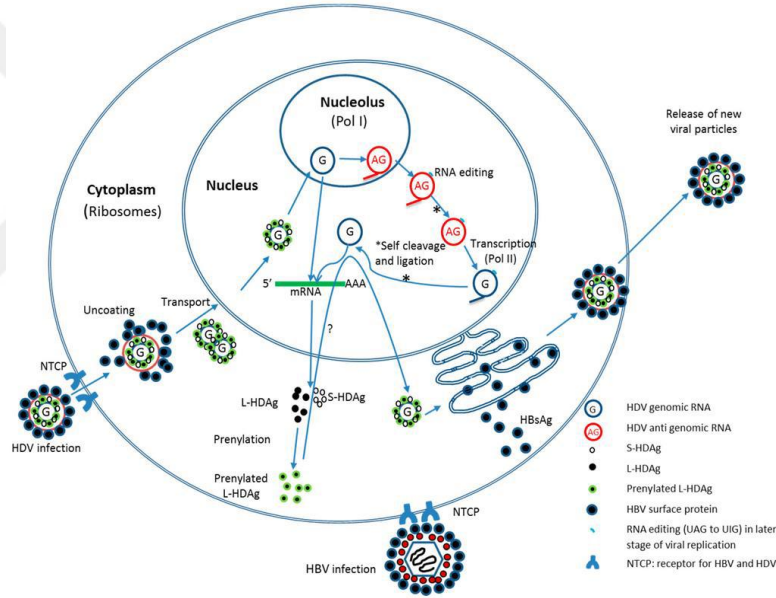
2.2.2. Virüsün yapısı



Şekil 4. Hepatit D virüsünün genomu-şematik

HBV'den küçük boyutlu, çapı 36 nm-43 nm arası değişen, sferik yapıda bir virüstür. HDV genomu 1986 yılında sekanslanmıştır. Tek sarmallı, yaklaşık 1700 nükleotidden oluşan RNA virüsüdür. Genom, HDV tarafından kodlanmış bir RNA polimeraz yerine konağa ait RNA polimeraz II tarafından replike edilir. HDV RNA replikasyonu kendi kendine bölünme ile dönen dairesel bir mekanizma ile oluşur. HDV RNA, HDV antijeni (HDAg) olarak isimlendirilen, 68.000 daltonluk bir nükleokapsid ile çevrilidir. Bu antijenin kendisi de HBsAg ile çevrilidir. Nonglikozile fosfoprotein olan HDAg, HDV genomunun

tek ürünüdür (37). Hepatit delta virüsü, karaciğer hücrelerinde replike olur. Virüsün RNA polimeraz enziminin olmaması ve hücresel RNA polimeraz II aracılığı ile replike olması en önemli özelliğidir. DNA'dan RNA sentezleten bu hücresel enzimin viral RNA'ya yönlendirilmesi HDV'ye özgüdür. HDAg direkt olarak RNA polimeraz II'ye bağlanarak molekülü aktive eder. Sonuç olarak lineer tek bir RNA molekülü meydana gelir. Oluşan moleküller hücre sitoplazmasına geçerek HDAg sentezine başlar. Sentezlenen genomik RNA'lar HDAg ile bağlanır. Bir yandan da HDAg dimerizasyonu ile nükleokapsit oluşur. Hücre çekirdeğinde oluşan nükleokapsit endoplazmik retikulumda HBsAg ile etkileşerek zarfını kazanır. Hücre dışına salınma HBV'ye benzer şekilde olduğu düşünülmektedir (38).



Şekil 5. Hepatit D virüsünün yaşam döngüsü

HDV'deki RNA eklenme mekanizması, adenozinin deaminasyonu sonucu bunun inozine çevrilmesi ile gerçekleştirilir. Bu HDV antigenomik RNA'sında guanozin ile adenozinin yer değiştirmesiyle sonuçlanır (39). Bununla birlikte, yapılan son çalışmalarda olayın sadece antigenomik RNA üzerinde değil, genomik RNA üzerinde de gerçekleşebileceği ifade edilmektedir (40).

2.2.3. Genotipler

HDV, HDAg kodlayan bölgesindeki farklılığa göre genotiplere ayrılır. Klasik olarak 4 genotipe ayrılmıştır. Genotip 1 ülkemizle beraber Avrupa, Kuzey Amerika, Afrika ve bazı Asya ülkelerinde; genotip 2 Japonya, Tayvan ve Rusya'da; genotip 3 Güney Amerika'da saptanmıştır (41,42).

Ancak son yıllarda daha fazla sayıda kökenin genetik dizisi incelendiğinde, genotiplerin sayısı artmıştır. Daha önceleri genotip 2b olarak adlandırılan subtip, genotip 4 olarak adlandırılmıştır. Bu genotiplerin coğrafi dağılımı, HBV genotipleri ile yakın ilişki göstermektedir.

Türkiye'de yapılan çalışmalarda HDV genotip 1 saptanmıştır (43). HDV ile infekte kişilerde birden fazla genotiple oluşan infeksiyonlar gösterilmiştir.

2.2.4. Epidemiyoloji

HDV parenteral yolla bulaşır. En sık damar içi yoldan ilaç kullananlar, sık kan ürünü verilenler, çok sayıda cinsel eşi olanlar, dövme yaptıranlar ve HDV infeksiyonu olan kişilerin aile bireylerinde görülür. Organ ve doku nakli ile bulaşabilir. Hijyen koşullarının kötü olduğu, aşırı kalabalık yaşam koşullarında virüsün bulaşması kolaylaşır. Bir çalışmada aile içi bulaşmada en önemli risk faktörünün, aynı evde yaşayan birey sayısı olduğu bulunmuştur (44,45).

2.2.5. Patogenez

HDV infeksiyonunun patogenezi ile ilgili bilinenler sınırlıdır. Klinik gözlemler kuvvetle immünite ilişkili bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Delta virüsü sitopatik değildir. Ancak hücre içinde biriken fazla miktardaki S-HDAg'nin toksik olduğu gösterilmiştir. Kronik HDV infeksiyonunda karaciğer biyopsisinde hepatositlerin çevresinde inflamatuvar hücreler görülmesi ve çeşitli otoantikorların oluşması immünopatogenezi desteklemektedir. Virüse karşı oluşan otoantikorlar akut infeksiyonda düşük, kronik infeksiyonda yüksek titrelerde saptanır. Bu nedenle virüsü etkisizleştiremediği düşünülür. HDAg'ye karşı oluşan IgM tipi antikorların nötralizan etkisi kesin değildir.

Hepatit delta virüsü infeksiyonlarında karaciğer hasarına etki eden faktörler;

- Virüse ait faktörlerde genotip ve HDAg tipi,
- Konağın immün yanıtı,
- Yardımcı virüs olan HBV'nin genotipi ve replikasyon düzeyi.

Viral genotipler içerisinde genotip 3 daha sık fulminan hastalık gelişmesi, genotip 1 ise daha çok kronik ve ağır hastalık oluşumu ile ilişkili bulunmuştur (46).

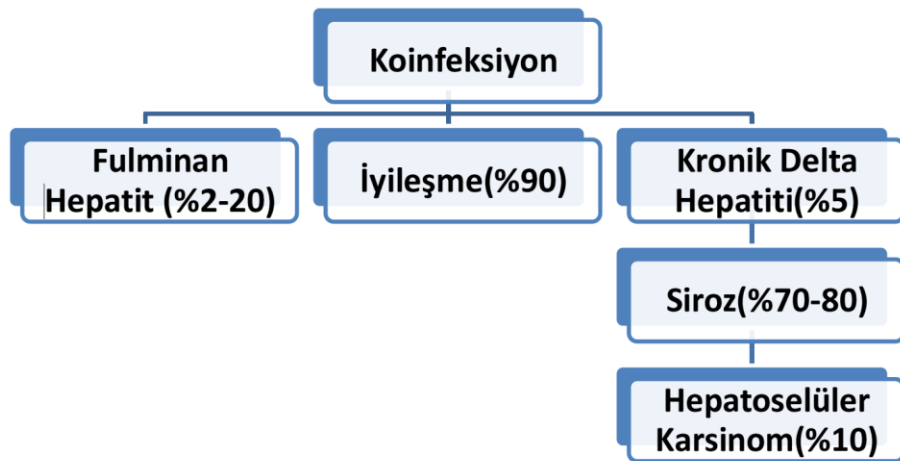
2.2.6. Klinik seyir ve tanı

Akut HDV enfeksiyonu 2 türlü olabilir. HBV enfeksiyonu ile eş zamanlı olarak gelişerek koenfeksiyon şeklinde, ya da daha önceki HBV enfeksiyonu üzerine gelişerek süperenfeksiyon şeklinde gelişir.

1) Koenfeksiyon:

Akut HDV koenfeksiyonu bifazik şekilde aminotransferaz yükselmesi şeklinde ortaya çıkar. Bu dönemde histolojik olarak akut HBV enfeksiyonundan ayırt edilemez. Koenfeksiyon klinik olarak ılımlı bir tablodan ağır fulminan hepatite kadar farklı bir spektrumda görülebilir.

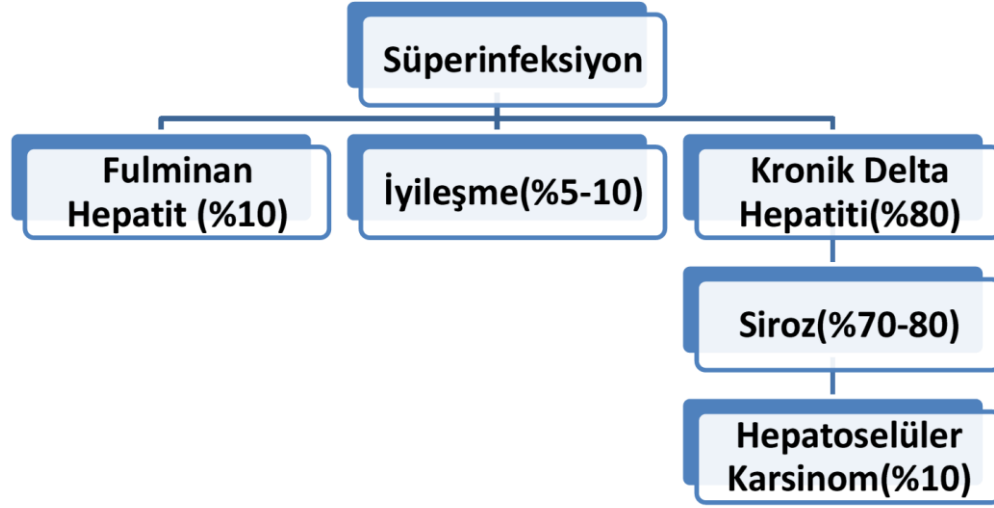
Genellikle akut koenfeksiyon kendini sınırlar. Kronikleşme oranı %10'un altındadır ve akut HBV enfeksiyonunun kronikleşme oranı ile hemen hemen aynıdır.



