

Klinik Araştırma

Kronik Hepatit ve Siroz Tanılı Hastalarda Hepatit E Virüs Enfeksiyonunun Sıklığı

Sümevra KAYALI^{1,a}, Mehmet YALNIZ², Adnan SEYREK¹

¹Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

ÖZ

Amaç: Hepatit E virüsü (HEV); *Hepeviridae* ailesinin *Hepevirus* cinsinde yer alan bir RNA virüsüdür. HEV enfeksiyonu klinik olarak genellikle çocuklarda asemptomatik, erişkin yaş grubunda ise semptomatik seyrederek. Enfekte hayvanların iyi pişmemiş etlerinin tüketilmesi ve kan transfüzyonu ile bulaşabileceği de temel bulaş yolu fekal-oral yoldur. Kronik hepatit ve siroz tanılı hastalarda hepatit E enfeksiyonu akut alevlenmeler, akut karaciğer hasarı, dekompanseasyon ve ölüm gibi kötü sonuçlara neden olmaktadır. Bu çalışmada kronik hepatit ve siroz tanılı hastalarda HEV seropozitifliği ve HEV RNA'sının gösterilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 30 otoimmün hepatit, 30 siroz ve 40 kronik HBV tanılı hasta dahil edildi. Bu hastalardan elde edilen serum örneklerinde mikro ELISA ile anti-HEV IgM ve anti-HEV IgG, RT-PCR ile HEV RNA araştırıldı.

Bulgular: Otoimmün hepatit grubunda %13 oranında anti-HEV IgM ve anti-HEV IgG pozitifliği görüldü. Siroz grubunda %33 anti-HEV IgM, %50 anti-HEV IgG pozitifliği görüldü. Kronik HBV grubunda ise %7,5 anti-HEV IgM, %17,5 anti-HEV IgG pozitifliği görüldü. Hastaların hiçbirinde HEV RNA saptanmadı.

Sonuç: Her üç hasta grubunda da ülkemiz ve ilimizden bildirilen seroprevalans çalışmalarına göre daha yüksek sıklıkta HEV seropozitifliği saptandı. Kronik hepatit ve siroz tanılı hastalarda klinik yaklaşımlarda HEV enfeksiyonu göz ardı edilmemeli ve HEV enfeksiyonunun önlenmesi için hastaların temiz içme suyu ve iyi pişmiş et tüketimi açısından bilinçlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Hepatit E virüsü, Siroz, Kronik Hepatit, Hepatit B Virüsü, Otoimmün Hepatit.

ABSTRACT

The Frequency of Hepatitis E Virus Infection in Patients Diagnosed with Chronic Hepatitis and Cirrhosis

Objective: Hepatitis E virus (HEV) is an RNA virus located in the Hepevirus genus of the Hepeviridae family. HEV infection is generally asymptomatic in children and symptomatic in the adult age group in clinic. Although it can be transmitted by consuming undercooked meat of infected animals and blood transfusion, the main transmission route is fecal-oral route. Hepatitis E infection causes adverse outcomes such as acute exacerbations, acute liver damage, decompensation and death in patients diagnosed with chronic hepatitis and cirrhosis. In this study, it was aimed to demonstrate HEV seropositivity and HEV RNA in patients with chronic hepatitis and cirrhosis.

Material and Method: Thirty patients with autoimmune hepatitis, 30 cirrhosis and 40 chronic HBV were included in the study. Anti-HEV IgM and anti-HEV IgG were investigated by micro ELISA and HEV RNA was investigated by RT-PCR in serum samples obtained from these patients.

Results: In the autoimmune hepatitis group, anti-HEV IgM and anti-HEV IgG positivity was observed with a rate of 13%. In the cirrhosis group, 33% anti-HEV IgM and 50% anti-HEV IgG positivity were observed. In the chronic HBV group, 7.5% anti-HEV IgM and 17.5% anti-HEV IgG positivity were observed. HEV RNA could not be detected in any of the patients.

Conclusion: A higher frequency of HEV seropositivity was found in all three patient groups compared to seroprevalence studies reported in our country and province. HEV infection should not be ignored in clinical approaches in patients diagnosed with chronic hepatitis and cirrhosis, and patients should be informed about clean drinking water and well-cooked meat consumption in order to prevent HEV transmission.

Keywords: Hepatitis E Virus, Cirrhosis, Chronic Hepatitis, Hepatitis B Virus, Autoimmune Hepatitis.

Bu makale atıfta nasıl kullanılır: Kayalı S, Yalnız M, Seyrek A. Kronik Hepatit ve Siroz Tanılı Hastalarda Hepatit E Virüs Enfeksiyonunun Sıklığı. Fırat Tıp Dergisi 2022; 27(2): 140-146.

How to cite this article: Kayalı S, Yalnız M, Seyrek A. The Frequency of Hepatitis E Virus Infection in Patients Diagnosed with Chronic Hepatitis and Cirrhosis. Fırat Med J 2022; 27(2): 140-146.

ORCID IDs: S.K. 0000-0002-2211-0855, M.Y. 0000-0001-7776-4154, A.S. 0000-0001-8593-1602.

