



T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**HIV POZİTİF HASTALARDA HEPATİT E VİRÜS
SEROPREVELANSI VE KRONİK HEPATİT E ENFEKSİYONUN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hasibullah YAQOOBİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN

HATAY-2023

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**HIV POZİTİF HASTALARDA HEPATİT E VİRÜS
SEROPREVELANSI VE KRONİK HEPATİT E ENFEKSİYONUN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Hasibullah YAQOOBİ
**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI**

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN

Bu tez, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP)
tarafından 22.TU.010 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

HIV POZİTİF HASTALARDA HEPATİT E VİRÜS SEROPREVELANSI VE KRONİK HEPATİT E ENFEKSİYONUN ARAŞTIRILMASI

Dr. Hasibullah YAQOOBİ

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN

Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN

Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Yusuf Önlén
2. Doç. Dr. Mehmet Çabalak
3. Doç. Dr. Tayibe Bal

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER	iii
IV. TABLOLAR LİSTESİ.....	v
V. ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
VI. KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	vii
VII. TEŞEKKÜR	viii
VIII. ÖZET.....	ix
IX. ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım.....	3
2.2. Viroloji	4
2.3. Epidemiyoloji	5
2.4. Bulaş	8
2.5. Patogenez ve Patoloji	9
2.6. Klinik ve Komplikasyonlar	11
2.6.1. Akut Karaciğer Yetmezliği (Fulminan Hepatit).....	12
2.6.2. Kolestatik Hepatit	12
2.6.3. Kronik HEV Enfeksiyonu.....	12
2.7. Özel Popülasyonlarda HEV Enfeksiyonu	13
2.7.1. Gebelerde HEV Enfeksiyonu.....	13
2.7.2. Kronik Karaciğer Hastalığı ve Beslenme Yetersizliği Olan Konaklarda HEV Enfeksiyonu	13
2.7.3. Solid Organ Nakil Alıcılarında HEV Enfeksiyonu.....	13
2.7.4. HIV Pozitif Konaklarda HEV Enfeksiyonu.....	14
2.8. Tanı.....	14
2.9. Ayırıcı Tanı	16
2.10. HEV Enfeksiyonu Yönetimi	17
2.11. Korunma ve Kontrol.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. Çalışma Grubu.....	19

3.2. Serum ve plazma Örneklerinin Toplanması	19
3.3. Değerlendirme Parametreleri.....	19
3.4. Örneklerin Çalışılması (Anti-HEV IgM ve IgG, HEV RNA).....	20
3.5. İstatistiksel Analiz	21
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ, KISITLILIKLAR VE ÖNERİLER	37
7. KAYNAKLAR	39
8. EKLER.....	51
Ek-1. Etik Kurul Onay Formu	51
9. ÖZGEÇMİŞ	54

IV. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Çalışmada kullanılan primerler ve prob dizileri.....	21
Tablo 2. Hastaların yaş ve cinsiyet özelliklerinin karşılaştırılması.....	23
Tablo 3. Anti HEV IgG pozitif ve negatif HIV (+) olgular arasında demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması.....	25
Tablo 4. Anti HEV IgG pozitif ve negatif HIV (+) olguların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	26
Tablo 5. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	28
Tablo 6. Hasta gruplarında HEV seropozitifliğinin değerlendirilmesi	29
Tablo 7. Hasta gruplarında CD4 sayılarının karşılaştırılması	29
Tablo 8. Hasta gruplarında hepatit koenfeksiyon ve VDRL test sonucunun karşılaştırılması	30
Tablo 9. Yeni tanı alan HIV-1 hastalarında HIV RNA viral yükün değerlendirilmesi	31
Tablo 10. Hasta gruplarında bazı biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması	31

V. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. TŐrkiye’de HEV seroprevelansı	2
Şekil 2. Hepatit E açısından yŐksek endemik bölgeler.....	4
Şekil 3. Hepatit E virŐsŐ genom yapısı.....	5
Şekil 4. İnsan ve hayvan hepatit E virŐsŐ genotiplerinin coğrafi dağılımı.....	7
Şekil 5. HEV genotiplerinin kŐresel dağılımı.....	7
Şekil 6. Hepatit E virus replikasyonu	11
Şekil 7. HEV enfeksiyonunda serolojik seyir.....	15



VI. KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AIDS	: Acquired Immune Deficiency Syndrome
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ALP	: Alkale Fosfataz
Anti	: Antikor
ART	: Antiretroviral Tedavi
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BAP	: Bilimsel Araştırma Projeleri
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
ELİSA	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HBsAg	: Hepatit B Yüzey Antijeni
HCV	: Hepatit C Virüs
HEV	: Hepatit E Virüs
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
IgM	: Immunoglobulin M
IgG	: Immunoglobulin G
Kb	: Kilobaz
MSM	: Men Who Have Sex With Men
Nm	: Nanometre
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RNA	: Ribonükleik Asit
RT-PCR	: Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
TBİL	: Total billirubin

VII. TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, yetişmemde büyük emeği olan, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı başkanı ve tez hocam Prof. Dr. Yusuf Önlen'e teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince bilgilerinden faydalandığım Prof. Dr. Sabahattin Ocak'a, Doç. Dr. Mehmet Çabalak'a ve Doç. Dr. Tayibe Bal'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmamda toplanan numunelerden Anti-HEV IgM, Anti-HEV IgG, HEV RNA testlerini T.C Sağlık Bakanlığı, Ankara Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ulusal HIV/AIDS Doğrulama ve Viral Hepatit Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarında uluslararası standartlarda çalışan Doç. Dr. Tülin Demir hocamıza ve ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Berber çalıştığımız enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyoloji anabilim dalı asistan ve hemşirelerine teşekkür ederim.

En büyük teşekkürlerimi de yoldaşım ve eşim Funda'ya sunarım.

Dr. Hasibullah YAQOOBİ

VIII. ÖZET

HIV POZİTİF HASTALARDA HEPATİT E VİRÜS SEROPREVELANSI VE KRONİK HEPATİT E ENFEKSİYONUN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Bu çalışma, HIV pozitif hastalarda HEV seroprevalansının araştırılması, kronikleşme olup olmadığının araştırılması ve genotip analizinin yapılması amacıyla planlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışma için alınan kan örneklerinden, Anti-HEV IgM ve IgG (HEV IgM ve IgG ELISA, DiaPro, Italy) mikropalak ELISA yöntemi ile, HEV RNA da PCR ekstraksiyonu Qiagen virüs kiti (Qiagen EZ1automated system, Germany) kullanılarak BioRad RT-PCR cihazı kullanılarak çalışılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen HIV-1 tanılı 101 hastanın 78'i (%77,2) erkek, 23'ü (%22,8) kadın ortanca yaş 32 idi ($p=0,582$). Anti-HEV IgG (+)'liği prevalansı %3,96 ($n=4$) olarak bulundu. Kadınlarda anti-HEV IgG (+)'liği %13.0 iken, erkeklerde bu oran %1,3 idi ($p=0,002$). Yeni HIV tanısı almış olgularla eski tanı grubundaki olgularda anti-HEV IgG (+)'liği prevalansı benzerdi ($p=0,984$). Anti HEV IgG (+) grupta, Anti HEV IgG (-) gruba göre kadın cinsiyet, erkek cinsiyete kıyasla anlamlı oranda daha baskındı ($p=0,036$). Anti HEV IgG (+) olguların medyan yaşı, Anti HEV IgG (-) gruptakine göre anlamlı oranda daha yüksekti ($p=0,002$). Çalışmadaki 44 (%43,5) MSM olgusunun, yurtdışı seyahati öyküsü olan 11 (%11,3) olgunun ve yabancı uyruklu 7 (%6,9) olgunun, sifiliz koenfeksiyonu bulunan 14 (%13,8) olgunun, HBsAg (+)'liği olan 1 (%0,99) olgunun, gebe olan 3 (%2,9) olgunun ve CD4+T hücre sayısı 200 hücre/ μ l'nin altında olan 7 (%6,9) HIV (+) olgunun hiçbirinde Anti HEV IgG (+)'liğine rastlanmadı ($p=0,073$, $p=0,476$, $p=0,578$, $p=0,413$, $p=0,838$, $p=0,849$). Anti HEV IgG (-) grupta Anti HEV IgG (+) gruba göre anti HAV IgG (+) liği anlamlı oranda daha yüksekti ($p=0,010$). Anti HEV IgG (+) grupla, Anti HEV IgG (-) grup arasında yeni tanı HIV hastası oranı, eğitim düzeyi, komorbidite varlığı, alkol kullanımı, sigara kullanımı ve CD4+ T hücre durumu açısından anlamlı fark bulunamadı ($p=0,984$, $p=0,127$, $p=0,408$, $p=0,206$, $p=0,517$, $p=0,849$). Anti HEV IgG (+) grupla, Anti HEV IgG (-) grup arasında HIV RNA düzeyi, CD4+T hücre sayısı, ALT, AST, ALP, GGT ve TBİL düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,528$, $p=0,573$, $p=0,313$, $p=0,432$, $p=0,474$, $p=0,243$, $p=0,413$).

Sonuç: Bulgularımız HIV pozitif hastalarda HEV seroprevelansının yüksek olmadığını, kronik enfeksiyona dönüşmediğini göstermekle beraber ülkemizde HIV ve HEV ilişkisini araştırarak daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: HIV, Hepatit E Virüs, Seroprevelans, Kronik Hepatit E Enfeksiyonu

IX. ABSTRACT

INVESTIGATION OF HEPATITIS E VIRUS SEROPREVALANCE AND CHRONIC HEPATITIS E INFECTION IN HIV POSITIVE PATIENTS

Objective: The aim of this study was to investigate HEV seroprevalence and whether there was chronicity and to perform genotype analysis in HIV patients.

Materials and Methods: Anti-HEV IgM and IgG (HEV IgM and IgG ELISA, DiaPro, Italy) were measured in blood samples using a microplate ELISA method, and HEV RNA was extracted using a BioRad RT-PCR device and a Qiagen virus kit (Qiagen EZ1 automated system, Germany).

Results: In our study of 101 HIV-1 patients, 78 (77.2%) were male, 23 (22.8%) were female, and the median age was 32 years ($p=0,582$). Anti-HEV IgG (+) prevalence was 3.96% ($n=4$). While anti-HEV IgG positivity was present in 13.0% of female, it was present in 1.3% of male patients ($p=0,002$). The prevalence of anti-HEV IgG positivity was comparable in HIV cases newly diagnosed and cases previously diagnosed ($p=0,984$). In the Anti HEV IgG (+) group, the female gender was significantly more higher than the male gender compared to the Anti HEV IgG (-) group ($p=0,036$). The Anti HEV IgG (+) cases had a significantly higher median age than the Anti HEV IgG (-) group ($p=0,002$). Among the patients included in this study, 44 (43.5%) MSM cases, 11 (11.3%) cases with a history of traveling abroad and 7 (6.9%) foreign nationals, 14 (13.8%) cases with syphilis co-infection 1 (0.99%) case with HBsAg (+), 3 (2.9%) cases who were pregnant, and 7 (6.9%) HIV cases with CD4+T cell counts below 200 cells/ μ l; Anti HEV IgG positivity was not found in any of those HIV positive cases ($p=0,073$, $p=0,476$, $p=0,578$, $p=0,413$, $p=0,838$, $p=0,849$). The positivity of Anti HAV IgG was significantly higher in the anti HEV IgG negative group than Anti HEV IgG positive group ($p=0,010$). In terms of the rate of newly diagnosed HIV patients, education level, presence of comorbidity, alcohol use, smoking, and CD4+ T cell count, no significant difference was found between the Anti-HEV IgG (+) and Anti-HEV IgG (-) groups ($p=0,984$, $p=0,127$, $p=0,408$, $p=0,206$, $p=0,517$, $p=0,849$). There was no significant difference between the Anti HEV IgG (+) group and the Anti HEV IgG (-) group in terms of HIV RNA level, CD4+T cell count, ALT, AST, ALP, GGT and TBI levels ($p=0,528$, $p=0,573$, $p=0,313$, $p=0,432$, $p=0,474$, $p=0,243$, $p=0,413$).

Conclusion: Although our findings show that HEV seroprevalence is not high in HIV-positive patients and does not worsen to chronic infection, we believe that more research is needed in our country to investigate the relationship between HIV and HEV infections.

Key words: HIV, Hepatitis E, Seroprevalence, Chronic HEV Infection.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatotrop bir virüs olan Hepatit E virüsü (HEV), Asya ve Afrika'da akut hepatitin en sık nedenlerinden biri olmasına rağmen, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa gibi ülkeler düşük endemik bölgeler olup, sıklıkla sporadik vakalar tespit edilmektedir (1). Dünya sağlık örgütü (DSÖ) verilerine göre yılda 20 milyon yeni vakanın görüldüğü ve bunların üç milyonun akut hepatit olduğu ve buna bağlı olarak 55000'den fazla ölüme neden olduğu anlaşılmaktadır (2). Dünya genelinde görülen bir hastalık olmasına rağmen gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde prevalansı daha yüksektir (2). Türkiye'de HEV seroprevalansı ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan yapılan kapsamlı bir meta-analizde HEV seroprevalansının %0-12.4 olduğu rapor edilmiştir (3). Türkiye'de HEV seroprevalansı Şekil 1'de gösterilmiştir. HIV pozitif hastalarda HEV seroprevalansının HIV negatif hastalarla benzer olduğu düşünülmekte olup ülkemizde HIV ve HEV ilişkisinin literatürde yeterince araştırılmadığı anlaşılmaktadır. Sakarya üniversitesinde yapılan ve 114 HIV-1 pozitif hastayı içeren bir tez çalışmasında, HEV seropozitifliğinin (Anti-HEV IgG pozitifliği) %4.0 olarak saptanmıştır (4). Yapmış olduğumuz detaylı literatür taramasında HIV pozitif hastalarda kronik HEV enfeksiyonunun ülkemizde araştırılmadığı saptanmıştır. Dolayısıyla bu iki virüs birlikteliğinin olup olmadığının anlamak adına geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu aşikardır. Yapmış olduğumuz bu çalışma HIV pozitif hastalarda HEV enfeksiyonu seroprevalansına ve kronik HEV enfeksiyonu konusuna ışık tutacağını ve bundan sonra yapılacak çalışmalara rehberlik edeceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışma, HIV pozitif hastalarda HEV seropozitifliğinin varlığı, kronikleşme olup olmadığı ve HEV genotip analizinin dağılımının saptanması amacıyla planlanmıştır. Çalışmamıza öncelikli olarak erkeklerle seks yapan erkekler (MSM), heteroseksüel ve biseksüel cinsel alışkanlığı olan HIV-1 tanısı doğrulanmış, yeni tanı almış olan ancak tedavi almayan 50 hasta ile en az 6 ay önce tanı alarak tedavi başlanmış 51 hasta dahil edilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

İlk olarak 1983 yılında gönüllü hasta dışkılarında non-A ve non-B akut hepatit hastalık etkeni olarak virüs benzeri partiküller gösterilmiştir. Daha sonra bu hastaların dışkı örneklerinde elektron mikroskopu ile virüs gösterilmiş, serum örneklerinde hepatit A ve B serolojik testlerinin negatif saptanması nedeniyle Non-A ve non-B olarak tanımlanmıştır. Fakat akut hepatit etkeni olarak 1990 yılına kadar gizemini korumuştur. 1990 yılında rekombinant DNA teknolojisi ile klonlanmış, etkenin hepatit E virüs olduğu doğrulanmış ve 1991 yılında HEV tanısı için serolojik tanı testleri geliştirilmiştir (5,6).

Hepatit E virüsüne bağlı hastalık tablosu, fekal-oral bulaşın yol açtığı önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Endemik ülkelerde akut viral hepatitlerin %50'sinden fazlasına yol açan, dünyada nüfusun 1/3'ünden fazlasını etkileyen bir enfeksiyon hastalığıdır. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde kontamine su kaynakları ve kötü sanitasyon koşullarına bağlı olarak büyük epidemelere yol açmaya devam etmektedir (2). Şekil 2'de Hepatit E açısından yüksek endemik bölgeler gösterilmiştir. Japonya, ABD, Avrupa ülkeleri gibi gelişmiş ülkelerde HEV hastalık tablosu sporadik olgular şeklinde ortaya çıkmakta ve kontaminasyon yolunun net olarak açıklığa kavuşmadığı bilinmektedir. Gelişmiş ülkelerdeki bu durum, farklı HEV suşlarının olduğu endemik ülkelere seyahat ile açıklanmaya çalışılsa da gelişmiş ülkelerde farklı HEV genotiplerinin varlığı sporadik vakaların yerli olduğunu göstermektedir (7).