Şekil 6. Hepatit D virüsü koenfeksiyonunun klinik seyri

2) Süperenfeksiyon:

HDV süperenfeksiyonu 3 fazda seyrederek. Akut fazda HBV'nin süpresyonu ve aktif HDV replikasyonu, yüksek alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri, kronik fazda HDV azalması ve HBV'nin reaktivasyonu, orta derecede ALT yüksekliği, geç fazda siroz gelişimi ve HSK gelişimi izlenir (47).



Şekil 7. Hepatit D virüsü süperenfeksiyonun klinik seyri

2.2.7. Doğal seyir

Akut HDV koenfeksiyonu %10'un altında kronikleşirken, HDV süperenfeksiyonunda bu oran %70-90'lara ulaşır. Ayrıca HDV süperenfeksiyonu daha fazla fulminan hepatik yetmezliğe yol açma eğilimindedir (48).

Koenfeksiyonların büyük bir kısmı remisyon gösterirken, %2-4.7'si kronikleşmekte (49, 50), süperenfeksiyonların da %50-70'inde ağır akut hepatit formları geliserek %80'inde kronikleşme gerçekleşmektedir. Hem koenfeksiyon hem de süperenfeksiyonda fulminan hepatit ve ölüm insidansı HBV'den 5 kat daha yüksek olup %5 düzeyindedir (51).

2.2.8. Tedavi ve korunma

HDV'den korunmada başlıca yöntem, HBV virüsüne karşı aşılanaştır. Deneyisel çalışmalarda anti-HBs pozitif şempanzelerin HDV'ye karşı korunduğu gösterilmiştir (52). Hepatit D'ye spesifik henüz bir aşı bulunmamaktadır. Ancak özellikle woodchuck'larda yapılan küçük çaplı çalışmalar ümit vericidir; 4 woodchuck'a 3 sentetik HDağ verilmiş ve spesifik antikor üretebildikleri gözlemlenmiştir. Bu woodchuck'lara HDV inoküle edildiğinde, düşük viremili ve geçici bir HDV enfeksiyonu meydana geldiğı ancak hiçbirinde kronik HDV enfeksiyonu gelişmediğı gösterilmiştir (53). Hepatit D'ye bağı kronik karaciğer hastalığı nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılan olgularda hepatit B hiperimmünglobülini ile yapılan pasif profilaksi, tek basına reinfeksiyon gelişmesini önlemekte yetersiz kalmakta olup, eş zamanlı nükleot(z)id analogu uygulanması gerekmektedir (52,53).

2.3. Hepatit E Virüsü

HEV ilk defa 1983 yılında tanımlanmış olup, gerek deneysel gerekse doğal enfeksiyon olgularının dışkılarında saptanabilen 27-34 nm çapındaki virüs benzeri yapıların genomik analizleri sonucunda değişik coğrafyalarda görülmüştür (54).

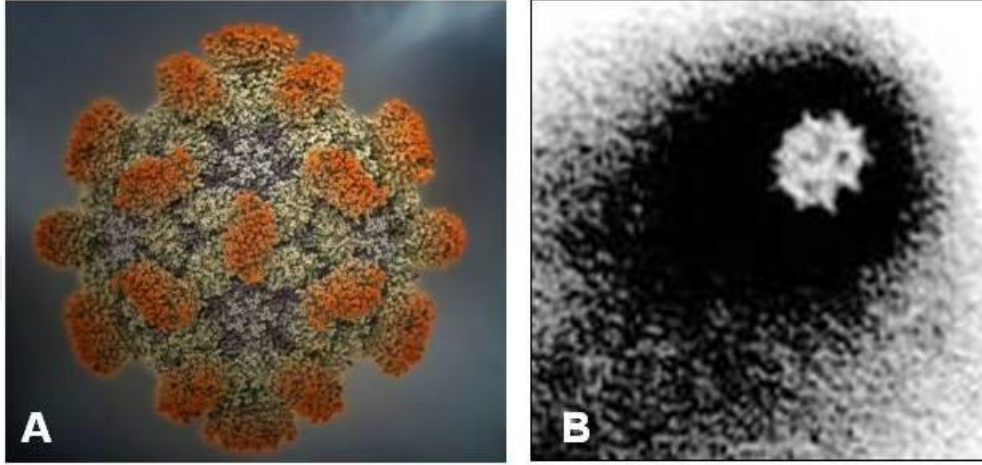
HEV enfeksiyonu ile ilgili kayıtlara geçen ilk bilgi, 1955-56 yıllarında Hindistan'da Yeni Delhi'de ortaya çıkan, yaklaşık 29.000 kişinin etkilendiğı büyük akut viral hepatit salgınıdır. Ancak, virüsün tanımlanması, ilk kez 1980 yılında Yeni Delhi ve Kaşmir bölgesinde su kaynaklı akut hepatit salgını sonrasında olmuştur. Her iki salgının da hepatit A ve B olmayan viral bir enfeksiyondan kaynaklandığı belirlenmiştir (55,56).

HEV, 27-34 nm büyüklüğünde, zarfsız, ikozahedral nükleokapsidli, tek iplikli pozitif polariteli RNA içeren bir virüstur (57).

Viral genom, kapsidle çevrilidir ve kapsid, ikozahedral simetride dizilmiş 60 kapsomerden oluşur (**Şekil 8 A ve B**). Kapsid proteini (kapsomer) tek tiptir, ancak farklı HEV genotipleri arasında dizi farklılıkları göstermektedir. Her bir kapsid proteini, S (Shell), M (Middle) ve P (Protruding) olmak üzere üç kangaldan oluşmuştur (58, 59). Bu kangallar birbirleriyle ardı ardına bağılırlar ve özellikle P kangalı dimerik çıkıntı oluşturmak suretiyle

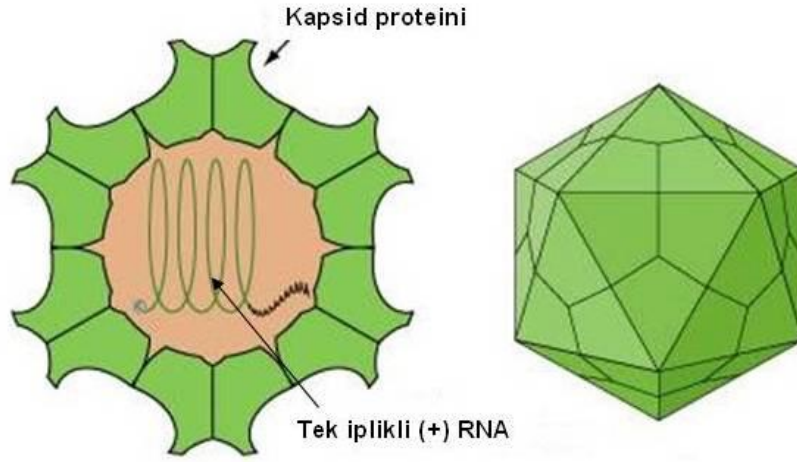
viriona tipik görünümünü verir. P kangalı ayrıca hücreye tutunmada işlev görür ve antijenik özelliği nedeniyle nötralizan antikorların hedefidir (59).

Hepatit D Virüsü



Şekil 8. A. Hepatit E virüsü, üç boyutlu modeli; B. Hepatit E virüsü elektron mikroskopik görünümü (<http://www.wimvanderpoel.nl/page3.php> ve http://www.virology.wisc.edu/virusworld/PS10/hev_Hepatitis_E_vmd.jpg'den alınmıştır)

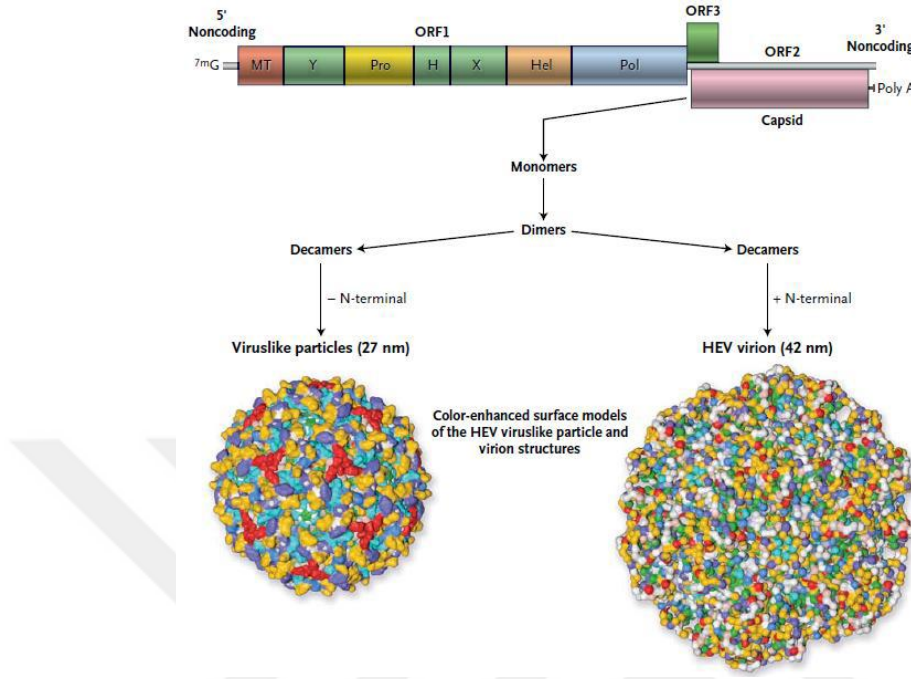
HEV, ilk olarak Caliciviridae ailesinde sınıflandırılmıştır. Ancak takip eden çalışmaların verilerine göre uluslararası virus taksonomi komitesinin (The International Committee on Taxonomy of Viruses -ICTV) önerisi ile HEV, kendi genusunun yer aldığı *Hepeviridae* ailesinde yeniden sınıflandırılmıştır. HEV *Hepeviridae* ailesinde bulunan *Orthohepevirus* genusunda yer almaktadır (60).