Hepatit E virüsü (HEV); *Hepeviridae* ailesinin *Hepevirus* cinsinde yer alan bir RNA virüsüdür (1). HEV'in endemik olduğu bölgelerde başlıca bulaş yolu fekal-oral yol olup sıklıkla genotip 1 ve 2 saptanmaktadır. Temelde kontamine içme suyu kaynaklı salgınlar ve sporadik enfeksiyonlar görülmektedir. HEV'in endemik olmadığı bölgelerde başlıca bulaş yolu ise HEV ile enfekte hayvanların (geyik, domuz, kümes

hayvanları vb.) iyi pişmemiş etlerinin tüketilmesiyle görülmektedir. Sıklıkla genotip 3 ve 4 saptanmaktadır. Endemik bölgelere göre daha sınırlı salgınlar görülmektedir. HEV nadiren kan transfüzyonu yoluyla da bulaşabilmektedir. HEV ile enfekte kişiden viremi döneminde alınan kan aracılığı ile alıcıya bulaşmaktadır (2).

HEV enfeksiyonu klinik olarak genellikle çocuklarda asemptomatik, erişkin yaş grubunda ise semptomatik

^aYazışma Adresi: Sümevra KAYALI, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Tel: 0551 398 8155

Geliş Tarihi/Received: 08.05.2022

e-mail: s_kayali@hotmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 12.05.2022

seyretmektedir. En sık görülen kolestatik gidişli akut hepatit tablosunda; ateş, halsizlik, iştahsızlık ve gastro-intestinal sistem şikayetleri (bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı vb.) gibi özgül olmayan belirtilerin görüldüğü prodromal dönemin ardından; kaşıntı, skleralarda sarılık, idrar renginde koyulaşma ve renksiz dışkılama gibi belirtilerin görüldüğü ikterik dönem görülmektedir. Sıklıkla iyileşme görülür ve kronikleşme beklenmez. Ancak solid organ transplantasyonu yapılan hastalar başta olmak üzere, immün sistemi baskılanmış kişilerde kronik HEV enfeksiyonları bildirilmiştir (2, 3). HEV enfeksiyonunun kronik karaciğer hastalığı olanlarda akut alevlenmelere ve akut karaciğer hasarına sebep olduğu; siroz tanımlı hastalarda ise dekompanasyon ve ölüm ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4). Ayrıca kronik karaciğer hastalığının siroza ilerlemesinde HEV'in sorumlu olabileceği bildirilmiştir (5). Bu çalışmada HEV enfeksiyonunun daha ilişkili ve önemli olduğu öngörülen otoimmün hepatit, kronik HBV ve siroz tanımlı hastalarda HEV seropozitifliği ve HEV RNA'sının gösterilmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Polikliniği'ne Ocak-Mart 2020 tarihleri arasında başvuran ve çalışmaya katılmaya rıza gösteren 30 siroz, 30 otoimmün hepatit ve 40 kronik HBV hastaları ardışık şekilde çalışmaya dahil edildi. Hepatosellüler karsinom tanısı almış hastalar dahil edilmedi. Hastalardan biyokimya tüpüne 2 ml venöz kan alınıp 10 dakika 4000 rpm'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Sonrasında elde edilen serumlar numaralandırılan 2 ml'lik steril endorf tüplere aktararak çalışma gününe kadar derin dondurucuda bekletildi. Çalışmaya dahil edilen tüm örneklerde anti-HEV IgM ve anti-HEV IgG antikorları araştırılması için mikro ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), HEV RNA araştırılması için ise RT-PCR yöntemleri kullanıldı. Serum örneklerinde anti-HEV IgM ve anti-HEV IgG antikorlarının araştırılması için, Triturus system (Grifols, Spain) mikro ELISA cihazı ve standardize edilmiş ticari ELISA kitleri (HEV IgM, Dia. pro, Italy ve HEV

IgG, Dia. pro, Italy) kullanıldı. RNA izolasyonu için EZ1 Virus Mini ticari kiti (Qiagen, Almanya) kullanılarak, EZ1 Advanced XI cihazında (Qiagen, Almanya) yapıldı. Sonrasında RT-PCR ile HEV RNA tespiti için Hepatitis E RNA RT-PCR (Fast Track Diagnostics, Luxembourg) ticari kiti kullanıldı.

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu esaslarına uygun olarak yürütüldü. Çalışmanın etik izni Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan (12.12.2019 tarihli 19/16 numaralı karar nolu) alındı. Proje Fırat Üniversitesi (Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi) tarafından maddi olarak desteklenmiştir. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 23.0 paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı bulgular kategorik değişkenler (cinsiyet, hasta grubu, Anti-HEV IgG ve IgM pozitifliği) için frekans ve yüzde (n, %), sürekli değişken (yaş) için Ortalama±Standart Sapma (Ort±Ss) olarak sunulmuştur. Sürekli değişkenin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile sınanmış olup normal dağıldığı saptanmıştır. İstatistiksel analiz için Pearson ki-kare, T testi, İkili lojistik regresyon analizi yapılmıştır. İkili lojistik regresyon analizi sonuçları Odds Oranı (Odds Ratio (OR)) ve %95 Güven aralığı ile sunulmuştur. İstatistiksel anlamlılık p <0,05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 53 (%53,00)'ü erkek olup, tüm katılımcıların yaş ortalaması 50,15±14,98 (Min:18, Max:84, Median:51) olarak saptanmıştır (Tablo 1). Hastaların 26 (%26,00)'sında anti-HEV IgG, 17 (%17,00)'sinde anti-HEV IgM pozitif bulunmaktadır. Onbeş (%15,00) hastada anti-HEV IgG ve anti-HEV IgM pozitifliği birlikte saptanmış olup, 11 (%11,00) hastada izole anti-HEV IgG pozitifliği, 2 (%2,00) hastada izole anti-HEV IgM pozitifliği tespit edilmiştir. Hastaların hiçbirinde HEV RNA pozitifliği saptanmamıştır.