HEV majör hepatit virusları içerisinde (A, B, C, D) hayvan rezervuarına sahip tek virüstür. HEV'in domuzlarda (swine HEV), tavuklarda (avian HEV) ve son zamanlarda tavşan, kemirgen, yaban domuzu, gelincik, yarasa, koyunlarda bulunmasının yanı sıra deneysel olarak domuz HEV virüsünün makaklara deneysel olarak bulaştırılması hepatit E'nin zoonotik kaynaklı olduğunu göstermektedir. Bu teori, Japonya'da yapılan pişmemiş domuz ve geyik eti ile insanların enfekte olduğu güçlü çalışmalarla desteklenmiştir (8).



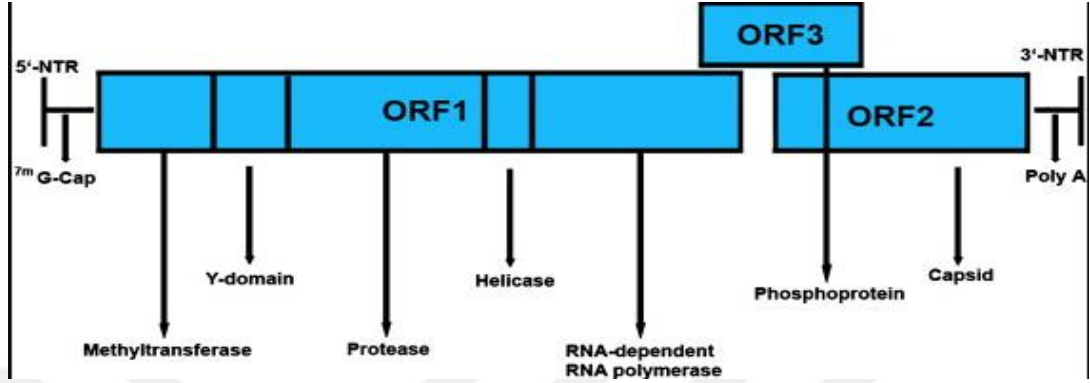
Şekil 2. Hepatit E açısından yüksek endemik bölgeler (Aggarwal R et al. Gastroenterol Hepatol 2009).

2.2. Viroloji

Hepatit E virüsü, 27-34 nm çapında, ikosahedral, zarfsız tek sarmallı bir RNA virüsüdür (10). Hepeviridae ailesinde Hepevirus cinsinin tek üyesi olarak sınıflandırılmıştır (11). HEV'in pozitif anlamda RNA'sının üç büyük açık okuma çerçevesi (ORF) tanımlanmıştır (12). ORF1 en büyük okuma çerçevesi olup 1693 kodondan oluşmaktadır. ORF1 bir metiltransferaz, bir RNA helikaz, bir sistein proteaz ve bir RNA polimeraz dahil olmak üzere virüsün işlenmesinden ve replikasyonundan sorumlu olan yapısal olmayan proteinleri kodlar (13). ORF2 viral kapsid yapısal proteinleri için 660 kodon ve koddan oluşur. ORF3, 123 kodondan oluşmaktadır. Veriler ORF3'ün enfekte hücrelerden enfeksiyöz viryonların salınmasını kolaylaştırabilen bir viroporin gibi davrandığını düşündürmektedir (14). Virüsün genom yapısı Şekil 3'de gösterilmiştir.

Değişken derecelerde konak özgülüğü gösteren en az dört spesifik HEV genotipi vardır (15). Genotip 1 ve 2 insanlarla sınırlı gibi görünürken, genotip 3 ve 4 insanları, hayvanları (domuz, geyik, yunuslar, inekler, primatlar, ayı) enfekte eder (16). Kemirgenlerle ilişkili HEV, insanları ikincil bir konakçı olarak enfekte edebilir

ve şiddetli akut hepatite yol açabilir. Dolayısıyla HEV genotipleri, coğrafi bölgelere ve bulaşma yollarına göre prevalansları bakımından farklılık göstermektedir (17).



Şekil 3. Hepatit E virüsü genom yapısı (Kumar, S et al. International J of Infectious Diseases. 2013).

2.3. Epidemiyoloji

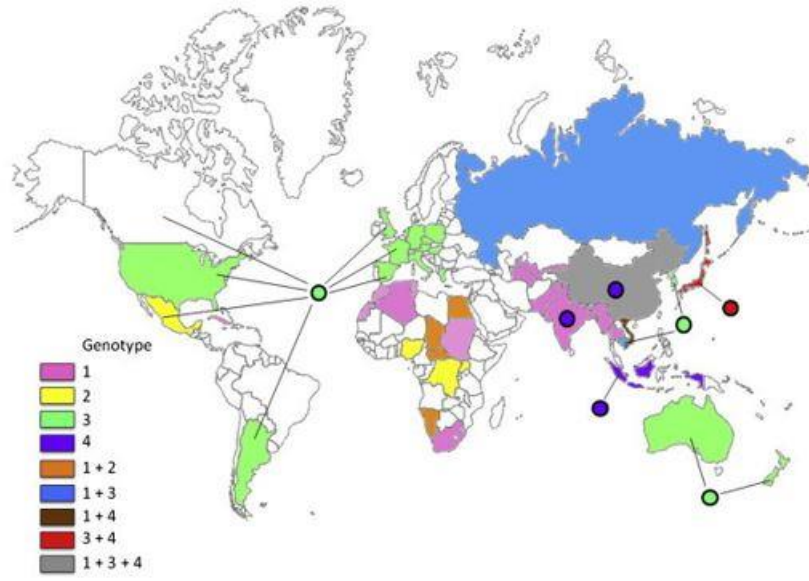
DSÖ hepatit E virüsünün yılda üç milyondan fazla akut hepatit vakası ve 55.000'den fazla ölümlerle birlikte 20 milyon yeni enfeksiyona neden olduğunu tahmin etmektedir (2). HEV enfeksiyonu küresel bir dağılıma sahiptir. İnsanlar ve hayvaları enfekte etmektedir. Dörtten fazla spesifik genotipi mevcuttur (2,18,19). İnsan ve hayvan hepatit E virüsü genotiplerinin coğrafi dağılımı Şekil 4 ve 5'te gösterilmiştir.

- Genotip 1 ve 2: Esas olarak Asya, Hindistan ve Kuzey Afrika'da rapor edilmiştir.
- Genotip 2: Meksika ve Batı Afrika'da tanımlanmıştır.
- Genotip 3: Batı ülkelerinde olduğu kadar Asya (özellikle: Çin, Jpoanya) ve Kuzey Amerika'da da yaygındır.
- Genotip 4: Asya ve Avrupa ülkelerinde tespit edilmiştir.

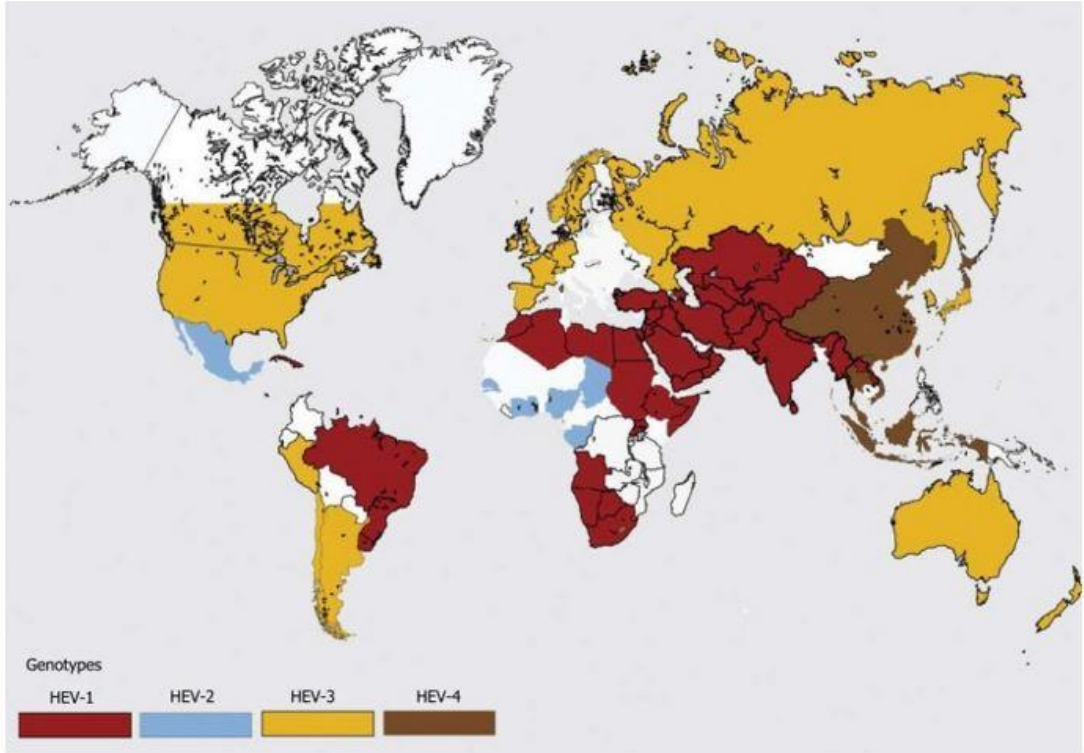
Az gelişmiş ülkelerde HEV oranları daha yüksek olmasına rağmen, HEV Avrupa'nın bazı bölgelerinde, özellikle Almanya, Fransa, Hollanda ve İsviçre'de yaygındır (18,20). Avrupa Hastalık Önleme Merkezi, 2017 sürveyans analizinde, doğrulanmış HEV vakalarının sayısında bir artış (2005'te 514 vakadan 2015'te 5617 vakaya) saptanmıştır. Ancak bunun HEV insidansında gerçek bir artışı mı yoksa HEV

için artan farkındalık ve testlere bağlı olarak vaka tespitinde bir artışı mı temsil ettiği belirsizdir (21). ABD’de, HEV’in genel seroprevalansının 1988 ile 1994 arasında %21 olduğu tahmin edilmiştir (22). ABD’deki HEV maruziyet oranları düşüyor gibi görünmektedir. Örnek olarak, Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketinden elde edilen verileri analiz eden bir çalışmada, ≥ 6 yaşındakiler arasındaki antikor seviyeleri 2009'dan 2010'a kadar sadece %6 olarak saptanmıştır (23).

HEV birçok bölgede salgınlara neden olmasının yanında, sporadik hepatitlerin de önemli bir nedenidir. Kontamine su ile kolay yayıldığı için salgınlara neden olmaktadır. Doğal afetlerin (tsunami, sel, deprem) yaşandığı dönemlerde alt yapının zarar görmesi ile gelişmiş ülkelerde, hijyen ve su sanitasyonun zayıf olduğu gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde salgınlar yapabilme potansiyeline sahiptir. Özellikle gaitanın doğrudan kaynak sulara bulaştığı yağışlı dönemlerde hastalık sıklığı artmaktadır. Bu tür bölgelerde seropozitifliği daha yüksektir (24,25). Hindistan ve Pakistan gibi alt yapı sorunları olan ülkelerde büyük salgınlara neden olmaktadır. Bu ülkelere seyahat eden turistler de hastalığa yakalanabilmektedir. Salgınlar ilk temastan 4-6 hafta sonra gözlenmektedir (24). Ülkemizde yapılan çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda HEV seroprevalansı ülkemizin batı bölgelerinde, Edirne’de %2,4, İstanbul’da %2,1, güney ve doğu bölgelerinde Hatay %21, Diyarbakır %29 olarak rapor edilmiştir. Ayrıca ülkemizde gebeler üzerinde yapılan çalışmalarda HEV IgG pozitifliği en düşük %4, en yüksek %13 olarak rapor edilmiştir (24). Ülkemizde 114 HIV-1 pozitif hastada HEV seroprevalansını araştıran bir tez çalışmasında, Anti-HEV IgG pozitifliği %4.0 olarak saptanmıştır (4). Yaptığımız detaylı literatür taramasında HIV pozitif hastalarda kronik HEV enfeksiyonunun ülkemizde araştırılmadığı saptanmıştır.



Şekil 4. İnsan ve hayvan hepatit E virüsü genotiplerinin coğrafi dağılımı (Kumar,S et al. International J Infectious Diseases. 2013) (Her ülke için kullanılan renkler ve onunla ilişkili daire, o ülkeden sırasıyla insan ve hayvan izolatlarının baskın HEV genotiplerini temsil eder).



Şekil 5. HEV genotiplerinin küresel dağılımı (Khuroo MS et al. World J Gastroenterol. 2016).

2.4. Bulaş

HEV bulaşı sıklıkla kontamine su ve yiyeceklerle fekal-oral yoldan olmaktadır. Kişiden kişiye akut dönemde bulaş mümkündür. Genotip 1 ve 2 HEV enfeksiyonları endemik bölgelerde dışkıyla kontamine su ve yiyecekler yoluyla yayılmaktadır (1,26,27). Bu nedenle sanitasyon ve su arıtma hizmetlerinin sınırlı olduğu ülkelerde, genotip 1 ve 2 (ve muhtemelen 4) enfeksiyonuna ömür boyu maruz kalma oranı daha yüksektir. Ayrıca HEV'in endemik bölgelerde su kaynaklı akut hepatit E' ye bağlı maruziyet, kümülatif yaşam boyu maruz kalma riski olan endemik bir süreç olarak görülmektedir. Bu durum Nil Nehri vadisindeki sığ yeraltı kontamine sularıyla modelleştirilmiştir (25,28). Diğer endemik bölgelerde (Afrika, Hindistan, Bangladeş) akut HEV enfeksiyonu patlayıcı salgınlar ile sonuçlanmaktadır (2,29).

HEV'de zoonotik bulaş sıklıkla genotip 3 ve 4 ile olmaktadır. Kontamine gıdaların tüketilmesi enfeksiyonlara neden olur ve çoğu vaka sporadiktir (26). Hayvanlarla mesleki maruziyet bu hayvanlardaki yüksek anti-HEV seroprevalansının saptanması ile desteklenmektedir (30-32). Zoonotik bulaşta domuzlar başı çekmektedir ve bunu kabuklu deniz ürünleri tüketimi izlemektedir (33-35). Bununla birlikte birçok hayvan türü, bazı bölgelerde kemirgenler dahil hastalığın viral rezervuarının bir parçası olarak tanımlanmıştır (36). Az pişmiş geyik eti, yaban domuzu eti, domuz karaciğer sosisi, Japonya ve Avrupa'nın bazı bölgelerinde (Almanya ve Fransa) hayvanların iç organlarının tüketiminden HEV bulaşı bildirilmiştir (20,37-40). Ayrıca Çin'de genotip 4' ün inek sütü ile bulaştığı bildirilmiştir (41). HEV bulaşını azaltmak/ortadan kaldırmak için gıda hazırlama kaynaklı bulaş ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır (42,43).

HEV kan/ kan ürünleri transfüzyonu ile de bulaşabilmektedir (44,45). ABD'de yapılmış olan ve 225.000 kan bağışında HEV'nin yaygınlığını ve bulaşmasını değerlendiren bir çalışmada, 79 örnekte HEV RNA pozitif saptanmış ve hepsinin genotip3 olduğu bildirilmiştir. Pozitif saptanmış olan bu bağışlardan 129 kan bileşeni hazırlamış, 62'si transfüze edilmiş, transfüzyon yapılmış 43 alıcının HEV açısından takiplerinde, 18 hastada (%42) HEV enfeksiyonu rapor edilmiştir (45). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Kanada' da yapılan başka bir çalışmada, ABD'li kan

bağışçılarında alınan 16.908 kan örneğinden sadece bir örnekte HEV RNA pozitif ve Kanadalı kan bağışçılarında daha yüksek seviyelerin görüldüğünü bildirilmiştir (46).

HEV'in enfekte annelerden bebeklerine vertikal yolla geçişine ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Vaka serileri HEV enfeksiyonunun anneden yenidoğana bulaştığını ve önemli perinatal morbidite ve mortaliteye sebep olduğunu göstermektedir (47-49). Ayrıca bir vaka raporunda, akut HEV enfeksiyonu sırasında anne sütünde HEV izole edildiği rapor edilmiştir. Bununla birlikte emzirmenin potansiyel bir HEV bulaşma yolu olup olmadığı belirsiz olup HEV ile enfekte annelerin emzirip emzirmemesi konusunda daha fazla veriye ihtiyaç olduğu bildirilmiştir (49).