Şekil 9. Hepatit E virüsü şematik yapısı

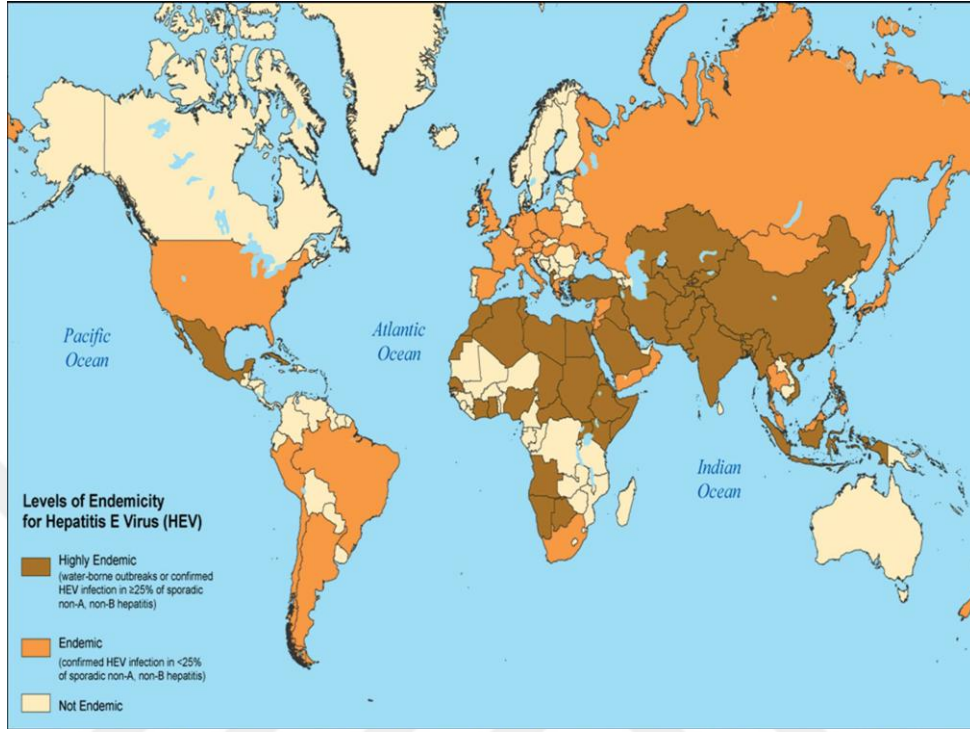
(http://viralzone.expasy.org/all_by_species/41.html'den alınmıştır.)

HEV, dünyanın birçok bölgesinde, özellikle de tropikal ve subtropikal bölgelerde akut hepatit tablosu ile seyreden salgınlara yol açtığından önemli bir halk sağlığı problemidir. Önceleri gelişmekte olan ülkelerde ve su kaynaklı salgınlara sınırlı olduğu düşünülen HEV enfeksiyonlarının, çok daha geniş bir coğrafi dağılım gösterdiği ve virüsün zoonotik özellik taşıdığı son yıllardaki çalışmalarla gösterilmiştir (61).



Şekil 9. Hepatit E virüsü RNA genomunun yapısı.

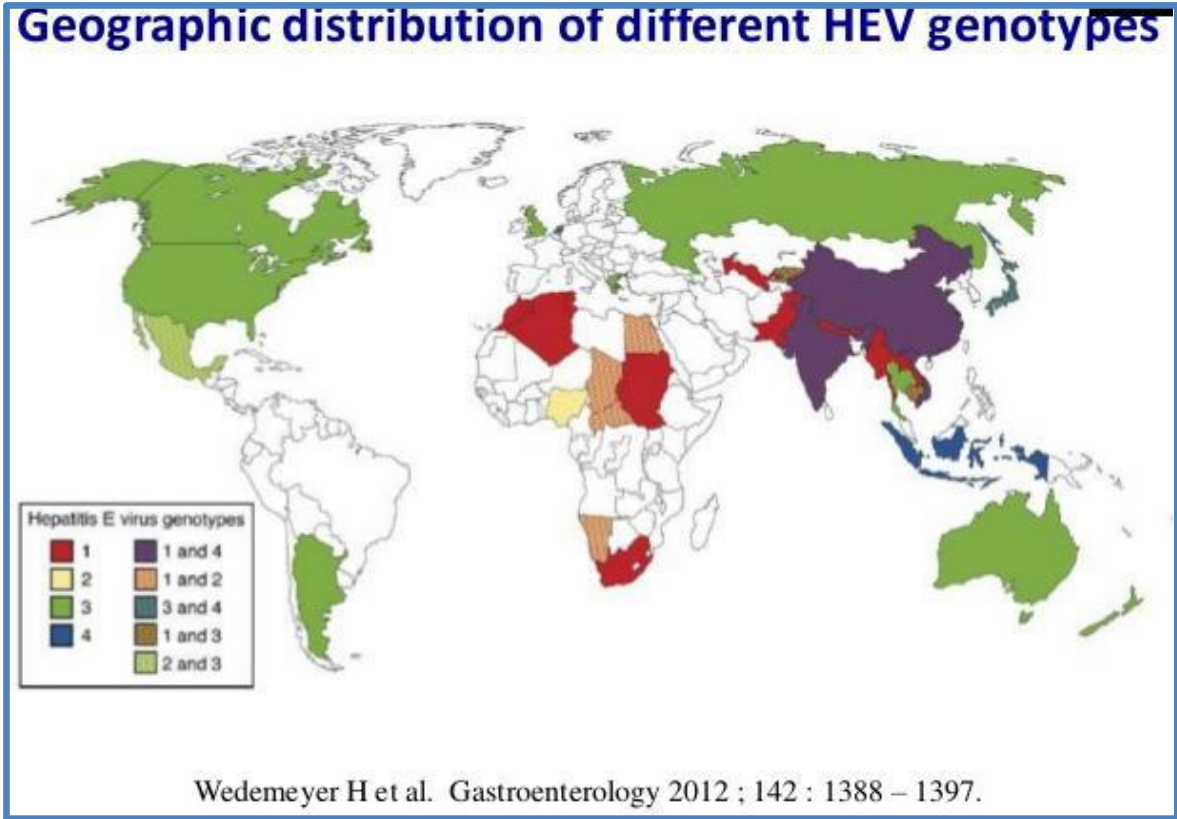
Virionların montajı kapsid monomerlerin üretilmesi ile başlar (N -terminal bölgesi ile birlikte veya bu bölge olmadan), dimerler içine monte ve ardından dekamerler yapılmaktadır. N-terminal kapsidi eksik olan dekamerler, HEV aşısı ve serolojik reaktiflerin kaynağı olan küçük parçacıklar halinde monte virüs benzeri partikülleri yapar. Tam uzunlukta dekamerler tam boy virionlar oluşturmak üzere viral RNA yaparlar (62).



Şekil 10. Hepatit E virüsünün endemik olduğu bölgeler

Ülkemizde HEV seroprevalansı ile ilgili ilk veri, 1993 yılında yayınlanan ve Türkiye'nin beş farklı bölgesini kapsayan bir çalışmaya aittir (62). Bu çalışmada, toplam seropozitiflik %5.9 (80/1350) olarak bildirilmiş ve seropozitifliğin 30'lu yaşlarda yükselmeye başladığı (%3.7), 40'lı yaşlarda ise en yüksek düzeye (%9.1) ulaştığı gösterilmiştir (62). Bunu izleyen çalışmalar, HEV seroprevalansının, ülkemizin çeşitli bölgelerinde ve farklı çalışma gruplarında büyük değişiklikler gösterdiğini ortaya koymuştur. Örneğin Trabzon'da 1994 yılında yapılan çalışmada, non A-non B hepatitli hastalarda %73 ve sağlıklı kişilerde %0; 1995 yılında farklı bölgelerdeki (İstanbul, Trabzon, Adana ve Aydın) normal popülasyonda %5.3; 1999'da Ankara'da çocuk yaş grubunda %0; 2000 yılında Van'daki sağlıklı erişkinlerde %7.5 ve gebelerde %3,7; 2001 yılında İstanbul'da çocuk yaş grubunda ortalama %2.1; 2001 yılında Ankara'da hemodializli hastalarda %16; 2002 yılında Antalya'da ilköğretim çağı çocuklarda %1.6; 2002 yılında Erzurum'da gebelerde %9 ve sağlıklı yetişkinlerde %8; 2003 yılında Ankara'da ilköğretim çağı çocuklarda ortalama %2; 2004 yılında Afyon'da gebe kadınlarda % 12.6; 2004'de

Düzce’de deprem sonrası geçici kamplarda yaşayan çocuklar arasında ortalama %11; 2009 yılında Edirne’de normal yetişkinlerde %2.4; 2009 yılında Hatay’da hemodiyaliz hastalarında %20.6; 2010 yılında Ankara’da ilköğretim okulu öğrencilerinde ortalama %2 ve 2013 yılında Denizli’de ilköğretim çağı çocuklarda % 12.4 oranında HEV IgG seropozitifliği bildirilmiştir (63-77).



Şekil 11. Farklı hepatit E virüsü genotiplerinin coğrafik dağılımı

HEV’in hedef popülasyonunun 15-40 yaş arası genç ve orta yaştaki yetişkin insanlar ve hamile bayanlar olduğu, infeksiyonun çocuk ve yaşlılarda daha nadir görüldüğü belirtilmiştir. Akut HEV infeksiyonlarında sarılık, halsizlik, iştahsızlık, karın ağrısı, ateş, hepatomegali, bulantı gibi tipik belirtilerin varlığı yanında sarılık görülmeyen hepatit olgularının da saptanması dikkat çekicidir.