Cinsiyet, yaş ve hasta grupları bağımsız değişkenleri ile HEV seropozitifliği ilişkisini inceleyen iki değişkenli analiz sonuçları tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. Cinsiyet, yaş ve hasta gruplarına göre anti-HEV IgG ve anti-HEV IgM serolojisi sonuçları.

	Toplam*	Anti-HEV IgG**		p değeri	Anti-HEV IgM**		p değeri
		Pozitif	Negatif		Pozitif	Negatif	
Cinsiyet, n (%)				0,577			0,284
Erkek	47 (47,00)	15 (28,30)	38 (71,70)		7 (13,21)	46 (86,79)	
Kadın	53 (53,00)	11 (23,40)	36 (76,60)		10 (21,28)	37 (78,72)	
Yaş (yıl), Ort ± Ss	50,15±14,98	59,62±12,02	46,82±14,55	<0,001	58,18±6,77	48,51±15,68	0,015
Hasta grubu, n (%)				0,002			0,014
Siroz	30 (30,00)	15 (50,00) ^{a,b}	15 (50,00)		10 (33,33) ^a	20 (66,67)	
Otoimmün hepatit	30 (30,00)	4 (13,33) ^a	26 (86,67)		4 (13,33)	26 (86,67)	
Kronik HBV	40 (40,00)	7 (17,50) ^b	33 (82,50)		3 (7,50) ^a	37 (92,50)	

*Sütun yüzdesi kullanılmıştır. ** Satır yüzdesi kullanılmıştır. ^{a,b} aynı sütunda aynı harfin bulunduğu gruplar Bonferroni yöntemine göre istatistiksel anlamlı farklılığın kaynaklandığı gruplardır.

HEV seropozitifliği bakımından cinsiyetler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (IgG için p =0,577, IgM için p =0,284). Anti-HEV IgG ve anti-HEV IgM pozitifliği olanlarda (59,62±12,02 ve 58,18±6,77), olmayanlara göre yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı olarak (sırasıyla p <0,001 ve p =0,015) daha fazladır.

Anti-HEV IgG'nin pozitif olma sıklığı siroz grubunda, otoimmün hepatit ve kronik HBV gruplarına göre ($p=0,002$), Anti-HEV IgM'in pozitif olma sıklığı siroz grubunda, kronik HBV grubuna göre ($p=0,014$) istatistiksel anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır.

Anti-HEV IgG ve anti-HEV IgM serolojisi sonuçlarının pozitif olup olmaması bağımlı değişken alınarak, iki değişkenli analizlerde anlamlı çıkan bağımsız değişkenler ile yapılan ikili lojistik regresyon analizi sonuçları tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. HEV seropozitifliği bağımlı değişken alınarak yapılan ikili lojistik regresyon analizi.

	Anti-HEV IgG			p değeri	Anti-HEV IgM			p değeri
	Düzeltilmemiş Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)	p değeri	Düzeltilmiş Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)		Düzeltilmemiş Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)	p değeri	Düzeltilmiş Odds Oranı (%95 Güven Aralığı)	
Yaş (yıl)	1,07 (1,03-1,11)	0,001	1,06 (1,02-1,10)	0,006	1,05 (1,01-1,09)	0,019	1,04 (0,99-1,08)	0,097
Hasta Grubu								
Siroz	4,71 (1,59-13,95)	0,005	3,05 (0,96-9,66)	0,058	6,17 (1,52-25,01)	0,011	4,51 (1,07-19,10)	0,041
Otoimmün hepatit	0,73 (0,19-2,75)	0,636	0,78 (0,19-3,15)	0,723	1,90 (0,39-9,20)	0,427	2,09 (0,42-10,39)	0,369
Kronik HBV	1		1		1		1	

Yaşın 1 yıl artışı Anti-HEV-IgG pozitifliği sıklığını 1,07 kat (Güven Aralığı (GA)=1,03-1,11, $p=0,001$), Anti-HEV IgM pozitifliği sıklığını 1,05 kat (GA=1,01-1,09, $p=0,019$) arttırmaktadır. Siroz grubunda Kronik HBV grubuna göre Anti-HEV-IgG pozitifliği sıklığı 4,71 kat (GA=1,59-13,95, $p=0,005$), Anti-HEV-IgM pozitifliği sıklığı 6,17 kat (GA=1,52-25,01, $p=0,011$) daha fazladır. Yaş ve hasta grubu bağımsız değişkenleri ile model oluşturularak yapılan ikili lojistik regresyon analizi sonucuna göre sirozlu hasta grubu Anti-HEV IgG pozitifliği sıklığı bakımından, yaş değişkeni ise Anti-HEV IgM pozitifliği sıklığı bakımından anlamlılığını kaybetmiştir.