HEV'in cinsel yol ile bulaş konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalar cinsel yolla (MSM'ler dahil) bulaşın olası olmadığı şeklindedir (50). Sanılanın aksine HEV'in kan ve kan ürünlerinde olduğu gibi organ nakli ile bulaştığı, bu yüzden donör ve alıcıların HEV enfeksiyonu açısından taranması gerektiğini öneren çalışmalar mevcuttur (51,52).

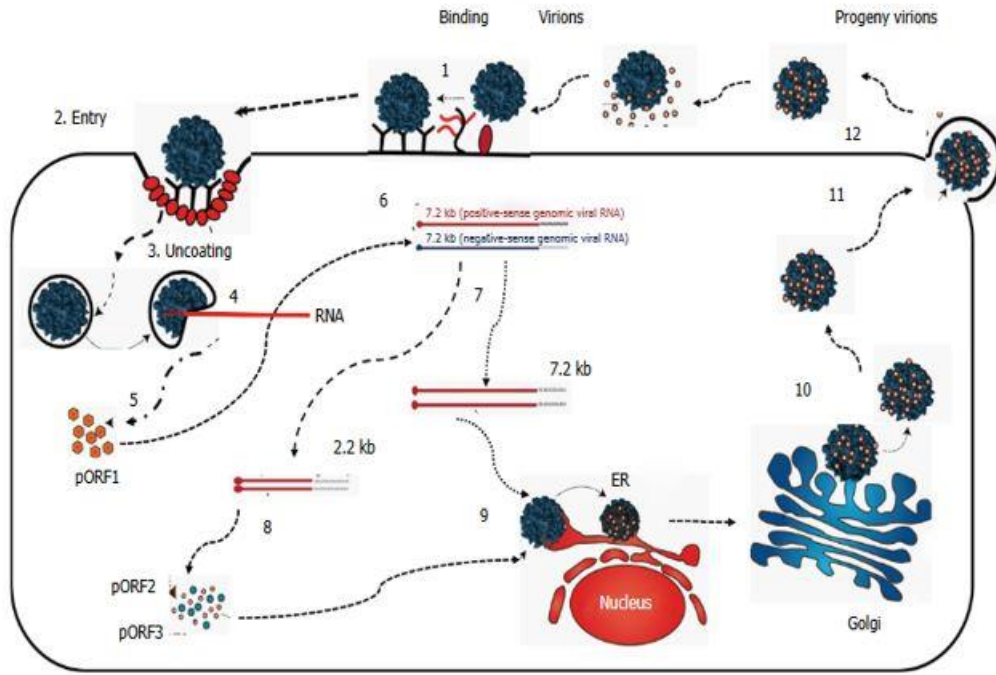
2.5. Patogenez ve Patoloji

HEV için etkin hücre kültür olmayışı nedeniyle replikasyonu yeterince çalışılmamıştır. Şekil 7'de gösterildiği gibi bir replikasyon döngüsü vardır. Fekal-oral yolla alınan virüs intestinal hücrelerde replike olmasının ardından portal yolla karaciğere ulaşır. HEV heparin sülfat proteoglikanlar yoluyla hepatositlerin yüzey reseptörlerine bağlanır. Hepatositlerin içine girer. Hepatositlerin içinde zarfından kurtulur. HEV RNA açığa çıkar. Yapısal olmayan proteinlerin translasyonu gerçekleşir. Pozitif sense viral RNA, RNA'ya bağımlı RNA polimeraz yardımıyla negatif sense RNA'ya replike olur. Negatif sense RNA 7.2 kb pozitif sense RNA ve 2.2 kb subgenomic RNA için şablonlar haline gelir. Subgenomic RNA'nın yardımıyla pORF2 ve pORF3 oluşur. pORF2 proteini, genomik RNA ile birlikte yeni viryonda toplanırken, pORF3 viral replikasyonu optimize eder. Hepatositlerde virion pORF3 ve lipid tabakası ile kaplanır. Hem pORF3 hem de lipid tabakası, hepatositlerden çıktıktan sonra viriondan ayrılır. Patojenik virion açığa çıkar ve döngü bu şekilde devam eder (25).

Hepatositlerde çoğalan virüs safra yollarına ardından bağırsağa ulaşarak dışkı ile atılarak fekal-oral bulaşa neden olmaktadır. Hayvan deneylerinde bulaştan bir hafta sonra virüsün dışkıda saptandığı, beş hafta kadar dışkı ile atılmaya devam ettiği bildirilmiştir. Oluşan sarılık patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber, karaciğerde oluşan enflamasyon sarılık patogenezi sorumlu tutulmaktadır (24). Histolojik bulgular arasında fokal nekroz, hepatositlerde balonlaşma ve hepatositlerin asidofilik dejenerasyonu yer almaktadır (1,25). Ciddi ve fulminan hepatitlerde masif veya submasif hepatik nekroz mevcuttur. Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda kronik HEV enfeksiyonu karaciğerde enflamasyona ve siroza ilerleyerek fibrozisle sonuçlanmakta ve bu durum organ nakli geçirmiş hastalarda rejeksiyonla karşılaşabilmektedir (53).

Deneysel enfeksiyonla, virüsün maymunlara inokulasyondan yaklaşık bir ay sonra, hayvanın karaciğerinde histopatolojik değişiklikler ve ALT yüksekliğinin geliştiği, virüsün ALT piki öncesi ve sonrası saptanabilir durumda olduğu görülmüştür. İnsanlarda ise karaciğer enzimlerinin virüs alındıktan 6 hafta sonra pik yaptığı, sarılıktan 2 hafta sonra dışkıdan virüs salınımının durduğu bilinmektedir (24).

Viral replikasyon ve gelişen immün yanıt karaciğerde oluşan hasardan sorumlu diğer nedenlerdir. İmmün yanıt, HEV'in ORF2 ve ORF3 proteinlerine karşı T hücre yanıtının oluşması ile tetiklenmektedir. Gebelikte HEV enfeksiyonu geçirenlerde CD4+ T hücrelerinin Th2 yönünde değişime uğradığı gösterilmiştir (24). HIV/AIDS ile yaşayan kişilerde akut Hepatit E enfeksiyonunun, kronik enfeksiyon, fulminan hepatit, siroz ve ölüme neden olabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (54,55).



Şekil 6. Hepatit E virus replikasyonu (Khuroo MS et al. World J Gastroenterol 2016).

2.6. Klinik ve Komplikasyonlar

HEV enfeksiyonunun kuluçka süresi 15-60 gün arasında değişmektedir. Klinik bulgular başlamadan bir hafta önce virüs dışkıda saptanabilmektedir. Akut HEV enfeksiyonu genç nüfusta daha sıktır. Akut HEV'de klinik çoğunlukla asemptomatik veya hafif seyirlidir ve kendini sınırlayıcı özelliğe sahiptir. Genç ve erişkinlerde semptomatik hastalık ve kolestaz daha sıktır. Hastaların küçük bir kısmında akut karaciğer yetmezliği gelişebilmektedir. Akut karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda da gebelik, HIV, organ nakli gibi immünosupresyonun olduğu belirtilmektedir. (1,2,10,24,56-58). Semptomatik hastalarda sarılık, kırgınlık, halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, ateş, hepatomegali, akolik gaita ve koyulaşmış idrar rengi gibi belirtiler ön planda olup diyare, artralji, kaşıntı ve ürtikere bağlı döküntü gibi belirtiler de ortaya çıkabilmektedir (1,24,59,60). Ayrıca trombositopeni, hemoliz ve aplastik anemi dahil hematolojik bulgular, akut tiroidit, membranöz glomerülonefrit, akut pankreatit, nörolojik hastalıklar (akut transvers miyelit, akut meningoensefalit, aseptik menenjit, nevraljik amyotrofi, psödötümör serebri, bilateral piramidal sendrom, Guillain-Barré sendromu, kranial sinir felçleri, periferik nöropati) gibi ekstrahepatik bulgular da görülebilmektedir (61). Bilirubin, ALT, AST, ALP, GGT

artışı major laboratuvar bulgularıdır. Semptomlar ve ALT artışı birbiri ile örtüşmektedir. Serum transaminazlarındaki artışın gerilemesi veya normale dönmesi haftalar ve aylar sürebilmektedir (24,61). Akut HEV enfeksiyonunun akut karaciğer yetmezliği (fulminan hepatit), kolestatik hepatit ve kronik HEV enfeksiyonu gibi komplikasyonları mevcuttur (24).

2.6.1. Akut Karaciğer Yetmezliği (Fulminan Hepatit)

HEV ile enfekte hastaların %0,5-4 kadarında akut karaciğer yetmezliği gelişebilmektedir (62,63). Hamilelerde, beslenme yetersizliği olanlarda veya önceden karaciğer hastalığı olanlarda akut karaciğer yetmezliği daha fazla görülmektedir. Hepatik ensefalopati, aminotransferaz yüksekliği (AST, ALT, Bilirubin, ALP, İNR \geq 1.5) tipik bulgularıdır. Akut karaciğer yetmezliği gelişen hastaların karaciğer nakli yapılan merkezlere sevk edilmesi gerekmektedir (64).

2.6.2. Kolestatik Hepatit

Uzamış sarılık (>3 ay) ile karakterize bir tablodur. Akut HEV'li hastaların %60 kadarında tanımlanmıştır (65). Hastalar bu dönemde asemptomatik olabilir veya kolestaz nedeniyle kaşıntı semptomları ile gelebilir. Genel olarak kolestatik hepatit, sekel olmaksızın haftalar veya aylar içinde kendiliğinden düzelir (66). İyileşme viral klirens, anti-HEV IgG titrelerinde artış ve anti-HEV IgM düzeylerinde azalma ile kendini gösterir (67).

2.6.3. Kronik HEV Enfeksiyonu

Bu enfeksiyon serum veya dışkıda altı aydan uzun süre HEV RNA pozitifliği ile tanımlanmıştır. Kronik HEV enfeksiyonu neredeyse sadece bağışıklığı baskılanmış/malignite nedeniyle kemoterapi alan hastalarda (solid organ veya kemik iliği transplantasyonu, HIV hastaları gibi) ortaya çıkmaktadır (68-70). Kronik HEV enfeksiyonundan tipik olarak genotip3 sorumludur. Ancak genotip4'ün de kronik HEV enfeksiyonuna neden olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (71,72). Genotip 1 ve 2 ile kronik HEV enfeksiyonu bildirilmemiştir. Kronik viral hepatitlerde olduğu gibi semptomlar minimaldir ve dekompanse siroza ilerleme gerçekleşene kadar yorgunluk ve spesifik olmayan bulgularla karşımıza çıkabilmektedir. Kronik HEV'li

hastalarda yüksek aminotransferaz düzeyleri, HEV RNA pozitifliği ve kronik viral hepatit ile uyumlu histolojik bulgular saptanabilmektedir (25,53).

2.7. Özel Popülasyonlarda HEV Enfeksiyonu

2.7.1. Gebelerde HEV Enfeksiyonu

Endemik bölgelerde gebelik sırasında oluşan HEV enfeksiyonuna bağlı akut karaciğer yetmezliği daha sık görülmektedir. Türkiye’de yapılan çalışmalarda HEV seroprevalansı %7-12.6 olup, akut karaciğer yetmezliğine gidişatı konusunda kapsamlı veri bulunmamaktadır (1). Hindistan’da yapılan bir çalışmada, üçüncü trimesterde akut karaciğer yetmezliği daha yaygın bulunmuş ve gebelik sırasında akut HEV enfeksiyonuna bağlı %15-25 arasında bir ölüm oranı ile ilişkilendirilmiştir (73). Erken yaşta (gebe kalmadan önce) HEV geçirme öyküsü mevcut ise, gebelik sırasında HEV’e bağlı komplikasyonların daha az olduğu yönünde bilgiler mevcuttur (74-76). HEV ile indüklenen karaciğer yetmezliğinin mekanizması bilinmemekle birlikte, Toll like receptore (TLR) ekspresyonunun azalması (TLR3 ve LR7) hastalık şiddetine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (77,78). Gebelikte birlikte beslenme ve tıbbi bakım yetersizliğinin olması HEV’e bağlı akut karaciğer yetmezliği gibi komplikasyonların görülmesine yol açtığı dile getirilmiştir (79,80).

2.7.2. Kronik Karaciğer Hastalığı ve Beslenme Yetersizliği Olan Konaklarda HEV Enfeksiyonu

Kronik karaciğer hastalığı ve beslenme yetersizliği olanlarda akut HEV enfeksiyonu hepatik dekompansemanına yol açabilmektedir (81,82). Hepatit C ilişkili karaciğer fibrozu/sirozu olan hastalarda HEV’in etkisini değerlendiren bir vaka kontrol çalışmasında, HEV seropozitifliğinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (83).

2.7.3. Solid Organ Nakil Alıcılarında HEV Enfeksiyonu

Solid organ nakli (böbrek, karaciğer, pankreas) yapılan hastalarda, kronik HEV enfeksiyonu gelişebilmektedir (84-89). Seksen beş solid organ nakilli hasta ile yapılan retrospektif çok merkezli bir çalışmada, nakilden sonra HEV ile akut olarak enfekte olanlar arasında kronik enfeksiyon oranı yaklaşık %70 olarak bildirilmiştir (90). Yedi yüz solid organ nakilli hastadan oluşan prospektif bir kohortta, 34 hastada (%5) HEV

enfeksiyonu geliştiği, HEV enfeksiyonu gelişen bu hastaların %47'sinde kronik HEV enfeksiyonun görüldüğü bildirilmiştir (89). Solid organ nakilli hastalarda az pişmiş av eti veya domuz ürünleri tüketimi önemli bir risk faktörü gibi görünmektedir (91). Transplant alıcılarında kronik HEV enfeksiyonunun doğal seyri tam olarak anlaşılammıştır ancak karaciğer nakilli hastalarda hastalığının siroza hızlı ilerlediği rapor edilmiştir (92,93). Kronik HEV enfeksiyonun, immüsupresyona bağlı olarak akut alevlenme ile sonuçlanma ihtimali olası senaryolar arasında yer almaktadır (94).

2.7.4. HIV Pozitif Konaklarda HEV Enfeksiyonu

HEV enfeksiyonun, HIV pozitif hastalarda kronikleştiğini gösteren çok sayıda çalışma olmakla beraber, sebepleri ve mekanizması halen gizemini korumaktadır (95). HIV pozitif hastalarda HEV seroprevelansının, genel popülasyondan farklı olduğu konusunda spekülasyonlar (yüksek, aynı, düşük) mevcut olup akut HEV enfeksiyonu kliniğinin farklı olmadığı bilinmektedir (96). Kronik HEV enfeksiyonu tipik olarak genotip3 ile ilişkilidir (71,72). HEV enfeksiyonun (akut ve kronik), HIV pozitif MSM, heteroseksüel ve biseksüel cinsel alışkanlığı olanlarda farklı olmadığı anlaşılmıştır (50). CD4+ T hücre sayısı 250/mm³'ün altında olan HIV enfeksiyonu bulunanlarda, kronik HEV enfeksiyonun daha yüksek olduğu bildirilmektedir (97).

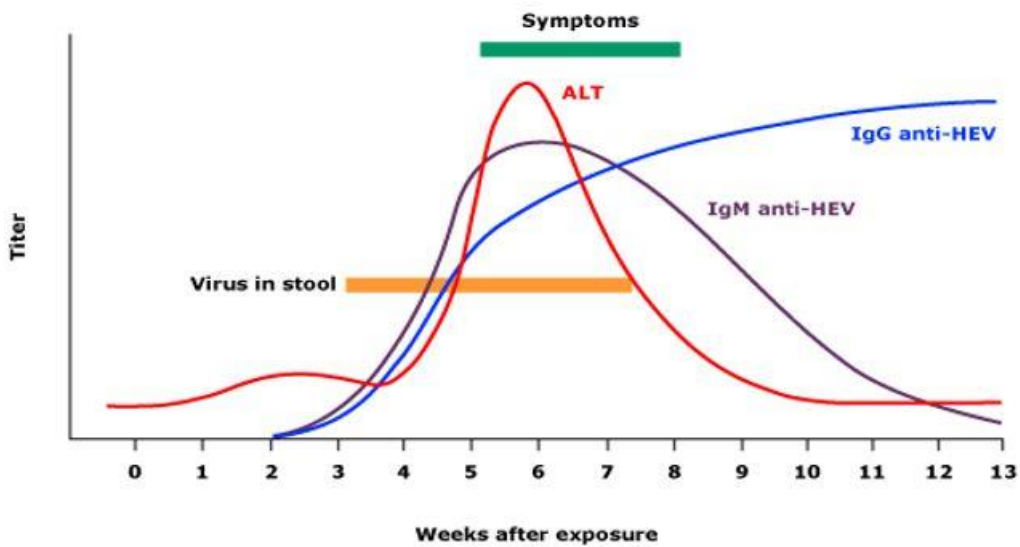
2.8. Tanı

Akut veya kronik hepatit kliniği ile başvuran hastalarda HEV enfeksiyonun düşünülmesi ülkemizde tanı için en önemli basamağı oluşturmaktadır. Hepatit kliniği ile başvuran ancak başka nedenlerle açıklanamayan hastalarda, HEV testi yapılmadığı için yanlış sınıflandırılan ilaca bağlı hepatitler de dahil olmak üzere HEV enfeksiyonu düşünülmeli ve dışlanmalıdır (98). Ayrıca HEV'in kötü klinik seyir gösterdiği, gebeler, altta yatan karaciğer hastalığı olanlar, solid organ nakli yapılan hastalar ve hematolojik malignitesi olan hastalarda HEV enfeksiyonu tanısının akla gelmesi ve dışlanması önem arz etmektedir (99).