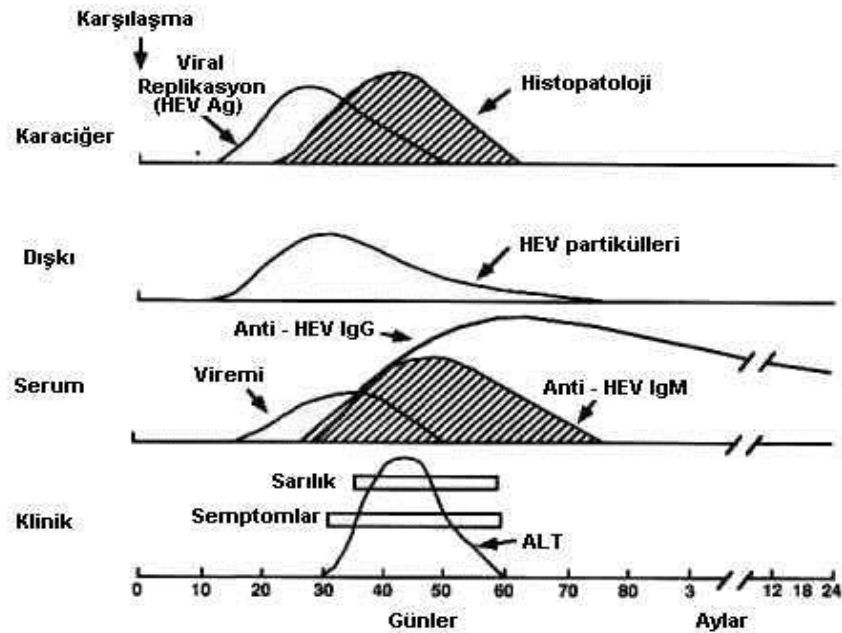
Hastalıkta etkilenen organların sınırlı olduğu ve kronik infeksiyonların bildirilmediği, konik karaciğer hastalığı olan insanlarda süperinfeksiyon ile birlikte

morbidite ve mortalitenin arttığı bildirilmiştir (6). Hastalığın şiddetinin subklinik formdan fulminan hepatite değişebileceği ve sık sık kronik koagülopati ve kolestaz ile karşılaşılabilceği belirtilmiştir (78).

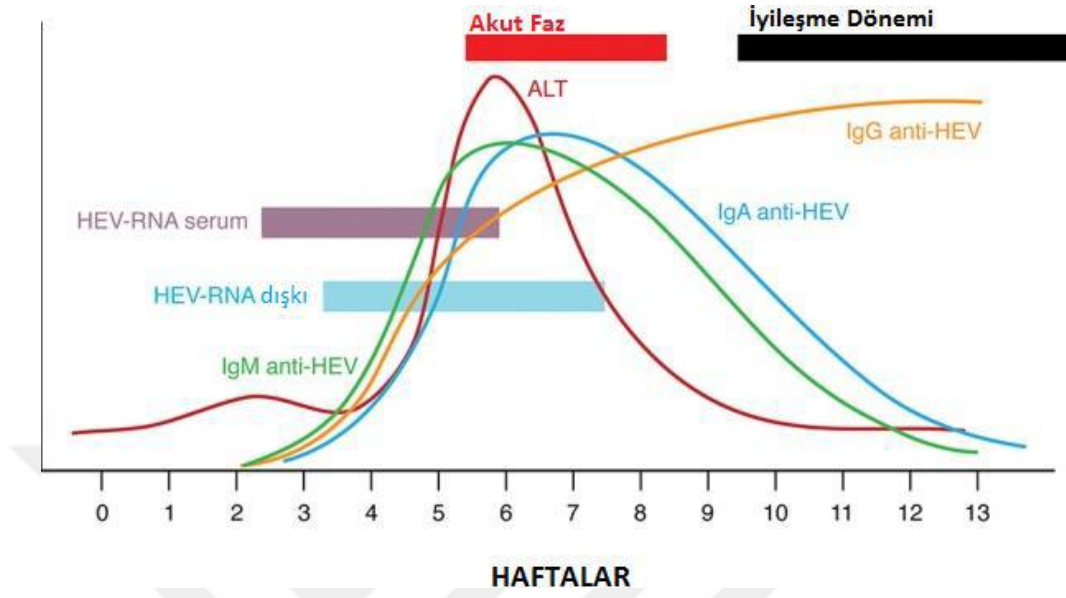
Genotip 4 ile infekte olan hastalar, genotip 3 ile infekte olanlara göre daha ağır belirtiler göstermektedir (79).

Hastalığın inkübasyon süresi 15-75 gün (ortalama 36 gün) olup, birçok epidemide gebe kadınlarda özellikle üçüncü trimestırda ölüm oranının yaklaşık %20 civarında olduğu bildirilmektedir (80-84).

Gebelerde ölüm oranının yüksek olmasının nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte dissemine intravasküler koagülasyon insidansının yüksek olduğu ve buna bağlı olabileceği bildirilmiştir (80).



Şekil 12. Hepatit E virüsü infeksiyonunda serolojinin kliniğe yansması



Şekil 13. Hepatit E virüsü infeksiyonunda serolojik ve virolojik değişimler (60).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, 18-85 yaş grubunda hepatit B tanılı delta antijeni negatif veya pozitif hastalarda HEV'nin laboratuvar parametreleri üzerine etkisinin araştırılması amacıyla Yüzüncü Yıl Üniversitesi Gastroenteroloji polikliniğine Mayıs 2015-Mayıs 2017 tarihleri arasında başvurmuş toplam 198 hasta verileri üzerinde retrospektif olarak yapılmıştır.

Çalışmada hastaların delta antijeni, HEV Ig M ve G, trombosit sayısı, aspartat aminotransferaz (AST), ALT, uluslararası düzeltme oranı (INR), alfa fetoprotein (AFP) ve albumin düzeyleri değerlendirmeye alındı. Bakılan tetkikler doğrultusunda delta pozitif ve delta negatif hepatit B'li hastalarda hepatit E sıklığı ve aynı zamanda belirtilen parametrelerde hepatit E'ye özgü bir değişken olup olmadığı değerlendirildi. Aynı zamanda çalışmaya dahil edilen 198 kişi şehir merkezi ve kırsal kesim şeklinde iki farklı grup şeklinde de değerlendirildi.

Kontrol grubu hepatit B tanısı olmayan Van ve çevre illerden hastanemizin dâhiliye ve yan dal polikliniklerine başvuran hastalardan oluşmaktadır. Hastalara ait epidemiyolojik veriler, biyokimyasal, serolojik ve virolojik test sonuçları hastane kayıtlarından elde edildi.

HDV enfeksiyonu varlığı, anti HDV antikorlarının seropozitifliğinin varlığı olarak tanımlandı. Anti HDV IgG seviyeleri, Cobas 601 cihazı (Roche, Almanya) tarafından Enzyme Linked Immunosorbent Assay Testi (ELISA) ile incelendi. HEV enfeksiyonunun laboratuvar bulguları (anti-HEV IgM ve G) rutin ELISA yöntemi ile değerlendirildi.

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada tek yönlü varyans analizi yapılmıştır. Varyans analizini takiben farklı grupları belirlemede Duncan çoklu karşılaştırma testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS istatistik paket programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Tüm olguların demografik özellikleri

Çalışmamızda toplam 198 hasta 3 ayrı grupta değerlendirildi. **Grup 1**; hepatit B pozitif delta negatif hastalar, **grup 2**; hepatit B pozitifliği olan delta pozitif hastalar ve **grup 3**; HBV enfeksiyonu taşımayan sağlıklı bireylerden oluşmaktadır. Grup 1’de 112, grup 2’de 39 ve grup 3’te ise 47 kişi çalışmamıza dâhil edildi. Çalışmaya alınan olguların tümü Van merkez ve ilçelerinde, yakın iller ve ilçelerinde ikamet etmektedir. Çalışmamızdaki gruplar yerleşim yeri, yaş, trombosit sayısı, AST, ALT, INR, AFP ve albumin düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

Tablo 1: Hepatit B pozitif Delta negatif hastalar, hepatit B pozitifliği olan Delta pozitif hastalar ve hepatit B virüs enfeksiyonu taşımayan bireylerde laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler		N	Ortalama	Standart Deviasyon	Minimum	Maximum	P
ALT (U/L)	Grup 1	111	28.11 ^b	15.52	7	93	0.001
	Grup 2	39	45.08 ^b	27.23	6	119	
	Grup 3	44	68.64 ^a	123.03	6	660	
AST (U/L)	Grup 1	110	26.48 ^b	12.19	11	94	0.009
	Grup 2	39	49.00 ^{ab}	34.80	15	195	
	Grup 3	44	65.82 ^a	149.96	8	894	
INR	Grup 1	104	1.05	0.28	0.8	3.4	0.159
	Grup 2	39	1.15	0.27	0.9	2.0	
	Grup 3	36	1.06	0.25	0.7	2.3	
AFP (ng/ml)	Grup 1	106	31.96	197.83	0.7	2000	0.756
	Grup 2	38	19.92	70.92	1.0	420	
	Grup 3	24	6.15	15.63	1.0	79	
Trombosit (/mm3)	Grup 1	111	223459 ^a	69937	36000	391000	0.001
	Grup 2	39	159435 ^b	91811	28000	452000	
	Grup 3	42	228214 ^a	85492	32000	433000	
Albumin (g/dl)	Grup 1	109	4.23 ^a	0.38	2.2	4.9	0.001
	Grup 2	38	3.82 ^b	0.80	1.5	4.8	
	Grup 3	43	3.97 ^b	0.65	1.6	5	

ALT: Alanin aminotransferase; AST: Aspartat aminotransferaz;

AFP: Alfa fetoprotein; INR: Uluslararası düzeltme oranı

Grup 1: Hepatit B pozitifliği olan delta pozitif hastalar;

Grup 2: Hepatit B pozitifliği olan delta negatif hastalar;

Grup 3: Kontrol grubu

Grup 1’de 111 hastada ortalama ALT düzeyleri 28.11 olarak tespit edildi. Grup 2’de toplam 39 hastada ortalama ALT düzeyleri 45.08 olarak saptandı. Sağlıklı bireylerden oluşan grup 3’de ise toplam 44 kişide ortalama ALT düzeyleri 68.64 olarak saptandı. Gruplar arasında ALT düzeyleri bakımında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0.001$) (**Tablo 1**).

Grup 1’de 110 hastada ortalama AST düzeyleri 26.48 olarak tespit edildi. Grup 2’de toplam 39 hastada ortalama AST düzeyleri 49 olarak saptandı. Grup 3’te toplam 44 kişinin ortalama AST düzeyleri 65.82 olarak saptandı. Gruplar arasında AST düzeyleri bakımında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptandı ($p=0.009$) (**Tablo 1**).