TARTIŞMA

Her yıl dünya çapında yaklaşık 20 milyon HEV enfeksiyonu olduğu tahmin edilmektedir ve bunlardan tahminen 3,3 milyonu semptomatik HEV enfeksiyonuna yol açmaktadır. 2015 yılında HEV enfeksiyonunun yaklaşık 44.000 ölüme neden olduğu tahmin edilmekte ve viral hepatitlere bağlı mortalitenin %3,3'ünü oluşturmaktadır. Hepatit E dünya çapında yaygınlık gösterir, ancak hastalık en çok Doğu ve Güney Asya'da görülür. Türkiye ise HEV açısından endemik bölgelerle endemik olmayan bölgeler arasında bir köprüyü oluşturmaktadır (6).

Cinsiyete göre HEV enfeksiyonu dağılımı incelendiğinde fark olmadığı bildirilmiştir. Ancak iş hayatında ve sosyal yaşamda erkeklerin daha aktif olduğu, bu nedenle HEV enfeksiyonunun daha sık görüldüğü de ileri sürülmüştür (7). Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde ise HEV enfeksiyonunda erkek hakimiyeti görülmemiştir (1, 8). Çalışmamızda da cinsiyet ile HEV seropozitifliği (anti-HEV IgG ve anti-HEV IgM) arasında ilişki saptanmamıştır.

Dünyada ve ülkemizde anti-HEV IgG pozitifliğinin yaşla arttığını bildiren çalışmalar mevcuttur (2, 9, 10). İlimiz Elazığ'da yapılan çalışmada; yaş artışıyla total anti-HEV (HEV antijenine karşı gelişen tüm antikor çeşitleri) seropozitifliğinin arttığı bildirilmiştir (1). Anti-HEV IgG pozitifliği HEV ile teması gösterir ve serumda ne zaman kaybolduğu tam olarak bilinmese de

14 yıla kadar kalabildiği gösterilmiştir. Bu nedenle artan yaşla birlikte daha yüksek anti-HEV IgG pozitifliği görülebilmektedir (1, 11). Bizim yaptığımız çalışmada da anti-HEV IgG pozitifliğinin yaşla arttığı saptanmıştır.

Yaş ile anti-HEV IgM seropozitifliği arasında bir ilişki gösterilememiştir (12). Ancak akut HEV enfeksiyonu göstergelerinden olan anti-HEV IgM pozitifliğinin 15-44 (özellikle 15-24) yaşları arasında yüksek görüldüğü bildirilmiştir (10). Çalışmamızda ise yaşın artması ile Anti-HEV IgM sıklığı artmaktadır. Çalışmamızın kronik hepatit ve siroz tanılı özel bir hasta popülasyonunda yapılmış olmasının bu duruma sebep olduğunu düşünmekteyiz.

Dünyada HEV seroprevalansı farklılık göstermektedir. Li ve ark.'larının (13) 400'den fazla çalışmayı analiz ettiği derlemede kıtaların anti-HEV IgG pozitifliği (Afrika %21,76, Asya %15,8, Avrupa %9,31, Kuzey Amerika %8,05, Güney Amerika %7,28, Okyanusya %5,99) incelenmiş ve oldukça farklı oranlarda raporlanmıştır. Küresel anti-HEV IgG seroprevalansı %12,47 olarak tahmin edilmiştir. Türkiye'de ise %4,93 olduğu bildirilmiştir. Ülkelerdeki seroprevalans farklılığı büyük ölçüde sosyoekonomik düzey ve coğrafik koşullardan kaynaklanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde alt yapı tesislerinin yetersizliği, sağlıklı içme suyu kaynaklarının azlığı ve hijyen kurallarına uyum oranının düşük olması nedeniyle HEV seroprevalansı yüksek saptanmaktadır (2, 13).

Ülkemizde ise; anti-HEV IgG pozitifliği doğu illerinde batı illerine göre daha yüksek saptanmıştır (14). Normal popülasyonu hedef alan çalışmalarda anti-HEV IgG pozitifliği; Edirne'de (%2,4), Ankara'da (%3,8 ve %4,4), Erzurum'da (%10,3), Gaziantep'te (%20), Diyarbakır'da (%11,7) ve Manisa'da (%3,8) farklı sıklıklarda bildirilmiştir (9, 10, 14-17). 1980-2017 yıllarında ülkemizde yapılmış çalışmaları kapsayan derlemede sağlıklı bireylerde anti-HEV IgG pozitifliği %0-12,4 olarak bildirilmiştir (18). İlimiz Elazığ'da Kılıç ve ark.'ları tarafından makro ELISA yöntemiyle total anti-HEV (HEV antijenine karşı gelişen tüm antikor çeşitleri) pozitifliği %11,6 olarak raporlanmıştır (1). Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarda ve özellikle siroz

grubunda anti-HEV IgG pozitifliği bu sıklıktan yüksek saptanmıştır.