Akut HEV laboratuvar tanısı için çoklu ticari enzim immunoassay (EIA) test kitleri geliştirilmiştir. Bunların duyarlılıkları yüksek ancak performansları değişkendir. Dolayısıyla standart bir testin olmayışı HEV tanısını karmaşık hale getirmektedir. Akut HEV'in laboratuvar tanısında ilk olarak kandan Anti-HEV IgM

bakılması önerilen testtir. İkinci haftadan itibaren Anti-HEV IgM pozitiflikleri saptanmaktadır. Anti-HEV IgM pozitifliği akut HEV enfeksiyonu veya yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonu düşündürmektedir. Ancak klinik ve laboratuvar uyumsuzluk söz konusu ise testin doğrulanması önerilmektedir. HEV'in laboratuvar tanısında bir diğer önemli test de Anti-HEV IgG olup, Anti-HEV IgM sonrası pozitifleşmektedir. Tek başına Anti-HEV IgG pozitifliği geçirilmiş HEV enfeksiyonunu gösterir, ancak akut HEV enfeksiyonunda Anti-HEV IgM ile beraber pozitif saptanması söz konusudur. Anti-HEV IgG yıllar pozitif saptabilmektedir (100). İlk EIA testi negatifse ve HEV enfeksiyonu için hala yüksek şüphe varsa kan veya dışkıdan HEV RNA bakılması önerilmektedir. Bağışıklığı baskılanmış (HIV dahil) hastalarda yalancı antikor negatiflikleri karşımıza çıkabilmektedir. Dolayısıyla HEV'den şüphelenilen bağışıklığı baskılanmış konaklarda antikor (IgM, IgG) yalancı negatifliklerinin önlenmesi için özellikle HEV RNA bakılması önerilmektedir (1,101-103). HEV'de serolojik seyir Şekil 8'de gösterilmiştir.

Kronik HEV enfeksiyonu tanısı için kan veya dışkıdan HEV RNA bakılması önerilmektedir. HEV RNA'nın altı aydan uzun süre kan veya dışkıda pozitif saptanması kronik enfeksiyon olarak tanımlanmaktadır. Anti-HEV IgG akut ve kronik enfeksiyonda pozitif saptanabildiği için kronik HEV enfeksiyonunun tanısında sınırlı yarar sağlar (104-106).



Şekil 7. HEV enfeksiyonunda serolojik seyir (UptoDate. 2022).

2.9. Ayırıcı Tanı

Hepatit semptomları olan veya olmayan, aminotransferazlarda yükselme ile başvuran hastaların ayırıcı tanısı geniştir ve birçok nedeni mevcuttur (1,108-110).

Enfeksiyöz nedenlere bağlı hepatit:

- Hepatit A virüsü enfeksiyonu
- Akut veya kronik hepatit B virüsü enfeksiyonu
- Kronik hepatit C enfeksiyonu
- Akut veya kronik hepatit D enfeksiyonu
- Herpes simpleks virüsü enfeksiyonuna bağlı hepatit
- Epstein-Barr virüsü enfeksiyonuna bağlı hepatit
- Sitomegalovirüs enfeksiyonuna bağlı hepatit

Toksinlere bağlı hepatit:

- Alkolik hepatit
- Asetaminofen toksisitesi
- İlaça bağlı karaciğer hasarı/özel ilaç reaksiyonları (bitkisel takviyeler ve yasadışı ilaçlar dahil)
- Toksin kaynaklı hepatit (mantar zehirlenmesi, karbon tetraklorür)

Metabolik bozukluklara bağlı hepatit:

- Alkolsüz steatohepatit
- Otoimmün hepatit
- Wilson hastalığı
- Kalıtsal hemokromatoz
- Alfa-1 antitripsin eksikliği

Diğer nedenlere bağlı hepatit:

- İskemik hepatit
- Budd-Chiari sendromu
- HELLP (hemoliz, yüksek karaciğer enzimleri, düşük trombosit) sendromu
- Gebeliğin akut yağlı karaciğeri

2.10. HEV Enfeksiyonu Yönetimi

HEV enfeksiyonunun yönetimi hastanın bağışıklık durumuna, akut ve kronik olup olmamasına göre değişmektedir. Bağışıklığı yeterli akut HEV enfeksiyonunun tedavisi hastalık hafif seyrettiğinden ve kendini sınırladığından semptomatiktir. Ancak fulminan hepatit gelişen akut HEV enfeksiyonu olan hastalarda karaciğer transplantasyonu gerekebilir (111). Bağışıklığı baskılanmış akut HEV enfeksiyonu olan hastalarda antiviral tedavinin rolü belirlenmemiştir. Ancak Ribavirin önerilen ilk basamak antiviral ajandır (112).

Kronik HEV enfeksiyonu yönetiminde, immünosupresif tedavinin azaltılması veya ortadan kaldırılması ve antiviral (Ribavirin) kullanımı tedavi yönetiminde ilk basamağı oluşturmaktadır (113,114). Antiviral tedavi Genotip 3'e yöneliktir, çünkü bu genotipe sahip hastalarda tipik olarak kronik enfeksiyon gözlenmektedir (115). Kronik HEV enfeksiyonunda, gebe olmayan (gebelerde olgu bazlı değerlendirme düşünülebilir) hastalar, solid organ nakil alıcıları (immünosupresyon azaltılması ile beraber), HIV ve diğer immünosupresif hastaların tedavisinde Ribavirin 3 ay boyunca toksisite açısından yakın izlenerek verilmesi önerilmektedir (24,115).

2.11. Korunma ve Kontrol

HEV'in endemik olduğu bölgelerde (Asya, Afrika ve Orta Amerika) yaşayan veya bu bölgelere seyahat edenler; kontamine sulardan, sokak satıcılarından alınan yiyeceklerden, çiğ veya az pişmiş deniz ürünlerinden, et veya domuz ürünlerinden ve çiğ sebzelerden kaçınılmalıdır. Avrupa'ya seyahat edenler ayrıca pişmemiş ve az pişmiş domuz/domuz sosisi veya uygun şekilde ısıtılmamış diğer vahşi hayvan etlerinden (örneğin tavşan) kaçınılmalıdır (2,60,66).

Rekombinant teknolojisi ile geliştirilen HEV aşılı; HEV'e karşı etkinlik göstermiştir. Çinde yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, 56203 sağlıklı yetişkine üç doz (0, 1,6. ay) rekombinant HEV aşısı, kontrol grubuna (56203 gönüllü) hepatit B aşısı yapılmıştır. Etkinliği takiplerinde 12. ayda HEV'e karşı koruyuculuk %96 saptanırken, 4.5 yıl sonra koruyuculuk %86 olarak saptandığı bildirilmiştir. HEV'e karşı kullanılan bu aşı Çin'de ruhsat almıştır. Bu aşının genotip 1 ve 4'e karşı koruyuculuk sağladığı, <16 yaş çocuklar ve >65 yaş kişilerde güvenlik verilerinin

yeterli olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca immüsupresif hastalar, gebelik vb. durumlarda güvenilirlik kanıtı için yeterli bilgi yoktur. HEV'nin önlenmesi için maruziyet öncesi veya sonrası immün globulin profilaksisinin etkinliği belirlenmemiştir (2,21,116-117).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

HIV pozitif hastalarda hepatit E virüs seroprevelansı ve kronik hepatit E enfeksiyonunun araştırılması amacıyla yapılan bu çalışma, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 2022/52 sayılı izni (Ek-1) ve Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından (proje numarası 22.TU.010) sağlanan finansmanla gerçekleştirilmiştir.

3.1. Çalışma Grubu

Prospektif ve tek merkezli çalışmamızın örneklemini Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesine (mayıs 2022-aralık 2022) tarihleri arasında) başvuran, 18-84 yaş arası HIV-1 enfeksiyonu tanısı doğrulanmış toplam 101 hasta oluşturmaktadır. Çalışmamıza HIV-1 enfeksiyonu tanısı doğrulanmış ve henüz tedavi başlanmamış 50 hasta, en az 6 ay önce HIV-1 enfeksiyonu tanısı doğrulanmış ve tedavi almakta olan 51 hasta dahil edilmiştir. Gönüllülük esası ile seçilen hastalardan yazılı onam alındıktan sonra demografik ve klinik özellikleri ile laboratuvar bulguları kaydedilmiştir.

3.2. Serum ve plazma Örneklerinin Toplanması

Hastalardan sarı kapaklı jelli biyokimya tüpüne 5 mL, mor EDTA'lı hemogram tüpüne 4 ml kan örneği alındı. Örnekler 30 dakika içinde 4000 devir/dk'da 10 dakika süreyle santrifüj edildi. Serum ve plazma eppendorflara ayrıldı ve çalışılacak güne kadar -80°C'de saklandı.

3.3. Değerlendirme Parametreleri

HIV-1 enfeksiyonu tanısı doğrulanmış hastalarda, HEV seroprevelansı ve kronik HEV enfeksiyonunun araştırılması amacıyla tasarlanan bu çalışmada, Anti-HEV IgM, Anti-HEV IgG ve HEV RNA parametrelerinin çalışılması amaçlanmıştır. Nitekim elde edilen tüm numunelerin BAP tarafından sağlanan finansmanla, Ankara Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Ulusal HIV/AIDS ve Viral Hepatit Mikrobiyoloji Referans laboratuvarında, ELİSA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemiyle Anti-HEV İgM ve Anti-HEV İgG çalışılmıştır. Numunelerin hiç birinde

Anti-HEV IgM pozitifliğinin saptanmamış olmasına ve Anti HEV IgG seropozitifliğinin düşük (%3.96) saptanmış olmasına karşın; numunelerin tümünden HEV RNA çalışılmıştır. Ancak numunelerin hiçbirinde HEV RNA pozitifliği saptanamamıştır. Çalışmamızda HEV RNA pozitifliği saptanmadığı için HEV genotip analizi yapılamamıştır. Ayrıca HIV RNA, CD4+T hücre sayısı, HBsAg, Anti-HCV, Anti-HAV IgG, AST, ALT, TBİL, VDRL parametreleri hastane otomasyon sisteminden elde edilmiştir.

3.4. Örneklerin Çalışılması (Anti-HEV IgM ve IgG, HEV RNA – Kitlerin çalışma prensibi)

Çalışmaya dahil edilen, HIV-1 tanısı doğrulanmış ve tedavi başlanmamış 50 hasta ile HIV-1 tanısı doğrulanmış ve tedavi başlanmış 51 hastadan toplanan örneklerden Anti-HEV IgM (HEV IgM ELISA, DiaPro, Italy) ve Anti-HEV IgG (HEV IgG ELISA, DiaPro, Italy) mikropalak ELISA metodu ile çalışıldı. Anti-HEV IgG ELISA testinde kullanılan mikropalaklar Hepatit E virüsünün dört alt tipini kapsayacak şekilde immundominant determinantları kodlayan HEV spesifik rekombinant antijenler ile kaplıdır. Katı faza, dilue edilmiş hasta örneği eklenir, sonra hasta örneğinde antijen varlığında Anti-HEV IgG katı faza bağlanır. Yıkama ile katı faza bağlanmamış komponentler uzaklaştırılır ve bağlanmış olan Anti-HEV IgG peroksidaz ile işaretlenmiş poliklonal spesifik anti hIgG antikorlarının eklenmesi ile tespit edilebilir hale gelir. Testin son aşamasında katı faza eklenen substrat ve kromojen karışım, örnekte Anti-HEV IgG miktarı ile orantılı olarak optik sinyal oluşturur. Anti-HEV IgM testinde ise mikropalaklar dört subtipde bulunan ORF2 ve ORF3 bölgelerinden derive edilen HEV spesifik sentetik antijenler ile kaplıdır.

Negatif ELISA test sonucu; hastada Anti-HEV IgM veya IgG reaktivitesi olmadığını gösterirken pozitif sonuç ise HEV enfeksiyonu göstergesidir. Ancak alınan pozitif sonuçların başka bir alternatif metod ile de test edilmesi önerilmektedir. Test sonucunda ara değer tespit edilen örneklerde ise 1-2 hafta sonra yeni test ile testin tekrarlanması önerilmektedir.

Kit talimatlarına göre Anti-HEV IgM testinde HEV IgM antikor saptama limiti 10 IU/mL, tanısal duyarlılık ve özgüllük \geq %98 olarak belirlenmiştir. Anti-HEV IgG

testinde HEV IgG antikor saptama limiti 0.1 IU/mL, tanısal duyarlılık ve özgüllük %100 olarak tespit edilmiştir.

Örneklerden RNA ekstraksiyonu: Plazma örneklerinden RNA ekstraksiyonun araştırılması, Qiagen virüs kiti (Qiagen EZ1automated system, Germany) kullanılarak yapılmıştır.

RT-PCR reaksiyonu: Çalışmaya dahil edilen tüm örneklerde in-house RT-PCR testi ile HEV RNA test edilmiştir. Çalışmada kullanılan prob ve primerler, deiyonize steril su ile üreticinin belirttiği miktarda sulandırarak 100 picomol olarak hazırlanmıştır. Kullanılan primer ve prob dizileri Tablo 1’de gösterilmektedir.

Tablo 1. Çalışmada kullanılan primerler ve prob dizileri

HEV forward primer	GGTGGTTTCTGGGGTGAC
HEV Reverse primer	AGGGGTTGGTTGGATGAA
HEV Probe	/5FAM/TGATTCTCAGCCCTTCGC/BHQ-1/

Tablo 1’de dizileri verilmiş olan bu primerler ve prob kullanılarak gerçek zamanlı PCR çalışmaları yapılmıştır. Reaksiyona her bir primerden (10pmol) 1 µL, probe 0.5 µL ve 12.5 µL RT-mastermiks ve 5 µL RNA eklendi. Reaksiyon karışımı 50°C 30 dakika reverse transkripsiyon reaksiyonu sonrasında, 45 siklus 94 °C’de 3 dakika, 94 °C’de 15 saniye ve 60 °C’de 30 saniye BioRad RT-PCR cihazı ile döngü kullanıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 22.0 paket programı kullanıldı. Sürekli verilerin normallik varsayımına uygunluğu Kolmogrov-Smirnov Testi ve değişim katsayısına göre değerlendirildi. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, normal dağılım göstermeyen sürekli ölçümler ortanca (minimum-maksimum), veya ortanca (interquartile range (IQR): 25.-75. persantiller) ve normal dağılım gösteren sürekli ölçümler ise ortalama ve standart sapma olarak verildi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test veya Fisher's exact test istatistiği kullanıldı. Grupların ikili karşılaştırılmalarında varsayımların sağlanmaması durumunda Mann Whitney U testi, varsayımların

sağlanması durumunda Independent Sample (student) t testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.



4. BULGULAR

Çalışmamız Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesine (mayıs 2022-aralık 2022 tarihleri arasında) başvuran, yaşları 18-84 arasında olan HIV-1 enfeksiyonu tanısı doğrulanmış toplam 101 hasta ile gerçekleştirildi.

Çalışmamıza dahil edilen HIV tanılı 101 hastanın 78'i (%77,2) erkek, 23'ü (%22,8) kadın, ortanca yaş 32 idi. Yeni tanı grubu ile eski tanı grubu arasında cinsiyet ve yaş açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0,582$; $p=0,257$) (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların yaş ve cinsiyet özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler		Toplam (n=101)	Yeni Tanı (n=50)	Eski Tanı (n=51)	p
Yaş (yıl), (Ortanca, min-max)		32 (19-84)	33 (19-84)	32 (19-67)	0,582*
Cinsiyet n (%)	Erkek	78 (77,2)	41 (82,0)	37 (72,5)	0,257**
	Kadın	23 (22,8)	9 (18,0)	14 (27,5)	

n: Sayı, *Mann-Whitney U Testi, **Pearson ki-kare test

Çalışmamızda HIV (+) olgulardaki anti-HEV IgG (+)'liği prevalansı %3,96 (n=4) olarak bulundu. Kadınlarda anti-HEV IgG (+)'liği %13,0 iken, erkeklerde bu oran %1,3 idi. Yeni HIV tanısı almış olgularla eski tanı grubundaki olgularda anti-HEV IgG (+)'liği prevalansı benzerdi (sırasıyla %4 ve %3,9, $p=0,984$) (Tablo 3).