Grup 1’de toplam 104 hastada ortalama INR düzeyleri 1.05 olarak tespit edildi. Grup 2’de toplam 39 hastada ortalama INR düzeyleri 1.15 olarak saptandı. Grup 3’te ise toplam 36 kişinin ortalama INR düzeyleri 1.06 olarak saptandı. Gruplar arasında INR düzeyleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.159$) (**Tablo 1**).

Grup 1’de toplam 106 hastada ortalama AFP düzeyleri 31.96 olarak tespit edildi. Grup 2’de toplam 38 hastada ortalama AFP düzeyleri 19.92 olarak saptandı. Grup 3’te ise toplam 24 kişinin AFP’nin ortalama düzeyleri 6.14 olarak saptandı. Gruplar arasında ortalama AFP düzeyleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.756$) (**Tablo 1**).

Grup 1’de toplam 111 hastada ortalama trombosit düzeyleri 223459 olarak tespit edildi. Grup 2’de toplam 39 hastada ortalama trombosit düzeyleri 159435 olarak saptandı. Grup 3’te toplam 42 kişinin ortalama trombosit düzeyleri 228214 olarak saptandı. Gruplar arasında trombosit düzeyleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0.001$) (**Tablo 1**).

Grup 1’de toplam 109 hastada ortalama albumin düzeyleri 4.23 olarak tespit edildi. Grup 2’de toplam 38 hastada ortalama albumin düzeyleri 3.82 olarak saptandı. Grup 3’te toplam 43 kişinin ortalama albumin düzeyleri 3.97 olarak saptandı. Gruplar arasında albumin düzeyleri bakımından istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptandı ($p<0.001$) (**Tablo 1**).

Delta pozitifliği olan hastalarda HEV IgG'ye göre yaş ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi

Çalışmamıza dahil edilen hepatit B pozitifliği olan delta pozitifli hastalarda HEV IgG pozitif (**grup 1**) ve HEV IgG negatif grubun (**grup 2**) laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında yaş dağılımı ve laboratuvar parametreleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). İki grupta laboratuvar parametreleri **Tablo 2**'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Delta pozitif hastalarda HEV IgG'ye göre yapılan karşılaştırmalar

Delta Pozitif		N	Ortalama	Standart Deviasyon	Minimum	Maximum	P
YAŞ (Yıl)	Grup 1	50	43.32	12.24	68	19	0.33
	Grup 2	62	40.89	13.60	73	20	
ALT (U/L)	Grup 1	49	25.18	14.27	93	10	0.08
	Grup 2	62	30.42	16.18	65	7	
AST (U/L)	Grup 1	48	24.44	13.00	94	13	0.12
	Grup 2	62	28.06	11.38	70	11	
INR	Grup 1	45	1.02	0.14	1.7	0.9	0.36
	Grup 2	59	1.07	0.34	3.4	0.8	
AFP (ng/ml)	Grup 1	47	16.51	46.46	245	0.7	0.48
	Grup 2	59	44.27	262.28	2000	0.9	
Trombosit (/mm ³)	Grup 1	49	220836	69006	387000	36000	0.73
	Grup 2	62	225532	71157	391000	73000	
Albumin (g/dl)	Grup 1	48	4.17	0.47	4.9	2.2	0.12
	Grup 2	61	4.28	0.30	4.9	3.4	

ALT: Alanin aminotransferase; **AST:** Aspartat aminotransferaz;

AFP: Alfa fetoprotein; **INR:** Uluslararası düzeltme oranı

Grup 1: Hepatit B pozitifliği olan delta pozitifli hastalarda HEV IgG pozitif

Grup 2: Hepatit B pozitifliği olan delta pozitifli hastalarda HEV IgG negatif

Delta negatifliği olan hastalarda HEV IgG'ye göre yaş ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi

Hepatit B pozitifliği olan delta negatif hastalarda HEV IgG pozitif (**grup 1**) ve HEV IgG negatif grubun (**grup 2**) laboratuvar parametreleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında yaş dağılımı ve laboratuvar parametreleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). İki grupta laboratuvar parametreleri **Tablo 3**'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Delta negatif hastalarda HEV IgG ye göre yapılan karşılaştırmalar

Delta Negatif		N	Ortalama	Standart Deviasyon	Minimum	Maximum	P
YAŞ (Yıl)	Grup 1	30	53.70	10.77	26	75	<0.001
	Grup 2	9	37.22	13.26	22	65	
ALT (U/L)	Grup 1	30	45.23	29.97	6	119	0.95
	Grup 2	9	44.56	16.30	20	64	
AST (U/L)	Grup 1	30	50.37	37.10	15	195	0.66
	Grup 2	9	44.44	27.07	19	90	
INR	Grup 1	30	1.137	0.267	0.9	2	0.48
	Grup 2	9	1.211	0.297	1	1,7	
AFP (ng/ml)	Grup 1	29	18.859	77.212	1.1	420	0.87
	Grup 2	9	23.378	48.816	1	153	
Trombosit (/mm3)	Grup 1	30	166133	95457	28000	452000	0.41
	Grup 2	9	137111	79239	29000	258000	
Albumin (g/dl)	Grup 1	30	3.79	0.83	1.5	4.8	0.69
	Grup 2	8	3.92	0.69	3	4.8	

ALT: Alanin aminotransferase; **AST:** Aspartat aminotransferaz;

AFP: Alfa fetoprotein; **INR:** Uluslararası düzeltme oranı

Grup 1: Hepatit B pozitifliği olan delta pozitifli hastalarda HEV IgG pozitif

Grup 2: Hepatit B pozitifliği olan delta pozitifli hastalarda HEV IgG negatif

Delta pozitif hastalarda HEV IgM yaş ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi

Çalışmamıza alınan hepatit B pozitif delta pozitif 112 hastanın 7 sinde anti HEV IgM pozitifliği (**grup 1**), 105'inde anti HEV IgM negatifliği (**grup 2**) saptandı. Gruplar arasında yaş dağılımı ve laboratuvar parametreleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$). İki grupta laboratuvar parametreleri **Tablo 4**'de gösterilmiştir.

Tablo 4: Delta pozitif hastalarda HEV IgM yaş ve laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi

Delta Pozitif		N	Ortalama	Standart Deviasyon	Minimum	Maximum	P
YAŞ (Yıl)	Grup 1	7	43.71	10.70	37	67	0.716
	Grup 2	105	41.86	13.18	19	73	
ALT (U/L)	Grup 1	7	27	14.82	10	48	0.846
	Grup 2	104	28.18	15.63	7	93	
AST (U/L)	Grup 1	7	23.14	6.01	17	31	0.457
	Grup 2	103	26.71	12.49	11	94	
INR	Grup 1	7	1	0.0577	0,9	1,1	0.589
	Grup 2	97	1.06	0.29	0,8	3,4	
AFP (ng/ml)	Grup 1	7	3.2	2.5923	1,5	9	0.693
	Grup 2	99	33.998	204.6216	0,7	2000	
Trombosit (/mm ³)	Grup 1	7	199857	36807	140000	250000	0.359
	Grup 2	104	225048	71444	36000	391000	
Albumin (g/dl)	Grup 1	7	4.386	0.3185	4	4.8	0.294
	Grup 2	102	4.225	0.3927	2.2	4.9	

ALT: Alanin aminotransferaz; **AST:** Aspartat aminotransferaz;

AFP: Alfa fetoprotein; **INR:** Uluslararası düzeltme oranı

Grup 1: Hepatit B pozitifliği olan delta pozitifli hastalarda HEV IgM pozitif

Grup 2: Hepatit B pozitifliği olan delta pozitifli hastalarda HEV IgM negatif

HEV IgG'nin tüm gruplar içerisinde sıklığının değerlendirilmesi

HEV IgG pozitifliği tüm çalışma gruplarında 50 delta negatif, 30 delta pozitif ve 17 kontrol grubu olan toplam 97 hastada değerlendirmeye alındı. Tetkik edilen 97 hastada %49 oranında HEV IgG pozitifliği saptandı. HEV IgG negatifliği; 62 delta negatif, 9 delta pozitif, 30 kontrol grubu olmak üzere toplam 101 (%51) hastada saptandı (**Tablo 5**).

Tablo 5: HEV IgG'nin tüm gruplar içerisinde sıklığının değerlendirilmesi

			Gruplar			Total
			Delta negatif	Delta pozitif	Kontrol grubu	
HEV IgG	Pozitif	Sayı	50	30	17	97
		HEV IgG içindeki %	51.5%	30.9%	17.5%	100.0%
		Gruplar içindeki %	44.6%	76.9%	36.2%	49.0%
		% Total	25.3%	15.2%	8.6%	49.0%
	Negatif	Sayı	62	9	30	101
		HEV IgG içindeki %	61.4%	8.9%	29.7%	100.0%
		Gruplar içindeki %	55.4%	23.1%	63.8%	51.0%
		% Total	31.3%	4.5%	15.2%	51.0%
Total		Sayı	112	39	47	198
		HEV IgG içindeki %	56.6%	19.7%	23.7%	100.0%
		Gruplar içindeki %	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
		% Total	56.6%	19.7%	23.7%	100.0%

HEV: Hepatit E Virüsü

HEV IgG'nin tüm gruplar içerisinde sıklığının değerlendirilmesi

HEV IgM pozitifliği 7 delta negatif, 9 delta pozitif, 2 kontrol grubu olmak üzere toplam 18 hastada %9.1 oranında saptandı. HEV IgM negatifliği; delta negatif 105, delta pozitif 30, kontrol grubu 45 toplam 180 (%90.1) hastada saptandı (**Tablo 6**).

Tablo 6: HEV IgM ile grupların değerlendirilmesi

			Gruplar			Total
			Delta negatif	Delta pozitif	Kontrol grubu	
HEV IgM	Pozitif	Sayı	7	9	2	18
		HEV IgM içindeki %	38.9%	50.0%	11.1%	100.0%
		Gruplar içindeki %	6.2%	23.1%	4.3%	9.1%
		% Total	3.5%	4.5%	1.0%	9.1%
		Sayı	105	30	45	180
		HEV IgM içindeki %	58.3%	16.7%	25.0%	100.0%
		Gruplar içindeki %	93.8%	76.9%	95.7%	90.9%
		% Total	53.0%	15.2%	22.7%	90.9%
Total		Sayı	112	39	47	198
		HEV IgM içindeki %	56.6%	19.7%	23.7%	100.0%
		Gruplar içindeki %	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
		% Total	56.6%	19.7%	23.7%	100.0%

HEV: Hepatit E Virüsü

Sirozlu hastalarda 16 delta negatif, 22 delta pozitif ve 10 kontrol grubu olmak üzere toplam 48 kişide %24.6 oranında delta pozitifliği saptandı. Sirozu olmayan 96 delta negatif 15 delta pozitif 36 kontrol grubu olmak üzere toplam 147 hastanın %75.4'ü delta pozitifliği saptandı. Hepatit B pozitifliği olan delta negatif ve delta pozitif hasta gruplarında siroz varlığının araştırılması **Tablo 7'**da gösterilmiştir.