Yakın zamanlı ya da mevcut enfeksiyonu gösteren anti-HEV IgM; dünyadaki hastalık yükünü tahmin etmek için kullanılmış ve küresel pozitifliği %1,47 olarak tahmin edilmiştir (13). Literatür taramalarında ülkemizden bildirilen normal popülasyonu kapsayan anti-HEV IgM seropozitifliği verilerine ulaşılamamıştır. Anti-HEV IgM seropozitifliği HEV enfeksiyonunun erken evresinde görülmekte ve yaklaşık 4-5 ayda kaybolmaktadır (11). Ancak Riveiro-Barciela ve ark.'ları (19) tarafından yapılan çalışmada; akut anti-HEV IgM pozitifliğinin üç yıldan sonra bile farklı kitlere göre %17-42 oranında devam ettiği gösterilmiştir. Anti-HEV IgM pozitifliği saptanan 10 hastanın takip eden serum incelemelerinde; klasik antikor yanıtı olan, anti-HEV IgM pozitiflik titresinin azalıp anti-HEV IgG titresinin artması sadece 4 (%40) hastada gözlemlenmiştir. Bu nedenlerle akut HEV enfeksiyonu tanısında tek seferlik anti-HEV IgM ölçümlerinin yeterli güvenilirlikte olmadığı ileri sürülmüştür (20). Ayrıca çapraz reaksiyonları daha az görüldüğü anti-HEV IgA araştırılması önerilmiş ve anti-HEV IgA ile anti-HEV IgM'nin birlikte pozitifliğinin akut HEV enfeksiyonu tanısında daha güvenilir olduğunu bildirmiştir (21). Bizim hasta gruplarımızda tahmini küresel anti-HEV IgM pozitifliğine göre yüksek sıklıkta saptanmıştır (13). Ancak takip eden serum incelemeleri yapılamadığından ve hiçbirinde HEV RNA saptanamadığından akut HEV enfeksiyonu tanısı kesinleştirilememiştir.

HEV viremi; PCR ile saptanamayacak kadar düşük seviyelerde olabilmekte, semptomlar ve HEV antikorları ortaya çıkmadan önce başlamakta ve ortalama 21-45 gün gibi kısa bir süre devam etmektedir. Bu nedenlerle serumda HEV RNA tespiti; HEV enfeksiyonu tanısını kesinleştirirse de, tanıda ön şart değildir (13). Kan donörlerinde yapılan çalışmalarda HEV RNA tespit edilmiş olması viremi yaptığı dönemde transfüzyon ile bulaştığını göstermektedir (22). Ayrıca solid organ nakli, hematolojik malignite, HIV enfeksiyonu gibi bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde 3 ay ve daha fazla viremi görülebilmekte ve HEV genotip 3 ile meydana gelen bu durum kronik HEV enfeksiyonu olarak adlandırılmaktadır (23). Özellikle bu grup hastalarda; HEV antikorları gösterilemeden sadece HEV RNA saptanması moleküler testlerin gerekliliğini ortaya koymaktadır (22, 23). Çalışmamızda HEV RNA tespit edilememesi; saptamanın zor olması, ülkemizde daha çok genotip 1'in görülmesi ve immünsüprese hastaları kapsamamasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Otoimmün hepatit hastalarında anti-HEV IgG (%20,7, %29,9, %7,7) sağlıklı bireylerde bildirilenlere göre daha yüksek saptanmış ve HEV enfeksiyonunun otoimmün hepatit gelişimini tetikleyebileceği öne sürülmüştür (24-26). Otoimmün hepatit hastalarında karaciğer fonksiyonlarında kötüleşmenin nedenlerinden biri HEV enfeksiyonu olabileceği için; immünsüpresif tedavi dozunun arttırılması ile kliniğin düzelmemesi halinde HEV antikorları ve HEV RNA araştırılması

önerilmiştir (26). Çalışmamızda da otoimmün hepatit grubunda elde edilen HEV seropozitifliği ülkemiz ve ilimizin verilerine göre yüksek saptanmıştır (1, 13, 18). Ülkemizden ve dünyadan bildirilen birçok çalışmada anti-HEV IgG pozitifliği siroz hastalarında yüksek saptanmıştır (4, 5, 19, 27, 28). Bu durumun nedeni tam olarak aydınlatılamasa da, sirozun intrahepatik tutulumuna ve sistemik etkilerine bağlı olarak gelişen doğal ve edinsel immün sistem disfonksiyonundan kaynaklanabileceği bildirilmiştir. Sirozda intrahepatik tutulumla ilgili olarak; kupffer hücresi hasarı, portal sistem şanti ve portal alanda oluşan fibrozis nedeniyle kan kaynaklı patojenlerin temizlenmesi azalmaktadır. Aynı zamanda hepatik protein sentez defekti sonucu; solubl kalıp tanıma reseptörleri (pattern recognition receptor, PRR), kompleman sistemi ve akut faz proteinlerinin sentezi bozulur. Sirozun sistemik etkisiyle dolaşımdaki tüm immün sistem ve intestinal immün sistem hücrelerinin fonksiyonu da bozulur. Bu nedenlerle sirozda enfeksiyonlara yatkınlık oluşur (29). Yapılan diğer bir çalışmada; siroz hastalarında gözlenen yüksek anti-HEV IgG pozitifliğinin, kronik karaciğer hastalığının siroza ilerlemesinde HEV'in sorumlu olmasından kaynaklanabileceği bildirilmiştir (5).