Anti HEV IgG (+) grupta, Anti HEV IgG (-) gruba göre kadın cinsiyet anlamlı oranda daha baskındı ($p=0,036$). Anti HEV IgG (+) olguların medyan yaşı, Anti HEV IgG (-) gruptakine göre anlamlı oranda daha yüksekti ($p=0,002$) (Tablo 3).

Çalışmamıza dahil edilen, 101 hastanın bazı demografik ve klinik özellikleri dikkate alındığında MSM'li olan 44 (%43,5) olgunun, yurtdışı seyahati öyküsü olan 11 (%11,3) olgunun ve yabancı uyruklu 7 (%6,9) olgunun, sifiliz koenfeksiyonu bulunan 14 (%13,8) olgunun, HBsAg (+)'liği olan 1 (%0,99) olgunun, gebe olan 3 (%2,9) olgunun ve CD4+T hücre sayısı 200 hücre/ μ l'nin altında olan 7 (%6,9) HIV (+) olgunun hiçbirinde Anti HEV IgG (+)'liğine rastlanmadı (Tablo 3).

Anti HEV IgG (-) grupta Anti HEV IgG (+) gruba göre anti HAV IgG (+) liği anlamlı oranda daha yüksekti (sırasıyla %90,7 ve %50; $p=0,010$) (Tablo 3).

Anti HEV IgG (+) grupla, Anti HEV IgG (-) grup arasında yeni tanı HIV hastası oranı, eğitim düzeyi, komorbidite varlığı, alkol kullanımı, sigara kullanımı ve CD4 durumu açısından anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla $p=0,984$, $p=0,127$, $p=0,408$, $p=0,206$, $p=0,517$, $p=0,849$) (Tablo 3).

Toplam 101 HIV'li olgunun sadece 1'inde cinsel yol dışında (vertikal bulaş bildirilmiş) bir bulaş yolu bildirildiğinden, Anti HEV IgG (+)'liği ile HIV enfeksiyonunun bulaş yolu arasında bir değerlendirme yapılamadı (Tablo 3).



Tablo 3. Anti HEV IgG pozitif ve negatif HIV (+) olgular arasında demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

Değişkenler	Anti HEV IgG (+) (n=4)	Anti HEV IgG (-) (n=97)	p*
Yaş, yıl	56,0 (47,5-62,0)	32,0 (27,0-42,0)	0,011
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	1 (25,0)	77 (79,3)	0,002
Kadın	3 (75,0)	20 (20,7)	
Yeni tanı HIV (+) olgu, n (%)	2 (50,0)	48 (49,5)	0,984
Yabancı uyruklu, n (%)	0 (0)	7 (7,2)	0,578
MSM+Biseksüel, n (%)	0 (0)	44 (45,4)	0,073
Eğitim düzeyi (Lise/Üniversite), n (%)	1 (25,0)	61 (62,9)	0,127
Ek hastalık, n (%)	1 (25,0)	11 (11,3)	0,408
Sigara kullanımı, n (%)	1 (25,0)	40 (39,6)	0,517
Alkol kullanımı, n (%)	0 (0)	28 (28,9)	0,206
Yurtdışı seyahat öyküsü, n (%)	0 (0)	11 (11,3)	0,476
Koenfeksiyon, n(%)			
Anti HAV IgG (+)	2 (50,0)	88 (90,7)	0,010
HBsAg (+)	0 (0)	1 (1,0)	0,838
VDRL (+)	0 (0)	14 (14,4)	0,413
Anti-HCV (+)	0 (0)	0 (0)	
CD4+T hücre durumu			0.849
< 200 hücre/µl	0 (0)	7 (7,2)	
200-499 hücre/µl	3 (75,0)	70 (72,2)	
≥ 500 hücre/µl	1 (25,0)	20 (20,6)	

n: Sayı. Normal dağılıma uymayan sürekli ölçümler ortanca (interquartile range (IQR): 25.-75. persantiller) şeklinde ifade edildi. HIV: insan immün yetmezlik virüsü, MSM: Man Who Have Sex with Man, Anti HAV IgG:Hepatit A Virüsü Antikor testi, HBsAg:Hepatit B Surface Antigen, VDRL:Venereal Disease Research Laboratory, Anti-HCV: Hepatit C virüsü Antikor Testi, CD4:Cluster of Differentiation 4, *Pearson ki-kare test veya Fisher's exact test

Anti HEV IgG (+) grupla, Anti HEV IgG (-) grup arasında HIV RNA düzeyi, CD4+T hücre sayısı, ALT, AST, ALP, GGT ve TBİL düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu (sırasıyla p=0,528, p=0,573, p=0,313, p=0,432, p=0,474, p=0,243, p=0,413) (Tablo 4).

Tablo 4. Anti HEV IgG pozitif ve negatif HIV (+) olguların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Anti HEV IgG (+) (n=4)	Anti HEV IgG (-) (n=97)	p
HIV RNA, kopya/ml	10115 (0-50119)	0 (0-346100)	0,528
CD4+T hücre sayısı, hücre/ μ l	404,5 (357,5-514,5)	398,0 (300,0-452,0)	0,573
AST, U/L	17 (13,5-27,5)	24 (16-31)	0,313
ALT, U/L	20 (14,5-29,0)	25 (18-33)	0,423
ALP, U/L	100,5 (73,5-130,5)	112 (96-129)	0,474
GGT, U/L	37 (30,5-47,5)	31 (23-40)	0,243
TBİL, mg/dL	0,125 (0,115-0,165)	0,180 (0,110-0,210)	0,413

Normal dağılıma uymayan sürekli ölçümler ortanca (interquartile range (IQR): 25.-75. persantiller) şeklinde ifade edildi. Anti HEV IgG: Hepatit E Virusü Antikor Testi, HIV RNA: Viral Yük, CD4: Cluster of Differentiation 4, AST: Aspartat Aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT: Gama Glutamil transferaz, TBİL: Total Bilirubin

Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 5’de yer almaktadır.

Hastaların 94’ü (%93,1) Türk, 6’sı (%5,9) Suriye, 1’i (%1,0) Özbekistan vatandaşı idi. Gruplar arasında uyruk açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,317$) (Tablo 5).

Hastaların 16’sı (%15,8) memur, 46’sı (%45,5) işçi, 11’i (%10,9) öğrenci, 19’u (%18,8) ev hanımı, 5’i (%5,0) serbest meslek sahibi, 4’ü (%4,0) emekli idi. Gruplar arasında meslek açısından anlamlı fark görülmedi ($p=0,345$) (Tablo 5).

Hastaların 27’si (%26,7) ilkokul ve altı, 8’i (%7,9) ortaokul, 30’u (%29,7) lise, 33’ü (%32,7) üniversite mezunu idi. Gruplar arasında eğitim açısından anlamlı fark saptandı ($p=0,017$). Eski tanı grubunda lise mezuniyetine sahip hasta oranının daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 5).

Hastaların cinsel tercihlerine bakıldığında; 52’si (%51,5) heteroseksüel, 5’i (%5,0) biseksüel, 39’u (%38,6) Man Who Have Sex with Man (MSM) idi. Gruplar arasında cinsel eğilim açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,867$) (Tablo 5).

Hastaların %95’i (%94,1) cinsel ilişki sonrasında hastalığın bulaştığını belirtti. Gruplar arasında bulaş yolu açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,102$) (Tablo 5).

Hastaların 19'unun (%18,8) ek hastalığı olduğu, 3 (%3,0) hastanın da gebe olduğu saptandı. Gruplar arasında ek hastalık açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,776$) (Tablo 5).

Hastaların 8'inin (%7,9) ek hastalıkları nedeniyle ek ilaç kullandığı (ART dışı ilaç), 11'inin (%10,9) farklı bir ülkeye seyahat ettiği görüldü. Gruplar arasında ART dışı ilaç ve seyahat durumu açısından anlamlı fark görülmedi (sırasıyla $p=0,715$; $p=0,103$) (Tablo 5).

Hastaların 43'ünün (%42,6) sigara veya alkol kullandığı anlaşıldı. Gruplar arasında sigara veya alkol kullanımını açısından anlamlı fark saptandı ($p=0,011$). Eski tanı grubunda sigara veya alkol kullanan hasta oranının daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Değişkenler		Toplam (n=101)	Yeni Tanı (n=50)	Eski Tanı (n=51)	p*
Uyruk n (%)	Türkiye Cumhuriyeti	94 (93,1)	45 (90,0)	49 (96,1)	0,317
	Suriye	6 (5,9)	4 (8,0)	2 (3,9)	
	Özbekistan	1 (1,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	
Meslek n (%)	Memur	16 (15,8)	6 (12,0)	10 (19,6)	0,345
	İşçi	46 (45,5)	23 (46,0)	23 (45,1)	
	Öğrenci	11 (10,9)	7 (14,0)	4 (7,8)	
	Ev Hanımı	19 (18,8)	7 (14,0)	12 (23,5)	
	Serbest Meslek	5 (5,0)	4 (8,0)	1 (2,0)	
	Emekli	4 (4,0)	3 (6,0)	1 (2,0)	
Eğitim n (%)	İlkokul ve altı	27 (26,7)	17 (34,0) ^a	10 (19,6) ^a	0,017
	Ortaokul	8 (7,9)	4 (8,0) ^a	4 (7,8) ^a	
	Lise	30 (29,7)	8 (16,0) ^a	22 (43,1) ^b	
	Üniversite	33 (32,7)	18 (36,0) ^a	15 (29,4) ^a	
	Bilinmiyor	3 (3,0)	3 (6,0) ^a	0 (0,0) ^a	
Cinsel Eğilim n (%)	Heteroseksüel	52 (51,5)	27 (54,0)	25 (49,0)	0,867
	Biseksüel	5 (5,0)	2 (4,0)	3 (5,9)	
	MSM	39 (38,6)	18 (36,0)	21 (41,2)	
	Bilinmiyor	5 (5,0)	3 (6,0)	2 (3,9)	
Bulaş Yolu n (%)	Cinsel Yol	96 (94,1)	46 (92,0)	49 (96,1)	0,102
	Vertikal Bulaş	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (2,0)	
	Bilinmiyor	4 (4,0)	4 (8,0)	0 (0,0)	
Ek Hastalık n (%)	Var	19 (18,8)	10 (20,0)	9 (17,6)	0,776
	Yok	79 (78,2)	38 (76,0)	41 (80,4)	
	Gebe	3 (3,0)	2 (4,0)	1 (2,0)	
ART Dışı İlaç n (%)	Evet	8 (7,9)	3 (6,0)	5 (9,8)	0,715
	Hayır	93 (92,1)	47 (94,0)	46 (90,2)	
Sigara veya Alkol n (%)	Evet	43 (42,6)	15 (30,0) ^a	28 (54,9) ^b	0,011
	Hayır	58 (57,4)	35 (70,0) ^a	23 (45,1) ^b	
Seyahat Durumu n (%)	Evet	11 (10,9)	8 (16,0)	3 (5,9)	0,103
	Hayır	90 (89,1)	42 (84,0)	48 (94,1)	

n: Sayı, ART:Antiretroviral tedavi, MSM: Man Who Have Sex with Man, *Pearson ki-kare test veya Fisher's exact test

Hasta örneklerinde araştırılan Anti-HEV IgM ve Anti-HEV IgG seropozitifliği gruplara göre incelendi. Çalışmamızda HIV-1 tanılı 101 hastanın 4'ünde (%3,96) Anti-HEV IgG pozitif saptanırken, hiçbir hastada Anti HEV IgM ve HEV RNA saptanmadı. Yeni tanı grubundaki 50 hastanın; 2'sinde (%4,0) ve eski tanı grubundaki

51 hastanın; 2'sinde (%3,9) anti HEV IgG pozitifliği saptandı. Hasta sayısının az olmasından dolayı anlamlılık testi yapılamadı (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta gruplarında HEV seropozitifliğinin değerlendirilmesi

Değişkenler		Toplam (n=101)	Yeni Tanı (n=50)	Eski Tanı (n=51)
Anti HEV IgM n (%)	Pozitif	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Negatif	101 (100,0)	50 (100,0)	51 (100,0)
Anti HEV IgG n (%)	Pozitif	4 (4,0)	2 (4,0)	2 (3,9)
	Negatif	97 (96,0)	48 (96,0)	49 (96,1)
HEV RNA n (%)	Pozitif	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
	Negatif	101 (100,0)	50 (100,0)	51 (100,0)

n: Sayı

Hasta gruplarında CD4+T hücre sayılarının karşılaştırılması Tablo 7'da yer almaktadır. Tüm hastaların CD4 sayısı ortalaması $390,3 \pm 135,7$ hücre/ μ l idi. Hastaların CD4 sayılarını değerlendirdiğimizde; CD4'ü 200 hücre/ μ l altında olan 7 (%6,9), CD4'ü 200-499 hücre/ μ l arasında olan 73 (%72,3), CD4'ü 500 hücre/ μ l üzerinde olan 21 (%20,8) hasta mevcuttu (Tablo 7).

Yeni tanı grubunda CD4 sayılarını değerlendirdiğimizde; CD4'ü 200 hücre/ μ l altında olan 7 (%14,0), CD4'ü 200-499 hücre/ μ l arasında olan 41 (%82,0), CD4'ü 500 hücre/ μ l üzerinde olan 2 (%4,0) hasta mevcuttu. Eski tanı grubunda CD4 sayılarını değerlendirdiğimizde; CD4'ü 200-499 hücre/ μ l arasında olan 32 (%62,7), CD4'ü 500 hücre/ μ l üzerinde olan 19 (%37,3) hasta mevcuttu. Gruplar arasında CD4 sayıları açısından anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta gruplarında CD4 sayılarının karşılaştırılması

Değişkenler		Toplam (n=101)	Yeni Tanı (n=50)	Eski Tanı (n=51)	p*
CD4+T hücre (hücre/ μ l) n (%)	<200	7 (6,9)	7 (14,0) ^a	0 (0,0) ^b	<0,001
	200-499	73 (72,3)	41 (82,0) ^a	32 (62,7) ^b	
	500 ve üzeri	21 (20,8)	2 (4,0) ^a	19 (37,3) ^b	
	Toplam	101 (100,0)	50 (100,0)	51 (100,0)	

n: Sayı, *Fisher's exact test, Aynı satırda farklı küçük harf taşıyan oranlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$).

Hasta gruplarında hepatit ko-enfeksiyon ve VDRL test sonucunun karşılaştırılması Tablo 8’de yer almaktadır.

Çalışmamıza dahil edilen 101 hastadan 1’inde (%1,0) HBsAg pozitifliği mevcuttu. Bu 1 hasta yeni tanı grubunda yer almaktaydı. Gruplar arasında HBsAg pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,495$) (Tablo 8).

Çalışmamızda hiçbir hastada Anti-HCV pozitifliği yoktu. Bu nedenle anlamlılık testi yapılamadı (Tablo 8).

Çalışmamızda 90 (%89,1) hastada Anti-HAV IgG pozitif idi. Yeni tanı grubundaki hastaların 44’ünde (%88,0), eski tanı grubundaki hastaların 46’sında (%90,2) Anti-HAV IgG pozitif idi. Gruplar arasında Anti-HAV IgG pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,723$) (Tablo 8).

Çalışmamızda 12 (%11,9) hastada VDRL pozitif idi. Yeni tanı grubundaki hastaların 7’sinde (%14,0), eski tanı grubundaki hastaların 5’inde (%9,8) VDRL pozitif idi. Gruplar arasında VDRL pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,515$) (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta gruplarında hepatit koenfeksiyon ve VDRL test sonucunun karşılaştırılması

Değişkenler		Toplam (n=101)	Yeni Tanı (n=50)	Eski Tanı (n=51)	p*
HBsAg n (%)	Pozitif	1 (1,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0,495
	Negatif	100 (99,0)	49 (98,0)	51 (100,0)	
Anti HCV n (%)	Pozitif	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
	Negatif	101 (100,0)	50 (100,0)	51 (100,0)	
Anti HAV IgG n (%)	Pozitif	90 (89,1)	44 (88,0)	46 (90,2)	0,723
	Negatif	11 (10,9)	6 (12,0)	5 (9,8)	
VDRL n (%)	Pozitif	12 (11,9)	7 (14,0)	5 (9,8)	0,515
	Negatif	89 (88,1)	43 (86,0)	46 (90,2)	

n: Sayı, * Pearson ki-kare test veya *Fisher's exact test*

Çalışmamızda eski tanı alan hastaların tamamında HIV RNA viral yük negatif idi. Yeni tanı alan hastalarda HIV RNA viral yük ortalaması $5658367,9 \pm 17727632,3$ kopya/ml idi (Tablo 9).