Tablo 7. Sirozlu hastalar ile grupların değerlendirilmesi

			Gruplar			Total
			Delta negatif	Delta pozitif	Kontrol grubu	
Siroz	Pozitif	Sayı	16	22	10	48
		Siroz içindeki %	33.3%	45.8%	20.8%	100.0%
		Gruplar içindeki %	14.3%	59.5%	21.7%	24.6%
		% Total	8.2%	11.3%	5.1%	24.6%
	Negatif	Sayı	96	15	36	147
		Siroz içindeki %	65.3%	10.2%	24.5%	100.0%
		Gruplar içindeki %	85.7%	40.5%	78.3%	75.4%
		% Total	49.2%	7.7%	18.5%	75.4%
Total		Sayı	112	37	46	195
		Siroz içindeki %	57.4%	19.0%	23.6%	100.0%
		Gruplar içindeki %	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
		% Total	57.4%	19.0%	23.6%	100.0%

Yerleşim yerine göre hepatit B pozitifliği ve negatifliğinin değerlendirilmesi **Tablo 8**'da gösterilmiştir. Hepatit B pozitifliği saptanan olguların 63'ü şehir merkezinde 88'i kırsal kesimde yaşıyordu. İstatistiksel olarak hepatit B pozitifliği şehir merkezinde %77.8 kırsal kesimde %75.2 olarak saptandı. Hepatit B negatifliği olan olguların 18'i şehir merkezinde, 29'u kırsal kesimde ikamet etmekteydi. İstatistiksel olarak hepatit B negatifliği şehir merkezinde %22.2 kırsal kesimde %24.8 olarak saptandı. Şehir merkezi ve kırsal kesim arasında hepatit B pozitifliği ve negatifliği açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (**Tablo 8**).

Tablo 8. Yerleşim yerine göre hepatit B'nin değerlendirilmesi

			YAŞADIĞI YER		Total
			Şehir merkezi	Kırsal kesim	
Hepatit B	Pozitif	Sayı	63	88	151
		Hepatit B içindeki %	41.7%	58.3%	100.0%
		Yaşadığı yer içindeki%	77.8%	75.2%	76.3%
		%Total	31.8%	44.4%	76.3%
	Negatif	Sayı	18	29	47
		Hepatit B içindeki %	38.3%	61.7%	100.0%
		Yaşadığı yer içindeki%	22.2%	24.8%	23.7%
		%Total	9.1%	14.6%	23.7%
Total		Sayı	81	117	198
		Hepatit B içindeki %	40.9%	59.1%	100.0%
		Yaşadığı yer içindeki%	100.0%	100.0%	100.0%
		%Total	40.9%	59.1%	100.0%

Tablo 9. Yerleşim yerine göre HEV IgG değerlendirilmesi

			YAŞADIĞI YER		Total
			Şehir merkezi	Kırsal kesim	
HEV IgG	Pozitif	Sayı	32	65	97
		HEV IgG içindeki %	33.0%	67.0%	100.0%
		Yaşadığı yer içindeki%	39.5%	55.6%	49.0%
		% Total	16.2%	32.8%	49.0%
	Negatif	Sayı	49	52	101
		HEV IgG içindeki %	48.5%	51.5%	100.0%
		Yaşadığı yer içindeki%	60.5%	44.4%	51.0%
		% Total	24.7%	26.3%	51.0%
Total		Sayı	81	117	198
		HEV IgG içindeki %	40.9%	59.1%	100.0%
		Yaşadığı yer içindeki%	100.0%	100.0%	100.0%
		% Total	40.9%	59.1%	100.0%

HEV: Hepatit E virüsü

Tablo 1. Yerleşim yerine göre HEV IgM değerlendirilmesi

			YAŞADIĞI YER		Total
			Şehir merkezi	Kırsal kesim	
HEV IgM	Pozitif	Sayı	7	11	18
		HEV IgM içindeki %	38.9%	61.1%	100.0%
		Yaşadığı yer içindeki%	8.6%	9.4%	9.1%
		% Total	3.5%	5.6%	9.1%
	Negatif	Sayı	74	106	180
		HEV IgM içindeki %	41.1%	58.9%	100.0%
		Yaşadığı yer içindeki%	91.4%	90.6%	90.9%
		% Total	37.4%	53.5%	90.9%
Total		Sayı	81	117	198
		HEV IgM içindeki %	40.9%	59.1%	100.0%
		Yaşadığı yer içindeki %	100.0%	100.0%	100.0%
		% Total	40.9%	59.1%	100.0%

HEV: Hepatit E virüsü

HEV IgM hepatit B yerleşim yerine göre şehir merkezi ve kırsal kesim arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 2. Delta hepatit ve HEV IgG karşılaştırması

			DELTA HEPATİT		Total
			Pozitif	Negatif	
HEV IgG	Pozitif	Sayı	30	67	97
		HEV IgG içindeki%	30.9%	69.1%	100.0%
		Delta hepatit içindeki%	75.0%	42.4%	49.0%
		% Total	15.2%	33.8%	49.0%
	Negatif	Sayı	10	91	101
		HEV IgG içindeki%	9.9%	90.1%	100.0%
		Delta hepatit içindeki%	25.0%	57.6%	51.0%
		% Total	5.1%	46.0%	51.0%
Total		Sayı	40	158	198
		HEV IgG içindeki%	20.2%	79.8%	100.0%
		Delta hepatit içindeki%	100.0%	100.0%	100.0%
		% Total	20.2%	79.8%	100.0%

HEV: Hepatit E virüsü

HEV IgG pozitifliği olan toplam 97 hastanın 30'unda delta pozitif ve 67'sinde delta negatif saptandı.

5. TARTIŞMA

HEV endemik ÷lkerde akut viral hepatit olgularının %50'sinden sorumludur. Yaklaşık iki milyar insan HEV endemik bölgelerde yaşamakta ve her yıl 70.000 birey HEV nedeniyle ölmektedir. En büyük bulaş yolu kötü sanitasyona bağılı fekal oral yoldur. Genel olarak toplumda akut enfeksiyon %1-2 mortaliteye neden olur. Gebelerde mortalite %30'lara kadar çıkmaktadır (60).

HBV ile infekte kişilerde HDV seroprevelansı dünya genelinde %0.5-20 arasındaki oranlarda değışiklik göstermektedir (85). HDV enfeksiyonu tüm dünyada gör÷lür. HDV gör÷lme sıklığının HBV ile ilişkili olduğı bildirilmektedir ancak HBV prevalansının yüksek olduğı her ÷lkede HDV prevalansı yüksek değıildir. HBV'nin alınma yaşı gibi bazı faktörlerin, HDV sıklığını etkilediğı düşün÷lmektedir (86). Anti-HDV pozitifliği açısından ÷lkemizin doğuşu ve batısı farklılık göstermektedir. Doğı ve Güneydoğı Anadolu Bölgelerinde anti-HDV pozitifliği %23-27 iken Batı Anadolu'da %15 civarındadır (87). Van bölgesi Türkiye'nin sosyoekonomik yönden geri bölgelerinden biridir. Aynı zamanda delta hepatiti açısından endemik bir alandır. Çalışmamızda hepatit B'li olguların %25.8'i delta hepatit saptandı. Sonuçlarımız evrensel olarak bilinen delta hepatiti ve siroz arasındaki geleneksel ilişki ile uyumluydu (88).

Bu retrospektif çalışmamızda tüm gruplarda anti-HEV IgG pozitifliği %49 iken kontrol grubundaki anti-HEV IgG pozitifliği %36 olarak saptandı. Türkiye'de yapılan daha önceki HEV çalışmalarında HEV IgG sıklığının batıdan doğuya doğru arttığı bilinmektedir. Edirne'de bu oran %2 iken Ankara'da %5 ve Diyarbakır'da %15'tir (89,90). Bölgemizdeki sağlıklı bireylerdeki %36'lık bu oran haliyle Türkiye'nin en yüksek HEV oranlarından biridir ve yeni bir bulgudur.

Diğer yönden yöremiz hepatitis Delta virus açısından yüksek derecede endemik bir bölgedir ve hepatit B olgularının yaklaşık %20'si hepatit delta virüsü de taşımaktadır (91). Çalışmamızda anti-HEV IgG hepatit B olgularının %44.6'sında pozitif iken delta hepatitlerin %76.9'unda pozitif bulunmuş ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Sonuçta delta hepatiti ile HEV IgG varlığı birliktelik göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda; delta hepatitli olguların %59'unda siroz saptanırken; hepatit B'li olguların %14'ünde

karaciğer sirozu tespit edildi. Bu durum; delta hastalarının daha çok sirotik olmalarına ve bu nedenle daha yüksek oranda anti HEV IgG taşımalarına bağlanabilir.

Yine akut hepatit E'nin bir göstergesi olan anti-HEV IgM pozitifliği kontrol grubunda %4.3 hepatit B grubunda %6.2 ve delta hepatiti grubunda %23 bulundu. Delta hepatiti grubundaki anti-HEV IgM pozitifliği diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksekti. Bu durum; delta hepatitli olgularda daha yüksek oranda akut hepatit E'ye yakalanma riskinin olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda HEV IgG pozitif olguların %67'si kırsal alanda yaşamaktadır ve bu oran kentsel alana göre daha yüksektir. Aynı şekilde anti HEV IgM pozitifliği de kırsal alanlardan gelen hastalarda daha sık bulundu. Bu durum HEV enfeksiyonun daha önceki çalışmalarda gösterilen kırsal alanlarda yaygın olması gerçeği ile uyum göstermektedir (92). Kırsal alanlardan gelen hastalarda ve özellikle delta hepatitli olgulardaki kronik zemindeki akut alevlenmelerde viral etkenler açısından bölgemizde HEV serolojik markırlarının bakılmasının yararlı olacağını düşünüyoruz.