Sirozik hastalarda HEV enfeksiyonu hızlı dekompanasyona yol açtığından mortaliteye neden olabilmektedir. Bu nedenle siroz tanılı hastalarla ilgili olarak klinik yaklaşımlarda HEV enfeksiyonu araştırılmalıdır (4, 30). Ülkemizde yapılan bir çalışmada %70'inin dekompanse siroz tanısı aldığı 35 kriptojenik siroz hastası ele alınarak HEV enfeksiyonu araştırılmış ve 3 (%8,6) hastada HEV RNA PCR pozitifliği ve %25,7 oranında anti-HEV IgG pozitifliği saptanmıştır (28). Dünyadan bildirilen çalışmalarda siroz etyolojisinde yer alan nedenler (alkol, kronik HBV enfeksiyonu ve otoimmün hepatit) dikkate alınarak incelenmiş ve yüksek seropozitiflikler saptanmıştır (5, 31). Çalışmamızda sirozun tüm formları ele alındı ve HEV seropozitifliği ülkemiz ve ilimizin verilerine göre yüksek saptandı. Çalışmamıza dahil ettiğimiz üç hasta grubu incelendiğinde; siroz grubunda anti-HEV IgG pozitifliğinin diğer gruplara göre fazla olması bu grubun yaş ortalamasının diğer gruplara göre daha yüksek olmasından kaynaklanmış olabilir.

Siroz dahil tüm kronik HBV formlarının dahil edildiği çalışmada; 153 kronik HBV hastasında %35,9 oranında anti-HEV IgG saptanmış ve HBV ile HEV süperenfeksiyonlu (anti-HEV IgM ve/veya anti-HEV IgG pozitif) hastalarda HBV monoenfeksiyon (anti-HEV IgM ve anti-HEV IgG negatif) hastalarına kıyasla (muhtemelen hepatosit nekrozu ile ilişkili sitokinlerin artmış ekspresyonuna bağlı) asit, hepatorenal sendrom ve ensefalopati gibi komplikasyonların önemli ölçüde daha yüksek görüldüğü gözlemlenmiştir (32). Bir diğer çalışmada da kronik HBV enfeksiyonu olanlarda HEV süperenfeksiyonunun karaciğer hastalığının alevlenmesine neden olacağı ileri sürülmüştür (30). Hoan ve ark.'ları (33) tarafından HBV ile ilişkili karaciğer hastalığı olanlarda (akut HBV enfeksiyonu, kronik HBV, siroz, HCC ve HCC ile siroz birlikteliği) HEV seropo-

zitifiğinin, sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubundan daha yüksek olduğu bulunmuştur. Kronik HBV hastalarından siroz ve HCC tanısı olanlar dışlanarak anti-HEV IgG ve anti-HEV IgM araştırılmış ve kontrol grubu ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (34). Ancak benzer hasta grubunu ele alan diğer bir çalışmada anti-HEV IgG seropozitifliği genel popülasyonla karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmıştır (21).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda, Leblebicioğlu ve ark.'ları (18) tarafından kronik HBV hastalarında anti-HEV IgG pozitifliği %12 olarak raporlanmıştır. Bayram ve ark.'ları (35) tarafından Gaziantep'te ise kronik HBV hastalarında %13,7, sağlıklı kişilerde %15,7 olarak bildirilmiş ve farkın anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Literatür verilerine göre kronik HBV hastalarında HEV seropozitifliği bazı çalışmalarda anlamlı derecede yüksek bulunurken; bazılarında fark saptanmamıştır. Çalışmamızda kronik HBV grubuna, HBV kaynaklı siroz ve HCC hastaları dahil edilmemiştir. Ülkemiz ve ilimizden bildirilen verilere göre bizim çalışmamızda HEV seropozitifliği daha yüksek sıklıkta saptanmıştır.

HEV antikorlarını saptamak amacıyla birçok ticari kit üretilmiş ancak altın standart yöntem henüz belirlenmemiştir (36). HEV'e ait farklı protein formlarının kullanıldığı ELISA testleri geliştirilmektedir (37). Çalışmalarda oldukça farklı HEV seropozitiflik sonuçlarının elde edilmiş olması, farklı ticari kit kullanımından kaynaklanabilmektedir. Farklı ticari kitlerin duyarlılık ve spesifliklerinin farklı olduğu, hatta HEV genotiplerine göre değişebileceği bildirilmiştir (38, 39). Ayrıca HEV ile karaciğer antijenleri arasında çapraz reaksiyonlar olabileceği ve bu duruma bağlı olarak

kronik karaciğer hastalığı olanlarda yüksek oranda HEV seropozitifliği görüldüğü ileri sürülmüştür (40). Ülkemizde yapılan bir çalışmada, HEV antikorlarını saptamada sıkça tercih edilen Wantai ve Dia. pro ticari kitlerinin performansı karşılaştırılmış ve önemli bir farklılık saptanmamıştır (41). Anti-HEV IgM (Dia. pro ticari kiti ile) araştırılmış ve pozitifliğinin gelişmiş ülkelerde akut HEV enfeksiyonunun ana biyolojik belirteci olduğu ileri sürülmüştür (42).

Hepatit E enfeksiyonu sonrası virüse karşı gelişen T hücre yanıtı ve oluşan anti-HEV IgG'nin yeniden HEV enfeksiyonu için koruyucu olduğu bildirilmiştir (43). Ancak son dönemlerde yapılan çalışmalarda; uzun süren anti-HEV IgG yanıtının tekrarlanan HEV bulaşı ile ilişkili olabileceğini, immün sistem yeterli bireylerde semptomatik enfeksiyonların %17'sinin muhtemelen yeni enfeksiyondan kaynaklandığını ve düşük antikor titrelerinin (<7 IU/mL) yeni enfeksiyona karşı koruma sağlamadığı bildirilmiştir (20, 44).

Bu çalışmanın bazı kısıtlı yönleri vardır. Birincisi güç analizi yapılmamıştır. İkincisi takip eden serum incelemeleri yapılamamıştır. Üçüncüsü otoimmün hepatit tiplerine, kronik HBV enfeksiyonunun klinik evrelerine, siroz hastalarının etyolojik nedenlerine ve klinik bulgularına ilişkilendirilememiştir.

Sonuç olarak; çalışmamızda otoimmün hepatit, kronik HBV ve siroz hastalarında beklenenden yüksek HEV seropozitifliği saptanmıştır. Hepatit E enfeksiyonu bu grup hastalarda akut alevlenmeler, akut karaciğer hasarı, dekompanseasyon ve ölüm gibi kötü klinik sonuçlara neden olabileceğinden hastaların temiz içme suyu ve iyi pişmiş et tüketimi açısından bilinçlendirilerek bulaş engellenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Kılıç SS, Akbulut A, Felek S, Kalkan A, Akbulut HH. Elazığ ili ve yöresinde Hepatit E prevalansı araştırılması. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Tıp Dergisi 1999; 13: 41-6.
2. Teshale EH, Hu DJ, Holmberg SD. The two faces of hepatitis E virus. Clin Infect Dis 2010; 51: 328-34.
3. Kamar N, Selves J, Mansuy JM. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. N Engl J Med 2008; 358: 811-17.
4. Kumar AS, Kumar SP, Singh R et al. Hepatitis (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. J Hepatol 2007; 46: 387-94.
5. Yang H, Wu J, Yuan Y, Huang W, Jia B. Retrospectively seroprevalence study on anti-HEV-IgG antibody in patients with chronic hepatitis or liver cirrhosis in a Chinese teaching hospital. J Med Virol 2019; 91: 437-43.
6. World Health Organization, Hepatitis E. <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/hepatitis-e>. 08.04.2022.
7. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. Clin Microbiol Rev 2014; 27: 116-38.
8. İzat A, Memikoğlu OK, Azap A. Ankara bölgesinde sağlıklı bireylerde hepatit E seroprevalansı. Viral Hepatit Derg 2004; 9: 36-40.

9. Eker A, Tansel O, Kunduracılar H, Tokuç B, Yuluğkural Z, Yüksel P. Hepatitis E virus epidemiology in adult population in Edirne province, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2009; 43: 251-58.
10. Karslıgil T, Ekşi F, Balcı İ, Belgin R. Bölgemizde A ve E hepatitlerinin seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2003; 8: 155-9.
11. Umashanker R, Chopra S. Hepatitis E virus Infection. <http://www.uptodate.com/contents/hepatitis-e-virus-infection> 19.11.2020.
12. Zhang L, Jiao S, Yang Z et al. Prevalence of hepatitis E virus infection among blood donors in mainland China: a meta-analysis. *Transfusion* 2017; 57: 248-57.
13. Li P, Liu J, Li Y et al. The global epidemiology of hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2020; 40: 1516-28.
14. Olcay D, Eyigün CP, Özgüven ŞV et al. Anti-HEV Antibody prevalence in three distinct regions of Turkey and its Relationship with age, education and abortions. *Turk J Med Sci* 2003; 33-38.
15. Cesur S, Akin K, Doğaroğlu I, Birengel S, Balık I. Hepatitis A and hepatitis E seroprevalence in adults in the Ankara area. *Mikrobiyol Bul* 2002; 36: 79-83.
16. Aydın NN, Ergünay K, Karagül A, Pinar A, Us D. Investigation of the hepatitis e virus seroprevalence in cases admitted to hacettepe university medical faculty hospital. *Mikrobiyol Bul.* 2015; 49: 554-64.
17. Ertek M, Yazgı H, Yılmaz Ö, Erol S. Erzurum yöresinde hepatit E virüs seroprevalansı. *Flora* 2003; 8: 65-9.
18. Leblebicioğlu H, Ozaras R. Hepatitis E virus infection in Turkey: a systematic review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2018; 17: 17.
19. Riveiro-Barciela M, Rando-Segura A, Barreira-Díaz A et al. Unexpected long-lasting anti-HEV IgM positivity: Is HEV antigen a better serological marker for hepatitis E infection diagnosis? *J Viral Hepat* 2020; 27: 747-53.
20. McGivern DR, Lin HS, Wang J et al. Prevalence and impact of Hepatitis E virus infection among persons with chronic Hepatitis B living in the US and Canada. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6: 175.
21. Takahashi M, Kusakai S, Mizuo H et al. Simultaneous detection of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against hepatitis E virus (HEV) Is highly specific for diagnosis of acute HEV infection. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 49-56.
22. Moss da Silva C, Oliveira JM, Mendoza-Sassi RA et al. Detection and characterization of hepatitis E virus genotype 3 in HIV-infected patients and blood donors from southern Brazil. *Int J Infect Dis* 2019; 86: 114-21.
23. Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 7030-45.
24. Eder M, Strassl R, Beinhardt S et al. High seroprevalence of anti-Hepatitis E antibodies in Austrian patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2019; 39: 640-5.
25. Van Gerven NM, Van der Eijk AA, Pas SD et al. Dutch autoimmune Hepatitis study group. Seroprevalence of Hepatitis E Virus in autoimmune Hepatitis patients in the Netherlands. *J Gastrointest Liver Dis* 2016; 25: 9-13.
26. Pischke S, Gisa A, Suneetha PV et al. Increased HEV seroprevalence in patients with autoimmune hepatitis. *PLoS One* 2014; 9: e85330.
27. Jardi R, Crespo M, Homs M et al. HIV, HEV and cirrhosis: evidence of a possible link from eastern Spain. *HIV Med* 2012; 13: 379-83.
28. Akyuz F, Cavus B, Pınarbası B et al. Cryptogenic liver cirrhosis and hepatitis E virus (HEV): Are they related? *Ann Hepatol* 2019; 18: 585-9.
29. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepato* 2014; 61: 1385-96.
30. Nasir M, Wu GY. HEV and HBV Dual infection: A review. *J Clin Transl Hepatol* 2020; 8: 313-21.
31. Fantilli AC, Trinks J, Marciano S. Unexpected high seroprevalence of hepatitis E virus in patients with alcohol-related cirrhosis. *PLoS One* 2019; 14: e0224404.
32. Kilonzo SB, Wang YL, Jiang QQ et al. Superinfective Hepatitis E Virus Infection Aggravates Hepatocytes Injury in Chronic Hepatitis B. *Curr Med Sci* 2019; 39: 719-26.
33. Hoan NX, Tong HV, Hecht N et al. Hepatitis E Virus Superinfection and Clinical Progression in Hepatitis B Patients. *EBioMedicine* 2015; 2: 2080-6.
34. Zhang L, Jiang Z, Lv J et al. Comparison of hepatitis E virus seroprevalence between HBsAg-positive population and healthy controls in Shandong province, China. *BMC Infect Dis* 2018; 18: 75.
35. Bayram A, Eksi F, Mehli M, Sözen E. Prevalence of hepatitis E virus antibodies in patients with chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Intervirology* 2007; 50: 281-6.

36. Löve A, Björnsdóttir TB, Olafsson S, Björnsson ES. Low prevalence of hepatitis E in Iceland: a seroepidemiological study. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53: 293-6.
37. Taherkhani R, Makvandi M, Farshadpour F. Development of enzyme-linked immunosorbent assays using 2 truncated ORF2 proteins for detection of IgG antibodies against hepatitis E virus. *Ann Lab Med* 2014; 34: 118-26.
38. Avellon A, Morago L, Garcia-Galera del Carmen M, Munoz M, Echevarría JM. Comparative sensitivity of commercial tests for hepatitis E genotype 3 virus antibody detection. *J Med Virol* 2015; 87: 1934-9.
39. Abravanel F, Goutagny N, Perret C et al. Evaluation of two VIDAS ®prototypes for detecting anti-HEV IgG. *J Clin Virol* 2017; 89: 46-50.
40. Llovet LP, Gratacós-Ginés J, Ortiz O et al. Higher seroprevalence of hepatitis E virus in autoimmune hepatitis: Role of false-positive antibodies. *Liver Int* 2020; 40: 558-64.
41. Yaşar O, Karataylı E, Cengiz G et al. HEV seroprevalence in blood donors in Turkey by two commercial total anti-HEV Ab ELISA kits. *J Med Virol* 2019; 91: 2174-81.
42. Lapa D, Brega C, Mammone A, Zaccarelli M, Capobianchi MR, Garbuglia AR. Diagnostic performance of hepatitis E virus antigen assay in hepatitis E virus acute infection. *New Microbiol* 2016; 40: 246-50.
43. Choi Y, Zhang X, Skinner B. Analysis of IgG Anti-HEV Antibody protective levels during Hepatitis E Virus reinfection in experimentally infected rhesus macaques. *J Infect Dis* 2019; 219: 916-24.
44. Servant-Delmas A, Abravanel F, Lefrère JJ et al. New insights into the natural history of hepatitis E virus infection through a longitudinal study of multitransfused immunocompetent patients in France. *J Viral Hepat* 2016; 23: 569-75.