Tablo 9. Yeni tanı alan HIV-1 hastalarında HIV RNA viral yükün değerlendirilmesi

Değişkenler	Ortalama±Standart sapma	Ortanca (Min-Max)
HIV RNA viral yük	5658367,9±17727632,3	328050 (4501-87946120)

Hasta gruplarında bazı biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması Tablo 10'da yer almaktadır.

Tüm hastaların ALT ortanca değeri 25 (min:9-max:88) U/L, AST ortanca değeri 24 (min:9-max:102) U/L, ALP ortanca değeri 111 (min:35-max:355) U/L, GGT ortalaması 32,94±12,00 U/L, total bilirubin ortanca değeri 0,17 (min:0,01-max:1,20) mg/dL idi. Gruplar arasında ALT, AST, ALP, GGT, total bilirubin değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,731, p=0,686, p=0,209, p=0,322, p=0,857).

Tablo 10. Hasta gruplarında bazı biyokimyasal değerlerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Toplam (n=101)	Yeni Tanı (n=50)	Eski Tanı (n=51)	p
ALT (U/L)	25 (9-88)	25 (9-88)	25 (9-46)	0,731*
AST (U/L)	24 (9-102)	22 (10-102)	25 (9-46)	0,686*
ALP (U/L)	111 (35-355)	110 (35-355)	114 (68-250)	0,209*
GGT (U/L)	32,94±12,00	31,74±12,39	34,12±11,60	0,322**
T. Bilirubin (mg/dL)	0,17 (0,01-1,20)	0,16 (0,01-1,20)	0,18 (0,01-0,40)	0,857*

n: Sayı, *Mann-Whitney U Testi (ortanca ve minimum-maksimum verilmiştir), **Independent sample (student) t test (ortalama ve standart sapma verilmiştir), AST:Aspartat Aminotransferaz, ALT:Alanin Aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, GGT:Gama Glutamil transferaz, TBİL:Total Bilirubin

5. TARTIŞMA

HEV Dünya genelinde görülen bir hastalık olmasına rağmen az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde prevalansı daha yüksek bir hastalıktır (2,118). HEV enfeksiyonu genellikle akut ve kendi kendini sınırlayan bir klinik seyirle sonuçlanırsa da; gebelik, küçük yaş, kronik karaciğer hastalığı, solid organ nakli, HIV vb. riskli gruplarda ağır seyredebilmektedir. Ayrıca HEV enfeksiyonu bağışıklığı baskılanmış hastalarda (solid organ nakli, CD4+T hücre sayısı<200 hücre/mm³ olan HIV pozitif hastalarda) kronikleşebilmekte ve bu durum daha çok gelişmiş ülkelerde karşımıza çıkmaktadır (119). HIV pozitif hastalarda HEV seroprevalansının normal popülasyona kıyasla farklı olduğunu (yüksek, aynı ve düşük) gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (120-123). Türkiye’de HEV seroprevalansı ile ilgili (HIV olmayan popülasyonu kapsayan) çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalardan yapılan kapsamlı bir meta-analizde HEV seroprevalansının ortalama %0-12.4 olduğu rapor edilmiştir (3). Yaptığımız detaylı literatür taramasında, ülkemizde HEV ve HIV arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaya rastlanmamıştır. Ayrıca HIV pozitif hastalarda kronik HEV enfeksiyonu ve genotip analizinin çalışılmadığı anlaşılmıştır. Dolayısıyla geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç olduğu ortadadır. Bu nedenlerle bu çalışma ile HIV pozitif hastalarda HEV seroprevalansını, kronikleşme olup olmadığını araştırmayı ve HEV genotip analizi yapmayı amaçladık.

Bulgular kısmında Anti HEV IgG pozitifliği sadece dört hastada (%3.96) saptanmış olup Anti-HEV IgM pozitifliği saptanmamıştır. Buna rağmen tüm hastalara HEV RNA testi yapılmıştır. Anti-HEV IgG pozitif olan hastalarla birlikte Anti-HEV IgM ve IgG negatif olan diğer tüm hastalarda da HEV RNA bakılmasının nedeni aynı zamanda bu hastaların HIV pozitif olmalarıdır. Bilindiği gibi immünespresif hastalarda bazen IgM ve/veya IgG gibi antikorlar saptanmayabilir. Antikorları negatif olan bizim hastalarda da HEV RNA saptayabilir miyiz düşüncesi ile tüm hastalarımıza PCR testi uygulanmıştır.

Ülkemizden, 2019’da Sakarya üniversitesinde 114 HIV pozitif gönüllü ile yapılan HEV seroprevalans çalışmasında, seropozitiflik %4 olarak bildirilmiş olup bu oran bizim çalışmamıza benzerdir (4). Ayrıca bu çalışmada Anti-HEV IgG pozitif hastaların hepsi erkek iken, bizim çalışmamızda kadınlarda anti-HEV IgG (+)’liği

%13.0, erkeklerde bu oran %1.3 olarak saptanmıştır. Uganda’da yapılan başka bir çalışmada HIV ve HIV olmayan gönüllüler arasında Anti-HEV IgG seropozitifliği benzer bulunmuş olup, yaş ve cinsiyet dağılımı açısından fark bulunmadığı bildirilmiştir (123). Ülkemizde ve Uganda’da yapılan çalışmalarda Anti HEV IgG (+) olguların medyan yaşı, Anti HEV IgG (-) gruptakine göre anlamlı oranda daha yüksek olması ile benzerlik göstermektedir.

Hatay’da 2009’da hemodiyalize giren 92 gönüllü ile (HIV olmayan popülasyon) yapılan HEV seroprevalans çalışmasında, HEV seropozitifliği %20.6 olarak bildirilmiştir (124). Yine 2014 yılında Hatay’da yapılan, 214 gönüllüyü içeren, kırsal kesim ve şehirde yaşayan popülasyon arasında HEV seropozitifliğini araştıran bir tez (HIV olmayan popülasyon) çalışmasında HEV seropozitiflik oranı %7.9 olarak bildirilmiştir (125). Van’da 408 gönüllü (HIV olmayan, 2 ay-18 yaş arası çocuk) ile yapılan başka bir çalışmada Anti-HEV IgG seropozitifliği düşük (%4.2) olarak bildirilmiştir (126). Yukarıdaki çalışmalardan Sakarya ve Van’da yapılmış olan çalışmaların sonuçları bizim çalışmamıza benzer olmasına karşı, diğer iki çalışmanın sonuçları seropozitiflik açısından bizim çalışmamızla benzerlik göstermemektedir. Çalışmamızdaki HIV-1 tanılı hastaların düşük HEV seropozitiflik oranını; Hatay’da HIV pozitif hastalarda Anti-HEV IgG seropozitifliğinin gerçekten düşük olması, bunun HIV hastalarında ciddi sorun teşkil etmemesi, hasta sayısının az olması ve HEV için standart tek tanı kit’nin olmaması ile açıklanabilir. Çalışmamızda HEV seropozitifliğinin özellikle kadınlarda daha yüksek bulunmasının literatürde geçerli karşılığı bulunmamaktadır. Yukarıda da ifade edildiği gibi çalışmamızdaki vaka sayısının azlığına bağlanabilmekle birlikte, bu sonucun doğrulanması için daha fazla sayıda kadın katılımcıyı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

İtalya’da HIV negatif gönüllülerde (HIV negatif MSM’ler dahil) yapılan bir çalışmada HEV’in cinsel yolla bulaşmasının olası olmadığı ve HEV prevalansı üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (50). Yine Hollanda’da yapılan başka bir çalışmada HIV pozitif hastalarda, MSM cinsel alışkanlığı ile HEV seropozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (127).

HEV endemik bölgede yaşıyor olmak veya bu bölgeye seyahat; HEV enfeksiyonu açısından önemli risk faktörlerinden biridir (1,29). Bu kaynaklara göre

HEV pozitif bölgeye seyahat öyküsünün olması HEV seroprevelansını arttırdığı yönünde olup bizim çalışmamızdaki seyahat öyküsü olan HIV pozitif hastalardaki verilerimiz bunu desteklememektedir. Buna ilave olarak mülteci sıfatı ile ülkemizde bulunan yabancı uyruklu hastalarımızda da Anti-HEV IgG seroprepozitifliği saptanmamıştır. Bunu seyahat edilen ülkelerin HEV seroprevalansının yüksek olmaması ve mülteci sıfatı ile ülkemizde bulunan yabancı uyruklu hastaların kendi ana yurtlarının HEV seroprevalansı yüksek olsa bile bizim çalışmamıza dahil bu grup hasta sayılarının azlığı ile açıklayabiliriz.

Literatürde ayrıca HIV pozitif gebelerde Anti-HEV IgG seropozitifliğini araştıran çalışmalar da mevcuttur (128,129). Çalışmamızdaki üç gebe hastanın tamamında Anti-HEV IgG'nin negatif saptanmış olması hasta sayısının az oluşu ile açıklanabilir. Türkiye'de özellikle HIV pozitif gebelerde HEV seropozitiflik düzeyini ve/veya ilişkini belirleyecek ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu aşikardır.

Ayrıca çalışmamızda HIV pozitif hastalarda VDRL, HbsAg, Anti-HCV, Anti-HAV IgG seroprevalansı araştırılmış ve bulmuş olduğumuz sonuçlar ülkemizde yapılmış olan başka bir çalışma ile benzerlik göstermektedir (130).

Yukarıdaki paragraflarda tartışmış olduğumuz MSM, yurtdışı seyahati öyküsü, yabancı uyruklu, sifiliz koenfeksiyonu öyküsü, HBsAg (+)'liği, gebelik ve aşağıda tartışmış olduğumuz CD4+T hücre sayısı 200 hücre/ μ l'nin altında olan HIV (+) olguların hiçbirinde Anti HEV IgG (+)'liğine rastlanmamış olması, çalışmamızdaki bu verilerin üzerinde durulması gereken önemli sonuçlar olabileceğini göstermekte olup bu yönde daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda CD4+ T hücre sayısı 200 hücre/ μ l'nin altında olan 7 (%6.9) HIV (+) olgunun hiçbirinde Anti HEV IgG (+)'liğine rastlanmaması literatür ile uyuşmamaktadır. Bunun aksine dünyada çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda HIV hastaları ile HEV seroprevalansı arasında bir korelasyon saptanmış olmakla birlikte, bu durum CD4+T hücre sayısından bağımsız bulunmuştur. Örneğin; İran'da 251 HIV pozitif hastayı kapsayan bir çalışmada, CD4+ T hücre sayısı ile HEV seropozitifliği arasında herhangi bir ilişki saptanmadığı rapor edilmiştir. Nitekim bu çalışmanın alt grupları incelendiğinde CD4+ T hücre sayısı 101–200 olan ile 500'ün üzerinde olan hastalarda HEV IgG seropozitifliği benzer (%13.6) bulunmuştur (120). Benzer şekilde

Çin’de 639 HIV pozitif olguyla yapılan bir çalışmada HEV seropozitifliği (%39.4) normal popülasyonla kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada CD4 T hücre sayısı 100’ün altında olan 26 olgunun 9’unda, CD4 T hücre sayısı 100-399 olan 320 olgunun 116’sında, CD4 T hücre sayısı 400’ün üzerinde olan 293 olgunun 117’sinde Anti-HEV IgG pozitifliği bildirilmiş olup HIV pozitif hastalarda HEV seropozitifliği, CD4 T hücre sayısından bağımsız bulunmuştur (131). Çalışmamızda CD4 T hücresi 200 hücre/μl’nin altında olan 7 olgunun hiçbirinde Anti HEV IgG (+)’liğine rastlanmaması bize göre olgu sayısının azlığından kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızda Anti HEV IgG (+) gruba, Anti HEV IgG (-) grup arasında yeni tanı HIV hastası oranı, eğitim düzeyi, komorbidite varlığı, alkol kullanımı, sigara kullanımı ve CD4 durumu açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Bu bulgularımız literatür verisi ile uyumluluk göstermemektedir (29,64). Bize göre fark saptanmamasının en önemli nedenlerinden bazıları, ülkemizde HIV farkındalığının artması, günümüzde HIV’ın daha çok genç nüfusta görülüyor olmasıdır.

Çalışmamızda Anti HEV IgG (-) grupta, Anti HEV IgG (+) gruba göre Anti HAV IgG (+) liği anlamlı oranda daha yüksek (sırasıyla %90.7 ve %50, p=0.010) bulunması ülkemizde yapılan bir çalışma ile benzerlik göstermektedir (4). HAV ve HEV seroprevalansı, sosyo-ekonomik koşullarla güçlü bir şekilde ilişkili olup benzer bulaş yolları (fokal-oral) dikkate alındığında; özellikle savaş, doğal afet vb durumlar ile gelişmekte olan ülkelere gelişmiş ülkelere olan göç nedeniyle; gelişmiş ülkelere de HAV ve HEV seroprevalansının artmasının muhtemel olduğu ileri sürülmüştür (132). Çalışmamızdaki, Anti HEV IgG (-) grupta, Anti HEV IgG (+) gruba göre Anti HAV IgG (+)’nin anlamlı oranda daha yüksek bulunması önemli bir bulgudur: Bu durum daha önce HAV enfeksiyonu geçirenlerde acaba HEV enfeksiyonuna karşı bir çapraz bağışıklığa mı yol açmaktadır sorusunu akla getirmektedir. İkinci bir soru çapraz bağışıklıkta Anti HAV IgG mi HEV’e karşı koruyucu yoksa Anti HEV IgG mi HAV’a karşı koruyucu. Bu iki enfeksiyonun geçirilme yaşlarına bakıldığında HAV enfeksiyonunun ülkemizde ve dünyada bazı ülkelere çocukluk çağına geçirilmiş olması Anti-HAV IgG pozitifliğinin HEV’e karşı koruyucu olması daha muhtemeldir. Ancak bu arguman bizim çalışmamızdaki pozitif Anti HEV IgG sayısının azlığı nedeniyle zayıf kalmaktadır. Başka bir ifade ile Hatay’da yapmış olduğumuz bu çalışmada Anti-HAV IgG seropozitifliği ile Anti HEV

IgG seropozitifliği arasında ters bir orantı olup olmadığını anlamak adına geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anti HEV IgG (+) grupla, Anti HEV IgG (-) grup arasında HIV RNA düzeyi, CD4 sayısı, ALT, AST, ALP, GGT ve TBİL düzeyleri açısından anlamlı fark olmaması ülkemizde yapılan bir çalışma ile benzerlik göstermektedir (4).

İmmüsupresif hastalar veya immüsupresyon nedeniyle kemoterapi/immünoterapi alanlarda (solid organ nakli, kemik iliği nakli, lenfoma vb.) kronik HEV enfeksiyonu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. HIV pozitif hastalarda HEV enfeksiyonunun kronikleştiğini gösteren çalışmalar olmakla beraber halen gizemini korumaktadır. Bu çalışmalarda kronik HEV enfeksiyonu ağırlıklı olarak genotip 3 ile ilişkili bulunmuş ancak genotip4 ve genotip7'nin de kronik enfeksiyona neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (95,133-136). Ülkemizde HIV pozitif hastalarda kronik HEV enfeksiyonu araştırılmamıştır. Çalışmamızda en önemli amaçlarımızdan biri olan HIV pozitif hastalarda kronik HEV enfeksiyonunun araştırılması ve genotip analizinin yapılması iken, kronik HEV enfeksiyonu saptanmamıştır ve genotip analizi yapılamamıştır. Her ne kadar çalışmamızın bazı kısıtlılıkları olsa da, HEV' in HIV pozitif hastalarda kronikleşmediğini, hastalar için sorun teşkil etmediğini düşündürmekte olup daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu aşikardır.