Çalışmamızda anti-HEV IgM pozitifliği sirotik olguların %14.6'sında ve nonsirotik olguların ise %6.8'inde saptandı. Ayrıca bu çalışmamızda sirotik olgularda anti-HEV IgG pozitifliği non-sirotiklere göre anlamlı derecede yüksek saptandı.

Sonuç olarak; anti-HEV IgM pozitif olgularımızın %89'unda anti-HEV IgG pozitif saptandı. Bu oran anti-HEV IgM negatif olgularda sadece %45'ti. Anti-HEV IgM pozitif çoğu olgunun aynı zamanda HEV IgG pozitif olması olgularımızın büyük kısmının kronik HEV enfeksiyonu taşıdığı gerçeğini göstermektedir. Ayrıca hem akut hem de kronik HEV enfeksiyonu Van ve çevresinde önemli bir halk sağlığı problemi olduğu görüldü. Özellikle HEV enfeksiyonu delta hepatitli olgularda ve kırsal alanlarda toplanmaktadır. Kırsala yönelik önleyici çalışmalar yapılması gerektiğini düşünüyoruz. Delta hepatitli olguların HEV serolojisi açısından taranmasına yönelik programlar geliştirilmelidir. Ancak bu bulguları destekleyecek yeni ve büyük çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Hepatit B pozitif ve delta pozitif 112 hastanın 7'sinde anti HEV IgM pozitifliği ve 105'inde anti HEV IgM negatifliği saptandı.
2. HEV IgG pozitifliği tüm çalışma gruplarında 50 delta negatif, 30 delta pozitif ve 17 kontrol grubu olan toplam 97 hastada değerlendirmeye alındı.
3. Çalışmamızda hepatit B'li olguların %25.8'i delta hepatit saptandı.
3. Toplam 97 hastada %49 oranında HEV IgG pozitifliği saptandı. HEV IgG negatifliği 62 delta negatif, 9 delta pozitif ve 30 kontrol grubu olmak üzere toplam 101 (%51) hastada saptandı. Kontrol grubundaki anti-HEV IgG pozitifliği %36 olarak saptandı.
4. Anti-HEV IgG hepatit B olgularının %44.6'sında pozitif iken delta hepatitlerin %76.9'unda pozitif bulunmuş ve aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptandı.
4. HEV IgM pozitifliği 7 delta negatif, 9 delta pozitif ve 2 kontrol grubu olmak üzere toplam 18 (%9.1) hastada saptandı.
6. HEV IgM negatifliği; delta negatif 105, delta pozitif 30 ve kontrol grubu 45 toplam 180 (%90.1) hastada saptandı.
7. Delta hepatitli olguların %59'unda siroz saptanırken; hepatit B'li olguların %14'ünde karaciğer sirozu tespit edildi.
6. Hepatit B pozitifliği saptanan olguların 63'ü şehir merkezinde ve 88'i kırsal kesimde, hepatit B negatifliği olan olguların 18'i şehir merkezinde ve 29'u kırsal kesimde yaşıyordu. Şehir merkezi ve kırsal kesim arasında hepatit B pozitifliği ve negatifliği arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.
7. HEV IgM hepatit B yerleşim yerine göre şehir merkezi ve kırsal kesim arasında anlamlı farklılık saptanmadı. HEV IgG pozitifliği olan toplam 97 hastanın 30'unda delta pozitif, 67'sinde delta negatif saptandı.

7.KAYNAKLAR

1. Emerson SU, Purcell RH. Hepatitis E virus. In: Knipe DM, Howley PM, Cohen JI, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Racaniello VR, Roizman B, editors. Fields virology, sixth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, pp 2013;2242-2258.
2. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. Clin Microbiol Rev 2014;27:116-138.
3. Teshale EH, Hu DJ, Holmberg SD. The two faces of hepatitis E virus. Clin Infect Dis 2010;51:328-334.
4. Yugo DM, Meng XJ. Hepatitis E virus: foodborne, waterborne and zoonotic transmission. Int J Environ Res Public Health 2013;10:4507-4533.
5. Fujiwara S, Yokokawa Y, Morino K, Hayasaka K, Kawabata M, Shimizu T. Chronic hepatitis E: a review of the literature. J Viral Hepat 2014;21:78-89.
6. Mahoney FJ. Update on diagnosis, management and prevention of Hepatitis B virus infection. Clinical Microbiology Rev 1999;12:351-366.
7. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A "NEW" Antigen in Leukemia Sera. JAMA 1965;191:541-546.
8. Blumberg BS, Gerstley BJ, Hungerford DA, London WT, Sutnick AI. A serum antigen (Australia antigen) in Down's syndrome, leukemia, and hepatitis. Ann Intern Med 1967;66:924-931.
9. Blumberg BS, Sutnick AI, London WT. Hepatitis and leukemia: their relation to Australia antigen. Bull N Y Acad Med 1968;44:1566-1586.
10. Lavanchy D. Hepatitis B epidemiology, disease burden treatment and emerging prevention and control measures. J Viral Hepat 2004;11(2):97-107.
11. Liang TJ. Hepatitis B: The virus and disease. Hepatology 2009;49:13-21.
12. Vyas GN, Yen TSB. Hepatitis B virus-Biology, pathogenesis, epidemiology, clinical description and diagnosis. In: Specter S. Viral Hepatitis-Diagnosis, therapy and prevention. New Jersey: Humana Press;1999:35.

13. Hollinger FB. Hepatitis B virus. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). Fields Virology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers;1996:2738.
14. Ganem D. Hepadnaviridae and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM (eds). Fields Virology. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers;1996:2703
15. Bruss V. Envelopment of the hepatitis B virus nucleocapsid. Virus Res 2004;106: 199-209.
16. Koziel JM, Siddiqui A. Hepatitis B virus and hepatitis delta virus. Principles and practice of infectious diseases. Ed: Mandell G, Bennett J, Dolin R. 2007; 6:1864-1885.
17. Ozdemir D, Kurt H. Hepatit B virusu infeksiyonlarının epidemiyolojisi. Viral Hepatit 2007. Ed: Tekeli E, Balık I, Tabak F. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını. İstanbul, 2007;108-117.
18. Yenen OS. Viral hepatitler. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (eds.). İnfeksiyon hastalıkları. Nobel Tıp kitabevleri İstanbul 1996: 642-700.
19. Balık İ. Dünyada ve Türkiye’de Hepatit B epidemiyolojisi. In: Kılıçturgay K. (ed.). Viral hepatit 94.Viral hepatitle savaşım derneği İstanbul 1994:91-101.
20. Ozdemir D, Balık I. Ülkemizde Hepatit B Virus (HBV) Genotip Dağılımı. Viral Hepatit Derg 2002;1:451-454.
21. Paraná R, Almeida D. HBV epidemiology in Latin America. J Clin Virol 2005; 34: 130-133.
22. Minuk GY, Sun DF, Uhanova J, Zhang M, Caouette S, Nicolle LE, et al. Occult hepatitis B virus infection in a North American community-based population. J Hepatol 2005;42:480-485.
23. Mistik R. Ülkemizde kronik viral hepatitlerin epidemiyolojisi. Klimik Dergisi 2007;20:61-63.
24. Tozun N, Ozdoğan OC, Cakaloğlu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca US, Kaymakoglu S, Ergönül O. A nationwide prevalence study and risk factors for hepatitis A, B, C and D infections in Turkey. The 61st Annual meeting of the American Association for the study of liver diseases. (AASLD) Oct29-Nov2 2010, Boston.(Poster presentation, No. 789).

25. Karaaslan H, Yurdaydin C. Viral hepatitis at the Black Sea region: the problem of viral hepatitis in Turkey revisited. *Turk J Gastroenterol* 2009; 20:1-2.
26. Yoffe B, Buns DK, Bhatt HS, Combes B. Extrahepatic B Virus DNA Sequences in patient with acute hepatitis B infection. *Hepatology* 1990;12:187-192.
27. Amarapurkar DN, Amarapurkar AD. Extrahepatic manifestations of viral hepatitis. *Ann Hepatol* 2002;1:192-195
28. Lisker-Melman M, Webb D, Di Bisceglie AM, et al. Glomerulonephritis caused by chronic hepatitis B virus infection: Treatment with recombinant human alpha-interferon. *Ann Intern Med* 1989;111:479-483.
29. Johnson RJ, Couser WG. Hepatitis B infection and renal disease: Clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int* 1990;37:663-676.
30. Venkateshan VS, Lieberman K, Kim DU, et al. Hepatitis B-associated glomerulonephritis: pathology, pathogenesis and clinical course. *Medicine* 1990;69: 200-216.
31. Isler M, Akın D, Ertem S, Tekesin O, Batur Y. Hepatit B virüs enfeksiyonun aile içi geçişinin araştırılması. *Turk J Gastrohepatointerology* 1995;6:9-12.
32. Ribeiro RM, Lo A, Perelson AS. Dynamics of hepatitis B virus infection. *Microbes Infect* 2002;4:829-835.
33. Tasyaran MA. Hepatit B virus enfeksiyonunda klinik. *Viral Hepatit* 2007. Ed: Tekeli E, Balık İ, Tabak F. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını*. İstanbul, 2007; 118-121.
34. Ustacelebi S. Hepatit B ve D virusları. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji* 1999;1:871-880.
35. Topcu AW, Soyletir G, Doğanay M. Hepatit B virusu. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi* 2002;1:1350-1370.
36. Rizzetto M, Canese MG, Arico S, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (d/anti-d) associated to hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977;18:997-1003.
37. Wang KS, QL Choo AJ, Weiner JH, et al. Structure, sequence and expression of hepatitis delta viral genome. *Nature* 1986;323:508-514.

38. Wang JG, SM Lemon. Hepatitis delta virus antigen forms dimers and multimeric complexes in vivo. *J Virol* 1993;67:446-454.
39. Bass BL, Weintraub H. An unwinding activity that covalently modifies its doublestranded RNA substrate. *Cell* 1988;55:1089-1098.
40. Casey JL, Bergmann KF, Brown TL, Gerin JL. Structural requirements for RNA editing in hepatitis delta virus: evidence for a uridine-to-cytidine editing mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:7149-7153.
41. Wu JC, Chen CM, Sheen IJ, et al. Evidence of transmission of hepatitis D virus to spouses from sequence analysis of the viral genome. *Hepatology* 1995;22:1656-1660.
42. Wu JC, Chiang TY, Sheen IJ, et al. Characterization and phylogenetic analysis of a novel hepatitis D virus strain discovered by restriction fragment length polymorphism analysis. *J Gen Virol* 1998;79:1105-1113.
43. Karaca C, Bozaci M, Akyüz F, et al. Hepatitis D virus genotype in our country *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2007;6:76-77.
44. Niro GA, Casey JL, Gravinase E, et al. Intrafamilial transmission of hepatitis delta virus; molecular evidence. *J Hepatology* 1999;30:564-569.
45. Mele A, Mariano A, Tosti ME, Stroffolini T, Pizzuti R, Gallo G, et al. Acute hepatitis delta virus infection in Italy: incidence and risk factors after the introduction of the universal anti hepatitis B vaccination campaign. *Clin Infect Dis* 2007;44:17-24.
46. Degertekin H, Yalcın K, Cihan M, et al. Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. *Liver Int* 2008;28:494-498.
47. Hsieh TH, Liu CJ, Chen DS, Chen PJ. Natural course and treatment of hepatitis D virus infection. *J Formos Med Assoc* 2006;105:869-881.
48. Wu JC, Chen TZ, Huang YS, Yen FS, Ting LT, Sheng WY, et al. Natural history of hepatitis D viral superinfection: significance of viremia detected by polymerase chain reaction. *Gastroenterology* 1995;108:796-802.

49. Gerin JL, Casey JL, Purcell RH. Hepatitis delta virus. In: Hollinger FB, Purcell RH, Gerin JL, et al., eds. *Viral hepatitis*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:169-82.
50. Purcell RH, Gerin JL. Hepatitis delta virus. In: Fields BN, Knipe DM, and Howley PM, EDS. *Fields Virology*, 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, 2819-2829.
51. Hepatitis D. World Health Organization, 2001.
52. Rizzetto M, Canese MG, Gerin JL, et al. Transmission of the hepatitis B virus-associated delta antigen to chimpanzees. *J Infect Dis* 1980;141:590-602.
53. Bergmann KF, Casey JL, Tennant BC, et al. Modulation of hepatitis delta virus infection by vaccination with synthetic peptides: A preliminary study in the woodchuck model. *Prog Clin Biol Res* 1993;382:181-187.
54. Berke T, Golding B, Jiang X, et al. Phylogenetic analysis of the caliciviruses. *J Med Virol* 1997;52:419-424.
55. Khuroo MS. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis: possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. *Am J Med* 1980;68:818-823.
56. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983;20:23-31.
57. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet* 2012; 379:2477-2488.
58. Panda SK, Varma SP. Hepatitis E: molecular virology and pathogenesis. *J Clin Exp Hepatol* 2013;3:114-124.
59. Cao D, Meng XJ. Molecular biology and replication of hepatitis E virus. *Emerg Microbes Infect* 2012; 1:17-26.
60. Pérez-Gracia MT, Suay-García B, Mateos-Lindemann ML. Hepatitis E and pregnancy: current state. *Rev Med Virol* 2017 Mar 20. doi: 10.1002/rmv.1929. [Epub ahead of print]
61. Teshale EH, Hu DJ, Holmberg SD. The two faces of hepatitis E virus. *Clin Infect Dis* 2010;51:328-334.

62. Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med* 2012;367:1237-1244.
63. Thomas DL, Mahley RW, Badur S, Palaoglu KE, Quinn TC. Epidemiology of hepatitis E virus infection in Turkey. *Lancet* 1993;341:1561-2.
64. Köksal I, Aydın K, Kardes B, Turgut H, Murt F. The role of hepatitis E virus in acute sporadic non-A, non-B hepatitis. *Infection* 1994;22:407-410.
65. Yüce A, Hascelik G. Absence of antibody to hepatitis E virus in Turkish children. *Eur J Pediatr* 1999;158:685-686.
66. Badur S, Yenen OS, Yüksel D, Isık NH. Çeşitli gruplarda ve normal popülasyonda E hepatiti seroprevalansı. *Klimik Derg* 1998;8:10-12.
67. Sidal M, Unuvar E, Oguz F, Cihan C, Onel D, Badur S. Age-specific seroepidemiology of hepatitis A, B, and E infections among children in Istanbul, Turkey. *Eur J Epidemiol* 2001;17:141-144.
68. Bozdayı G, Verdi H, Derici U, Duranay M, Rota S, Uzunalimoglu Ö. Hemodiyaliz hastalarında HEV ve HCV enfeksiyonları arasındaki ilişkinin araştırılması. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Derg* 2001;10:41-44.
69. Colak D, Ogunc D, Gunseren F, Velipasaoglu S, Aktekin MR, Gultekin M. Seroprevalence of antibodies to hepatitis A and E viruses in pediatric age groups in Turkey. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2002;49:93-97.
70. Guducuoglu H, Kurtoglu MG, Bozkurt H, Gul A, Gulmez S, Berktaş M. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde gebe kadınlarda hepatit E virus seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2003; 8:36-39.
71. Bozkurt H, Kurtoglu MG, Guducuoglu H, Bayram Y, Berktaş M. Van bölgesinde hepatit E virus seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2003;8:102-106.
72. Sencan I, Sahin I, Kaya D, Oksuz S, Yildirim M. Assessment of HAV and HEV seroprevalence in children living in post-earthquake camps from Düzce, Turkey. *Eur J Epidemiol* 2004;19:461-465.
73. Cevrioglu AS, Altindis M, Tanir HM, Aksoy F. Investigation of the incidence of hepatitis E virus among pregnant women in Turkey. *J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30:48-52.

74. Eker A, Tansel O, Kunduracilar H, Tokuc B, Yulugkural Z, Yuksel P. Hepatitis E virus epidemiology in adult population in Edirne province, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2009;43:251-258.
75. Ucar E, Cetin M, Kuvandik C, Helvacı MR, Gullu M, Huzmeli C. Hepatitis E virus seropositivity in hemodialysis patients in Hatay province, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2009; 43:299-302.
76. Maral I, Budakoglu II, Ceyhan MN, Atak A, Bumin MA. Hepatitis E virus seroepidemiology and its change during 1 year in primary school students in Ankara, Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:831-835.
77. Cevahir N, Demir M, Bozkurt AI, Ergin A, Kaleli I. Seroprevalence of hepatitis E virus among primary school children. *Pak J Med Sci* 2013;29:629-632.
78. Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 2012;142:1388-1397.
79. Okamoto H. Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Res* 2007;127:216-228
80. Asher LVS, Innis BL, Shrestha MP, Ticehurst J, Baze WB. Virus-like particles in the of a patient with fulminant hepatitis and antibody to hepatitis E virus. *J Med Virol* 1990;31:229-233.
81. Krawczynski K. Hepatitis E. *Hepatology* 1992;17:932-941.
82. Khuroo MS, Duermeyer W, Zargar SA, Ahanger AA, Shah MA. Acute sporadic non A, non B hepatitis in India. *Am J Epidemiol* 1983;118:360-364.
83. Myint H, Soe MM, Khin T, Myint TM, Tin KM. Aclinical and epidemiological study of an epidemic of non A non B hepatitis in Rangoon. *Am Soc Trop Med Hyg* 1985; 34:1183-1189.
84. Kane MA, Bradley DW, Shrestha SM, et al. Epidemic non A, non B hepatitis in Nepal. *JAMA* 1984;252:3140-3145.
85. Sagnelli E, Stroffolini T, Ascione A, et al. Decrease in HDV endemicity in Italy. *J Hepatology* 1997; 26:20-24.
86. Navascues CA, Rodriguez M, Sotorrio NG, et al. Epidemiology of hepatitis D virus Infection: changes in the last 14 years. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1981-1984.

87. Degertekin H, Yalcin K, Yakut M, et al. The prevalence of hepatitis delta virus infection in acute and chronic liver diseases in Turkey: an analysis of clinical studies. *Turk J Gastroenterology* 2006; 17:25-34.
88. Nouredin M, Gish R. Hepatitis delta: Epidemiology, diagnosis and management 36 years after discovery. *Curr Gastroenterol Rep* 2014;16:365-372.
89. Bayhan Gİ, Demiören K, Güdücüoğlu H. Epidemiology of hepatitis E virus in children in the province of Van, Turkey. *Turk Pediatri Ars* 2016;51:148-151.
90. Aydın NN, Ergunay K, Karagül A, Pınar A, Us D. Investigation of the hepatitis E virus seroprevalence in cases admitted to Hacettepe University Medical Faculty Hospital *Mikrobiyol Bul* 2015;49:554-564.
91. Dulger AC, Suvak B, Gonullu H, Gonullu E, Gultepe B, Aydın I, Batur A, Karadas S, Olmez S. High prevalence of chronic hepatitis D virus infection in Eastern Turkey: urbanization of the disease. *Arch Med Sci* 2016;12(2):415-420.
92. Karbalaie Niya MH, Rezaee-Zavareh MS, Ranaei A, Alavian SM. Hepatitis E virus seroprevalence rate among Eastern Mediterranean and middle eastern countries; A systematic review and pooled analysis. *Microb Pathog* 2017;110:252-256.

ÖZGEÇMİŞ**Adı Soyadı:** Aysun ÖZEL YEŞİLYURT**Doğum Yeri ve Tarihi:** Hatay / 26 Eylül 1982**Cinsiyeti:** Kadın**Medeni Hali:** Evli**Milliyeti:** T.C.**Ev Adresi:** Hafiziye mahallesi gölbaşı sokak milenyum park evleri b blok kat: 8 no:23 İpekyolu / Van**e-posta:** draysunozel@hotmail.com**Telefon:** 05384094171**Öğrenim durumu:**

Derece	Bölüm program	Kurum adı	Yıl
Lise		Dört Yol Süleyman Demirel Anadolu Lisesi	1994-2000
Y. lisans	Tıp Fakültesi	Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi	2001-2007
Tıpta Uzmanlık	İç Hastalıkları	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	2012- Halen

Görevleri:

Görev	Görev yeri	Yıl
Pratisyen Doktor	İğdır Karakoyunlu merkez sağlık ocağı	2007-2009
Pratisyen Doktor	Adana Başkent Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Yoğun Bakım	2009-2010
Pratisyen Doktor	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Anabilim Dalı	Şubat 2011-Mayıs 2011
Arş. Gör. Dr.	Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Temmuz 2012-Halen