Yüz bir HIV hastasında HEV seroprevalansı ve kronikleşmesi ile ilgili maalesef ELİSA testlerinde antikor pozitifliğine bakıldığında IgG pozitifliği sadece dört olguda, IgM pozitifliğini hiçbir olguda saptayamadık. Bunun doğal bir sonucu olarak olgularımızda PCR yöntemi ile çalışmış olduğumuz testlerde HEV RNA' da negatif bulunmuştur. Bu durum çalışmamızın büyük bir kısıtlılığını oluşturmakta olup verilerimizi ve tartışma argümanlarımızı haliyle zayıflatmaktadır. Ancak her sonucun bir veri olduğu gerçeğinden hareketle çalışmamızı tamamlayarak sonuçlandırdık ve literatüre katkı sağlayacağı kanaatindeyiz.

6. SONUÇ, KISITLILIKLAR VE ÖNERİLER

HIV pozitif hastalarda HEV seroprevelansının araştırılması, kronik enfeksiyona dönüşüp dönüşmediği ve genotip analizinin yapılması amacıyla yaptığımız bu çalışmada, HEV seropozitifliği (Anti-HEV IgG) düşük saptanmış olup bu oran %3.96 olarak bulunmuştur. Bütün hasta örneklerinde Anti-HEV IgM negatif, Anti-HEV IgG'nin düşük oranda pozitif saptanmış olmasına rağmen örneklerin hepisinden HEV RNA çalışılmıştır ancak örneklerin hiçbirinde HEV RNA pozitifliği saptanmamıştır. Bu nedenle genotip analizi yapılamamıştır.

Sonuçlarımız HIV pozitif hastalarda HEV seroprevelansının düşük olduğunu, kronik enfeksiyon kanıtı bulunmadığını ve bunun HIV pozitif hastalar için sorun teşkil etmediğini göstermektedir.

Sonuç olarak bu çalışma bize; ülkemizde HIV ve HEV ilişkisini araştırarak daha fazla sayıda hastayla, daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda Anti-HEV IgG seropozitifliğinin düşük ve hiçbir olguda Anti-HEV IgM'in pozitif olmamasının yanı sıra HEV RNA'nın da pozitif saptanmaması bu çalışmanın zayıf yönüdür.

Çalışmamıza dahil edilmiş olan seyahat öyksi olan veya mülteci sıfatı ile ülkemizde bulunan yabancı uyruklu hastaların az olması ve Anti-HEV IgG'nin bu hastalarda negatif saptanmış olması çalışmamızın diğer kısıtlılığıdır.

- 1) Dünyada HIV pozitif hastalarda HEV seroprevelansını araştıran çok sayıda çalışma mevcut olup bunların bir kısmında kronik HEV enfeksiyonu saptandığı rapor edilmiştir. Dolayısıyla bu konunun ülkemizde de araştırılması,
- 2) Ayrıca ülkemizde immünsupresif hastalarda (HIV pozitif hastalar dahil) HEV seroprevelansının ve kronik HEV enfeksiyonu konusunun daha fazla araştırılması,
- 3) Ülkemizde HEV açısından riskli mesleklerin belirlenebilmesi için daha fazla çalışma yapılması,
- 4) İnsanlardaki HEV enfeksiyonu ve zoonotik ilişkisinin belirlenmesi,

- 5) HIV negatif olan hastalarda da kronik HEV enfeksiyonun ve bunun zoonotik ilişkisinin ülkemizde araştırılması ve HIV pozitif hastalarla kıyaslanması yerinde olacaktır.
- 6) Her veri bir sonuçtur ve literatüre katkısı olacaktır.



7. KAYNAKLAR

1. Önlen Y, Şahin Sİ. Hepatit Evirüs Enfeksiyonu Doğal Seyir ve Koruma. Editör. Güner, R. Tabak, F. Viral Hepatit. 1. Baskı. İstanbul. 2018;397-402.
2. World Health Organization. Hepatitis E Fact sheet (updated July 2016). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/> (Accessed on June 20, 2017).
3. Leblebicioglu H, Ozaras R. Hepatitis E virus infection in Turkey: a systematic review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2018;17(1):17.
4. Öz S. HIV Pozitif Hastalarda Hepatit E Seroprevalansının Araştırılması. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı. Sakarya, 2019.
5. Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, Luk KC, Young LM, Fry KE, et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science.* 1990;247(4948):1335-9.
6. Yarbough PO, Tam AW, Fry KE, Krawczynski K, McCaustland KA, Bradley DW, et al. Hepatitis E virus: identification of type-common epitopes. *J Virol.* 1991;65(11):5790-7.
7. Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease. *J Hepatol.* 2008;48(3):494-503.
8. Miyashita K, Kang JH, Saga A, Takahashi K, Shimamura T, Yasumoto A, et al. Three cases of acute or fulminant hepatitis E caused by ingestion of pork meat and entrails in Hokkaido, Japan: Zoonotic food-borne transmission of hepatitis E virus and public health concerns. *Hepatol Res.* 2012;42(9):870-8.
9. Aggarwal R, Naik S. Epidemiology of hepatitis E: current status. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2009;24(9):1484-1493.
10. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, Savinov AP, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology.* 1983;20(1):23-31.
11. Emerson SU. Hepevirus. In: *Virus Taxonomy, VIIth report of the ICTV*, Fauquet CM, et al (Eds), Elsevier Academic Press, San Diego. 2005:853.
12. Kenney SP. The Current Host Range of Hepatitis E Viruses. *Viruses.* 2019;11(5):452.

13. Koonin EV, Gorbalenya AE, Purdy MA, Rozanov MN, Reyes GR, Bradley DW. Computer-assisted assignment of functional domains in the nonstructural polyprotein of hepatitis E virus: delineation of an additional group of positive-strand RNA plant and animal viruses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89(17):8259-63.
14. Cao D, Meng XJ. Molecular biology and replication of hepatitis E virus. *Emerg Microbes Infect*. 2012;1(8):e17.
15. Ding Q, Heller B, Capuccino JM, Song B, Nimgaonkar I, Hrebikova G, et al. Hepatitis E virus ORF3 is a functional ion channel required for release of infectious particles. *Proc Natl Acad Sci SA*. 2017;114(5):1147-1152.
16. Sun P, Lin S, He S, Zhou EM, Zhao Q. Avian Hepatitis E Virus: With the Trend of Genotypes and Host Expansion. *Front Microbiol*. 2019;10:1696.
17. Xia J, Zeng H, Liu L, Zhang Y, Liu P, Geng J, et al. Swine and rabbits are the main reservoirs of hepatitis E virus in China: detection of HEV RNA in feces of farmed and wild animals. *Arch Virol*. 2015;160(11):2791-8.
18. Kumar S, Subhadra S, Singh B, Panda BK. Hepatitis E virus: the current scenario. *International Journal of Infectious Diseases*. 2013;17(4):e228-e233.
19. Schemmerer M, Wenzel JJ, Stark K, Faber M. Molecular epidemiology and genotype-specific disease severity of hepatitis E virus infections in Germany, 2010-2019. *Emerg Microbes Infect*. 2022;11(1):1754-1763.
20. Aspinall EJ, Couturier E, Faber M, Said B, Ijaz S, Tavoschi L, et al. The Country Experts. Hepatitis E virus infection in Europe: surveillance and descriptive epidemiology of confirmed cases, 2005 to 2015. *Euro Surveill*. 2017;22(26):30561.
21. The Lancet. Growing concerns of hepatitis E in Europe. *Lancet*. 2017;390(10092):334.
22. Kuniholm MH, Purcell RH, McQuillan GM, Engle RE, Wasley A, Nelson KE. Epidemiology of hepatitis E virus in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Infect Dis*. 2009;200(1):48-56.
23. Atiq M, Shire NJ, Barrett A, Rouster SD, Sherman KE, Shata MT. Hepatitis E virus antibodies in patients with chronic liver disease. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(3):479-81.

24. Karabay O. Hepatit E Virüs. Enfeksiyon hastalıkları ve klinik mikrobiyolojisi. Ed. Topcu WA et al. 4. Baskı. Nobel tıp kitapları. İstanbul. 2017;1698-1701.
25. Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. *World J Gastroenterol*. 2016;22(31):7030-45.
26. Kane MA, Bradley DW, Shrestha SM, Maynard JE, Cook EH, Mishra RP, et al. Epidemic non-A, non-B hepatitis in Nepal. Recovery of a possible etiologic agent and transmission studies in marmosets. *JAMA*. 1984;252(22):3140-5.
27. Stramer SL, Moritz ED, Foster GA, Ong E, Linnen JM, Hogema BM, et al. Hepatitis E virus: seroprevalence and frequency of viral RNA detection among US blood donors. *Transfusion*. 2016;56(2):481-8.
28. Naik SR, Aggarwal R, Salunke PN, Mehrotra NN. A large waterborne viral hepatitis E epidemic in Kanpur, India. *Bull World Health Organ*. 1992;70(5):597-604.
29. World Health Organization. 2017. <http://www.who.int/csr/don/12-july-2017-hepatitis-e-nigeria>. Acute hepatitis E. Nigeria. 2023.
30. Shata MT, Daef EA, Zaki ME, Abdelwahab SF, Marzuuk NM, Sobhy M, et al. Protective role of humoral immune responses during an outbreak of hepatitis E in Egypt. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2012;106(10):613-8.
31. 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(6):818-24.
32. Ibarra HV, Riedemann SG, Siegel FG, Reinhardt GV, Toledo CA, Frösner G. Hepatitis E virus in Chile. *Lancet*. 1994;344(8935):1501.
33. Said B, Ijaz S, Kafatos G, Booth L, Thomas HL, Walsh A, et al. Hepatitis E Incident Investigation Team. Hepatitis E outbreak on cruise ship. *Emerg Infect Dis*. 2009;15(11):1738-44.
34. Romanò L, Paladini S, Tagliacarne C, Canuti M, Bianchi S, Zanetti AR. Hepatitis E in Italy: a long-term prospective study. *J Hepatol*. 2011;54(1):34-40.
35. Ijaz S, Arnold E, Banks M, Bendall RP, Cramp ME, Cunningham R, et al. Non-travel-associated hepatitis E in England and Wales: demographic, clinical, and molecular epidemiological characteristics. *J Infect Dis*. 2005;192(7):1166-72.

36. Arankalle VA, Chobe LP, Joshi MV, Chadha MS, Kundu B, Walimbe AM. Human and swine hepatitis E viruses from Western India belong to different genotypes. *J Hepatol.* 2002;36(3):417-25.
37. Rutjes SA, Lodder WJ, Lodder-Verschoor F, van den Berg HH, Vennema H, Duizer E, et al. Sources of hepatitis E virus genotype 3 in The Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2009;15(3):381-7.
38. He J, Innis BL, Shrestha MP, Clayson ET, Scott RM, Linthicum KJ, et al. Evidence that rodents are a reservoir of hepatitis E virus for humans in Nepal. *J Clin Microbiol.* 2006;44(3):1208.
39. Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet.* 2003;362(9381):371-3.
40. Li TC, Chijiwa K, Sera N, Ishibashi T, Etoh Y, Shinohara Y, et al. Hepatitis E virus transmission from wild boar meat. *Emerg Infect Dis.* 2005;11(12):1958-60.
41. Wichmann O, Schimanski S, Koch J, Kohler M, Rothe C, Plentz A, et al. Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. *J Infect Dis.* 2008;198(12):1732-41.
42. Colson P, Borentain P, Queyriaux B, Kaba M, Moal V, Gallian P, et al. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis.* 2010;202(6):825-34.
43. Huang F, Li Y, Yu W, Jing S, Wang J, Long F, et al. Excretion of infectious hepatitis E virus into milk in cows imposes high risks of zoonosis. *Hepatology.* 2016;64(2):350-9.
44. Arankalle VA, Chobe LP. Retrospective analysis of blood transfusion recipients: evidence for post-transfusion hepatitis E. *Vox Sang.* 2000;79(2):72-4.
45. Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, Sato S, Fukai K, Kato T, Takahashi K, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan. *Transfusion.* 2004;44(6):934-40.
46. Khuroo MS, Kamili S, Yattoo GN. Hepatitis E virus infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19(7):778-84.
47. Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet.* 1995;345(8956):1025-6.

48. Pérez-Gracia MT, García M, Suay B, Mateos-Lindemann ML. Current Knowledge on Hepatitis E. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3(2):117-26.
49. Kumar RM, Uduman S, Rana S, Kochiyil JK, Usmani A, Thomas L. Seroprevalence and mother-to-infant transmission of hepatitis E virus among pregnant women in the United Arab Emirates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;100(1):9-15.
50. Spada E, Costantino A, Pezzotti P, Bruni R, Pisani G, Madonna E, et al. Hepatitis E virus infection prevalence among men who have sex with men involved in a hepatitis A virus outbreak in Italy. *Blood Transfus*. 2019:1-5.
51. Villalba R, Mirabet V. Risk assessment of hepatitis E transmission through tissue allografts. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2022;13(2):50-58.
52. Nimgaonkar I, Ding Q, Schwartz RE, Ploss A. Hepatitis E virus: advances and challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(2):96-110.
53. Harun-Or-Rashid M, Akbar SM, Takahashi K, Al-Mahtab M, Khan MS, Alim MA, et al. Epidemiological and molecular analyses of a non-seasonal outbreak of acute icteric hepatitis E in Bangladesh. *J Med Virol*. 2013;85(8):1369-76.
54. Bezerra LA, de Oliveira-Filho EF, Silva JVJ Júnior, Santos Morais VM, Gonçalves JP, da Silva DM, et al. Risk analysis and seroprevalence of HEV in people living with HIV/AIDS in Brazil. *Acta Trop*. 2019;189:65-68.
55. Jardi R, Crespo M, Homs M, van den Eynde E, Girones R, Rodriguez-Manzano J, et al. HIV, HEV and cirrhosis: evidence of a possible link from eastern Spain. *HIV Med*. 2012;13(6):379-83.
56. El Sayed Zaki M, El Aal AA, Badawy A, El-Deeb DR, El-Kheir NY. Clinicolaboratory study of mother-to-neonate transmission of hepatitis E virus in Egypt. *Am J Clin Pathol*. 2013;140(5):721-6.
57. Rivero-Juarez A, Frias M, Rodriguez-Cano D, Cuenca-López F, Rivero A. Isolation of Hepatitis E Virus From Breast Milk During Acute Infection. *Clin Infect Dis*. 2016;62(11):1464.
58. Chauhan A, Jameel S, Dilawari JB, Chawla YK, Kaur U, Ganguly NK. Hepatitis E virus transmission to a volunteer. *Lancet*. 1993;341(8838):149-50.
59. Bryan JP, Tsarev SA, Iqbal M, Ticehurst J, Emerson S, Ahmed A, et al. Epidemic hepatitis E in Pakistan: patterns of serologic response and evidence that antibody to hepatitis E virus protects against disease. *J Infect Dis*. 1994;170(3):517-21.

60. Goel A, Aggarwal R. Advances in hepatitis E - II: Epidemiology, clinical manifestations, treatment and prevention. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10(9):1065-74.
61. Feng Z. Causation by HEV of extrahepatic manifestations remains unproven. *Liver Int.* 2016;36(4):477-9.
62. Asher LV, Innis BL, Shrestha MP, Ticehurst J, Baze WB. Virus-like particles in the liver of a patient with fulminant hepatitis and antibody to hepatitis E virus. *J Med Virol.* 1990;31(3):229-33.
63. Schlosser B, Stein A, Neuhaus R, Pahl S, Ramez B, Krüger DH, et al. Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient. *J Hepatol.* 2012;56(2):500-2.
64. Centers for Disease Control (CDC). Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis East Africa. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1987;36:241.
65. Fontana RJ, Engle RE, Scaglione S, Araya V, Shaikh O, Tillman H, et al. US Acute Liver Failure Study Group. The role of hepatitis E virus infection in adult Americans with acute liver failure. *Hepatology.* 2016;64(6):1870-1880.
66. Centers for Disease Control (CDC). Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis--East Africa. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1987;36(16):241-4. PMID: 3104762.
67. Chau TN, Lai ST, Tse C, Ng TK, Leung VK, Lim W, et al. Epidemiology and clinical features of sporadic hepatitis E as compared with hepatitis A. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(2):292-6.
68. Mechnik L, Bergman N, Attali M, Beergabel M, Mosenkis B, Sokolowski N, et al. Acute hepatitis E virus infection presenting as a prolonged cholestatic jaundice. *J Clin Gastroenterol.* 2001;33(5):421-2.
69. Ollier L, Tieulie N, Sanderson F, Heudier P, Giordanengo V, Fuzibet JG, et al. Chronic hepatitis after hepatitis E virus infection in a patient with non-Hodgkin lymphoma taking rituximab. *Ann Intern Med.* 2009;150(6):430-1.
70. Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med.* 2009;361(10):1025-7.
71. Halac U, Béland K, Lapierre P, Patey N, Ward P, Brassard J, et al. Cirrhosis due to chronic hepatitis E infection in a child post-bone marrow transplant. *J Pediatr.* 2012;160(5):871-4.e1.

72. Passos-Castilho AM, Porta G, Miura IK, Pugliese RP, Danesi VL, Porta A, et al. Chronic hepatitis E virus infection in a pediatric female liver transplant recipient. *J Clin Microbiol.* 2014;52(12):4425-7.
73. Behrendt P, Steinmann E, Manns MP, Wedemeyer H. The impact of hepatitis E in the liver transplant setting. *J Hepatol.* 2014;61(6):1418-29.
74. Jilani N, Das BC, Husain SA, Baweja UK, Chattopadhyaya D, Gupta RK, et al. Hepatitis E virus infection and fulminant hepatic failure during pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(5):676-82.
75. Green A. The omitted epidemic-hepatitis E in the Lake Chad region. *Lancet.* 2017;390(10093):443-444.
76. Khuroo MS, Teli MR, Skidmore S, Sofi MA, Khuroo MI. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Am J Med.* 1981;70(2):252-5.
77. Patra S, Kumar A, Trivedi SS, Puri M, Sarin SK. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Ann Intern Med.* 2007;147(1):28-33.
78. Stoszek SK, Abdel-Hamid M, Saleh DA, El Kafrawy S, Narooz S, Hawash Y, et al. High prevalence of hepatitis E antibodies in pregnant Egyptian women. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006;100(2):95-101.
79. Sehgal R, Patra S, David P, Vyas A, Khanam A, Hissar S, et al. Impaired monocyte-macrophage functions and defective Toll-like receptor signaling in hepatitis E virus-infected pregnant women with acute liver failure. *Hepatology.* 2015;62(6):1683-96.
80. Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int.* 2008;28(9):1190-9.
81. Kumar A, Sharma S, Kar P, Agarwal S, Ramji S, Husain SA, et al. Impact of maternal nutrition in hepatitis E infection in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(5):885-895.
82. Lagare A, Ibrahim A, Ousmane S, Issaka B, Zaneidou M, Kadadé G, et al. Outbreak of Hepatitis E Virus Infection in Displaced Persons Camps in Diffa Region, Niger, 2017. *Am J Trop Med Hyg.* 2018;99(4):1055-1057.
83. Hamid SS, Atiq M, Shehzad F, Yasmeen A, Nissa T, Salam A, et al. Hepatitis E virus superinfection in patients with chronic liver disease. *Hepatology.* 2002;36(2):474-8.

84. Kumar Acharya S, Kumar Sharma P, Singh R, Kumar Mohanty S, Madan K, Kumar Jha J, et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J Hepatol.* 2007;46(3):387-94.
85. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezzani L, Péron JM, Guitard J, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2008;358(8):811-7.
86. Haagsma EB, van den Berg AP, Porte RJ, Benne CA, Vennema H, Reimerink JH, Koopmans MP. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2008;14(4):547-53.
87. Kamar N, Mansuy JM, Cointault O, Selves J, Abravanel F, Danjoux M, et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients. *Am J Transplant.* 2008;8(8):1744-8.
88. Abravanel F, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, Mansuy JM, Muscari F, Sallusto F, et al. Hepatitis E virus reinfections in solid-organ-transplant recipients can evolve into chronic infections. *J Infect Dis.* 2014;209(12):1900-6.
89. Gérolami R, Moal V, Colson P. Chronic hepatitis E with cirrhosis in a kidney-transplant recipient. *N Engl J Med.* 2008;358(8):859-60.
90. Khuroo MS, Khuroo MS. Hepatitis E virus. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21(5):539-43.
91. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology.* 2011;140(5):1481-9.
92. Samala N, Wright EC, Buckler AG, Vargas V, Shetty K, Reddy KR, et al. Hepatitis E Virus Does Not Contribute to Hepatic Decompensation Among Patients With Advanced Chronic Hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(6):896-902.
93. Haagsma EB, Niesters HG, van den Berg AP, Riezebos-Brilman A, Porte RJ, Vennema H, et al. Prevalence of hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2009;15(10):1225-8.
94. Suneetha PV, Pischke S, Schlaphoff V, Grabowski J, Fytily P, Gronert A, et al. Hepatitis E virus (HEV)-specific T-cell responses are associated with control of HEV infection. *Hepatology.* 2012;55(3):695-708.

95. Kamar N, Izopet J, Dalton HR. Chronic hepatitis e virus infection and treatment. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3(2):134-40.
96. Parfieniuk-Kowerda A, Jaroszewicz J, Łapiński TW, Łucejko M, Maciaszek M, Świdorska M, et al. High prevalence of anti-HEV antibodies among patients with immunosuppression and hepatic disorders in eastern Poland. *Arch Med Sci*. 2018;17(3):675-681.
97. Keane F, Gompels M, Bendall R, Drayton R, Jennings L, Black J, et al. Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. *HIV Med*. 2012;13(1):83-8.
98. Abravanel F, Lhomme S, Fougère M, Saune K, Alvarez M, Péron JM, et al. HEV infection in French HIV-infected patients. *J Infect*. 2017;74(3):310-313.
99. Mateos-Lindemann ML, Diez-Aguilar M, Galdamez AL, Galán JC, Moreno A, Pérez-Gracia MT. Patients infected with HIV are at high-risk for hepatitis E virus infection in Spain. *J Med Virol*. 2014;86(1):71-4.
100. Davern TJ, Chalasani N, Fontana RJ, Hayashi PH, Protiva P, Kleiner DE, et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1665-72.e1-9.
101. Geurtsvankessel CH, Islam Z, Mohammad QD, Jacobs BC, Endtz HP, Osterhaus AD. Hepatitis E and Guillain-Barre syndrome. *Clin Infect Dis*. 2013;57(9):1369-70.
102. Pawlotsky JM. Hepatitis E screening for blood donations: an urgent need? *Lancet*. 2014;384(9956):1729-30.
103. Anwar N, Sherman KE. Viral hepatitis other than A, B, or C. In: *Scientific American Gastroenterology, Hepatology, and Endoscopy*, Burakoff R. (Ed), Decker Intellectual Properties, Toronto 2016.
104. Khudyakov Y, Kamili S. Serological diagnostics of hepatitis E virus infection. *Virus Res*. 2011;161(1):84-92.
105. Favorov MO, Khudyakov YE, Mast EE, Yashina TL, Shapiro CN, Khudyakova NS, et al. IgM and IgG antibodies to hepatitis E virus (HEV) detected by an enzyme immunoassay based on an HEV-specific artificial recombinant mosaic protein. *J Med Virol*. 1996;50(1):50-8.
106. Baylis SA, Hanschmann KM, Blümel J, Nübling CM. HEV Collaborative Study Group. Standardization of hepatitis E virus (HEV) nucleic acid amplification

technique-based assays: an initial study to evaluate a panel of HEV strains and investigate laboratory performance. *J Clin Microbiol.* 2011;49(4):1234-9.

107. <https://www.uptodate.com/2022>
108. Newsome PN, Cramb R, Davison SM, Dillon JF, Foulerton M, Godfrey EM, et al. Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut.* 2018;67(1):6-19.
109. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(1):18-35.
110. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med.* 2000;342(17):1266-71.
111. Koshy A, Grover S, Hyams KC, Shabrawy MA, Pacsa A, al-Nakib B, et al. Short-term IgM and IgG antibody responses to hepatitis E virus infection. *Scand J Infect Dis.* 1996;28(5):439-41.
112. Clayson ET, Myint KS, Snitbhan R, Vaughn DW, Innis BL, Chan L, Cheung P, Shrestha MP. Viremia, fecal shedding, and IgM and IgG responses in patients with hepatitis E. *J Infect Dis.* 1995;172(4):927-33.
113. Gerolami R, Borentain P, Raissouni F, Motte A, Solas C, Colson P. Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *J Clin Virol.* 2011;52(1):60-2.
114. Khuroo MS, Khuroo MS. Hepatitis E virus. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21(5):539-43.
115. Péron JM, Abravanel F, Guillaume M, Gérolami R, Nana J, Anty R, et al. Treatment of autochthonous acute hepatitis E with short-term ribavirin: a multicenter retrospective study. *Liver Int.* 2016;36(3):328-33.
116. Zhang M, Emerson SU, Nguyen H, Engle R, Govindarajan S, Blackwelder WC, et al. Recombinant vaccine against hepatitis E: duration of protective immunity in rhesus macaques. *Vaccine.* 2002;20(27-28):3285-91.
117. Shrestha MP, Scott RM, Joshi DM, Mammen MP Jr, Thapa GB, Thapa N, et al. Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med.* 2007;356(9):895-903.
118. Gunsar F. Hepatitis E update. *Hepatol Forum.* 2020;1(1):37-40.

119. Aslan AT, Balaban HY. Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment. *World J Gastroenterol.* 2020;26(37):5543-5560.
120. Shahriarirad R, Erfani A, Rastegarian M, Zeighami A, Arefkhah N, Ghorbani F, et al. Seroprevalence of anti-hepatitis E antibodies and antigens among HIV-infected patients in Fars Province, southern Iran. *Virol J.* 2020;17(1):109.
121. Pineda JA, Cifuentes C, Parra M, Merchante N, Pérez-Navarro E, Rivero-Juárez A, et al. Incidence and natural history of hepatitis E virus coinfection among HIV-infected patients. *AIDS.* 2014;28(13):1931-7.
122. Politou M, Boti S, Androutsakos T, Valsami S, Pittaras T, Kapsimali V. Seroprevalence of hepatitis E in HIV infected patients in Greece. *J Med Virol.* 2015;87(9):1517-20.
123. Boon D, Redd AD, Laeyendecker O, Engle RE, Nguyen H, Ocama P, et al. Rakai Health Sciences Program. Hepatitis E Virus Seroprevalence and Correlates of Anti-HEV IgG Antibodies in the Rakai District, Uganda. *J Infect Dis.* 2018;217(5):785-789.
124. Uçar E, Cetin M, Kuvandik C, Helvacı MR, Güllü M, Hüzmeli C. Hatay'da hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda hepatit e virus seropozitifliği [Hepatitis E virus seropositivity in hemodialysis patients in Hatay province, Turkey]. *Mikrobiyol Bul.* 2009;43(2):299-302.
125. Arslan Şanlı, Ayla. "2014 yılında Hatay bölgesinde kırsal bölgede ve kentsel bölgede Hepatit E seroprevelansının (yeni hastaların sayısı) ortaya konulması ve bulaş açısından risk faktörlerinin belirlenmesi. Tıpta uzmanlık tezi. Akara üniversitesi.
126. Bayhan Gİ, Demiören K, Güdücüoğlu H. Epidemiology of hepatitis E virus in children in the province of Van, Turkey. *Turk Pediatri Ars.* 2016;51(3):148-151.
127. Alberts CJ, Schim van der Loeff MF, Sadik S, Zuure FR, Beune EJAJ, Prins M, et al. Hepatitis E virus seroprevalence and determinants in various study populations in the Netherlands. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208522.
128. Modiyinji AF, Amougou-Atsama M, Monamele CG, Nola M, Njouom R. Seroprevalence of hepatitis E virus antibodies in different human populations of Cameroon. *J Med Virol.* 201;91(11):1989-1994.
129. Ehi Airiohuodion P, Wartel A, Yako AB, Mac PA. Seroprevalence and burden of hepatitis E viral infection among pregnant women in central Nigeria attending antenatal clinic at a Federal Medical Centre in Central Nigeria. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:888218.

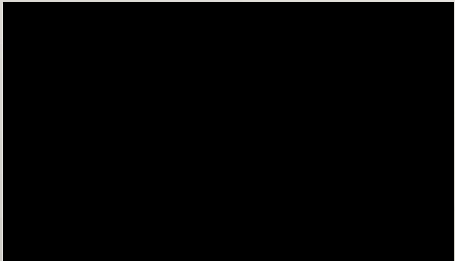
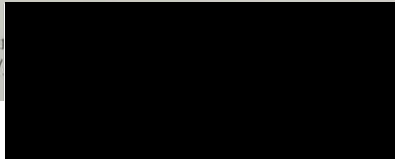
130. Çabalak M, Bal T. HIV pozitif olgularda viral hepatit ve sifiliz koinfeksiyonu seroprevalansının irdelenmesi. *FLORA* 2020;25(3):354-60.
131. Zeng H, Wang L, Liu P, Liao L, Wang L, Shao Y. Seroprevalence of hepatitis E virus in HIV-infected patients in China. *AIDS*. 2017;31(14):2019-2021.
132. Chatziprodromidou IP, Dimitrakopoulou ME, Apostolou T, Katopodi T, Charalambous E, Vantarakis A. Hepatitis A and E in the Mediterranean: A systematic review. *Travel Med Infect Dis*. 2022;47:102283.
133. Debes JD, Pisano MB, Lotto M, Re V. Hepatitis E virus infection in the HIV-positive patient. *J Clin Virol*. 2016;80:102-6.
134. Narayanan S, Abutaleb A, Sherman KE, Kottilil S. Clinical features and determinants of chronicity in hepatitis E virus infection. *J Viral Hepat*. 2019;26(4):414-421.
135. Feldt T, Sarfo FS, Zoufaly A, Phillips RO, Burchard G, van Lunzen J, et al. Hepatitis E virus infections in HIV-infected patients in Ghana and Cameroon. *J Clin Virol*. 2013;58(1):18-23.
136. Ma Z, de Man RA, Kamar N, Pan Q. Chronic hepatitis E: Advancing research and patient care. *J Hepatol*. 2022;77(4):1109-1123.

8. EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onay Formu

HATAY MKÜ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		HIV pozitif hastalarda hepatit E virüs seroprevelansı ve kronik hepatit E enfeksiyonu araştırılması			
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2022/52			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MKÜ TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR E OTİK KURULU			
	AÇIK ADRESİ:	MKÜ Alahan Kampüsü Antakya HATAY			
	TELEFON	0326 245 51 14			
	FAKS	0326 245 51 14			
	E-POSTA	tipetik@gmail.com			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Yusuf ÖNLEN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	HMKÜ Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
		Gözlemsel ilaç çalışması	<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLAR ARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Unvanı/ İmza:



HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	HIV pozitif hastalarda hepatit E virüs seroprevelansı ve kronik hepatit E enfeksiyonu araştırılması
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2022/52

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	09/05/2022-51	1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU		1	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>				
	ILAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 09	Tarih: 09/05/2022				
	KARAR 09- Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Yusuf ÖNLEN'in "HIV pozitif hastalarda hepatit E virüs seroprevelansı ve kronik hepatit E enfeksiyonu araştırılması" isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın finans kaynağı olarak gösterilen, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden (BAP) araştırmaya maddi anlamda destek verildiğine dair gerekli belgeler Kurulumuza ulaştıktan sonra Çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF.DR.NAZAN SAVAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		
Prof.Dr. Nazan SAVAŞ	Halk Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Prof.Dr.Aydiner KALACI	Ortopedi ve Travmatoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Prof.Dr.Burçin ÖZER	Tıbbi Mikrobiyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>
Doç.Dr.Neslihan PINAR	Tıbbi Farmakoloji	MKÜ T.A.S.					
Prof.Dr.Edhan YENİLLİ	Aile Hekimliği	MKÜ T.A.S.					

HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	HIV pozitif hastalarda hepatit E virüs seroprevelansı ve kronik hepatit E enfeksiyonu araştırılması
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2022/52

Av.Nefise Yeşil YILDIZ	Hukuk	MKÜ Hukuk Müşavirliği	E ✓	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H ✓	E ✓
Gül Ayşe GÜLPINAR	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı Hacılar İlköğretim Okulu	E <input type="checkbox"/>	K ✓	E <input type="checkbox"/>	H ✓	E ✓
İbrahim PARA	Bilgisayar	Esnaf	E ✓	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H ✓	E ✓
Hakan BORAZAN	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı İslahiye Yeşilyurt İlköğretim Okulu	E ✓	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H ✓	E ✓
Dr. Öğr. Üyesi Müge ÖZSAN YILMAZ	İç Hastalıkları	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K ✓	E <input type="checkbox"/>	H ✓	E ✓
Doç. Dr. Mehmet Hanifi KOKAÇYA	Ruh Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H ✓	E ✓
Dr.Öğr.Üyesi Uğur KOÇAK	Adli Tıp	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H ✓	E <input type="checkbox"/>
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim KAHRAMAN	Biyofizik	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H ✓	E <input type="checkbox"/>
Dr.Öğr. Üyesi Umut BAKKALOĞLU	Fizyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H ✓	E <input type="checkbox"/>

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kur
Unvanı/
İmza:

