

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

**ALLOJENİK NAKİL OLAN AKUT LÖSEMİLİ HASTALARDA NAKİL  
ÖNCESİ VE SONRASI HEV PREVALANSI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Bashar İBRAHİM**

Tez danışmanı  
Doç. Dr. Gülendam BOZDAYI

ANKARA  
Şubat, 2011

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

**ALLOJENİK NAKİL OLAN AKUT LÖSEMİLİ HASTALARDA NAKİL  
ÖNCESİ VE SONRASI HEV PREVALANSI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**Bashar İBRAHİM**

Tez danışmanı  
Doç. Dr. Gülendam BOZDAYI

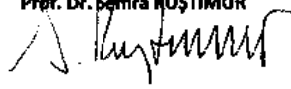
ANKARA  
Şubat, 2011

**T.C.**  
**GAZİ ÜNİVERSİTESİ**  
**Sağlık Bilimleri Enstitüsü**

**Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı**  
çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından  
**Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.**

**Tez Savunma Tarihi : 23/02/2011**

**İmza**  
**Ünvanı Adı ve Soyadı**  
**Gazi Üniversitesi**  
**Jüri Başkanı**  
**Prof. Dr. Semra MUŞTİMUR**



**Doç. Dr. Güldenay BOZDAYI**  
**Gazi Üniversitesi**



**Doç. Dr. Seçil ÖZKAN**  
**Gazi Üniversitesi**



## İÇİNDEKİLER

|                                                          |      |
|----------------------------------------------------------|------|
| Kabul ve Onay.....                                       | I    |
| İçindekiler.....                                         | II   |
| Şekiller.....                                            | V    |
| Resimler .....                                           | VI   |
| Tablolar.....                                            | VII  |
| Kısaltmalar .....                                        | VIII |
| <br>                                                     |      |
| 1. GİRİŞ.....                                            | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                                   | 6    |
| 2.1.Tarihçe.....                                         | 6    |
| 2.2. Hepatit E'nin Genel Özellikleri.....                | 9    |
| 2.3. Antijenik Yapı ve Genotipler .....                  | 10   |
| 2.4. Hayvan Modelleri ve Tüp Kültürü .....               | 11   |
| 2. 5. Hepatit E'nin Genom Organizasyonu.....             | 14   |
| 2.5.1. Open Reading Frame 1 (ORF-1) .....                | 14   |
| 2.5.2. Open Reading Frame 2 (ORF-2) .....                | 15   |
| 2.5.3. Open Reading Frame 3 (ORF-3) .....                | 15   |
| 2.6. Hepatit E'nin Replikasyon Stratejisi.....           | 17   |
| 2. 7.Coğrafik dağılım ve Epidemiyolojik özellikler ..... | 18   |
| 2.8.Hepatit E' nin Mevsimsel Dağılımlı .....             | 25   |
| 2.9. Hemodiyaliz hastalarında HEV .....                  | 27   |

|                                                                       |           |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>2.10. Klinik bulgular.....</b>                                     | <b>33</b> |
| 2.11. Patogenez ve Patoloji .....                                     | 36        |
| 2.12. Bulaşma Yolu.....                                               | 38        |
| 2.13. Tanı .....                                                      | 41        |
| 2.13.1. Serolojik Testler .....                                       | 41        |
| 2.13.2. Moleküler Testler ve Diğer Yöntemler.....                     | 46        |
| 2.14. Komplikasyonlar .....                                           | 47        |
| 2.15. İmmünite .....                                                  | 50        |
| 2.16. Tedavi .....                                                    | 51        |
| 2.17. Korunma ve Kontrol .....                                        | 53        |
| <b>3. Lösemi hastalığı.....</b>                                       | <b>54</b> |
| <b>4. KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU .....</b>                            | <b>57</b> |
| <b>4.1. Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu .....</b>             | <b>57</b> |
| <b>4.2. Kök Hücre Uygulama (transplantasyon) Süreci.....</b>          | <b>59</b> |
| 4.2.1. Değerlendirme .....                                            | 60        |
| 4.2.2. Mobilizasyon ve Kök Hücre Toplanması .....                     | 60        |
| 4.2.3. Yüksek Doz Kemoterapi Tedavisi .....                           | 60        |
| 4.2.4. Kök Hücre Verilmesi .....                                      | 61        |
| 4.3. Allojeneik Hematopetik Kök Hücre Nakli.....                      | 62        |
| 4.4. Hematopoetik Kök Hücre Nakli (HKHN) Öncesi Yapılan Testler ..... | 64        |
| 4.4.1. İmmunolojik Testler.....                                       | 64        |
| 4.4.2. Non immünolojik Testler .....                                  | 64        |
| 4.5. Kemik iliği transplantasyonu sonrası görülen infeksiyonlar ..... | 64        |

|                                                                                                                                      |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.6. Kök hücre naklinde uygulanan basamaklar .....                                                                                   | 66         |
| <b>5. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....</b>                                                                                                    | <b>65</b>  |
| 5.1. Hepatit E virus antijeninin ELISA Testi ile saptanması .....                                                                    | 65         |
| 5.1.1. Premier™ Hepatit E anti-HEV IgG Enzim- Immunoassay kitinin<br>(Dia.Pro Diagnostic Bioprobes, Milano, İtalya) içindekiler..... | 65         |
| 5.1.2. Enzim- Linked Immunosorbent Assay testinin uygulanışı .....                                                                   | 66         |
| 5.2. İstatistiksel Analiz Yöntemleri .....                                                                                           | 68         |
| <b>6. BULGULAR.....</b>                                                                                                              | <b>69</b>  |
| <b>7. TARTIŞMA .....</b>                                                                                                             | <b>72</b>  |
| <b>8. SONUÇ .....</b>                                                                                                                | <b>78</b>  |
| <b>9. ÖZET .....</b>                                                                                                                 | <b>79</b>  |
| <b>10.SUMMARY.....</b>                                                                                                               | <b>80</b>  |
| <b>11. KAYNAKLAR.....</b>                                                                                                            | <b>81</b>  |
| <b>12. EKLER .....</b>                                                                                                               | <b>106</b> |
| 12.1.Ek-1 .....                                                                                                                      | 106        |
| 12.2.Ek-2 .....                                                                                                                      | 107        |
| <b>13. ÖZGEÇMİŞ.....</b>                                                                                                             | <b>108</b> |

## ŞEKİLLER, RESİMLER, TABLOLAR

### ŞEKİLLER

|                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1: Hepatit E'nin şematik görünümü .....                                                                                | 8  |
| Şekil 2:HEV ve genotipleri .....                                                                                             | 11 |
| Şekil 3: İnsan ve domuz izolatlar arasında hepatit E virüsü genotiplerinin coğrafi dağılımını gösteren harita .....          | 13 |
| Şekil 4: Hepatit E'nin genomik haritası .....                                                                                | 16 |
| Şekil 5: Hepatit E'nin replikasyon stratijisi.....                                                                           | 17 |
| Şekil 6:Yerel HEV bölgeleri ve dünya üzerinde yayılımı .....                                                                 | 18 |
| Şkil 7: Hemodiyaliz süresi ve anti-HCV antikor veya IgG-tipi anti-HEV antikor pozitifliği arasındaki ilişkisi .....          | 29 |
| Şekil 8: Hemodiyaliz hastalarının yaşı ve anti-HCV antikor veya IgG-tipi anti-HEV antikor Pozitifliği arasındaki ilişki..... | 29 |
| Şekil 9: Hepatit E' nin seyri .....                                                                                          | 35 |
| Şekil 10: Akut ve konvelasan fazda HEV'e Karşı Oluşan Antikor .....                                                          | 44 |
| Şekil 11: Hepatit E doğal seyri.....                                                                                         | 46 |

## RESİMLER

|                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Resim 1: HEV'in elektron mikroskopik görüntüsü .....                                          | 9  |
| Resim 2: Allojenik kök hücre naklinin öncesi ve sonrasında hepatit E virusu enfeksiyonu ..... | 56 |
| Resim 3: kalça kemiğinden şırınga yardımıyla kemik iliğinin alınması...                       | 58 |
| Resim 4: Hematopoietik kemik iliği olan kök hücre kaynağı.....                                | 59 |
| Resim 5: Transplantasyon tipleri .....                                                        | 63 |
| Resim 6: Kemik iliğinin alınması ve verilmesi .....                                           | 63 |
| Resim 7: ELISA yıkıyıcı .....                                                                 | 66 |
| Resim 8:ELISA okuyucu .....                                                                   | 67 |
| Resim 9: Premier™Hepatit E enzim- Immunoassay kitinin görüntüsü..                             | 67 |
| Resim10: ELISA mikroplağındaki renk değişimi .....                                            | 68 |

## TABLÖLAR

|                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1: Viral Hepatit İnkübasyon Süreleri.....                                                                    | 5  |
| Tablo 2: Hepatit E virus'unun ve hepatit A virus'unun özellikleri .....                                            | 5  |
| Tablo 3: Türkiye'de sağlıklı gruplarda yapılan çalışmalarda Anti HEV Seropozitifliği .....                         | 21 |
| Tablo 4: Değişik Yaş Gruplarında Anti-HEV Pozitiflik Oranları .....                                                | 22 |
| Tablo 5: Türkiye'de değişik illerde yapılan çalışmalarda anti-HEV sıklığı ..                                       | 23 |
| Tablo 6: Farklı ülkelerde ET-NANB hepatit prevalansı .....                                                         | 23 |
| Tablo 7 :Irak sağlık merkezlerinde 2010 yılında yapılan bir çalışmada sarılık ile başvuran hastalar arasında ..... | 24 |
| hepatit E virüsü olan hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları.....                                                  | 25 |
| Tablo 8: Hepatit E'nin Serolojik Göstergelerinin Mevsimlere Göre Dağılım .....                                     | 26 |
| Tablo 9: Kan donörlerinde cinsiyete göre HEV seropozitifliği .....                                                 | 30 |
| Tablo 10: Ülkemizde Hemodiyaliz hastalarında HEV enfeksiyonu (%) seroepidemiolojisi .....                          | 31 |
| Tablo 11: Kan Donörleri ve Normal Populasyonda Anti-HEV Prevalansı ..                                              | 32 |
| Tablo 12: Çeşitli Ülkelerdeki Sağlıklı Nüfus Karşı HD Hastaları HEV Enfeksiyonu (%) Seroepidemiolojisi.....        | 33 |
| Tablo 13: Tablo 13: Hepatit E'nin ve diğer hepatit viruslarının klinik özellikleri .....                           | 36 |
| Tablo 14: Donör ve hasta örneklerinde hepatit E virus serolojik göstergeleri .....                                 | 41 |

|                                                                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 15: Çalışmaya dahil edilen 4 ay- 64 yıl yaş arası akut lösemili hastaların yaş gruplarına göre dağılımı (n=42).....                     | 69 |
| Tablo 16: Toplanan örneklerin nakil öncesi ve sonrası arasındaki süre....                                                                     | 70 |
| Tablo17:ELISA sonucuna göre hastaların yaş dağılımı (n=42).....                                                                               | 70 |
| Tablo 18: ELISA sonucuna göre hastaların cinsiyet dağılımı (n=42) .....                                                                       | 71 |
| Tablo 19: ELISA sonucuna göre hastaların tanı dağılımı (n=42) .....                                                                           | 71 |
| Tablo 20: ELISA sonucuna göre hastaların nakil öncesinde mevsimsel dağılımı (n=42) .....                                                      | 71 |
| Tablo 21: ELISA sonucuna göre hastaların nakil sonrasında mevsimsel dağılım (n=42).....                                                       | 72 |
| Tablo 22: Karaciğer Nakli Alıcıları ve Kontrol Hastalarında HEV RNA ve HEV Antikorları Yaygınlığı .....                                       | 74 |
| Tablo23:700 solid organ transplantasyon alıcılarının nitelikleri ve transplantasyon öncesi HEV'e karşı olan antikorların seroprevelansı ..... | 75 |
| Tablo 24: Nigarya'da Ekiti şehrinde 2009 yılında yapılan bir çalışmada yaş dağılımına göre anti-HEV prevalansı .....                          | 76 |

## **SİMGE ve KISALTMALAR**

|          |                                                  |
|----------|--------------------------------------------------|
| ABD      | : (Amerika Birleşik Devletleri)                  |
| HEV      | : (Hepatit E virüsü)                             |
| HAV      | : (Hepatit A virüsü)                             |
| AVH      | : (Akut viral hepatit)                           |
| ET-NANBH | : (enterik olarak bulaşan non-A, non-B hepatiti) |
| HBV      | : (Hepatit B virüsü)                             |
| HIV      | : (Human Immunodeficiency virus)                 |
| NANBH    | : (Non A Non B Hepatit)                          |
| ORF      | : (Open Reading Frames)                          |
| WHO      | : (Dünya Sağlık Örgütü)                          |
| GGT      | : (gama glutamil transferaz)                     |
| AML      | : (Akut Myeloid Lösemi)                          |
| ALL      | : (Akut Lenfositik Lösemi)                       |
| HLA      | : (Human Leucocyte antigen)                      |
| EIA      | : (Enzyme Immunoassay)                           |
| ELISA    | : (Enzyme linked immunosorbent assay)            |
| HCC      | : (Hepatocellular carcinoma)                     |
| Ig G     | : (İmmünglobülin G)                              |
| Ig M     | : (İmmünglobülin M)                              |
| IFN      | : (Interferon)                                   |

|     |                              |
|-----|------------------------------|
| PCR | : (Polymerase chain reaction |
| RNA | : (Ribonükleik asit)         |
| HD  | : ( Hemodiyaliz)             |
| ALT | : (Alanin aminotransferaz)   |
| AST | : (aspartat aminotransferaz) |
| KML | : (Kronik Myeloid Lösemi)    |
| KLL | : (Kronik Lenfositik Lösemi) |
| HL  | : (Hodgkin Lenfoma)          |
| MDS | : (Myelo Displastik Sendrom) |
| MML | : (Multiple Myelom Lösemi)   |

## 1.GİRİŞ

Viral bulaşıcı hastalıklar insan sağlığı açısından en önemli hastalıklardandır. Sars, kuş gribi influenza A(H5N1) ve en son domuz gribi influenza A(H1N1) gibi viral enfeksiyonlar son dönemlerde ölümlere neden olmuştur. Viral bulaşıcı enfeksiyonlar toplumda endişe uyandırmıştır ve birden çok etiyolojik ajan ile insan hayatını tehdit etmiştir. Bu hastalıklar 1970'lere kadar tanımlanamamıştır.<sup>1,2</sup>

Viral hepatit enfeksiyonları ise dünya çapında çok önemli bir sağlık problemidir, Halen engellenmesi ve tedavi edilmesi için çalışmalar devam etmektedir.<sup>3</sup>

Günümüzde akut viral hepatitler (AVH) tüm dünyada yaygın, karaciğerin en sık rastlanılan hastalığıdır ve toplum sağlığı açısından önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Akut viral hepatitler karaciğerin nekroinflamatuvar yanıtla karakterize kendini sınırlayan bir hastalıdır. Günümüzde bilinen 6 farklı antijenik yapıda hepatit virüsü mevcuttur. Hepatit A virüsü (HAV) Picornaviridae ailesine ait, 27-nm büyüklüğünde, zarfsız, tek-sarmallı RNA virüsüdür. Hepatit B virusu (HBV) Hepadnaviridae ailesine ait, zarflı, çift-sarmallı DNA virüsüdür. Hepatit C virusu (HCV) Flaviviridae ailesine ait, 50-nm büyüklüğünde, zarflı, tek-sarmallı RNA virüsüdür, Hepatit D virüsü (HDV) Deltaviridae ailesine ait, 35-38-nm büyüklüğünde, zarflı, tek-sarmallı RNA virüsü olup sadece HBV varlığında enfeksiyon yapar, Hepatit E virüsü (HEV) zarfsız tek sarmalı yaklaşık 7,5 kilo baz (kb) uzunlukta, RNA virüsüdür, Hepatit G virüsü (HGV) flaviviridae ailesinde sınıflandırılan zarflı, tek sarmalı RNA virüsü olarak tanımlanmıştır.<sup>4-7</sup>

Günümüzde dünya üzerinde yaklaşık 400-500 milyon kişinin HBV, 100 milyon kişinin HCV ile infekte olduğu tahmin edilmektedir. Hepatit B virusu ve Hepatit C virusu, enfeksiyonları; siroz ve hepatoselüler

karsinoma (HCC)'ya neden olabilmelerinden dolayı taşıyıcılarının belirlenmesi açısından çok önemlidir.<sup>8</sup> Ülkelerin sosyoekonomik ve coğrafi özelliklerine göre prevalansları değişiklik göstermektedir.<sup>9</sup>

Hepatit A virüsü (HAV) ve Hepatit E virüsü (HEV) kronik bir hastalığa dönüşmeyen akut hepatitlere neden olurken, Hepatit C virüsü (HCV) ve Hepatit B virüsü (HBV) kronik hepatite neden olur ve siroza veya hepatoselüler karsinomaya dönüşebilirler.<sup>1</sup>

Hepatit G virüsü (HGV) ise Özellikle parenteral yoldan bulaştığı saptanmış olan, ancak viral hepatite yol açtığı kesin olarak kanıtlanmamış viral hepatitidir.<sup>6,10</sup>

Akut viral hepatit (AVH)'e yol açan etkenlerin inkübasyon süreleri farklıdır.<sup>11</sup> ( Tablo 1) Akut viral hepatit'ler akut hepatik hasar, Alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) aktivitelerindeki ve bulgularının varlığı ile tanınabilir. Özellikle aminotransferaz düzeyleri karaciğer hücre harabiyetinin duyarlı göstergeleridir ve normalde serumda düşük düzeylerde bulunurlar (30-40 U/L). Bu enzimler hepatik hasarın nedeni ile ilişkilidir ve viral hepatitlerde nadiren normalin 100 katını geçerle. Hasta kişiler ve bunlara ait enfekte materyallerle sürekli teması olan yardımcı sağlık personeli, bunların içerisinde de özellikle hemşireler; HBV ve HCV enfeksiyonları açısından ciddi risk altındadırlar. Hastalarla yakın temasta bulunan bu kişiler, hastalığı hastalardan alabilecekleri gibi kendileri de hastalara bu hastalığı bulaştırabilirler.<sup>12</sup>

Hepatit A ve hepatit E etkenlerinin fekal-oral yolla bulaşmaları ve bazen su epidemileri yapmaları nedeniyle Dünya'da ve Türkiye'de yaygın görülmektedir.<sup>13</sup>

Hepatit A ile ilgili 2004-2005 yılları arasında İrandaki Babol şehrinde Roushan ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada HAV IgG seroprevalansını araştırmışlardır. Bu çalışmaya katılan 392 hastadan (10-19),(20-29) yaş arası hastalarda anti-HAV IgG prevalansı%50.4 ,%89.8 olarak saptanmıştır.<sup>14</sup>

Hepatit E virusu (HEV) ilk defa 1983 yılında ne A ne de B virusu kaynaklı olmadığı bilinen hepatit olguların dışkı örneği nitratlarının maymunlara deneysel olarak damar içi yolla verilmesi ile oluşturulan enfeksiyon modelinde tanımlanmıştır.<sup>5,15</sup>

Salgın ilk defa 1955-1956'da Yeni Delhi'de rapor edilmiş ve ondan sonra çeşitli büyüklüklerde epidemiler görülmüştür. Hepatit E virusu tek iplikçikli RNA genomuna sahip, bir hepatotrop virustur. Kronik hepatit oluşturmayan, hamileliğin son üç ayındaki kadınlarda fulminan hepatit oluşturarak önemli oranda ölüme yol açabilen bir virustur. Diğer hepatitlerin aksine, Hepatit E'nin gebelerde % 17.3 oranında mortalite ile sonuçlanacak derecede ağır seyrettiği bildirilmektedir.<sup>16</sup>

Gelişmekte olan ülkelerde sporadik olguların yanında epidemiler de yapabilir.<sup>17</sup>

Hepatit E virus'u hepatit C ve B virusları ile benzer klinik hastalığa neden olabilir fakat etiyolojik olarak ilişkili değildir.<sup>5,17</sup> (Tablo 2)

**Tablo2: Hepatit E virus'unun ve hepatit A virus'unun özellikleri.**<sup>24</sup>

| Özellik           | HAV            | HEV           |
|-------------------|----------------|---------------|
| Virus ailesi      | Picornaviridae | Caliciviridae |
| Nükleik asit      | RNA            | RNA           |
| İnkubasyon süresi | 15-50 gün      | 15-45 gün     |
| Bulaş yolu        |                |               |
| Fekal-oral        | +              | +             |
| Cinsel temas      | +              | -             |
| Kan               | Nadir          |               |
| Kronikleşme       | -              | -             |

Hepatit E virüsü (HEV) uzun yıllar *Caliciviridae* ailesinin *Calicivirus* cinsinde sınıflandırılmış olmakla beraber bu cinsten farklı bazı önemli özellikleri bulunmaktadır. Hepatit E virüsü'nün aminoasit sekans analizlerinin *Togaviridae* ailesinin *Alphavirus* cinsi ile benzerlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Hepatit E virüsü günümüzde *Hepaviridae* ailesinin *Hepavirus* cinsinde sınıflandırılmaktadır.<sup>18</sup>

Hepatit E virüsü, enterik hepatitin HAV'dan sonraki en sık görülen ikinci nedeni olarak kabul edilir. Hepatit E virüsü enfeksiyonunun sık görülmesi coğrafik bölge, sosyoekonomik düzey, yaş ve farklı risk faktörlerine bağlı olarak büyük ölçüde değişir.<sup>5,17</sup>

Hepatit E vakaları son zamanlarda organ nakli hastalarında da görülmeye başlandı.<sup>19</sup>

Yapılan çalışmalar karaciğer nakli hastalarında HEV RNA için hastaların test edilmesi gerektiğini göstermektedir.<sup>20</sup>

Yapılan bir çalışmada karaciğer disfonksiyonu sıklıkla hematolojik hastalarda gözlenmiştir. Karaciğere etkisi tartışılan HGV enfeksiyonunun, hem kemik iliği transplantasyonlu hastaların klinik seyirlerine etkisi hem de virus patogenezinin etkinliği açısından önemlidir. Osaki ve arkadaşları, HGV ile enfekte kemik iliği transplantasyonu olanların maksimum ALT değerlerini HGV ile enfekte olmayan hastalardan yüksek bulmuşlardır ve HGV enfeksiyonunun muhtemelen kemik iliği alıcılarının hayatta kalma sürelerinde karaciğer disfonksiyonu ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir.<sup>19,21,22</sup>

Günümüze kadar dünyada ve ülkemizde benzer hasta grubunda HEV görülme sıklığı üzerine çok az çalışma yapılmıştır bu nedenle lösemili hastalarda nakil öncesi ve sonrasında HEV'nun sıklığı hakkında çok detaylı bir bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışma ile HEV'nun nakil öncesinde ve sonrasında bu hastalar üzerindeki görülme oranı ve önemi belirlenebilecektir. Ayrıca çalışmamız ülkemiz için önemli bir epidemiyolojik veri oluşturacaktır.

Çalışmamızın amacı Gazi Üniversitesi Hastanesinde Allojenik nakil olan akut lösemili hastalarda nakil öncesi ve sonrası akut Hepatit E Virüs'ünün (HEV) sıklığını araştırmaktır.

**Tablo1:Viral hepatit inkübasyon süreleri.**<sup>23</sup>

| <b>Etkenler</b> | <b>İnkübasyon süre</b>              |
|-----------------|-------------------------------------|
| <b>HAV</b>      | <b>2-7 hafta (ortalama 4 hafta)</b> |
| <b>HBV</b>      | <b>2-6 ay</b>                       |
| <b>HCV</b>      | <b>6-7 hafta</b>                    |
| <b>HDV</b>      | <b>2-6 ay</b>                       |
| <b>HEV</b>      | <b>2-9 hafta (ortalama 6 hafta)</b> |

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Tarihçe

Viral hepatitlerin tarihi insanlık tarihi kadar eski olup ilk kez milattan önce Hipokrat tarafından tarif edilmiştir. Tarih boyunca özellikle savaşlar sırasında birçok sarılık salgını görülmüştür.<sup>25</sup>

Viral hepatitler tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmuş ve yıllar içerisinde yapılan çalışmalar ile viral hepatitlere neden olan virüsler tanımlanmaya çalışılmıştır. Hepatit A virüsü (HAV) ve hepatit B virüsü (HBV)'nin tanımlanmasından sonra izah edilemeyen hepatitler devam etmiştir. Akut hepatit kliniğinde olup serolojik olarak HAV ve HBV yönünden negatif olan vakalar ne A, ne B hepatiti anlamına gelen non-A, non-B hepatiti (NANBH) adı ile anılmaya başlanmıştır.<sup>5</sup>

Hepatit E virüsü ile ilgili ilk salgın, 1955-1956 kış mevsiminde Yeni Delhi'de (Hindistan) şehrin içme suyunun dışkı ile kontaminasyonunu takiben gelişen 29,000 ikterik hepatit epidemisi ilk tanımlanan ET-NANBH epidemisiidir. Benzer bir epidemi Aralık 1975-ocak 1976 tarihleri arasında Ahmedabat'ta (Hindistan), yine kontamine olmuş su kaynağı nedeniyle meydana gelmiştir. Hepatit E'nin epidemik ve sporadik vakaları Hindistan'ın çeşitli yerleşim yerlerinde de görülmüştür.<sup>5,26,27</sup>

Salgından yaklaşık 25 yıl sonra, etkilenen kişilerin serumları incelendiğinde A ve B Hepatitlerine ait markerlar tespit edilememiştir. Khroo ve arkadaşları 1979 yılında Kaşmir Vadisi'nde ortaya çıkan viral hepatit A ve B markerlarının negatif olduğunu belirlemiştir.<sup>28</sup>

Geniş yayımlı salgın, Çin'de 1986 ve 1988 yılları arasında Xingang bölgesinde 100,000'den fazla kişinin enfeksiyonu ile görülmüştür. Sudan'daki Darfur ve Chad gibi savaş bölgelerindeki mülteciler arasında daha geniş çaplı salgınlar rapor edilmiştir. Buna ek olarak, araştırmacılar geliştirmekte olan ülkelere zayıf kanalizasyon sistemlerinden kaynaklanan HEV enfeksiyonlarını büyük bir risk olarak görmektedirler. Virüs geliştirmekte olan ülkelere hamile kadınlarda fulminant hepatite neden olurken, gelişmiş ülkelere yaşlı insanları enfekte etme eğilimi içindedir.<sup>29</sup>

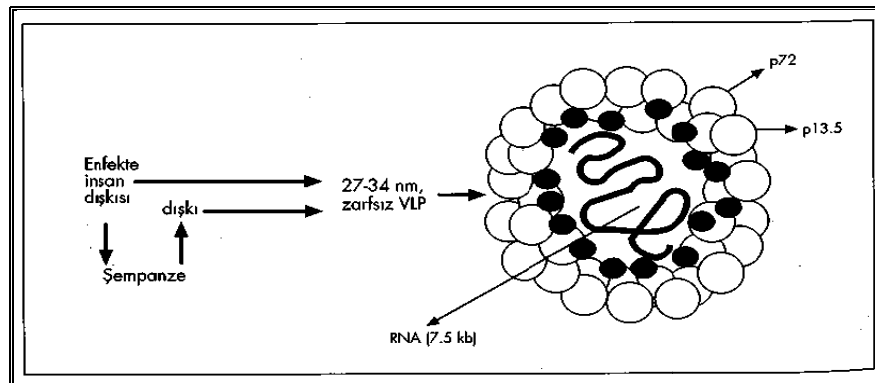
Moleküler biyolojik yöntemle elektron-mikroskop ile meydana gelen hızlı gelişmelerle 1990 yılında genomun küçük bir parçası Reyes ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Yirmi yıldan daha uzun bir süredir kullanılmakta olan non-A, non-B hepatiti ifadesi son yıllarda iki ayrı başlık altında tanımlanmaya başlanmıştır. Hepatit B'ye benzer biçimde kan ve kan ürünleri ile parenteral yoldan bulaşan NANBH'lere post-transfüzyonel NANB hepatiti (PT-NANBH) denilmiş ve daha sonra yapılan çalışmalarla bunun HCV tarafından oluşturulan hepatit C olduğu anlaşılmıştır. Serolojik testlerdeki gelişmeler, dışkı ile kontamine olan sularla ilişkili epidemik hepatitler-de, serolojik olarak hepatit A virusundan farklı bir virusun etken olduğunu ortaya koymuştur. Epidemiyolojik olarak hepatit A enfeksiyonuna benzeyen, ancak serolojik olarak farklı olan bu ajanın meydana getirdiği hepatite enterik olarak bulaşan non-A, non-B hepatiti (ET-NANBH), etken virusa ise hepatit E virüsü (HEV) adı verilmiştir. ET-NANBH'nin insandan *Cynomolgus macaque*'lara nakli ilk defa 1983 yılında Balayan ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Balayan ve arkadaşları, immun elektron mikroskopi (IEM) ile 27-30 nm çapında virus benzeri partiküller (VBP) için (+) olan insan dışkısının %10 w/v süspansiyonu ile hem kendisini hem de *Cynomolgus macaque*'ları infekte ederek hepatit E enfeksiyonu oluşturmuştur.<sup>5,26,30</sup> (Şekil 1)

Dünyada bildirilen bu ET-NANBH epidemilerinden elde edilen serumlarda daha sonraki yıllarda yapılan serolojik ve virolojik çalışmalarda hastalık tablosunun akut hepatit E, etkenin HEV olduğu gösterilmiştir.

Hepatit E sıklıkla *calicivirus*'lara benzetilmiştir, ancak moleküler klonlama çalışmaları, HEV genom organizasyonunun, Calisi virusundan önemli ölçüde farklı olduğunu göstermiştir. Buna ilaveten HEV'nun yapısal olmayan proteinlerinden en az birisinin, calicivirus'dan daha çok alphavirus'larla ilişkili olduğu görülmüştür. Virüs replikasyonunun da alphavirus cinsine benzer bir yolla olduğu sanılmaktadır.<sup>17</sup>

Böylece teşhise yönelik testler geliştirebilmiş ve seroepidemiolojik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır.<sup>31</sup>

Ayrıca sosyoekonomik durumu bozuk, altyapı tesisleri yetersiz, gelişmekte olan ülkelerde yapılan çalışmalarda akut hepatitlerin 1/3' ünden fazlası ve akut NANBH'lerin ¾' ünün HEV'e bağlı olduğu gösterilmiştir<sup>26</sup>

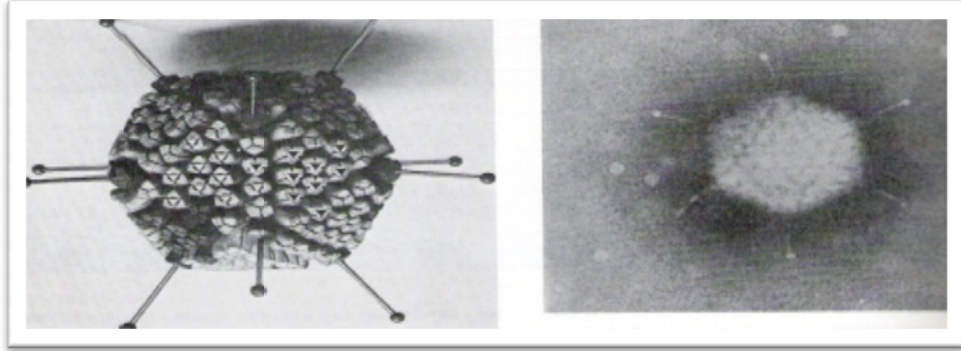


Şekil1:Hepatit E'nin şematik görünümü.<sup>32</sup>

## 2.2. Hepatit E'nin genel özellikleri

Hepatit E virüsü küçük küre şeklinde zarfsız, 27-34 nm boyutlarında ikosahedral simetrik bir RNA virusudur.<sup>33</sup> İmmün elektron mikroskopik çalışmalarla yüzeyinde çıkıntılar ve çukurların varlığı gösterilmiştir (Resim1).<sup>30,34</sup> Etkenin fizikokimyasal özellikleri tam olarak aydınlatılmamıştır.<sup>18</sup>

Dışkı örneklerinde saptanan viral partiküller büyüklük itibarıyla farklıdır. Virus enfektivitesi dondurup çözülmeye çok duyarlı, +4 ile -20 derecelerde virus miktarı hızla düşmekte; sıvı nitrojen şartlarında uzun süre saklanabilmektedir. Çözücüler ve deterjanlar ile inaktive olmamaktadır.<sup>5,35</sup>



**Resim1: HEV'in elektron mikroskopik görüntüsü.**<sup>16</sup>

### 2.3. Antijenik yapı ve genotipler

Virüslerin Taksonomisi; Uluslar Arası Komitesi HEV'i (International Committee for Taxonomy of Viruses has classified HEV) Hepaviridae ailesi içerisinde Hepavirus olarak sınıflandırmıştır. Pek çok coğrafi bölgedeki HEV genomları yüksek derecede yayılma göstermektedir. Coğrafi bölgelere göre yayılan en az dört ayrı filogenetik genotip bulunmuştur (Şekil 2). Hepatit E virüs'ü ilk olarak Kalisiviridae ailesine ait olduğu sınıflandırılmasına rağmen, en geçerli Uluslar arası Virus Taksonomisi Komitesi güncellemesinde IV pozitif duyulu RNA virüs'ü sınıfı olarak "hepatit E benzeri virüsler" sınıfından olduğu kabul edilmiştir.<sup>36,37,38</sup>

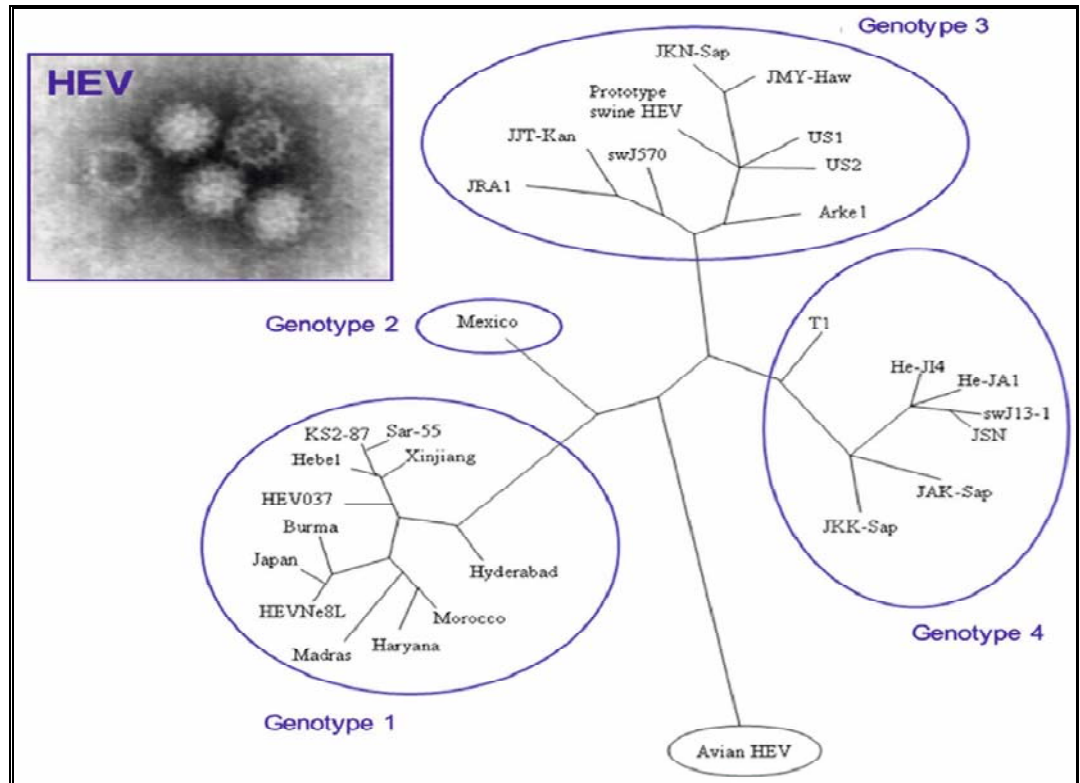
Filogenetik çalışmalar 1'den 4'e kadar dört ana genotip olduğunu göstermiştir. Genotip1; Asya-Afrika insan suşları. Genotip 2; Meksika-Afrika insan suşları. Genotip 3; Amerika-Avrupa insan ve domuz suşları. Genotip 4; Asya insan ve domuz suşları olarak bildirilmiştir. Kuş HEV'i yeni genotip 5'e aittir ancak henüz onaylanmamıştır. Genotip 1 ve 2 insanlar ile sınırlı kalırken, genotip 3 ve 4'ün hem insanlarda hem de hayvanlarda gözlenmiştir.<sup>29,36</sup>

Çindeki Shanghai Çocuk hastanesinde yapılan bir çalışmada genotip 4 HEV hiçbir hepatit semptomu göstermeyen bir bebekten alınan fekal örnekte tespit edildi. Bu çalışmada kapsid protein geni (ORF2) dizilişi RT-PCR yöntemi ile saptanmıştır.<sup>39</sup>

İnsanlardaki dört major genotipin ORF1 sekansları diğerlerinden farklıdır ve genler arasında nükleotid sekans homolojisi yaklaşık %20'dir. Buna karşın her grup içindeki sekans homolojisi % 5-10'dan fazla değildir. Genetik heterojenitenin bölgesel dağılımı HEV'in eski bir virus olduğunu, fakat bu coğrafi dağılımın canlıların kitle hareketleri ile

değişebileceğini göstermektedir. Genomik farkları olan genlerin etkileri tam olarak anlaşılmassa da antijen ve antikor yanıtlarını etkilememektedirler.<sup>18</sup>

Nakil sonrası hepatit E virusu (HEV) uzun zamandan bu yana gelişmiş ülkelerde seyahat nedeni olarak sıklaşması ile birlikte gelişmiş ülkelerde akut hepatit E için en önemli neden olarak bilinmektedir.<sup>36</sup>



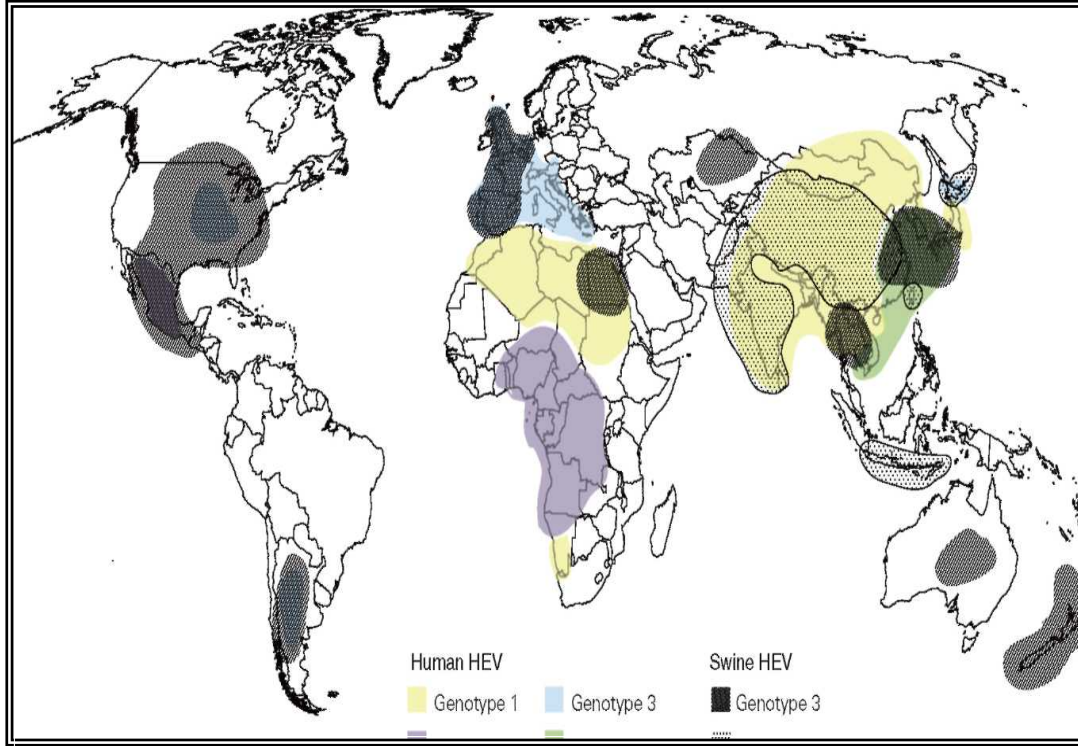
Şekil 2: HEV ve genotipleri<sup>36</sup>

Bir hepatit E hastasının gaitasında anti HEV serum ve negatif bulaşma ile gerçekleşen kümelenmeyi gösteren elektron mikroskopisi. Filogenetik ağaç 1 ve 4 numaralı genotipler içerisinde dört bölümde sınırlanan insan ve domuz HEV'inin gelişimini göstermektedir.

## 2.4. Hayvan modelleri ve tüp kültürü

Hepatit E virüsü nakli hakkındaki çalışmalar çoğunlukla *sinomolgus*, *rhesus*, baykuş maymunları ve şempanzeler gibi insan olmayan primatlar üzerinde yapılmaktadır. Bu çalışmalar HEV'in biyolojisi ve patojenezi ile ilgili önemli bilgiler sağlamıştır ve aşı testleri için vazgeçilmezdir. Deneysel nakil çalışmaları aynı zamanda HEV için bir depo olan domuzlar üzerinde de yapılmıştır. Ancak virüsün "doğal taşınmasında" bu hayvanların rol oynamadıkları kabul edilmektedir. Hepatit E virüsü sıçanlarda da enfeksiyon oluşturabilmektedir.<sup>17</sup> (Şekil 3)

Hepatit E virüsü için uygun doku yenileme sisteminin üretilmesinde sadece sınırlı sayıda başarı elde edilmiştir. Yakın dönemdeki çalışmalar HEV'in yayılmasını 2BS, A549; ve FRhK hücreleri olarak rapor etmektedir. Birincil *sinomolgus* hepatositlerinin ve PLC / PRF/5 hücrelerinin enfeksiyonları gösterilmektedir ancak yenileme etkili olmamıştır. Hali hazırda yüksek titer gaitasından elde edilen HEV genotip 3PLC/PRF/5 hücreleri içerisinde başarılı bir biçimde çoklu olarak üretilmiştir ve bu hücreler HEV'in hastaların gaitalarına düşme oranını tayin etmekte kullanılmıştır.<sup>36,40</sup>



**Şekil 3: İnsan ve domuz izolatları arasında hepatit E virüsü genotiplerinin coğrafi dağılımını gösteren harita .<sup>41</sup>**

## 2.5. Hepatit E'nin genom organizasyonu

Hepatit E viryonları yaklaşık 7,5 kilo baz (kb) uzunlukta pozitif polariteli RNA genomuna sahiptir ve 3'ucunda çok sayıda adenin (polyA) içermektedir. Değişik coğrafyalardan izole edilen genler arasında nükleotid dizini oldukça yüksek derecede (%89-95) homoloji gösterir. Ancak, kıtalar arası karşılaştırmalarda HEV genlerinin coğrafik varyasyonlar gösterdiği, neticede bazı genlerin (örneğin Asya, Güney Amerika, Afrika genleri arasında) genomik dizin düzeyinde bir diğer gen grubundan oldukça farklı olduğu saptanmıştır. Deneysel hayvan enfeksiyon modellerinde ise aynı genle enfekte edilen hayvanlarda virüsün pasajı neticesi yeni varyantlar oluşabilmektedir. Diğer taraftan domuz hepatit E virusu (SHEV) insan Hepatit E virüsü ile kapsid geni ve amino asit dizini düzeyinde sırasıyla %79-80, %90-92 derecesinde benzerlik göstermektedir. Viral genom, enfeksiyon sonrasında eksprese olan en az üç open reading frame(ORF)'den oluşmaktadır.<sup>5,19</sup>

### 2.5.1.Open Reading Frame 1 (ORF-1)

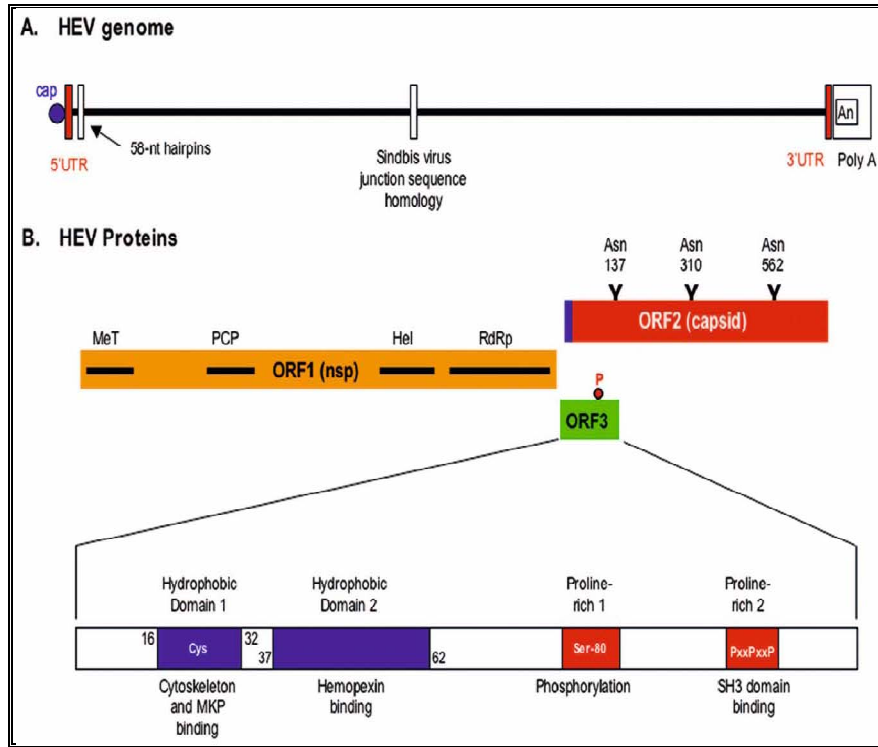
En büyük parça olup, genomun 5' ucunda 27 inci nükleotidden başlayarak 5079 nükleotide kadar devam eder, yaklaşık 1690 aminoasitten oluşan büyük bir proteini kodlar. Bu protein, yapısal olmayan ve virüs replikasyonu için gerekli olan RNA'ya bağımlı RNA polimeraz, helikaz ve metil transferaz gibi proteinlere parçalanmaktadır. Open Reading Frame 1 görev olarak yapısal olmayan poliproteinleri kodlamaktadır.<sup>17</sup>

### 2.5.2. Open Reading Frame 2 (ORF-2)

Genomun 3' ucuna yerleşmiştir. 1980 baz uzunluğunda olup ORF1'in bitiminden itibaren 37 nukleotid geçtikten sonra başlar. Kapsid proteinine benzeyen yaklaşık 71 kDa'luk bir protein kodlar. Open Reading Frame-2 tamamıyla eksprese olması halinde kapsid proteini yanında 56.5 kDa ağırlığında çözünebilir bir protein de oluşmaktadır. Bu protein, anti-HEV antikorlarının gösterilmesinde oldukça aktif bir antijendir ve immünizasyonda kullanabileceği yönünde umut vermektedir. Bu bölge viral capsit proteini kodlamaktadır.<sup>5</sup>

### 2.5.3. Open Reading Frame 3 (ORF-3)

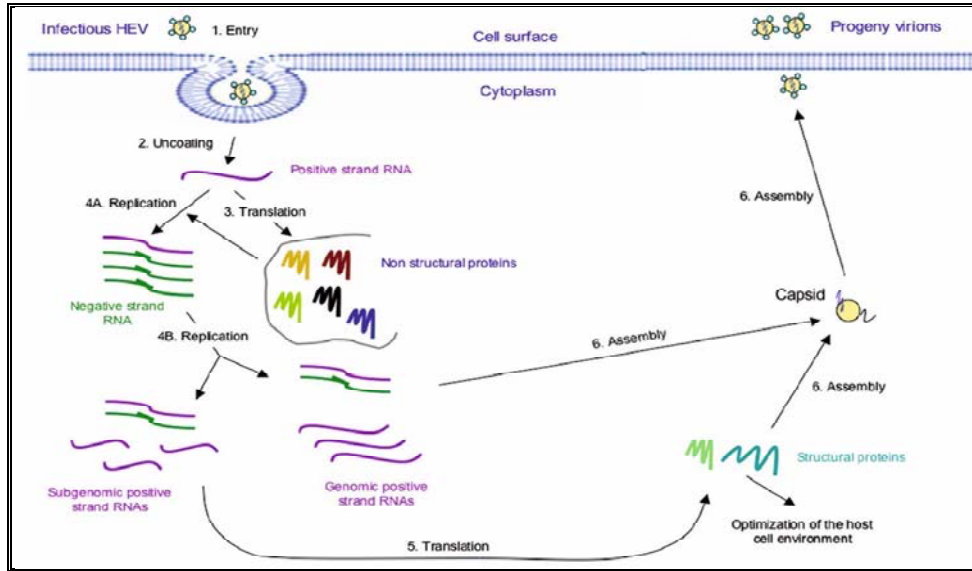
Open Reading Frame-1 ucundan başlayıp ORF2 üzerinden devam eden, 369 baz uzunluğunda ve 123 aminoasit kodlayan en küçük parçadır. Bu bölgenin hasta serumlarındaki antikorlarla tepkime veren tiplere özgül notralizan epitoplari kodladığı yönünde önemli bilgiler vardır. Open Reading Frame-1 , Open Reading Frame-2 ve daha yakın zamanda Open Reading Frame-3'den eksprese edilen proteinler içinde, akut infeksiyon gelişen antikorlarla reaksiyon veren lineer epitoplar tanımlanmıştır. Open Reading Frame-2 ile kodlanan antijenik proteinler, hasta serumundaki anti-HEV antikorların saptamada, Open Reading Frame-3 ile kodlanan antijenlere göre daha duyarlıdır. Open Reading Frame-2 gen ürününün, viusu notralize eden antikorlarla reaksiyona girdiği ve bu protein ile immünize edilen hayvanlarda koruyucu tipte bağışıklık geliştirdiği sanılmaktadır. Farklı bölgelerden elde edilen HEV genleri, genomik baz dizilimi açısından büyük ayrılıklar göstermektedir. Open Reading Frame-1 içindeki 2011-2325 baz arasında kalan alan, en fazla değişiklik gösteren bölgedir. Open Reading Frame-3 küçük düzenli fosfoprotein kodlamaktadır.<sup>17,36</sup> (Şekil 4)



**Şekil 4: Hepatit E'nin genomik haritasında A bölgesi hepatit E'ye ait pozitif iplikçikli RNA genomu 5' ucunda kapatılmıştır ve 3' ucunda poly A olmuştur. Bu her iki bitişte (kırmızı kutu) çevrilmemiş bölgelerin (UTR) kısa gerilmelerini içermektedir. B bölgesi ise üç açık görülen çerçeve (ORFler) de gösterilmektedir. Open Reading Frame-1 çeşitli işlevsel üniteler metiletransferaz (MeT), papain benzeri sistein proteazı (PCP), RNA helikazı (HeL) ve RNA'ya bağlı RNA polimerazı (RdRp) içeren yapısal olmayan poliprotein kodlamaktadır. Open Reading Frame-2 viral capsit proteini kodlamaktadır; N-Terminali sinyal sırası (mavi kutu) ve glikozilasyon siteleri de yer almaktadır. Open Reading Frame-3 küçük düzenli fosfoprotein kodlamaktadır. Open Reading Frame-3 proteinlerinin detayları gösterilmektedir. Bunlar iki N – Terminali (mavi kutular) ve iki C – terminali prolin yönünden zengin bölgeyi (kırmızı kutular) içermektedir. Bu alanlar için keşfedilen işlevler yukarıdaki resimde yer almaktadır.<sup>36</sup>**

## 2.6. Hepatit E'nin replikasyon stratejisi

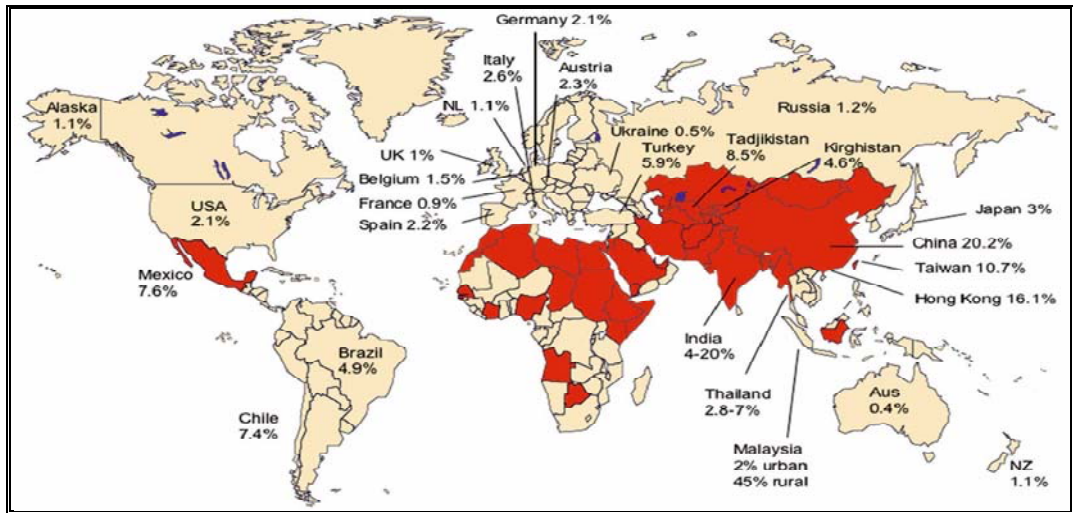
Hepatit E virüs'ün replikasyon özellikleri tam olarak bilinmemektedir. İleri sürülen teoriye göre HEV hepatosite girdikten sonra pozitif polariteli HEV RNA'sı yapısal olmayan proteinlerin (non-structural protein, NSP) sentezi için translasyona uğrar. Translasyonla oluşturulan RNA polimeraz enzimi pozitif polariteli RNA'yı kalıp olarak kullanarak komplementer negatif RNA sentez eder. Böylece çift iplikli bir RNA (replikatif aracı) oluşur. Negatif iplikçik kalıp olarak kullanılarak yeni pozitif iplikçikler oluşur. Bu kopyalardan bir kısmı mRNA, diğerleri ise viral genom olarak fonksiyon görür. En uzun yapısal protein ORF-2 translasyonu sırasında endoplazmik retikulum içine N-terminal sinyal dizilimi taşınarak endopeptidaz enzimi etkisiyle de maturasyonu tamamlar. Glikozilasyon işleminden sonra ya polipeptid olarak veya "kapsid ara ürün"leri ile hücre periferine taşınır.<sup>18,30</sup> (Şekil 5)



Şekil 5: Hepatit E'nin replikasyon stratejisi.<sup>36</sup>

## 2.7. Coğrafik dağılımı ve Epidemiyolojik özellikleri

Hepatit E virüs'ü fekal oral yol ile bulaşmaktadır. İnkübasyon süresi 2-9 hafta arasında olup, ortalama 40 gündür. Salgınlarda kontamine su kaynaklarının rolü büyüktür. Aile içinde kişiden kişiye geçiş gösterilmişse de bu enfeksiyonun yayılımında önemli rol oynamaz. Etkenin gebe anneden bbeğine transplasental geçişi ileri sürülmüş, ancak bu görüş deneysel enfeksiyon modeliyle kanıtlanamamıştır. Hepatit E virüs'ü transfüzyon yoluyla bulaştığına ilişkin yayınlar bulunmaktadır. Buna karşın HEV'in kan veya kan ürünleri ile bulaştığını gösteren kesin seroepidemiolojik veriler yoktur ve bu şekilde bulaş riski son derece düşüktür.<sup>14</sup> Sporadik hastalıkların rapor edildiği yerlerden Asya, Afrika ve Latin Amerika'da görülmektedir. (Şekil 6) Son zamanlarda artan kanıtlar gelişmiş ülkelerde, hepatit E' nin endemik olduğu yerlere seyahat etmemiş bireyler arasından özellikle domuzla hayvansal temaslardan bulaşan HEV ilgili hepatitin görüldüğünü ortaya koymaktadır.<sup>36,42</sup>



Şekil 6: Yerel HEV bölgeleri ve dünya üzerinde yayılımı.<sup>36</sup>

Harita üzerindeki kırmızı bölgeler hepatit E için yerel olan bölgeleri ve HEV'den kaynaklanan akut viral hepatit görülen %25'lik bölgeyi göstermektedir. Harita üzerindeki diğer bölgelerde bağımsız

Çalışmaların sonuçlarına dayanarak çeşitli ülkelerdeki HEV yayılma oranlarını göstermektedir.<sup>36</sup>

Avrupa Hepatit E virüsü için epidemik olmayan bir bölge olarak bilinse de, zaman zaman yerel olan bazı olaylar kayıt edilmiştir ve bazı Avrupa lkelerindeki kan bağışçılarında yüksek oranda anti-HEV bulunmuştur. Kirletilmiş kan ürünleri tarafından kan nakli sayesinde iletilen enfeksiyonlar Japonya'da ve yer yer Avrupa'da rapor edilmiştir.<sup>43</sup>

Kuzey doğu Çin, Güney Kore ve Japonya'da yapılan bir çalışmada HEV antikor pozitifliği belirlenmiştir. Bu alışmada HEV epidemiyolojisi Çin'de 47.7%, Güney Kore'de 34%, Japonya'da yaşayan Koreliler'de 14.3%, Japonya'da 6.0% olarak saptanmıştır.<sup>44</sup>

Kzey Amerika'da Minuk ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 393 bireyden serum örnekleri alındı. Bu alışmada ELISA yöntemi kullanarak 11 kişinin anti-HEV IgG pozitif idi. Aynı zamanda 11 kişinin 2'si anti-HEV IgM pozitif idi. Tüm IgG anti-HEV pozitif olanlar polimeraz zincir reaksiyonu ile HEV-RNA pozitif saptanmıştır.<sup>45</sup>

Bütün salgınlar arasındaki ortak özellik; suyun kanalizasyon ile bulaşmasıdır ve taşımanın ağız yolu ile olduğunu doğrulamaktadır. Hepatit E virüsü' fekal oral yol ile bulaşır. Doğal olarak bu dışkı ile kirletilmiş su ve yemek kaynaklarının incelenmesini gerektirir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, hepatit E virüsü'ünün primatlarda, domuz ve geyik etinde olduğunu göstermiş ve insanların bu hayvanların etlerini yiyerek enfekte olabileceğini kanıtlamıştır.<sup>42,45</sup>

En yüksek orandaki enfeksiyonlar sağlık koşulları yönünden fakir olan ve sosyoekonomik koşulları düşük olan ülkelerdeki insanlarda ortaya çıkmaktadır. Az gelişmiş bölgelerdeki daha küçük taşıma şekilleri

dikey biçimde olabilir ve kan nakli yolu ile de gerçekleşebilir. Geyiklerden insanlara gerçekleşen direkt naklin pişmemiş et yenilmesinin bir sonucu olarak ortaya çıktığı rapor edilmiştir. Domuz HEV'i işlenmemiş domuz karaciğerinde tespit edilmiştir ve gentotip verileri Amerika, Japonya ve diğer ülkelerdeki hastalardan geçen kümelenmiş domuz ve insan HEV'ini içermektedir. Hastalıklı domuz ürünlerini tüketen ve domuz yetiştiriciliği ile uğraşan kişiler potansiyel olarak HEV enfeksiyonu riski altındadırlar.<sup>36</sup>

Rusya'da (Moskova), HEV enfeksiyonu açısından araştırılan 341 çocuğun 62'sinde (%18.2) anti-HEV IgG ve 2'sinde (%0.6) anti-HEV IgM pozitifliği saptanmıştır. Güney batı Fransa'da %16 oranında anti-HEV yayılması gözlemlenmiştir. Anti-hepatit E virüs seroprevalansı nüfuslar arasında farklı bir şekilde değişmektedir. Örnek olarak Danimarka'da genel kan bağışı seroprevalansı 1983'te %32.9 iken 2003 yılında %20.6'ya düştü. Bu yüzden örnek nüfuslarındaki örnekleme zamanı ve yaş dağılımı genel topluluklar arasında yapılacak kıyaslamaların anlamlı olması için önemlidir.<sup>40</sup>

Edirne'de Eker ve arkadaşları ELISA yöntemi kullanarak erişkinlerde hepatit E virüs enfeksiyonunu toplam 582 (273 erkek, 309 kadın), kişide arştırmışlardır. Bu çalışmada anti-HEV prevalansı %2.4 civarında bulmuşlardır.<sup>46</sup>

Türkiye'de ET-NANBH ile ilgili çalışmalar Doğancı ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada Ankara Güvercinlik Garnizonu'ndaki bir askeri okulda 1986 yılında saptanan 29 akut viral hepatitli hasta saptanmıştır.<sup>47</sup> Başka bir çalışmada 1988-1989 yıllarında Demiröz ve arkadaşlarının Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nin Şırnak ve Eruh askeri yerleşim birimlerinde 130 hastanın serumları incelendiğinde 75 serumun ET-NANBH pozitif olarak kabul edilmiştir.<sup>48</sup> Ankara'da sağlıklı bireylerde Çetinkaya ve arkadaşları %7.6,<sup>49</sup> İzat ve arkadaşları %5.3,<sup>50</sup> Gültekin ve arkadaşları Antalya'da kan donorü ve sağlık personeline %11,<sup>51</sup> Mistik ve arkadaşları Bursa'da kan donorlerinde %9,<sup>52</sup> Sönmez ve

arkadaşları,<sup>53</sup> Malatya'da %9.3, Erzurum'da Taşyaran ve arkadaşları,<sup>54</sup> çocuklarda % 6.1, Aktaş ve arkadaşları sağlık çalışanlarında %29.9,<sup>56</sup> Van'da Yavuz ve arkadaşları sağlık çalışanlarında %4.3.<sup>57</sup> Bozkurt ve arkadaşları genel popülasyonda %7.5. Aydın ve arkadaşları Trabzon'da %3 anti-HEV seropozitifliği bildirmişlerdir.<sup>5</sup> (Tablo 3)

Türkiye'de 2003 yılında sağlıklı kan donörlerinde yapılan bir çalışmada HEV pozitifliği %7.6 oranında saptanmıştır.<sup>61</sup>

**Tablo3: Türkiye'de sağlıklı gruplarda Anti HEV Seropozitifliği.**<sup>30,46,58-60</sup>

| Yöre              | Araştırmacı       | Örnek (sayı) | Anti HEV(+)(%) | Yıl  |
|-------------------|-------------------|--------------|----------------|------|
| Trabzon           | Aydın ve ark.     | 100          | 3.0            | 1994 |
| Diyarbakır        | Aydın ve ark.     | 100          | 29             | 1994 |
| Bursa             | Mıstık ve ark.    | 66           | 9.0            | 1994 |
| Erzurum (Çocuk)   | Taşyaran ve ark.  | 180          | 6.1            | 1994 |
| İstanbul          | Badur ve ark.     | 1580         | 5.3            | 1995 |
| Malatya           | Sönmez ve ark.    | 150          | 9.3            | 1995 |
| İstanbul          | Thomas ve ark.    | 1350         | 5.9            | 1999 |
| Ankara            | Çetinkaya ve ark. | 1351         | 7.6            | 1996 |
| Antalya           | Gültekin ve ark.  | 167          | 11.1           | 1996 |
| Diyarbakı (Çocuk) | Ayaz ve ark.      | 382          | 12.8           | 1996 |
| Diyarbakır        | Ayaz ve ark.      | 157          | 34             | 1996 |
| Diyarbakır        | Yükselen ve ark.  | 34           | 23.5           | 1997 |
| Diyarbakır        | Hoşoğlu ve ark.   | 156          | 17.3           | 1999 |
| Diyarbakır        | Değertekin ve ark | 220          | 7.7            | 1999 |
| Van               | Yavuz ve ark      | 91           | 4.3            | 1999 |
| Afyon             | -                 | 42           | 4.8            | 2000 |
| Konya             | -                 | 210          | 25.8           | 2004 |
| İstanbul          | -                 | 400          | 16             | 2006 |
| Ankara            | -                 | 1046         | 3.8            | 2009 |
| Edirne            | -                 | 582          | 2.4            | 2009 |
| Malaty            | -                 | 600          | 9.8            | 2009 |
| Gaziantep         | -                 | 910          | 11.7           | 2009 |
| Diyarbakır        | -                 | 910          | 2.7            | 2009 |
| Manisa            | -                 | 910          | 3.8            | 2009 |

**Tablo 4: Türkiye’de değişik yaş gruplarında yapılan çalışmalarda anti-HEV seropozitifliği.<sup>5,62</sup>**

| Yıl  | Şehir      | Kaynak | Sayı | Sayı % | Yaş grubu |
|------|------------|--------|------|--------|-----------|
| 1996 | Denizli    | 2      | 67   | 7.4    | 6-13      |
| 1997 | Ankara     | 2      | 180  | 1.1    | 0-14      |
|      |            |        | 140  | 6.4    | 15>       |
| 1997 | Diyarbakır | 2      | 21   | 4.7    | 0-15      |
| 1997 | Elazığ     | 2      | 707  | 4.2    | 1-9       |
| 1998 | Antalya    | 2      | 151  | 0.0    | 1-5       |
| 2000 | Malatya    | 2      | 420  | 2.4    | 0-6       |
| 2001 | Ankara     | 202    | 298  | 0.0    | 15-30     |
|      |            |        | 456  | 4.38   | 30-45     |
|      |            |        | 242  | 6.6    | 46-60     |
|      |            |        | 54   | 7.4    | 60 >      |
| 2004 | Ankara     | 222    |      | 2.3    | 0-14      |
|      |            |        |      | 4.0    | 15-29     |
| 2004 | İstanbul   | 223    | 166  | 0.0    | 5-8       |
| 2004 | Zonguldak  |        | 224  | 1.41   | 1-15      |
| 2004 | Konya      |        |      | 1.4    | 1-15      |
| 2005 | Ankara     |        |      | 2.8    | 0-6       |
| 2010 | Ankara     |        |      | 1.7    | 6-13      |

Afyon’un Sultandağı ilçesinde yapılan bir çalışmada farklı yaş gruplarından çocuklarda hepatit A ve hepatit E prevalansı araştırılmıştır. Bu çalışmada toplam 42 çocuktan(%35.7’si kız, %64.3’ü erkek) alınan serum örneklerinden anti-HAV ve anti-HEV antikorları, ELISA yöntemi ile çalışılmıştır. Yapılan çalışmada anti-HAV ve anti-HEV pozitifliği sırası ile %92.8 ve %4.8 olarak saptanmıştır.<sup>60</sup> (Tablo 5)

Arabacı ve arkadaşı yapmış oldukları bir çalışmada Çanakkale yöresinde Hepatit A prevalansı %78.87 olarak saptanmıştır.<sup>63</sup>

**Tablo5:Türkiye’de değişik illerde yapılan çalışmalarda anti-HEV siropozitifliği.**<sup>60,64,65</sup>

| Araştırmacı | Yıl  | İl         | Yaş      | Anti- HEV (%) |
|-------------|------|------------|----------|---------------|
| Taşyaran    | 1994 | Erzurum    | çocuk    | 6.1           |
| İlkit       | 1996 | Adana      | çocuk    | 3.1           |
| Kaleli      | 1996 | Denizli    | 6-13 yaş | 7.4           |
| Ayaz        | 1996 | Diyarbakır | 7-12 yaş | 12.8          |
| Sönmez      | 1996 | Malatya    | 8-15 yaş | 2.5           |
| Tülek       | 1997 | Ankara     | 0-14 yaş | 1.1           |
| Kılıç       | 1997 | Elazığ     | 1-9 yaş  | 4.2           |
| Sağlık      | 1997 | İstanbul   | 7-15 yaş | 1.4           |
| Aldeniz     | 1998 | İstanbul   | 5-9 yaş  | 5.6           |
| Çolak       | 1998 | Antalya    | 6-11 yaş | 1.6           |
| Sönmez      | 2000 | Malatya    | 0-6 yaş  | 2.4           |
| Altındış    | 2000 | Afyon      | çocuk    | 4.8           |

**Tablo 6: Farklı ülkelerde ET-NANB hepatit prevalansı**<sup>66-77</sup>

| Ülke       | Yazar        | Vaka sayısı | Hasta gurubu      | Anti-HEV IgG% | Tarih |
|------------|--------------|-------------|-------------------|---------------|-------|
| Japonya    | Gotanda      | 6700        | Kan donörü        | 7.1           | 2007  |
| Moğulistan | Tsatsralt Od | 717         | Sağlıklı bireyler | 0.7           | 2006  |
| Kore       | Kang         | 55          | Akut hepatit      | 9.1           | 2007  |
| Çin        | Sang         | 3.701       | Kan donörü        | 29.2          | 2007  |
| Hindistan  | Patra        | 220         | Fulminan hepatit  | 60            | 2007  |
|            | Surya        | 819         | Fulminan hepatit  | 18            | 2005  |
| Indonesi   |              |             |                   |               |       |
| Avustralya | Binotto      | 57          | Akut hepatit      | 5.3           | 2000  |
| Küba       | Lemos        | 1149        | Kan donörü        | 1.4           | 2000  |
| Brazilya   | Goncales     | 165         | Kan donörü        | 3.0           | 2000  |
| Mısır      | Zaki         | 64          | Çocuk             | 17.2          | 2006  |
| Türkiye    | Oncu         | 386         | Gebe              | 7.0           | 2006  |
| Irak       | Chironna     | 637         | Kürt mülteciler   | 17.5          | 2003  |

Bağdat'ta Sadr bölgesinde 2010 yılında ve altı ay süresinde yapılan bir çalışmada toplam 268 hastadan serum örnekleri alınarak %38.1 anti-HEV IgM saptanmıştır.<sup>78</sup> (Tablo 7)

**Tablo 7 :Irak sağlık merkezlerinde 2010 yılında yapılan bir çalışmada sarılık ile başvuran hastalar arasında yaş grupları ve cinsiyetlerine göre anti-HEV seropozitifliği.**<sup>78</sup>

| Yaş      | Sayı | Anti-HEV seropozitifliği |
|----------|------|--------------------------|
| < 10     | 31   | 12.9                     |
| 10–19    | 107  | 43.0                     |
| 20–29    | 82   | 43.9                     |
| 30–39    | 37   | 29.7                     |
| ≥ 40     | 11   | 45.5                     |
| Cinsiyet |      |                          |
| Erkek    | 101  | 35.6                     |
| Kadın    | 167  | 39.5                     |
| Toplam   | 268  | 38.1                     |

## 2.8. Hepatit E virüs'ünün mevsimsel dağılımı

Hepatit E virüsünün neden olduğu epidemilerin mevsimsel değişimini araştırmak için farklı coğrafik bölgelerde yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Genel olarak yağmur mevsiminde, yer altı sularının iyi izole edilmemiş kanalizasyon sularıyla kirlenmesi sonucu HEV enfeksiyonları artmaktadır. Bu nedenle hepatit E virüsü epidemileri, yağmurun yoğun olduğu kış aylarında veya yağmurdan sonraki aylarda daha sık olarak görülmektedir.<sup>26,79,80</sup>

Türkiye’de yapılan bir çalışmada hepatit E virüs (HEV) seropozitifliğinin mevsimsel dağılımını araştırmak amacıyla dört mevsimde toplam 310 sağlıklı kişilerden (ilkbaharda 82, yazın 70, sonbaharda 93, kışın 65) kan örnekleri toplanmıştır. Enzyme immunoassay yöntemi ile HEV seropozitifliği ilkbaharda %13.4, yazın %4.3, sonbaharda %5.4, kışın %10.8 olarak saptanmıştır. Yapılan istatiksel çalışmada mevsimler arasındaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Ancak özellikle yağmur miktarının çok olduğu ilkbahar aylarında anti-HEV pozitifliği yüksek bulunmuştur.<sup>81</sup> (Tablo 8)

**Tablo 8: Hepatit E'nin serolojik göstergelerinin mevsimlere göre dağılımı.**<sup>81</sup>

| Yüzdelik              | İlkbahar | Yaz      | Sonbahar | Kış     | Toplam   |
|-----------------------|----------|----------|----------|---------|----------|
|                       | 82(26,5) | 70(22,5) | 93(30)   | 65(21)  | 310(100) |
| Anti-HEV IgM          | 3(3.7)   | 0(0.0)   | 1 (1.1)  | 2(3.1)  | 6(1.9)   |
| Anti HEV IgG          | 5(6.1)   | 3(4.3)   | 3(3.2)   | 3(4.6)  | 14(4.5)  |
| Anti-HEV IgG+IgM      | 3(3.7)   | 0(0.0)   | 1(1.1)   | 2(3.1)  | 6(1.9)   |
| Toplam seropozitiflik | 11(13.4) | 3(4.3)   | 5(5.4)   | 7(10.8) | 26(8.4)  |

Hindistan'da yapılan oldukça kapsamlı bir çalışmada anti-HEV antikorlarının aylara yada mevsimlere göre değişmediği görülmüştür.<sup>82</sup>

Diyarbakır bölgesinde 1994 yılında hastanede izlenen ne-A ne-B hepatiti ön tanılı hastaların %73.5'i anti-HEV pozitif bulunmuş ve anti-HEV pozitif hastaların %76.9'nun yağmur mevsimini takip eden Kasım, Aralık ve Ocak aylarında hastaneye müracaat ettikleri görülmüştür.<sup>58</sup>

Meksika'nın Huitzilla köylerinde hepatit E epidemisi yağmur sezonundan 1 ay sonra ortaya çıkmıştır ve 94 kişi epidemiden etkilenmiştir. Bunların %5'i hayatını kaybetmiştir.<sup>83</sup>

Hepatit E virüsünün endemik olduğu Somali'de yapılan bir çalışmada yağmur sezonunda yükselen nehir seviyesini takiben HEV vakalarında artış görülmüştür.<sup>84</sup>

## 2.9. Hemodiyaliz hastalarda Hepatit E

Hepatit E'nin ana bulaş yolunun fekal-oral olduğunun bilinmesinin yanında transplasental ve sık kan nakli yapılan veya hemodiyaliz hastalarında transfüzyonal bulaşın olabileceğine dair yayınlar da mevcuttur. Ayrıca HIV (Human Immunodeficiency virüs) ile infekte kişilerde ve cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlarda da HEV seropozitifliğinin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların aksine hemodiyaliz hastalarının dışındakilerin kontrol grubu ile istatistiksel farklılığının olmadığını ileri süren çalışmalar da mevcuttur.<sup>5</sup>

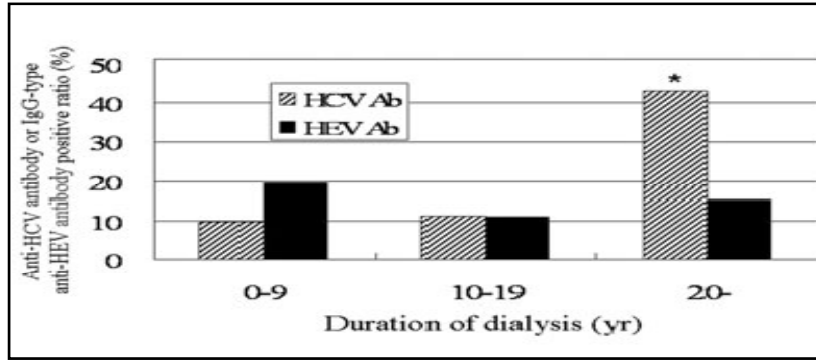
Türkiye 'de 2001'de EIA yöntemi ile yapılan bir çalışmada hemodiyaliz hastalarında anti- HEV prevalansı %16 olarak saptanmıştır. Bu sonuç ülkemizde yapılan batı bölgesi çalışmaları ile uyumlu iken Diyarbakır yöresinden yapılan çalışmalara göre ise düşük bulunmuştur.<sup>85</sup>

Türkiye'de değişik grupların hemodiyaliz hastalarında yapmış oldukları çalışmalarda ise: Ankara'dan Türkkkan ve ark % 12.3, Antalya'dan Sezer ve ark. %13.4, Denizli'den Kaleli ve ark %10.4, Diyarbakır'dan Değertekin ve ark. %23, Yükselen ve ark % 23.5, Hoşoğlu ve ark %17.3 olarak bulmuşlardır.<sup>86,87</sup>

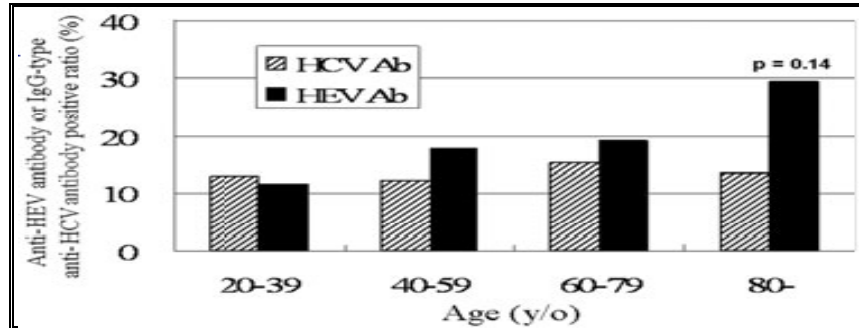
Yurt dışında yapılan çalışmalarda ise: İspanya'dan Mateos ve ark. %6.3, Almanya'dan Knodler ve ark. %3.3, İsviçre'den Sylvan ve ark. %0.6, İtalya'dan Fabrizi ve ark. %3, Yunanistan'dan Psychogiou ve ark. %6.4 olarak bulmuşlardır.<sup>88,89</sup>

Kikuchi ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada hemodiyaliz hastaları arasındaki IgG-tipi anti-HEV antikor

pozitifliği %19.0 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada anti-HCV antikor pozitifliği hemodiyaliz süresi ile yükselir. Ancak IgG-tipi anti-HEV antikor pozitifliği ve hemodiyaliz süresi arasında benzer bir ilişki görülmemiştir (Şekil 7). Anti-HEV antikor IgG-tipi pozitifliği yaş arttıkça yükseldiği görülmüştür.<sup>90</sup> (Şekil 8)



**Şekil 7: Hemodiyaliz süresi ve anti-HCV antikor veya IgG-tipi anti-HEV antikor pozitifliği arasındaki ilişki.**<sup>90</sup>



**Şekil 8: Hemodiyaliz hastalarının yaşı ve anti-HCV antikor veya IgG-tipi anti-HEV antikor pozitifliği arasındaki ilişki.**<sup>90</sup>

Kan ve kan ürünleri ile tedavi hayat kurtarıcı olduğu kadar kan alıcılarında oluşturduğu infeksiyon hastalıkları bakımından da önem taşımaktadır.<sup>8</sup>

Ülkelerde kan donörleri arasında yapılan çeşitli çalışmalara göre anti HEV pozitifliği % 2.4 olarak belirlenmiştir.<sup>91</sup>

Ankara'da, kan vericilerinde yapılan bir çalışmada, anti-HEV prevalansı % 7.2 olarak saptanmıştır.<sup>49</sup>

Kan donörlerinde HEV seropozitifliğini saptamak ve bazı demografik özelliklerin HEV enfeksiyonu üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla Malatya'da yapılan bir çalışmada kan donörleri arasından 216 kişi seçilmiştir. Bunlar yaş, gelir ve eğitim düzeylerine göre gruplandırılmıştır. Alınan kan örneklerinde enzim immünoassay yöntemiyle anti-HEV IgG ve IgM pozitifliği araştırılmıştır. Donörlerin 21'inde (%9.7) HEV seropozitifliği saptanmıştır. Seropozitiflik yaş grupları ve cinsiyetler arasında anlamlı derecede farklı değildi. İstatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, eğitim ve gelir düzeyleri düşük olanlarda seropozitiflik daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır.<sup>92</sup> (Tablo 9)

**Tablo 9: Kan donörlerinde cinsiyete göre HEV seropozitifliği.**<sup>92</sup>

| Cinsiyet      | Anti-HEVigM | Anti-HEV | IgG | Toplam seropozitiflik |
|---------------|-------------|----------|-----|-----------------------|
|               | 164(77)     | 52(24)   |     |                       |
| Erkek (n:164) | 4(2.4)      | 9(5.5)   |     | 16(9.7)               |
| Kadın(n:52)   | 2(3.8)      | 1(1.9)   |     | 5(9.6)                |
| Toplam(n:216) | 6(2.7)      | 10(4.6)  |     | 21(9.7)               |

Bazı çalışmalarda, kan donörlerinde yüksek oranlarda anti-HEV pozitifliği bildirilmiştir.<sup>93</sup> Bu durum virüsün parenteral yol ile bulaştığını düşündürmektedir. Ancak hepatit E virüsünün parenteral bulaş ile ilgili çalışmalar kısıtlıdır.<sup>94</sup>

Hatay'da 2009'da Uçar ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ELISA yöntemini (Dia.Pro Diagnostic Bioprobes, İtalya) kullanarak toplam 92 hastadan anti-HEV seropozitiflik (%20.6) oranında saptanmıştır.<sup>95</sup> ( Tablo 11)

Ülkemizde değişik grupların hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda : Ankara'dan Türkkan ve ark % 12.3, Hoşoğlu ve ark %17.3 olarak bulmuşlardır.<sup>86,87</sup> ( Tablo 10)

**Tablo10: Ülkemizde Hemodiyaliz hastalarında HEV enfeksiyonu (%) seroepidemiolojisi.**<sup>5,86,87,95</sup>

| Yazarlar          | Ülke       | Anti-HEV pozitifliği % | YIL  |
|-------------------|------------|------------------------|------|
| Değertekin ve ark | Diyarbakır | 23                     | 1995 |
| Türkkan ve ark    | Ankara     | 12.3                   | 1996 |
| Zezer ve ark      | Antalya    | 13.4                   | 1996 |
| Yükselen ve ark   | Diyarbakır | 23.5                   | 1997 |
| Hoşoğlu ve ark    | Diyarbakır | 17.3                   | 1997 |
| Kaleli ve ark     | Denizli    | 10.4                   | 1999 |
|                   | Ankara     | 16.0                   | 2000 |
| Mıstık ve ark     | İzmir      | 5.4                    | 2000 |
|                   | Düzce      | 10.8                   | 2003 |
|                   | İzmir      | 13.1                   | 2003 |
| Edip Uçar ve ark  | Hatay      | 20.6                   | 2009 |

Avrupa Hepatit E virüsü için epidemik olmayan bir bölge olarak bilinse de, zaman zaman bazı vakalar kayıt edilmiştir ve bazı Avrupa ülkelerindeki kan bağışçılarında yüksek oranda anti-HEV bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada Alman bir plazma bağışçısındaki Hepatit E enfeksiyonu gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile araştırılmıştır. Bu çalışmada hepatit E virüs'ün kirletilmiş kan ürünlerinden bulaşması tesbit edilmiştir.<sup>43</sup>

Hindistan'da 2002 yılında yapılan bir çalışmada talasemik çocuklarda %10 oranında geçirilmiş HEV infeksiyonu tesbit edilmiştir. <sup>96</sup>

Ülkemizde değişik gruplarda yapılan çalışmalarda Tablo 11'de görülmektedir.

**Tablo 11: Kan Donörleri ve Normal Populasyonda Anti-HEV Prevalansı.**<sup>5</sup>

| Yıl  | Şehir      | Kaynak | Sayı | Sayı | %    | Çalışma grubu          |
|------|------------|--------|------|------|------|------------------------|
| 1994 | Adana      | 2      | 100  | 7    | 7.0  | Normal populasyo       |
| 1995 | Diyarbakır | 2      | 220  | 17   | 7.7  | Normal populasyon      |
| 1995 | Erzurum    | 2      | 180  | 18   | 10.1 | Normal populasyon      |
| 1995 | Türkiye    | 2      | 1580 | 84   | 5.3  | Normal populasyon      |
|      |            |        | 8660 | 595  | 6.87 |                        |
| 1995 | İstanbul   | 2      | 352  | 21   | 6.0  | Normal populasyon ( K) |
|      |            |        | 460  | 18   | 3.9  | Normal populasyon ( E) |
| 1996 | Ankara     | 2      | 1351 | 103  | 7.6  | Kan donörü             |
| 1996 | Antalya    | 2      | 90   | 10   | 11.1 | Kan donörü             |
| 1996 | Diyarbakır | 2      | 102  | 20   | 19.6 | Normal populasyon      |
| 1996 | Antalya    | 2      | 77   | 9    | 11.7 | Normal populasyon      |
| 1997 | Bursa      | 2      | 191  | 19   | 10.4 | Normal populasyon      |
| 1997 | Diyarbakır | 2      | 156  | 27   | 17.3 | Normal populasyon      |
| 1997 | Elazığ     | 2      | 707  | 82   | 11.6 | Normal populasyon      |
| 1997 | Bursa      | 2      | 66   | 5    | 7.5  | Kan donörü             |
| 1997 | Van        | 2      | 141  | 4    | 2.8  | Normal populasyon      |
| 1999 | Trabzon    | 2      | 100  | 3    | 3.0  | Normal populasyon      |
| 2000 | Malatya    | 214    | 216  | 21   | 9.7  | Kan donörü             |
| 2001 | Malatya    | 215    | 360  | 14   | 4.0  | Kan donörü             |
| 2002 | Mersin     | 216    | 186  | 21   | 11.2 | Kan donörü             |
| 2003 | Van        | 219    | 772  | 58   | 7.5  | Normal populasyon      |
| 2003 | Eskişehir  | 213    | 178  | 7    | 3.93 | Kan donörü             |
| 2003 | Mersin     | 217    | 360  | 14   | 4.0  | Kan donörü             |
| 2004 | İzmir      | 53     | 141  | 4    | 9.0  | Normal populasyon      |
| 2005 | Antalya    | 218    | 384  | 9    | 2.3  | Normal populasyon      |

Bozdayı ve arkadaşları hemodiyaliz hastalarında 2001 yılında yaptıkları bir çalışmada anti HEV pozitifliğini %16 olarak bulmuşlardır.<sup>85</sup> (Tablo 12)

**Tablo 12: Çeşitli ülkelerdeki sağlıklı nüfusa göre Hemodiyaliz (HD) hastaları HEV enfeksiyonu (%) seroepidemiolojisi.**<sup>6,15,85,97-105</sup>

| Yazarlar         | Ülke       | Anti-HEV antikor<br>pozitif sağlıklı nüfus | Anti-HEV antikor<br>pozitif HD hastaları | YIL  |
|------------------|------------|--------------------------------------------|------------------------------------------|------|
| Psichogiou et al | Yunanistan | 2.2                                        | 6.4                                      | 1996 |
| Gessoni et al    | İtalya     | 2.6                                        | 9.3                                      | 1996 |
| Parana et al     | Brezilya   | 2                                          | 0                                        | 1997 |
| Sylvan et al     | İsveç      | 5.2                                        | 6                                        | 1998 |
| Mateos et al     | İspanya    | 2.8                                        | 6.3                                      | 1999 |
| Bozdayı et al    | Türkiye    | –                                          | 16                                       | 2001 |
| Ayoola et al     | Suudi      | 0.3                                        | 4.8                                      | 2002 |
| Ding et al       | Japonya    | 3                                          | 30                                       | 2003 |
| Stefanidis et al | Yunanistan | 0.23                                       | 4.5                                      | 2004 |
| Lee at al        | Tayvan     | 8.9                                        | 31                                       | 2005 |

## 2.10. Klinik bulgular

İnsanlarda deneysel HEV transmisyon çalışmalarında karaciğer enzimlerinin, virüs alındıktan 42-46 gün sonra en yüksek değere ulaştığı gösterilmiştir.<sup>26</sup>

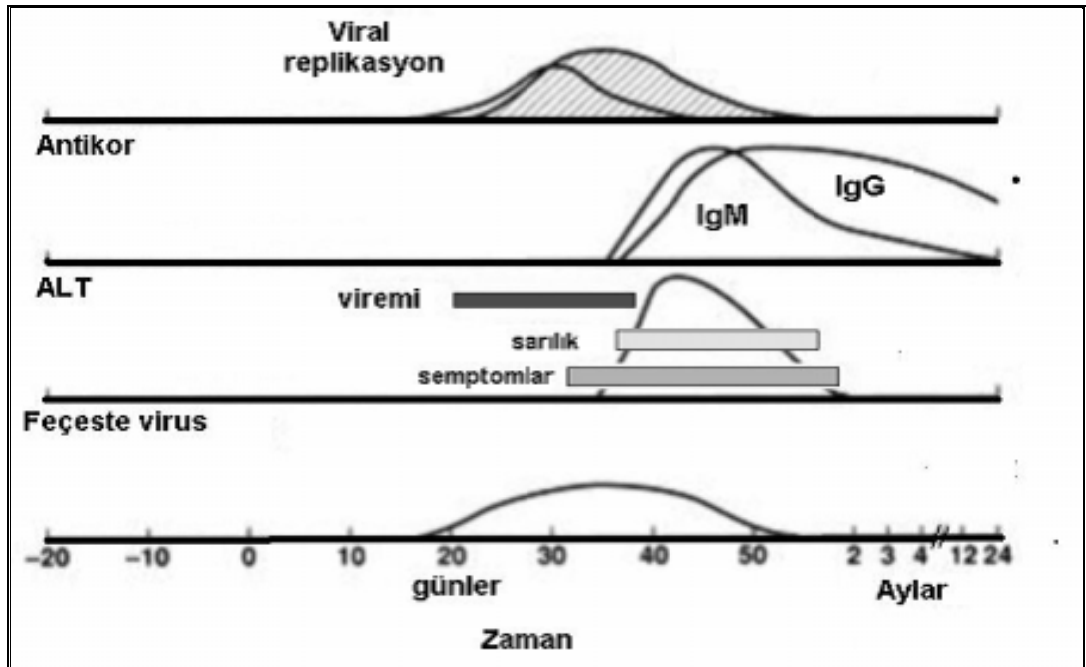
Hastalık semptomatik veya asemptomatik seyredebilir. Akut ve semptomatik hastalık daha çok gençlerde ve orta yaş grubunda 15-40 yaşlarda görülmekte olup, çocuk ve yaşlılarda daha nadir rastlanmaktadır. Çocuklarda genellikle asemptomatik seyretmektedir. Beş çocuk hastadan 4'ünün ikter olmadan hastalığı geçirdiği tesbit edilmiştir. Gebe kadınlarda sarılık görülme sıklığı, gebe olmayan kadınlara göre dokuz kat fazladır ve diğer hepatitlerden ağır tabloya neden olduğu gösterilmiştir.<sup>106,107</sup> (Tablo13)

Semptomatik olgularda en sık rapor edilen semptom ve bulgular; halsizlik, sarılık, idrar renginde koyulaşma, bulantı, karın ağrısı, ateş, dışkı renginde açılma, karaciğer büyüklüğü, hepatomegali ve kusmadır. Aynı zamanda anikterik hepatit gözlemlenmiştir. Halsizlik, bulantı ve ateş; sarılık gelişmeden 10 gün öncesinde, prodromal fazdaki ilk semptomlardır. Sarılık genellikle 2 hafta içinde geriler ve bir ay içinde tamamen düzelir.(Şekil 9) İnkübasyon süresi 15-45 gündür (ortalama 5 hafta) Hepatit E virüs'ü dışkıda 3. haftada atılmaya başlar. Virüs parçacıkları +4 C° de 14 gün içerisinde agregre olmaktadır. Hepatit E virüsü kronikleşmez kalıcı viremiden bahsedilmez; ancak anti-HEV IgM'in uzun süre devam etmesi (21 ay) bir hastada kaydedilmiştir.<sup>5, 55,108</sup>

Hastalık Hepatit A'daki gibi; 2-6 ayda geriler.<sup>109</sup> Hastalık kendindiğinden sınırlanır ve kronikleşmez. Buna rağmen hali hazırdaki iki rapor organ nakli yapılan hastalarda kronik HEV enfeksiyonunun

biyokimyasal, gemişsel ve genetik evrelerini göstermektedir. Genel nüfus içerisinde hepatit E için ölüm oranı %0.2-1 arasındadır. Hepatit E virüs ile enfekte olan karaciğer hastalarında yükselen hastalık ve ölüm oranı gözlemlenmiştir. Benzersiz klinik özelliklerden birisi de %15-20 ölüm oranı ile hamile kadınlarda tekrar oranının ve görülme sıklığının artış göstermesidir.

T hepler-2 (Th2) zerindeki Th1/ Th2 dengesindeki değişim hamile olmayan kadınlara ile karşılaştırıldığında HEV ile enfekte olan hamile kadınlarda gözlemlenmiştir fakat bunun HEV enfeksiyonunun sıklık oranını nasıl etkilediği net değildir. Hepatit E virüs'undan kaynaklanan akut viral hepatit ve sarılık hastası hamile kadınlara daha fazla ölüm oranı göstermişlerdir ve diğer viral hepatit türlerine göre karşılaştırıldıklarında östrojen, progesteron seviyelerinde yükselme gözlemlenmiştir.<sup>110,36</sup>



Şekil 9: Hepatit E virüsünün serolojik seyri .<sup>111</sup>

**Tablo 13: Hepatit E'nin ve diğer hepatit virüslerinin özellikleri.** <sup>30,112</sup>

| Özellik                  | Hepatit A             | Hepatit B                | Hepatit C                | Hepatit D         | Hepatit E                     |
|--------------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------|-------------------------------|
| <b>İnkubasyon süresi</b> | 2-7 hafta             | 2-6 ay                   | 6-7 hafta                | 2-6 ay            | 2-9 hafta                     |
| <b>Bulaş</b>             |                       |                          |                          |                   |                               |
| <b>Fekal-Oral</b>        | +                     | –                        | –                        | –                 | +                             |
| <b>cinsel</b>            | –                     | +                        | +                        | +                 | –                             |
| <b>Kronikleşme</b>       | –                     | +                        | +                        | +                 | –                             |
| <b>Tanı</b>              | Anti HAV IgM<br><%0.5 | HBsAg, HBeAg, H<br>BcIgM | Semptomlar, A<br>nti-HCV | Anti-HDV<br>ELISA | Anti-HEV<br>IgG, IgM          |
| <b>Mortalite</b>         |                       | %1-%2                    | ~%4                      | %4                | %1-%2<br><br>Gebelerde<br>%20 |

## 2.11. Patogenez ve patoloji

Hepatit E'nin patogenezini tam olarak anlayamamıştır. Virüs karaciğerden safra kesesine ve ardından barsaklara geçtikten sonra dışkı ile atılmaktadır. Virüs'ün barsaklarda replike olup olmadığı bilinmemektedir. Enfeksiyonun inkübasyon süresi ortalama 5 haftadır. Dışkı ile atılım süresinin deneysel enfeksiyonlarda 4-11 hafta arasında olduğu gösterilmiştir. İnsanlarda etkenin dışkıyla atılım ve viremi süresi kesin olarak bilinmese de kısa süreli olduğu düşünülmektedir. Viremi sarılık başlangıcından sonra 1 hafta gibi kısa veya 4 ay gibi uzun süre devam edebilir. Virüsün safra ve dışkıdan atılımı immün elektron mikroskobu ve PCR ile hepatitin başlamasından önce gösterilmiştir. Hepatit E'nin bu özelliği HAV ile benzerlik göstermektedir.<sup>5</sup>

Yapılan bir çalışmada, virüsün damar içi verilmesinden 10 gün sonra, 3 hafta süresince infekte hepatositlerin sitoplazmasında HEV Ag tespit edilmiştir.<sup>113</sup>

Deneysel hayvan çalışmalarında virüsün safra epitel hücrelerinde ve bazı ekstra hepatik dokularda replike olabileceği gösterilmiştir. Deneysel E hepatiti enfeksiyonu iki dönemlidir. Birinci dönemde HEV karaciğerde replike olmakta ve hafif bir hepatit tablosu ortaya çıkmaktadır. Bunun nedeni, virüsün doğrudan hepatositlere etkisi ya da immün kökenli bir hastalık olmasıdır. İkinci dönemde ise humoral immün yanıt gelişerek virüs temizlenmekte, ancak karaciğerdeki histolojik değişimler daha çok ağırlaşmaktadır. Deneysel "*cynomolgus macaques*" enfeksiyonunda serum ALT düzeylerinin 10-19 günler arasında arttığı, histolojik değişimlerin 12 ile 14. günlerde ortaya çıktığı ve HEV antijeninin karaciğer ve safra-da 14-22. günlerde saptandığı gözlenmiştir. Histopatolojik değişimler en belirgin 18-25. günlerdedir. Anti-HEV antikorları ALT düzeyleri pik yaptığı veya pik yapmadan hemen önceki dönemde yükselmektedir. Deneysel insan çalışmalarında viral bulaşı

takiben 42-46 gün sonra karaciğer enzimlerinin pik yaptığı gösterilmiştir. Hepatit E virüs enfeksiyonunun seyri sırasında karaciğerde gözlenen histopatolojik bulgular genel olarak diğer viral hepatitlerdeki bulgulara benzerse de virüse özgü karakteristik bazı bulgular saptanır. Sıklıkla gözlenen bulgular minimal infiltrasyon, fokal nekroz ve kolestatik değişimlerdir. İnflamasyon orta düzeydedir ve fokal lezyonlarda "Kupffer" hücre aktivitesinin yanı sıra parçalı lökositler saptanır.

Kolestatik formda hepatositlerde balonlaşma dejenerasyonu, sitoplazmik kolestaz, fokal sitolitik nekroz, hepatositlerin genişlemiş safra kanalikülleri etrafında psödoglandüler formda dizilişi, kanaliküllerdeki veya hepatositlerdeki safra stazı tipiktir.<sup>18</sup>

Japon araştırmacılar, özellikle sağlıklı bireylerde ve 30 yaş veya üstü hastalarda, anti-HEV IgG antikor pozitifliği ile yaş artışları arasında bir ilişki buldular. Antikor artışı 40 yaşın üstündekilerde daha yüksektir. Benzer şekilde, İsviçre'deki HD hastaları üstündeki bir çalışmada IgG tipi anti-HEV antikor pozitiflik oranı 40 yaşın altındaki hastalarda %2.5 ve 40 yaş üstünde %7.4 olarak gösterildi.<sup>97</sup>

Hepatit E için salgın açısından en önemli sorunlardan birisi hamilelik döneminde görülme sıklığının artmasıdır. Deneysel ortamda HEV ile enfekte edilen hamile maymunlarda bu değişken etki görülmemiştir ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalar bu konu ile ilgili tatmin edici bir yol göstermemiştir. Patojenez içerisindeki HEV ile ilgili bildiğimiz kendisi yanıtıcı olabilen kültürlenmiş hücrelerde kendiliğinden tekrardan ortaya çıktığıdır. Hepatit E virüs patojenezi içerisindeki pORF 3 ile ilgili daha fazla bilgi bulunmaktadır fakat bilgilerin hemen hemen hepsi tekrarlama çalışmalarından elde edilmiştir. Hepatit E virüs patojenezi içerisinde bu proteinin önemi ORF 3 yoksunu virüsler ile deneysel olarak maymunların enfekte edilmesi yönünden az olması nedeni ile pekiştirilmiştir.<sup>36,97</sup>

## 2.12. Bulaşma yolu

Hepatit E virüs'ü fekal, oral yolla bulaşır. Ancak bulaştırıcılığı daha düşüktür. Bu nedenle çocukluk yaşlarında, çok genç ve orta yaş grubunda bulaşır ve büyük salgınlara sebep olur. Enfeksiyon genellikle kirli su sayesinde fekal oral yoldan bulaşır. Kan nakli iletimi ve hayvansal temas iletimleri de görülmüştür.<sup>11</sup>

Virüs diğer yollarla da geçebilmesine rağmen, en sık enterik yolla bulaşmaktadır.<sup>114</sup>

Khuroo ve ark. Hepatit E'nin vertikal bulaşmasını incelemişler ve infekte anneden çocuğa bulaşabildiğini öne sürmüşlerdir.<sup>115</sup>

Büyük salgınlar yağmur nedeniyle sel sularının çekilmesi sonucu, içme suyu kaynaklarının kontamine olmasına neden olmuştur.<sup>28</sup>

Türkiye'de anti HEV prevalansı %7 civarında bulunmuştur.<sup>110</sup>

Gelişmekte olan ülkelerde daha belirgin olarak bulunur. Hepatit E özellikle kontamine suya bağlı olarak Dünyanın çeşitli bölgelerinde salgınlar yapabilmektedir. Etken, endemik bölgelerden uluslararası yolculuklarla diğer ülkelere de taşınmaktadır. Hepatit E virüs inkübasyonun uzun olması (ortalama 40 gün), coğrafi dağılımının

heterojen ve gebelik sırasında oluşan enfeksiyonlarda mortalit oranının daha yüksek olması (% 20) gibi özellikleri ile hepatit A'dan farklı iken, her iki virüsün bulaşma yollarının ortak olması, epidemik ve sporadik vakalar şeklinde ortaya çıkması ve kronikleşmemesi gibi özellikleri birbirine benzemektedir. Hepatit E virüs enfeksiyonunun Hepatit A virüs enfeksiyonundan önemli farklarından birisi de, Hepatit E virüs'nun daha çok genç ve erişkinlerde enfeksiyon yapmasıdır. Lee ve ark Hong-Kong'da yaptıkları bir çalışmada, anti-HEV pozitifliği 20 yaşın altında % 4 iken, 20 yaşın üzerinde % 24 bulunmuştur.<sup>108,116</sup>

Gelişmekte olan ülkelerde, diğer enteral bulaşım gösteren hepatit türleri gibi hepatit E enfeksiyonu da salgınlara yol açabilmektedir. Temel bulaş endemik ve non-endemik bölgelerde parenteral bulaşma riskinden de bahsedilmektedir. Bununla birlikte hemodiyaliz hastaları gibi riskli kabul edilebilecek gruplarda anti-HEV IgG antikorlarının yüksek olmasının nedeni açıklanamamaktadır. Bu nedenle fekal-oral bulaşın yanında parenteral bulaş yolunun da olabileceği düşünülmektedir. Sylvan ve ark. Yaptıkları bir çalışmada kronik otoimmün karaciğer hastalığı olanlarda hepatit E virüsünün parenteral bulaşma riskinin olduğunu belirtmişlerdir.<sup>117</sup>

Khuroo ve arkadaşları hepatit E virüsünün parenteral geçiş riskini araştırdıkları bir çalışmada, üç ay içinde transfüzyon yapılmış olan 30 kişilik hasta grubunun %43.3' ünde anti HEV IgM ve HEV RNA' yı pozitif olarak saptamışlardır.<sup>118</sup>

Japonya' da açık kalp operasyonu nedeniyle 23 farklı donörden elde edilen 23 ünite kan ürünü alan bir hasta, operasyondan 24 gün sonra akut hepatit tablosu ile yeniden enfekte olmuş, hastanın post-op 37. günde alınan kan örneğinde HEV RNA pozitif olarak saptanmıştır.<sup>119</sup>

Hepatit E virüsünün parenteral yoldan infeksiyon oluşturabileceğine dair çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada hepatit E virüs'ünün transfuzyon yoluyla bulaşıp bulaşmadığının araştırılması amacıyla planlanmıştır. operasyon esnasında kan transfuzyonu yapılan 55 hasta ve bu hastaların 101 donörü çalışmaya alınmıştır. Bu hastalarda hepatit E virüs enfeksiyonu saptanmıştır.<sup>120</sup> (Tablo14)

**Tablo 14: Donör ve hasta örneklerinde hepatit E virüs serolojik göstergeleri**

|                      | Anti-HEV<br>IgM pozitif N % | Anti-HEV<br>IgM pozitif N % |
|----------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Donor (n=101)        | 2 1.9                       | 9 8.9                       |
| Pre-op hasta (n=55)  | --                          | 5 9                         |
| Post-op hasta (n=55) | --                          | 5 9                         |

Genel olarak HEV bulaşması için fekal –oral yollar dışındaki diğer konuların klinik başarısı halen belirlenmeyi beklemektedir.<sup>29</sup>

Hepatit E Orta Avrupa'daki insanlarda gittikçe artıyor. Hepatit E virüs enfeksiyonun yaygın olduğu domuzların yanı sıra yaban domuzları da olası enfeksiyonu insana bulaştırma kaynakları olarak kabul edilmektedir.<sup>121</sup>

Fransa'da yapılan bir çalışmada organ nakli yoluyla HEV bulaşması riskini 15 HEV-infekte SOT alıcısına (44%) organ veren 15 kişideki virolojik işaretleri tanımlayarak araştırıldı. Nakil sonrasında geçen ilk yılda 6 alıcıya HEV infekte olmuştu, 3'ü nakil sonrasında 1-2 yılda HEV pozitif , 3'ü nakil sonrasında 2-3 yılda HEV pozitif, ve 1'i nakil sonrasında 4 yılda HEV pozitif saptanmıştır.Bu çalışmada 15 organ donörünün 14'ü HEV IgG ve HEV IgM negatif, 1 'i ise HEV IgG negatif HEV IgM pozitif olarak sonuçlanmıştır. Bu 15 organ donörünün tamamı HEV RNA negatif saptanmıştır.<sup>122</sup>

### 2.13. Tanı

Günümüzde viral hepatite yol açtığı bilinen 5 etken hepatit A, B, C, D ve E virüsleri, hem genom yapıları hem de oluşturdıkları hastalık açısından çok iyi tanımlanmış durumdadır.<sup>123</sup>

Hepatit E virüs enfeksiyonlarının tanısı ise hepatit A kadar açık olarak ortaya konmamıştır. Gerek araştırma gerekse tanısal amaç birçok ticari serolojik yöntemin mevcut olmasına rağmen bunların özgüllük ve duyarlılıkları arasında önemli farklılıklar vardır. Serolojik yöntemlerin geliştirilmesinden Önce, enfeksiyonun viremi döneminde kanda HEV RNA'sının tespiti tek tanısal yöntem olarak kullanılmıştır. Ancak HEV için ticari bir RT-PCR testinin olmaması, vireminin kısa süreli olması ve teknolojinin çok pahalı olması gibi nedenler, Hepatit E enfeksiyonlarının endemik olduğu kaynağı sınırlı bölgelerde moleküler yöntemlerin kullanımını imkansız kılmaktadır. Hepatit E virüs saptanmasında moleküler yöntemler, serolojik testlerle saptanamayan farklı genlerin araştırılmasında uygulanmaktadır.<sup>124</sup>

Akut HEV enfeksiyonunun tespiti RT-PCR tarafından yapılan serolojik teste ve moleküler genomik analize bağlıdır. Bu yüzden akut HEV'i tespit etmek için ya IgM anti-HEV ya da RT-PCR testi kullanılmaktadır.<sup>45</sup>

Viral enfeksiyonlar için birincil görüntüleme genellikle temel olarak IgG veya IgM antikorları için serolojik testlere dayanmaktadır. Buna rağmen, viral nükleik asitlerin ilk tespiti ve antikorların tespiti arasındaki

teşhis penceresi haftalarca sürebilir ve antijen özellikli antikorları üretme yeteneği bakımından özürlü olan immün yetmezlikli kişilerde daha da fazla bile sürebilir. Yapılan çalışmalarda karaciğer nakli alıcılarına standart immunosupresif tedavi uygulanmasından sonra HBsAg antikorlarının sürekli olarak azalarak tespit edilemez seviyelere geldiğini de gösterilmiştir. Hepatit E virüs antikorları için de doğru olduğuna dair geçerli bir veri bulunmamaktadır. Hali hazırdaki çalışmalar anti-HEV IgG ve IgM'nin tespit edilmesinin kalsineurin inhibitörleri, steroidler ve mikofenoleter ile üçlü immunosupresif rejim ile tedavi edilen kişilerde daha fazla gecikmeye neden olduğunu göstermektedir.<sup>125</sup>

#### 2.13.1. Serolojik Testler

Hastalığın kesin tanısı serolojik testlerle konulmaktadır. Günümüzde hepatit E'nin serolojik tanısında önemli gelişmeler olmuştur.<sup>5,17</sup>

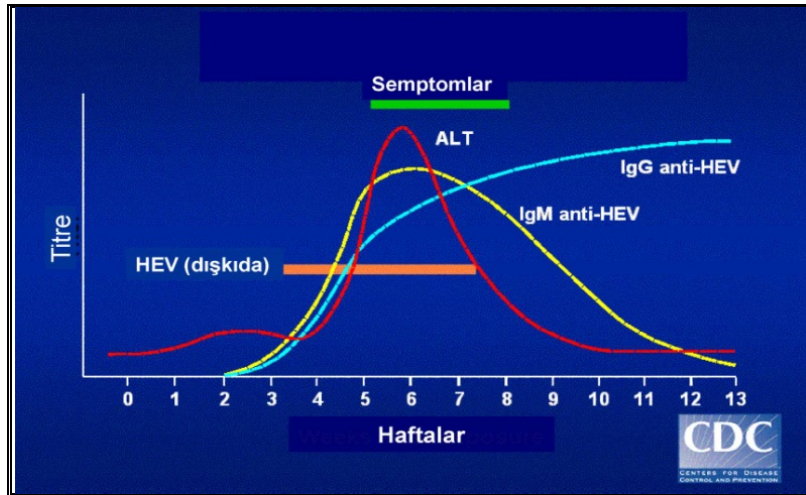
Hepatit E virüs enfeksiyonu asemptomatik veya semptomatik seyredebilir.<sup>18</sup>

Klinik bulgular HAV'a benzer daha çok genç yaşlarda görülmektedir. Yaşlılarda ve çocuklarda seyrek görülür ve subklinik seyreder. Rekombinant antijen yada sentetik peptitlerin kullanıldığı ticari kitler mevcuttur. Enzyme Immun Assay (EIA), Westren Blot teknolojisi (WB) ve immunfloresan yöntemler kullanılabilir.<sup>17</sup>

Enzyme Immun Assay ile IgM ve IgG antikorları saptanabilir. ALT(Alanin aminotransferaz)'nin pik yapmasından hemen sonra IgM antikorları pozitifleşir. Akut dönemde anti-HEV IgM araştırılmalıdır. Bu

dönemde IgG antikorları da gösterilebilir. Hastaların % 96'sında akut enfeksiyonun başlamasından 1-4 hafta sonra anti-HEV IgM antikorları pik yapar ve enfeksiyon başlangıcından 3 ay sonra % 50'ye düşer. Anti-HEV IgM antikorları 6-12 ay içinde de genellikle kaybolur buna rağmen 21 ay kadar pozitif kalabildiği bildirilmiştir.<sup>108</sup>

Anti-HEV IgG ise akut enfeksiyonun başlangıcından 2-4 hafta sonra pik yapar ve enfeksiyonun başlangıcından 3 ay sonra %50'ye düşer. Yüksek titrede IgG türü antikor yeni geçirilmiş enfeksiyonun göstergesidir. IgG antikorlar 20 aydan daha uzun süre gösterilebilir.<sup>128</sup> (şekil10)



**Şekil 10:**Hepatit E virüs'ünün serolojik markarları ve ALT'nin doğal seyri.<sup>97</sup>

Ancak akut dönemin başında yalancı negatif sonuçlar alınabilir. Yalancı pozitif sonuçlar ise otoimmün hepatit ve romatolojik hastalıklarda görülebilir. Bazı olgularda serolojik olarak yanıt gösterilemiyebilir. Bu durumda fekal antijenik inceleme tanıya yardımcı olabilir. Bazı vakalarda anti-HEV antikorların yıllarca pozitif kalabildiği bildirilmiştir. Anti-HEV IgA antikorlar da serumda gösterilebilir.<sup>128</sup>

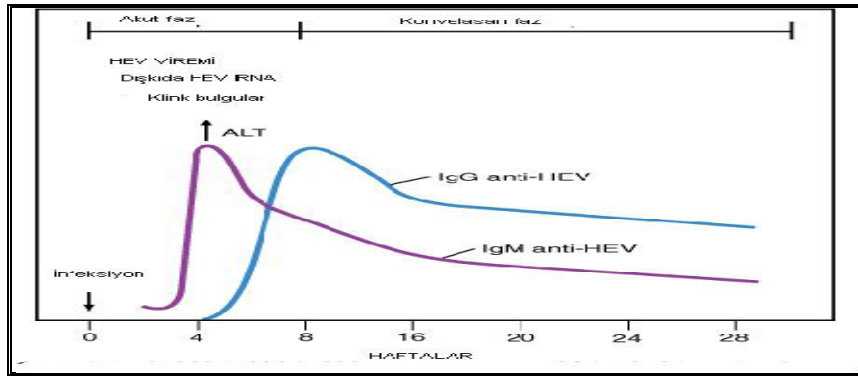
Bir çalışmada hastalığı 14 yıl önce geçiren kişilerin %47'sinde antikorlar tesbit edilebilmiştir.<sup>129</sup>

Başka bir çalışma genel populasyonda yapılmış ve 5 yıl sonra seropozitif kişilerin sadece %37'sinde antikor saptanmıştır.<sup>130</sup>

Antikorları kaybolan hastaların HEV'e karşı bağışık kalıp kalmadıkları bilinmemektedir. Doğal olarak infekte olmuş bireylerin serumunda Anti-HEV IgA antikorları da gösterilmiştir. Hastalıkta IgA antikorlarının önemi bilinmemektedir. Dünyanın hemen hemen her yerinde IgM ve IgG için ticari kitler mevcuttur. Bu ticari kitler, Enzyme Linked Immunosorbent Assay, Western Blot teknolojisi, viral genomun ORF2, ORF3 veya her ikisinden eksprese edilen rekombinant antijenlerin veya sentetik peptidlerin kullanıldığı kitlerdir.<sup>5</sup>

Viral enfeksiyonun tanısında örneklerin uygun zamanda alınması önemlidir. Akut bir viral enfeksiyonunda 4 devre izlemek mümkündür.<sup>17</sup>

Prodromal devrede virüs konağa girmiş ve belirli bir üreme göstermiştir. Burada henüz etkene özgül humoral immun cevap oluşmamış ve hastalığa özgü semptomlar tam olarak ortaya çıkmamıştır. Akut devrede konakta virüs çoğalması maksimum düzeydedir ve hastalığa özgü klinik semptomlar ortaya çıkmıştır. Ayrıca etkene özgül antikorlar belirlemeye başlamıştır. Bu dönemde virüs izolasyonu şansı yüksektir. Defervesan devrede etkene özgül antikor düzeyi yükselirken virüs izolasyon şansı azalmaktadır. Konvelesan devrede ise hastalık belirtileri tamamıyla kaybolur ve virüs izolasyon şansı hemen hiç yoktur.<sup>13,17</sup> (Şekil 11)



Şekil 11: Akut ve konvelasan fazda HEV'e karşı oluşan antikorlar.<sup>97</sup>

Hepatit E virüsü ile bir kez enfekte olduktan sonra bireylerde nötralizan antikorlar saptanabilir. Ancak endemik bölgelerde yetişkinlerin çoğunda koruyucu antikor bulunmaz ve enfeksiyona duyarlılıkları devam eder.<sup>116</sup>

Hepatit E virüs enfeksiyonunun HD hastalarında ve Renal allogref Alıcılardaki teşhisi genellikle serolojik deneyler kullanılarak yapılır ya Polymeras Zincir Reaksiyonu (PCR) ile serum veya dışkıda HEV genomunun tespit ederek yada Hepatit E virüs'a karşı üretilmiş IgM antikorlarını tespit edecek serolojik testlerle yapılır. Genelde, IgM antikorları hastalığın akut HEV enfeksiyonunu tespit etmede kullanılır. Anti-HEV IgM, ALT normalleşmesinden haftalar veya aylar sonra azalan ALT (Alanin aminotransferaz) aktivitesinin zirvesinden önce tespit edilebilir. Şu anda, Akut hepatit E'de IgM antikorlarını saptamak için, ters-akış teknolojisini kullanan ve 2-3 dakikada sonuçları veren hızlı bir immunochromatographic bir test mevcuttur. Anti-HEV IgA antikor tespiti eğer bir anti-HEV IgM antikor testi başarısız olursa, yardımcı araç olarak kullanılabilir. Anti-HEV IgA'nın, HEV nozokomiyal salgınlarda önemli bir rol oynayıp oynamadığı tespit edilmemiştir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre kemik iliğinde blastların sayısı % 20'nin üzerinde ise (çocuklarda bazı çalışma gruplarında >% 30) AML tanısı konulmaktadır. AML alt tiplerinin belirlenmesinde morfolojik (FAB), sitokimyasal, sitogenetik, immunfenotipleme ve moleküler çalışmalar gereklidir. Hastanın klinik bulguları ve durumu ile ilişkilidir.<sup>97</sup>

### 2.13.2. Moleküler testler ve diğer yöntemler

Serolojik yöntemlerin yanı sıra PCR (Polimeraz Zincir Reaksiyonu), (Gerçek zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu) RT-PCR ve WB (Westren Blot teknoloji) gibi yöntemler de tanıda kullanılabilir. Hepatit E virüs mozaik protein Enzyme Immun Assay (MPr-EIA) ve rekombinant Enzyme Immun Assay (RPr-EIA) yöntemleride deneme aşamasında olan testlerdir. Oluşan IgM ve IgG antikorlarının hastalıktan koruyucu etkisi yoktur.<sup>128</sup>

Tanı seroloji çalışılmıyorsa Hepatit E epidemiyolojisini inceleyen moleküler yaklaşımlar umut vericidir. Ancak HEV kronik infeksiyonlara yol açmadığı için, moleküler tekniklerin değeri, akut infeksiyonların çalışması ile sınırlı kalmıştır.<sup>5</sup>

İmmün floresan mikroskopla HEV antikorları semi kantitatif olarak belirlenebilir. Akut fazda HEV RNA serum ve dışkıda serolojik olarak gösterilebilir. Dışkı ve safrada virüs benzeri partikülleri ve hepatositlerde viral antijeni göstermek mümkündür.<sup>5,111</sup>

## 2.14. Komplikasyonlar

Hepait E ile infekte olmuş gebelerde fulminan hepatit sık gelişir ve mortalite hızı yüksektir. Hepatit E'li gebe kadınlarda intrauterin infeksiyon gelişebilmekte ve perinatal morbidite ve mortaliteye sebep olabilmektedir.<sup>42,129</sup>

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 245 gebe kadın aynı yaş aralığında çalışmaya alınmıştır.Çalışmaya alınan kan örnekleri, anti-HEV IgM ve anti-HEV IgG micro ELISA yöntemini kullanarak anti-HEV seroprevalansı %12.6 olarak saptanmıştır.<sup>131</sup>

Hindistan'da yapılan çalışmalarda hastalık üçüncü üç aylık dönemlerdeki annelik ölümlerinden sorumludur öte yandan Mısır, Avrupa ve ABD'den gelen raporlar hamilelik sırasındaki HEV'in şiddetinin ve seyrinin hamile olmayanlardan pek farklı olmadığını gösteriyor.<sup>132</sup>

Sudan'da Darfur'da ki bir salgın sırasında hamile kadınların arasında %31.1 oranlı,%17.8 oranında bir ölüm oranı bulundu. Hepatit E ile ölen hamile kadınlardaki şiddetli karaciğer hasarının mekanizması bir bilinmez olarak kalıyor.Yine de,hepatit E ve hamileliğin etkileşiminin patofizyoloji üzerine yeni çalışmalar ortaya çıkmıştır. Yeni doğan çocuklarının ölümü ve ölü doğanlar bebekler, ya üçüncü üç ayında yada doğum sırasında akut hepatit olan anneden çocuğa transfer yoluyla olmuş olması çok muhtemeldir.<sup>133</sup>

Birleşik Arap Emirlikleri'nde yapılan bir çalışmada akut hepatit E olan 28 gebe kadının %43'ünde ciddi hastalık durumu gelişmiştir

ve %11'lik mortalite oranı görülmüştür. Bu çalışmada 26 bebekte akut hepatit E görülmüştür ve bu bebeklerin %4'ü ölmüştür.<sup>134</sup>

Kemik iliği (Kİ) ve periferik kök hücre transplantasyonlarında (PKHT) hepatik hastalıkların görülmesi yaygındır. Kemik iliği transplantasyonunun başlıbaşına kompleks bir işlem ve tedavi olması ayrıca hastaların toksik, infeksiyöz ve immünolojik karaciğer (KC) hastalıklarına maruz ve hassas olması nedeni ile tecrübe önemlidir.<sup>135</sup>

Solid ve hematolojik tümörlerin, nonmalign, kronik hematolojik bozuklukların ve bazı otoimmün, metabolik ve genetik hastalıkların tedavisinde giderek artan sıklıkta ve başarıyla uygulanan hematopoietik kök hücre nakli [stem-cell transplantation (SCT)] önemli akciğer sorunlarına yol açmaktadır. Ciddi morbidite ve mortalite nedeni olan akciğer komplikasyonları SCT uygulamalarının başarısını sınırlayan önemli faktörlerdendir. İlk 100 günde ortaya çıkan komplikasyonlar erken, daha sonra oluşanlar ise geç komplikasyonlar olarak adlandırılır. SCT sonrası infeksiyöz ya da infeksiyon dışı akciğer komplikasyonlarının sıklığı %40-60 civarındadır. Allojeneik SCT sonrası infeksiyon dışı akciğer sorunlarının oranı uğraşılan hasta grubu ve akciğer patolojisine ilişkin tanımlamalara göre değişmekle birlikte %70'lere varabilmektedir.<sup>136</sup>

Kronik graft versus host hastalığı, kemoterapi ile remisyona girmiş hastalarda allojeneik kök hücre nakli sonrası, uzun dönem morbiditeye sebep olmaktadır.<sup>137</sup>

Fulminan HEV ile ilgili 2004 yılındaki sellerden sonra Bangladeş'te akut HEV'de bir artış başlamıştır. O sıralarda,ülke bir ay boyunca sel suyun altında kaldı ve bu sular kirlenmiş kanalizasyon suyunun içme suyu ile karışmasına neden oldu. Yapılan bir çalışmada FHF'nin Bangladeş'teki etiyolojisini belirlemek amacıyla 23 hasta katılmıştır. Yaşları 18 ile 32 arasında değişen 17 erkek ve 6 kadın vardır.

Kadınların 4'ü hamiledir.Hastalar ELISA ile test edildiler. Hastaların %56.52'si HEV enfeksiyonuna sahipti ve hepsi anti-HEV IgM pozitif olduğu saptanmıştır.<sup>23</sup>

## 2.15. İmmünite

Karaciğerde immün yanıt makrofajlar, dendritik hücreler, doğal öldürücü (NK) ve doğal öldürücü T hücreleri (NKT) ile düzenlenmektedir. Ancak kronik enfeksiyonlarında oluşan immün yanıtın zayıf olması ve immünitede görevleri hücreleri tanımlamak immün yanıt aydınlatılamamaktadır.<sup>138</sup>

Hepatit E'nin immünopatogenezi çok iyi anlaşılamadığından reinfeksiyondan korunmada immünitenin rolü tam olarak bilinmemektedir. Çocukluk yaş grubunda geçirilen enfeksiyonda anti-HEV'in hızla kaybolduğu ve bunların ilerki yaşlarda reinfeksiyona duyarlı oldukları bildirilmektedir. Anti-HEV IgG pozitif olduğu sürece su kaynaklı epidemilerde klinik hepatite direnç olduğu gösterilmiştir. Ancak anti-HEV IgG antikorları kaybolmuş olan erişkin vakalardaki durum bilinmemektedir.<sup>5</sup> Akut HEV enfeksiyonuna karşı hücresel immüne tepkiler zayıf bir biçimde şekillenmiştir. Srivastava ve arkadaşları 2007 yılında kontroller ile karşılaştırıldığında CD34+ hücrelerindeki büyümeyi ortaya çıkartmıştır. Buna rağmen, interferon gamma (IFN $\gamma$ ), tümör nekrozu faktörü alfa (TNF $\alpha$ ) ve interlekin - 4 (IL - 4) üreten CD4+ / CD69+ ve CD8+ / CD 69+ hücrelerinin oranı pORF 2 ile tüpte yapılan simülasyon sırasında değişiklik göstermemiştir.<sup>139</sup>

HEV de diğer RNA virüslerinin yaptığı gibi, hepatositlerde ve makrofajlarda kalmaya direnç gösterebilir.<sup>127</sup>

Son zamanlarda, HEV enfeksiyonlarının kronik evrimleri Fransız ve Hollandalı immünyetmezlik hastalarda tanımlandı. Kamar ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada böbrek ve karaciğer nakil hastalarında 14 akut hepatit E vakası bildirilmiştir, bunlardan 8'i sürekli artan ALT seviyelerine, önemli histolojik değişiklikler ve fibroza giden bir kronik seyir

izlenmiştir. Benzer şekilde, Haagsma ve iş arkadaşları karaciğer naklinden sonra 2 kronik hepatit E vakası ortaya çıkmıştır. Her iki hastada hızlı bir şekilde siroz geliştirilmiştir ve 5, 7 yıl sonra yeniden nakil gerekmiştir.<sup>140,141</sup>

Kemik iliği transplantasyonundan sonra endotel hasarının ve protrombotik aktivasyonun birçok muhtemel sebebi vardır. Endotoksemi, nötropenik faz esnasında sıktır ve tümör nekrozis faktör (TNF) düzeylerindeki yükseklik, KİT' in majör komplikasyonlarına öncülük eder . Endotoksin ve TNF tarafından endotel stimülasyonu siklosporin tarafından artırılabilir<sup>102</sup>

## **2.16. Tedavi**

Hepatit E virüs enfeksiyonunda özgül bir tedavi yöntemi yoktur. Diğer akut viral hepatitlerde olduğu gibi destek tedavisinin yapılması yeterlidir. Özellikle gebe hastalarda mortalite oranı yüksek olduğu için iyi bir izlem gereklidir.<sup>18</sup>

Gelecekte sorulacak soru antiviral terapilerin ne ölçüde HEV'e karşı etkili olacağıdır. Tip1 interferonları, hepatit B ve C'nin tedavisi için iyi kullanılırlar. Kronik hepatit E'li hastaların interferon alfa tedavisinden yararlanabileceklerini söylemek aldatıcı olabilir. Ancak interferon alfanın potansiyel riskleri ve yararları, ilacın şiddetli yan etkilerinin yanında graft uyumsuzluğunu arttıracığından, çok iyi bir şekilde düşünülmelidir.<sup>20</sup>

Buna rağmen, pek çok inceleme yeni bileşim üst birim aşılıların mümkün olabileceğini göstermektedir ve Hepatit E'e ait dört genotipe karşı koruma sağlayacak gibi görünmektedirler. Yeni bileşim

bakovirüsleri kullanarak böcek hücreleri içerisinde üretilen kesik bir ORF 2 proteini temeline dayanan bir üst birim aşı klinik öncesi maymun mücadele modelinde etkin olmuştur.<sup>36</sup>

## 2.17. Korunma ve kontrol

Hepatit E virüs'ün fekal oral yol ile bulaşması nedeniyle bulaş zincirinin kesilmesinde su ve besinlerin dışkı ile kontaminasyonunun önlenmesi şarttır. Çevre ve kişisel hijyenik kurallara dikkat edilmelidir. Halka bu enfeksiyonlar ile ilgili bilgi verilmesi gereklidir. Su ve besin maddelerinin dışkı ve idrar ile kontaminasyonunun önlenmesi yanında, kirli sulardan elde edilen kabukluların yenilmemesi veya yemeden önce en az 10 dakika kaynatılmasının öğretilmesi şarttır. Süt ve süt ürünlerinin teknik ve hijyenik kurallara uygun olarak topluma sunulması, Kabuklu deniz hayvanları satış yerlerinin kontrol edilmesine dikkat edilmelidir.<sup>142</sup>

Pasif profilakside Ig preparatlarının kullanımı ile ilgili çalışmalar devam etmekle beraber, henüz insanlarda rutin kullanımı destekleyecek bilimsel veriler yeterli değildir. Hepatit E virüs enfeksiyonunda aktif bağışıklama için ORF2 geni veya gen parçalarının prokaryot, maya, insekt hücreleri gibi değişik hücrelere ekspresyonu ile elde edilen subünit aşılar, DNA aşıları ve HEV benzeri partiküller ("recombinant hepatitis E virüs like particles": rHEV VLPs) kullanılarak elde edilen aşılar konusunda prelinik ve klinik çalışmalar devam etmektedir. Yapılan araştırmalar umut verici gözükmele beraber henüz insanlarda uygulanabilecek bir aşı geliştirilememiştir.<sup>18</sup>

Hematopoietik hücre nakli yapılacak hastalarda hastalığa ait endikasyon dışında bireysel faktörler dikkatle incelenmeli, her aday var olan koşulları çerçevesinde sorgulanmalı ve işlemebağlı olası komplikasyonlar dikkate alınmalıdır.<sup>143</sup>

### 3. LÖSEMİ HASTALIĞI

Akut lösemiler, hemopoietik progenitör hücrelerin neoplastik transformasyonu sonucu gelişen ve kan hücrelerin farklılaşma ve olgunlaşma kusuru göstermeleri ile normal kan hücrelerinin yapılamaması, aşırı çoğalma kabiliyeti gösteren kan hücreleri kemik iliğini, periferik kanı ve takiben diğer dokuları istila etmesi ile karakterize kemik iliğinin malign bir hastalıdır.<sup>144</sup>

İmmatür ve anormal lökositlerin kontrolsüz çoğalmaları sonucu gerek kemik iliği yetersizliği, gerekse doku infiltrasyonu nedeniyle yüksek mortalite hızına sahip olan ve sebebi kesin bilinmeyen çok yönlü bir hastalık grubudur. Akut lenfoblastik lösemiler (ALL) tüm çocukluk çağı tümörlerinin %25'ini, çocukluk çağı lösemilerinin ise % 75-80' ini oluşturur. En sık görülen bu çocukluk çağı tümörünün etyolojisinde; enfeksiyonlar önemle sorumlu tutulmaktadır.<sup>145</sup>

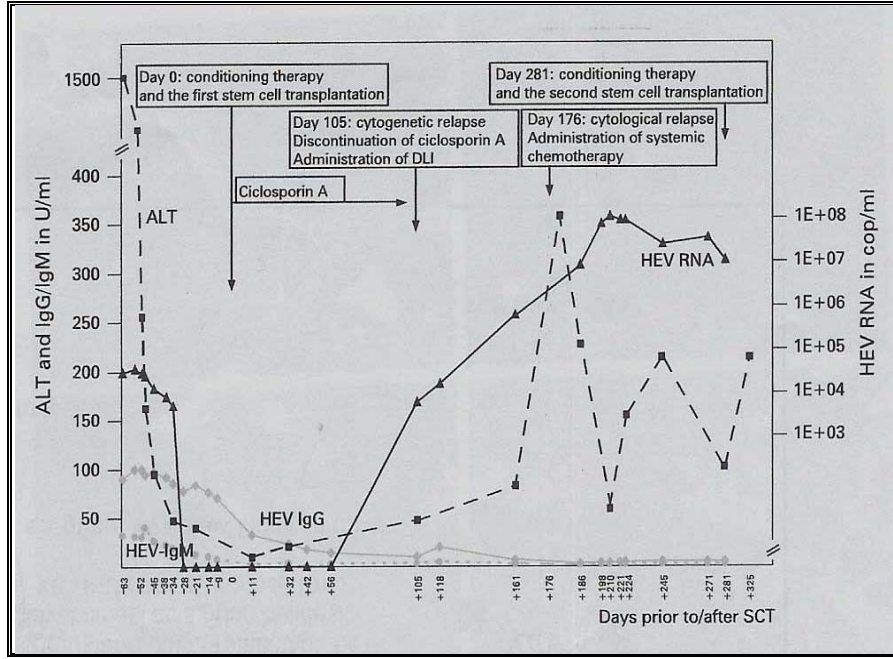
Akut lösemiler immunosüpresif hastalarda hepatit gibi viral enfeksiyonlar ciddi sorunlar yaratabilir. Akut lösemilerde evreleme yapılmaz (kanserin ne kadar yayıldığına), ve tedavi hastalığın yaygınlığına göre değişmez. Akut lösemilerin tedavisinde hastanın durumu ve yeni tanı konup konmadığına dikkat edilir.<sup>146</sup>

Çocukluk çağı lösemileri akut, kronik ve konjenital olarak sınıflandırılabilir. Akut ve kronik terimleri hastalığın doğal seyrindeki relatif süreyi yansıtır. Bununla beraber burada akut lösemide immatür hematopoetik veya lenfoid öncü hücrelerin hakim olduğu, kronik lösemide matür elemanlarının hakim olduğu anlatılmaktadır. Konjenital lösemi hastalığın ilk 4 haftası içinde ortaya çıkmaktadır. Akut lösemiler, çoğalan hücrelerin morfolojik, sitokimyasal, immünolojik ve sitogenetik özelliklerine

göre başlıca iki ana sınıfa ayrılırlar. Akut Lenfoblastik lösemi (ALL) Akut Nonlenfoblastik veya Myeloid Lösemi (ANLL veya AML).<sup>147</sup>

Akut Lenfoblastik Lösemi 10 yas ve altındaki çocuklarda (sıklıkla erkek çocuklarda ve beyaz ırkta) görülmektedir, ancak diğer yaş gruplarında da bu hastalığa rastlanmaktadır. Akut Lenfoblastik Lösemi kalıtsal bir hastalık değildir, kemik iliğinde yer alan hücrelerin değişime uğraması nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Akut Myeloblastik Lösemi (AML) bulaşıcı ya da kalıtsal bir hastalık değildir. Akut Myeloblastik Lösemi kemik iliğindeki olgunlaşmamış hücrelerde bir sorun meydana çıktığında oluşur. Aslında hastalığın tam nedeni bilinmemekle birlikte radyasyon ya da benzene maruz kalma gibi çevresel koşullarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Akut Lenfoblastik Lösemi'deki klinik belirti ve bulguların birçoğu ortaktır. Akut Myeloblastik Lösemi her yaş grubunda görülür, ancak erginlerde en sık görülen akut lösemi tipi olarak bilinmektedir. Semptomları vücudun yeterli sayıda sağlıklı kan hücresi üretememesinden kaynaklanmaktadır. Kronik Myeloblastik Lösemi (KML) vakası ergin bireylerde görülmekle birlikte ancak % 2'lik bir oranda çocuklarda da görülmektedir. Kronik Lenfoblastik Lösemi (KLL) Küçük olgun görünümlü, yavaş proliferen olan uzun ömürlü lenfositlerin monoklonal bir neoplazmasıdır. Periferde lenfosit artışı, kemik iliğinde lenfosit azalması, lenfoid organlarda büyüme ve çeşitli immünolojik bozukluklarla kendini göstermektedir. Genellikle erkeklerde ve 50 yaş üstünde görülmektedir. Myelodisplastik Sendrom (MDS) kan ve kemik iligine etki eden hastalıklardır. Genç ve çocuklarda da görülmekle birlikte aslında 60 ve üzeri yaşlarda görülen bir hastalıktır. Erkeklerde kadınlara oranla iki kat daha siktir. Kan hücrelerinde morfolojik anomaliler vardır.<sup>148</sup>

Son çalışmalar solid organ naklinin ardından bağışıklığı baskılanmış bazı hastalarda uzun ve kronik HEV enfeksiyonları göstermiştir. Burada, allojeneik kök hücre naklinden önce akut lenfoblastik lösemili bir hastada akut hepatit E virüs enfeksiyonu rapor edilmiştir.<sup>126</sup> (Resim 2)



**Resim 2:** Allojenik kök hücre naklinin öncesi ve sonrasında hepatit E virüsü enfeksiyonu ve akut lenfoblastik löseminin (ALL) klinik seyri. Gri çizgiler HEV immunoglobulin G (IgG) (keskiler) ve HEV IgM'yi (daireler) işaret ediyor. Siyah çizgiler alanin aminotransferaz (ALT) (noktalı) ve HEV RNA'yı (kesiksiz) açıklamaktadır.<sup>126</sup>

## 4. KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

### 4.1. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu

Hematopoietik kök hücre kemik iliği ve çevre kanının hücresel elemanlarını oluşturur. Hematopoietik kök hücre, en fazla kemik iliği, daha az olarak çevre kanı veya kordon kanı hatta fetal döneme ait karaciger, dalak gibi dokularda bulunmaktadır. Kemik iliği, kemiklerin içerisinde bulunan süngerimsi dokudur.<sup>148</sup>

Kemik iliği transplantasyonu (Bone Marrow Transplantation) çocuklarda lösemi, aplastik anemi, diğer hematolojik ve malign hastalıklarla, immün yetmezlik ve metabolik hastalıklar için oldukça çok kullanılan bir tedavi yöntemidir.<sup>149</sup>

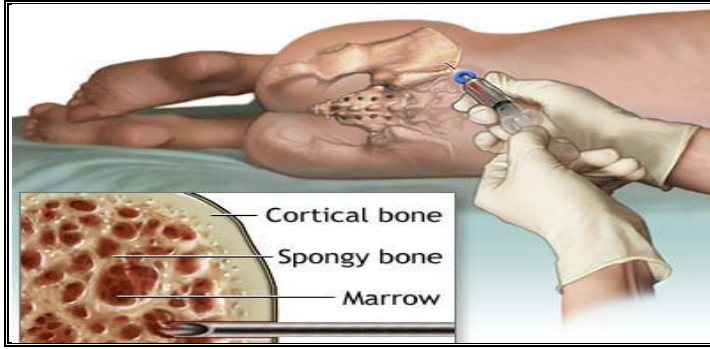
Primer olarak kemik iliği mikro çevresindeki uygun ortamlarda ve daha düşük oranda da periferik kan dolaşımında bulunan, kendi kendini yenileyebilme, farklı hücre dizilerin ve hücre tiplerine dönüşebilme özelliğine sahip hücrelere “kök hücre” adı verilmektedir. Geçmişte, transplantasyon için kök hücre kaynağı olarak kemik iliği yaygın olarak kullanılmakla birlikte, son yıllarda yapılan klinik çalışmalar doğrultusunda periferik kan ve göbek kordonunun da kök hücre kaynağı olarak etkin bir şekilde kullanılabildiği gösterilmiştir. Günümüzde, periferik kan kök hücreleri (PKKH) hem otolog kök hücre transplantasyonu (OKHT) hem de allojeneik kök hücre transplantasyonu (AKHT) için neredeyse kemik iliği kaynaklı kök hücrelerin yerini almıştır.<sup>150</sup>

Kemik iliği kalça kemiğine özel bir iğne ile girilerek kemik iliğinin şırınga yardımıyla alınmasıdır. İşlemin yapılacağı bölge temizlendikten sonra lokal anestezi ile uyuşturulur. Büyük bir cerrahi işlem olmadığından hasta aspirasyondan sonra evine dönebilir.(Resim 4,5) Alınan örnek periferik yayma gibi cama yayılarak özel boyalarla boyanır ve mikroskopta incelenilir. Hepatit B, hepatit C yada hepatit E'nin vericiden bulaş riskini belirlemek açısından en iyi yaklaşım HBV DNA , HCV RNA yada hepatit E RNA bakılmasıdır.<sup>151</sup>

Viral hepatit varlığı gibi kemik iliği transplantasyon öncesi ve sonrası dönemde karaciğer ilişkili morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde arttırdığı gösterilmiştir. Serum aminotransferaz ALT,AST, alkalen fosfataz, gama glutamil transferaz (GGT), bilirubin, albumin ve protrombin gibi testler karaciğer hasar ve fonksiyon testleridir. Bu testlerin duyarlılık ve özgüllüğü sınırlı olup, karaciğer fonksiyonları hakkında tam bilgi veremediği gibi hasarın derecesi ile korelasyon göstermemektedir. Kemik iliği transplantasyonu öncesi dönemde karaciğer hasar ve fonksiyon testleri değerlendirilmelidir. Bu testlerde saptanan yüksekliklerin nedeni araştırılmadan önce testlerin tekrarı yapılmalıdır. Kemik iliği transplantasyonu öncesi dönemde viral serolojik belirteçlerinde değerlendirilmesi gereklidir. kemik iliği nakli öncesi karaciğerdeki hasarın derecesinin belirlenmesi amacıyla, kontrendikasyon yoksa karaciğer biyopsi yapılması önerilmektedir. Alıcıda aktif hepatit enfeksiyonu saptanırsa kemik iliği transplantasyonu öncesi anti-viral tedavi başlanmalıdır. Anti-viral tedavi sonrası yeterli kök hücre toplanabilmesi için en az 1 hafta süre beklenilmesi önerilmektedir.<sup>152</sup>



**Resim 3: kalça kemiğinden şırınga yardımıyla kemik iliğinin alınması.**<sup>44</sup>



**Resim 4: Hematopoietik kemik iliği olan kök hücre kaynağı.**<sup>148</sup>

#### **4.2. Kök hücre uygulama (transplantasyon) süreci**

Periferik kök hücre nakli ilk olarak 1950 yılında yapılmış, 1980'lerden beri artarak uygulanan bir tedavi şeklidir. Kansere tedavisinde kullanılan yüksek doz kemoterapi nedeniyle iyileşmeyi sağlamak için kök hücrelerin yerine konması gerekmektedir. Kök hücre farklılaşabilen, hem lenfoid hem myeloid olarak olgunlaşabilen primitive kan hücresidir. Periferik kök hücre nakli (PKHN) miyeloablatif tedavide zarar gören kök hücreleri yerine koyma işlemidir. Kök hücreler aferez denilen işlemle hastanın periferik dolaşımından toplanır. Kemik iliği nakli akut- kronik lösemilerde, lenfomalarda, aplastik anemide ve çeşitli yumuşak doku tümörlerinde gerçekleştirilen bir uygulamadır. Kök hücre uygulama süreci toplam beş aşamadan oluşmaktadır.<sup>153</sup>

#### 4.2.1. Değerlendirme

Hasta genellikle iki veya üç gün tıbbi yönden değerlendirilir. Tıbbi değerlendirmenin amacı transplantasyon öncesi klinik ve laboratuvar verileri sağlamaktır. Transplant öncesi günler “-” den başlar (-8.gün vb.) ve transplantasyon yapılan gün sıfıncı gün, sonrası günler “+” (+5. gün vb.) olarak sayılır.<sup>153</sup>

#### 4.2.2. Mobilizasyon ve kök hücre toplanması

Kök hücreler periferik olarak bir donör veya hastadan aferez denilen işlemle toplanır. Hastanın kanı hücre ayıran araç yardımıyla alınır ve kök hücreler ayrılır. Yeterli kök hücre toplanması için mobilizasyon rejimine bağlı olarak genellikle iki veya daha çok aferez işlemi gerekebilir. Aferez işlemine başlamadan önce mobilizasyon ilaçlarının verilmesi gerekir. Mobilizasyonun amacı daha çok kök hücre üretmek ve periferik kana daha çok kök hücre katılımını sağlamak için kemik iliğini uyarma işlemidir.<sup>153</sup>

#### 4.2.3. Yüksek doz kemoterapi tedavisi

Yoğun ve yüksek doz kemoterapi hastayı transplantasyona hazırlar. Bu rejimin amacı rezidüel malign hücreler kadar hastanın kendi kemik iliğini de tamamıyla yok etmektir. Kanserin tipine, hastanın yaşına ve anamnezine bağlı olarak immun sistemi baskılayıcı kemoterapi verilir.<sup>153</sup>

Yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli, artık multiple myeloma ve bazı lenfoma vakalarının tedavisinde en önemli standart tedavi yaklaşımlarından birisi olarak benimsenmektedir.<sup>154</sup>

#### 4.2.4. Kök hücre verilmesi

Son doz kemoterapiden 24-48 saat sonra, hastaya kök hücrelerin yeniden verilmesi en uygun dönem olup bugüne “reinfüzyon günü” denir. Bu günde hastanın vital bulguları, sıvı-elektrolit dengesi, alerjik reaksiyon belirtileri yakından izlenmelidir. Antiemetikler, antihistaminikler, steroidler, asetoaminofen verilebileceği için bu ilaçlar hazır bulundurulmalıdır. Kök hücreler santral kateter yardımıyla hastaya verilir. Olası akut komplikasyonlar pulmoner emboli, sıvı retansiyonu, hematüri, aritmiler, anafoksi ve soğuk reaksiyonu olabilir. Bulantı- kusma, diyare, kramplar, baş ağrısı, ateş, hipo ve hipertansiyon, kısa aralarla nefes alıp verme gibi yan etkiler de görülebilir. Allojenik kök hücre transplantasyonu (AKHT) yapılan hastalarda geç dönem enfeksiyonlar mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir.<sup>153,155,156</sup>

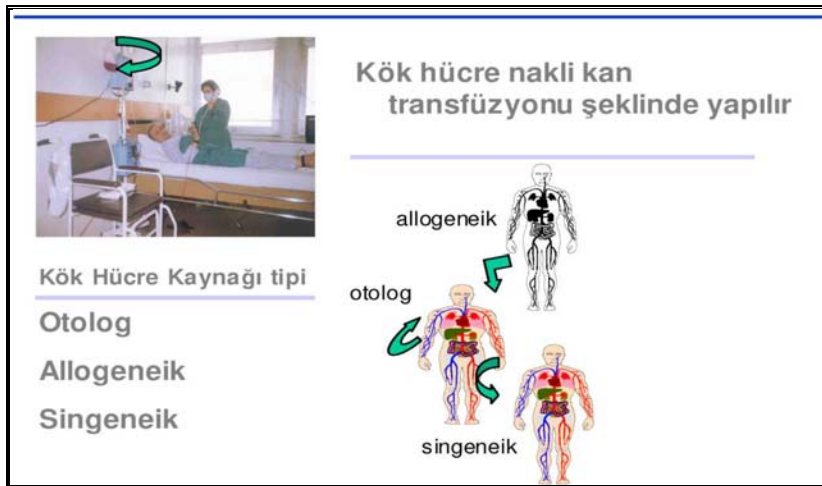
### 4.3. Allojeneik hematopoetik kök hücre nakli

Allojenik, singenik ve otology olmak üzere üç tip transplantasyon vardır.(Resim 6) Allojenik başka bir kişiden yapılan bir işlem olarak tanımlanır.<sup>157</sup>

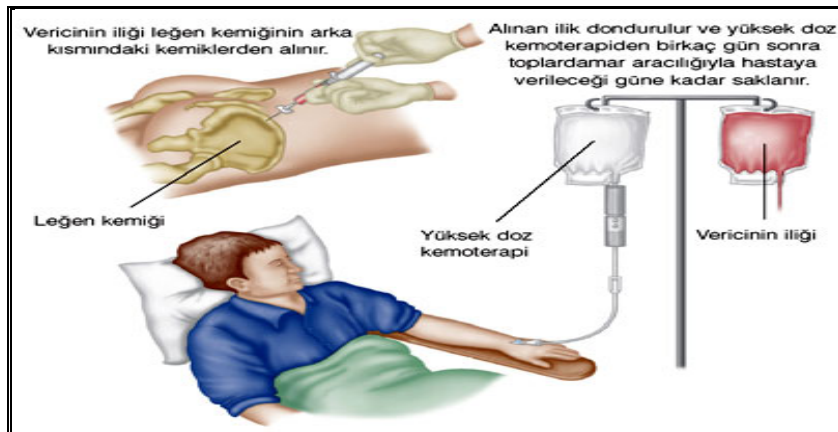
Allojenik transplantasyonlar hastayla akraba olan ya da olmayan bir donörden kök hücreleri toplayıp hastaya verme işlemidir. (Resim 7) Donörün uygunluğunu belirlemek için doku tipi testi (HLA-Human Leucocyte antigen) kullanılır. Singenik transplantasyon ikizden hücre toplanması işlemidir. Bu transplantasyonlarda kabul olmama (rejection) sorunu yoktur. Otolog transplantasyonlar kişinin kendi kök hücrelerinin toplanmasını gerektirir. Bu tip transplantasyonda Kabul olmama (rejection) için çok az bir şans vardır, çünkü kök hücreler hastanın kendisindedir.<sup>153</sup>

Allojeneik kök hücre naklinin gerçekleşebilmesi için ilk şart uygun bir donörün varlığıdır. Uygunluk ise donör ve hasta arasında HLA (Human Leukocyte Antigens, İnsan Lökosit Antijenleri) uyumu olarak tanımlanır. Kök hücre naklinde en önemli HLA lokusları HLA-A, HLA-B, HLA-C ve HLA-DR antijen lokuslarıdır. HLA tam uyumlu nakillerden sonra bile görülebiliyor olması minör HLA antijenleri konak antijenlerinin de olayı tetikleyebileceğini düşündürür. İnsan Lökosit Antijenleri uyumu konusunda kuşkusuz en avantajlı durum singeneik (genetik olarak identik ikiz) bir donörün varlığıdır. Bu durum oldukça seyrek (% 1) bir olasılıktır. Genellikle hastanın varsa kardeşleri başta olmak üzere aile içi bireyler veya akrabaları arasından HLA uygun donörler tercih edilir. Aile içi bireyler veya akrabaları arasında HLA uygun donörü bulunmayan hastalar için bir diğer seçenek akraba olmayan fakat HLA uygun olan donörlerden yararlanmaktır. Bunun için de ulusal ve uluslararası donör kayıt sistemleri kurulmuştur. Nakil için uygun donörü olan hastalar transplantasyona

hazırlanır. Bu çerçevede hastaların ve donörlerin organ fonksiyonları, virüs enfeksiyonlar için serolojik durumları, hastanın enfeksiyon odakları (öndişler, paranasal sinüsler, akciğer vd) açısından değerlendirilmesi. Donörün işleme engel bir durumu olup olmadığı incelenir. Donör ile hasta arasında kan grubu uyumsuzluğu transplantasyona engel olmaz ancak uyumsuzluğun durumuna uygun çözümsel prosedürler planlanır. Transplantasyondan önce hastalara hazırlık rejimi adı altında yüksek doz kemoterapi (bazen ek olarak radyoterapi) uygulanır. Bu uygulamanın bir amacı malign hastalıklarda hastanın habis klonunu, malign olmayan hastalıklarda ise hematopoetik dokuyu ortadan kaldırmaktır. Bir diğer amaç alıcı (hasta) immün sistemini baskılayıp donör kök hücrelerinin reddedilmesini önlemektir. Hazırlık rejimi bu nedenle hastalık tanısına göre değişiklikler gösterir.<sup>158</sup>



Resim 5: Transplantasyon tipleri.<sup>148</sup>



Resim 6: Kemik iliğinin alınması ve verilmesi.<sup>148</sup>

#### **4.4. Hematopetik kök hücre nakli (HKHN ) öncesi yapılan testler**

##### **4.4.1. İmmünolojik testler**

Mikrolenfositotoksosite Yöntemi ile MHC Antijenlerinin Saptanması. Mikrolenfositotoksosite yöntemi ile doku tiplemesi 30 yıldır yapılmaktadır. İmmün yanıt ürünlerini (antikor) kullanarak, immün yanıtın hedeflerini (HLA antijenleri) belirleme esasına dayanır. Eğer bir antijen antikor yanıtını uyarmışsa, immünolojik önemi gösterilmiş demektir. <sup>148,167</sup>

##### **4.4.2. Non immünolojik testler**

Tam Biyokimya, kan sayımı, kan grubu belirlenmesi, hemostaz testleri ( PT, APTT, FDP, Fibrinojen ), trombofili testleri ( Fak V, Protronbin gen mutasyonu, AKA IgG ve IgM, LA, Protein C, Protein S ), mikrobiyoloji testleri ( HBS Ag, Anti HBs, Anti HBc, Anti HBe, Anti HIV, Anti HCV, Anti CMV IgG-IgM, EBV VCA IgG-IgM, Anti Rubella IgG-IgM, VDRL-RPR, Anti HSV IgG-IgM ), Perifer, Kİ, EKG, EKO, SFT, PA AC grafisi, Koronal planda sinüs BT, PPD, Konsültasyonlar ( KBB, Diş Hekimliği, Liyazon psikiyatrisi ), Diğer ( Ph ( % ), bcr/abl, Beta2-mikroglobulin, Litik lezyon) gibi testler sayılabilir. <sup>148</sup>

#### **4.5.Kemik iliği transplantasyonu sonrası görülen infeksiyonlar**

Kemik iliği transplantasyonu alıcılarında, immünolojik defektin durumuna bağlı olarak infeksiyon riski açısından üç farklı dönem vardır. Engrafman öncesi dönemde transplantasyon sonrası 1. gün ile 30.

gün arasındaki süredir. Hastaların % 65'inde 38°C üzerine çıkan ateş saptanır. Bu dönemde indüksiyon kemoterapisine bağlı olarak derin notropeni ve mükozit oluşur ve en sık gözlenen infeksiyonlar bakteriyel ve fungal infeksiyonlardır. Engrafman sonrası dönemde Notrofillerin düzelmesi ile başlar, transplantasyon sonrası 100. güne kadar devam eder. Bu dönemde allojeneik transplantasyon yapılanlarda infeksiyon riski daha yüksektir. Kemik iliği yerleşmiş olmakla birlikte alıcıda ciddi hümmoral ve hüccresel immün yetmezlik söz konusudur. Bu dönemde virüslerin reaktivasyonu sıktır en çok akciğer, karaciğer, kemik iliği ve gastrointestinal infeksiyonlara yol açmaktadır. Geç dönemde ise transplant sonrası 100. günden hastanın immün sisteminin normale döndüğü 18-36. aylara dek devam eder.<sup>159-161</sup>

#### 4.6. Kök hücre naklinde uygulanan basamaklar.<sup>157</sup>

- 1- Önceden planlama ve endikasyon
  - ✓ Mobilizasyon rejimleri
  - ✓ Kan ve ilik işlenmesi
  - ✓ Graftın kök hücre içeriğinin değerlendirilmesi
  - ✓ Kriyoprezervasyonu
  - ✓ Depolanması
  - ✓ Transportasyonu
- 2- Transplant öncesi hazırlık
- 3- Hazırlama rejimi uygulanması
- 4- Transplant= Nakil işlemi
- 5- Engrafman bekleme evresi
- 6- Engrafman sonrası düzelme
- 7- Uzun süreli düzelme ve takip dönemleri olarak incelenmekte

Sonuç olarak transplantasyon sonrası infeksiyon gelişme riskini esas olarak iki faktör belirler. Hastanın karşılaştığı potansiyel patojenle immünsüpresyonun düzeyi ve süresi. İmmünsüpresif tedaviler birçok immünolojik fonksiyonu baskılamakta ya da değiştirmektedirler.<sup>162</sup>



## 5. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kök hücre Bölümü'ne başvuran ve serumları Mikrobiyoloji laboratuvarına yollanan 4 ay-64 yıl yaş arasındaki 42 hastadan nakil öncesi ve sonrası serum örnekleri toplanarak gerçekleştirildi.

### 5.1. Hepatit E virüs antijeninin ELISA Testi ile saptanması

5.1.1. Premier™Hepatit E Enzim- Immunoassay kiti (Dia.Pro Diagnostic Bioprobes, Milano, İtalya) ile kullanılan cihazlar.

- 1- 200 ve 10 ml'lik pipetler ve uçları ( Expell, Meksika- Beta Pette™,ABD)
- 2 - Etüv ( elektro-mag, Türkiye)
- 3-Distile su (2 kes distil edilmiş su)
- 4- Buzdolabı (Sanyo, Japonya)
- 5- Derin dondurucu (Uğur, Türkiye)
- 6- 60 dakikalık saat
- 7- kağıt mendil
- 8- 450 nm de okuyan ve 620-630nm 'li filterli. (TECAN, Männedorf, İsviçre). (Resim 8)
- 9- ELISA yıkayıcı. (BioTekELX808, ABD) (Resim 9)
- 10- Vorteks (Velp Scientifica, İtalya)
- 11-ELISA anti-HEV IgG ve anti-HEV IgM (Dia.Pro Diagnostic Bioprobes, Milano, İtalya)



Resim 7: ELISA yıkıyıcı



Resim 8: ELISA okuyucu

5.1.2. Premier™ Hepatit E anti-HEV IgG Enzim-Immunoassay kitinin (Dia.Pro Diagnostic Bioprobes, Milano, İtalya) içindekiler (Resim 10)

- 1- ELISA Plağı: Hepatit E virüs IgG ile kaplı 96 kuyulu mikroplak
- 2- Substrat A, 6.0 mL: Tamponlanmış Üre Peroksit solusyonu
- 3- Substrat B, 6.0 mL: Kromojen solusyon, Tetramethylbenzidin (TMB)
- 4- Pozitif kontrol 2.0 mL
- 5- Negatif kontrol (Sample diluent) 50 mL
- 6- Enzim konjugat 6.0 mL
- 7- Asidik Stop solüsyonu 6.0 mL



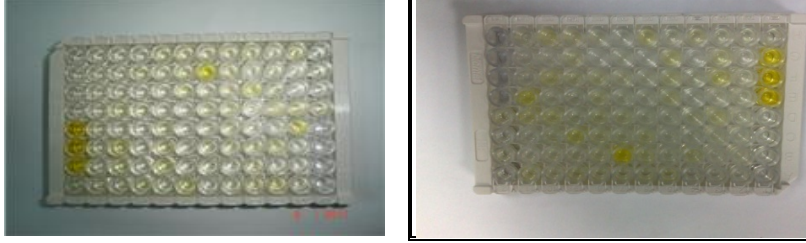
Resim 9: Premier™ Hepatit E Enzim- Immunoassay kitinin görüntüsü

### 5.1.3. Enzim- Linked Immunosorbent Assay testinin uygulanışı

- 4 ay-64 yıl yaş arası hastalardan alınan serum örnekleri -80°C'lik dondurucudan (Sanyo, Japonya) çıkartılarak çözülmesi ve uygun sıcaklığa gelmesi için oda sıcaklığında bekletildi.
- Uygun sayıda mikropelatler yerleştirildi ve birinci kuyu boş (B blank) bırakıldı.
- Kit kullanılmadan önce mikropelat 1 saat oda sıcaklığına gelmesini bekletildi.
- Üç tane alt alta 200 µL Negatif kontrol eklendi.
- İki tane alt alta 200 µL kalibrator eklendi.
- Bir tane Pozitif kontrol 200 ML eklendi.
- Tüm kuyucuklara 200 µL sample diluent ekliyerek üzerine 10 ML örnek eklendi.
- Tüm kuyucuklara 50 µL Assay Diluent eklendi ve 45 dakika 37°C inkübasyon sonrasında plak ELISA yıkama cihazı (TECAN, Männedorf, İsviçre) kullanılarak 5 kez distile su ile yıkandı. Ortamda hiç sıvı kalmaması için plak birkaç kez ters çevrilerek tap yapıldı.
- Inkübasyonun ardından tüm kuyucuklara 2 damla(100µL) Enzim konjugat eklendi.
- Her kuyucuğa substrat A'dan (Tamponlanmış üre peroksit solüsyonu) iki damla (100 µL) eklendi.
- Her kuyucuğa subtrat B (Tetramethylbenzidin)' den 2 damla (100µL) eklendi.
- Gün ışığından korunarak 10 dakika oda ısısında inkübasyona bırakıldı.
- Inkübasyonun ardından tüm kuyucuklara 2 damla (100µL) stop solüsyonu eklendi.
- Pozitif örneklerde mavi renkten sarıya dönen renk değişimi gözlemlendi

(Resim 11)

- Sonuçlar spektrofotometrede (BioTekELX808, ABD) 450 nm ve 620-630nm dalga boyunda okutularak değerlendirme yapıldı.
- Enzim Immunoassay kitinin önerisine göre optik yoğunluğu 1.1'den büyük olanlar pozitif, küçük olanlar ise negatif kabul edildi.



**Resim 10: ELISA mikroploağındaki renk değişimi**

## **5.2 İstatistiksel Analiz**

Veriler sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca (median), minimum, maksimum değerleri şeklinde sunulmuştur. Bu çalışmada 42 hastadan sadece 1 hastada Anti-HEV IgG pozitif çıkmıştır. Bu nedenle sadece cinsiyete göre anti-HEV IgM (+) ve anti-HEV IgG (+) yönünden fark olup olmadığına bakılmıştır. Ki-kare testi kullanılmıştır.

Çalışmamızın etik kurallara uygun olduğuna, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kurumsal Araştırma Değerlendirme Komisyonu Etik Kurulunun 29.09.2010 tarihli oturumunun 181 numaralı kararı ile onay verilmiştir .

## 6. BULGULAR

Çalışmaya alınan 42 hastanın 13'nü (%31) kadın, 29'unu (%69) da erkek hastalar oluşturdu. Bu hastaların yaşları 4 ay ile 64 yıl arasında dağılım göstermekte idi. Yaş gruplarına göre 5' i (%11.9) 4 ay-17 yıl, 23'ü (%54.8) 18-35 yıl, 14'ü (%33.3) 36-64 yıl, (Tablo15). Bu çalışmada 20 hastadan (14 erkek,6 kadın) serumları 1-10 ay içinde alınmıştır. Hastaların 14'ü (9 erkek,5 kadın) serumları 12-25 ay arasında toplanmıştır. Kalan 8 hasta (6 erkek ,2 kadın) serumları 31-62 ay arsında toplanmıştır.(Tablo 16)

**Tablo 15: Çalışmaya dahil edilen 4 ay- 64 yıl yaş arası akut lösemili hastaların yaş gruplarına göre dağılımı (n=42)**

| Yaş grupları (YIL) | Sayı | Yüzde (%) |
|--------------------|------|-----------|
| 4 ay-17 yıl        | 5    | 11.9      |
| 18-35              | 23   | 54.8      |
| 36-69              | 14   | 33.3      |
| Toplam             | 42   | 100       |

**Tablo 16: Toplanan örneklerin nakil öncesi ve sonrası arasındaki süre**

| Toplam Sayı | Kadın Sayı | Erkek Sayı | Nakil öncesi ve sonrasındaki süre |
|-------------|------------|------------|-----------------------------------|
| 20          | 6          | 14         | 1-10 ay                           |
| 14          | 5          | 9          | 12-25 ay                          |
| 8           | 2          | 6          | 31-62 ay                          |

Hastaların yaş ortalaması kadınlarda 30.3, erkeklerde ise 33.1, ortanca 30,5000 (median),  $31.8412 \pm 15.20923$  (Mean  $\pm$  SD), 033-64.00 (Min-Max) saptanmıştır. Olguların 1(%2.3)'ünde (erkek 45 yaş) anti-HEV IgG pozitif bulunmuştur.(Tablo 17)

**Tablo 17: Cinsiyete göre hastaların yaş ve ELISA sonuçlarının dağılımı (n=42)**

| Cinsiyet   | ELISA sonucu |                      |                          |
|------------|--------------|----------------------|--------------------------|
|            | Yaş ortalama | Anti-HEV pozitifliği | Anti-HEV IgG pozitifliği |
| Kadın N 13 | 33.1         | % 0                  | %0                       |
| Erkek N 29 | 30.3         | %0                   | 1 (%2.3)                 |

Kadın hastaların ELISA sonucu bakımından 13'ü (%31) negatif, 0 (%0 ) pozitif bulunurken, erkek hastaların 28'i (%96.5) negatif, 1'i de (%2.3) pozitif bulundu.

İncelenenlerin %2.3'ünde anti-HEV IgG (+) bulunmuştur. Anti-HEV IgG nakil öncesi pozitif olan hastanın nakil sonrası (58 ay) negatif bulunmuştur. İncelenenlerin cinsiyetlerine göre anti-HEV IgM pozitifliği ve anti-HEV IgG pozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ( $p>0.05$ ). (Tablo 18)

**Tablo 18: Hastaların cinsiyete göre ELISA sonuçları (n=42)**

| Cinsiyet | ELISA sonucu            |                         | Toplam    |
|----------|-------------------------|-------------------------|-----------|
|          | Negatif<br>Anti-HEV IgM | Pozitif<br>Anti-HEV IgG |           |
| Kadın    | 13 (%100)               | 0 (%0)                  | 13 (%100) |
| Erkek    | 28 (%96.6)              | 1 (%3.4)                | 29 (%100) |
| Toplam   | 41 (%97.7)              | 1 (%2.3)                | 42 (%100) |

%%: satır yüzdesi

Ki-kare 0.46

p=0.4979

Toplam 42 hastadan sadece AML olan hasta tanısında Anti-HEV IgG 1(%2.3) pozitif saptanmıştır.(Tablo 19)

**Tablo 19: Hastaların tanılarına göre ELISA sonuçları (n=42)**

| Tanı               | ELISA sonucu               |                             |
|--------------------|----------------------------|-----------------------------|
|                    | Anti-HEVlgM<br>pozitifliği | Anti-HEV IgG<br>Pozitifliği |
| AML <sub>N19</sub> | 0(%0)                      | 1(%2.3)                     |
| HL <sub>N9</sub>   | 0(%0)                      | 0(%0)                       |
| ALL <sub>N4</sub>  | 0(%0)                      | 0(%0)                       |
| MDS <sub>N3</sub>  | 0(%0)                      | 0(%0)                       |
| KML <sub>N2</sub>  | 0(%0)                      | 0(%0)                       |

**Tablo 20: Hastaların nakil öncesinde mevsimsel dağılımına göre ELISA sonucu (n=42)**

| Mevsimler                | ELISA sonucu                |                             |
|--------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
|                          | Anti-HEV IgM<br>pozitifliği | Anti-HEV IgG<br>Pozitifliği |
| KIŞ <sub>N17</sub>       | 0(%0)                       | 0(%0)                       |
| İLK BAHAR <sub>N6</sub>  | 0(%0)                       | 0(%0)                       |
| YAZ <sub>N6</sub>        | 0(%0)                       | 0(%0)                       |
| SON BAHAR <sub>N13</sub> | 0(%0)                       | 1(%2.3)                     |

**Tablo 21: hastaların nakil sonrasında mevsimsel dağılımına göre ELISA sonucu (n=42)**

| Mevsimler                | ELISA sonucu               |                             |
|--------------------------|----------------------------|-----------------------------|
|                          | Anti-HEVlgM<br>pozitifliği | Anti-HEV IgG<br>Pozitifliği |
| KIŞ <sub>N9</sub>        | 0(%0)                      | 0(%0)                       |
| İLK BAHAR <sub>N6</sub>  | 0(%0)                      | 0(%0)                       |
| YAZ <sub>N8</sub>        | 0(%0)                      | 0(%0)                       |
| SON BAHAR <sub>N19</sub> | 0(%0)                      | 0(%0)                       |

## 7.TARTIŞMA

Hepatit E virüs'ü ile oluşan viral hepatitler tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Hastalığın prevelansı sosyoekonomik düzeye ve coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. Gelişmekte olan ülkelerde, akut viral hepatit vakalarının % 50' den fazlası Non-A ve Non-B virüsları ile oluşmakta olan bu vakaların çoğuna da HEV neden olmaktadır. Çevresel sanitasyonun yetersiz olduğu ülkeler başta olmak üzere, dünyanın birçok bölgesinde epidemik salgınlara neden olurken, önemli bir oranda da sporadik hepatit E vakaları oluşmaktadır.<sup>30</sup>

Ülkemizde anti-HEV pozitifliği ile ilgili yapılan çalışmalar, HEV enfeksiyonu sıklığının giderek artmakta olduğunu işaret etmektedir.<sup>95</sup>

Adana bölgesinde yapılan bir çalışmada anti-HEV seroprevalansı normal popülasyonda %7, Antalya'da sağlık personelinde yapılan bir çalışmada %11.7 ve İzmir'de Ege Üniversitesi sağlık personelinde %3.7 olarak rapor edilmiştir. Aydın ve arkadaşlarının yaptıkları karşılaştırmalı bir çalışmada da, Diyarbakır yöresinde ortalama %29 oranında olan anti-HEV seroprevalansı, Trabzon yöresinde %3 olarak tespit edilmiştir.<sup>95</sup>

Dünyanın diğer bölgelerine bakıldığında; yapılan çalışmalarda Mısır'da anti-HEV seroprevalansı %17.2 olarak saptanmıştır.<sup>163</sup>

Hannover'de Almanya'nın kuzeyinde yer alan yapılan bir çalışmada karaciğer nakli geçiren hastalarda akut ve kronik hepatit E'nin

sıklığı araştırıldı. Bu çalışmaya 226 karaciğer nakli hastası alınmıştır.<sup>20</sup> (Tablo 22)

**Tablo 22: Karaciğer nakli alıcıları ve kontrol hastalarında HEV RNA ve HEV antikorları yaygınlığı.<sup>20</sup>**

| Grup                                              | Hasta sayısı | Anti HEV IgG Pozitif | Anti HEV-IgM Pozitif | Anti- HEV RNA Pozitif |
|---------------------------------------------------|--------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| Sağlıklı controller                               | 108          | 1 (0.9%)             | 0/1                  | 0/1                   |
| Kronik-karaciğer hastası olup olmayan organ nakli | 108          | 4 (3.1%)             | 1 (0.8%)             | 1/129 (0.8%)          |
| Aşı hepatiti olmayan karaciğer-nakli hastaları    | 156          | 7 (4.5%)             | 0 (0%)               | 0/156 (0%)            |
| (Grup A)                                          |              |                      |                      |                       |
| ALT seviyesi yükselen karaciğer-nakli hastaları   | 70           | 3 (4.3%)             | 2 (2.9%)             | 2/70 (2.9%)           |
| (Grup B)                                          |              |                      |                      |                       |

Solid organ nakli alıcılarında hepatit E virüslü enfeksiyonlar kronik hepatite neden olabilir. Hepatit E virüs solid organ nakli olan hastalarda (SOT) , kemoterapi tedavisi gören hastalarda, ve HIV virüsü taşıyan insanlarda kronik enfeksiyona neden olabilir.<sup>164</sup>

Fransada'daki Toulouse Üniversitesi'nde 700 solid organ naklinde 459 erkek , 241 kadın oluşturmuştur. Erkeklerde anti- HEV IgG 57 (12.4), anti- HEV IgM 8 (1.7), kadınlarda ise anti- HEV IgG 32 (13.2), anti- HEV-IgM 9(3.7) bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada organ nakli yoluyla HEV bulaşması saptanmıştır. Bu çalışmada 15 organ donörünün 14'ü HEV IgG ve HEV IgM negatifti bulunmuştur , 1 'i ise HEV IgG negatif HEV IgM pozitif olduğu tespit edilmiştir.<sup>122</sup> (Tablo 24)

**Tablo 23: 700 solid organ transplantasyon alıcılarının nitelikleri ve transplantasyon öncesi HEV'e karşı olan antikorların seroprevalansı.**<sup>122</sup>

| Nitelikler           | Hasta Sayısı | HEV IgG seropozitifliği (%) | HEV-IgM seropozitifliği (%) |
|----------------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Cinsiyet             |              |                             |                             |
| Erkek                | 459          | 57 (12.4)                   | 8 (1.7)                     |
| Kadın                | 241          | 32 (13.2)                   | 9 (3.7)                     |
| Transplantasyon yaşı |              |                             |                             |
| <52                  | 347          | 43 (12.4)                   | 8 (2.3)                     |
| >= 52                | 363          | 46 (13.0)                   | 9 (2.5)                     |

Gelişmekte olan ülkelerde, özellikle Hindistan'da onbinlerce vakayı kapsayan salgınlar olabilir. Endemik bölgelerde yüzlerce vakalık küçük salgınlar ve sporadik vakalar görülebilir. Batı ülkelerinde vakalar genellikle epidemik bölgelere seyahatle ilgilidir. Hastalık genellikle dışkı ile kontamine su ve çevreden bulaşır. Kronikleşmeyen, kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır. Akut vakalar ile birlikte yaşayan ev halkında sekonder atak hızı düşüktür.<sup>30</sup>

İran'da İsfahan şehrinde 6 yaşın üzerinde 816 bireyin katıldığı bir çalışma yapılmıştır. Toplanan kan örneklerinde anti-HEV antikorları ELISA yöntemiyle Ki-kare testi kullanılmıştır. Anti-HEV antikorları yönünden fark olup olmadığına bakılmıştır. İstatistiksel olarak cinsiyete göre anlamlı bir fark görülmüştür. Bu çalışmaya 482 kadın ve 388 erkek katılmıştır. Anti-HEV seroprevalansı %3.8 olarak saptanmıştır.<sup>165</sup>

Nijerya'da Ekiti şehrinde 2009 yılında 186 örnek hasta ve sağlıklı gruplar arasında yapılan bir çalışmada anti-HEV seropozitifliği erkeklerde %20 iken kadınlarda %11.3 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada

anti-HEV pozitifliği 11-20 yaş arasında %7.8 saptanırken 61-70 yaş arasında %20 oranında saptanmıştır.<sup>166</sup> (Tablo 25)

**Tablo 24: Nigarya’da Ekiti şehrinde 2009 yılında yapılan bir çalışmada yaş dağılımına göre anti-HEV prevalansı.<sup>166</sup>**

| Yaş     | Sayı | Positif sayı | % Positif |
|---------|------|--------------|-----------|
| 1 – 10  | 18   | 4            | 22.2      |
| 11 – 20 | 10   | 2            | 20.0      |
| 21 – 30 | 64   | 5            | 7.8       |
| 31 – 40 | 64   | 8            | 12.5      |
| 41 – 51 | 17   | 3            | 17.6      |
| 51 – 60 | 7    | 2            | 28.6      |
| 61 – 70 | 5    | 1            | 20.0      |
| >70     | 1    | 0            | 0         |

Edirne’de 2005 yılında yapılan bir çalışmada anti- HEV prevalansı %2.4 olarak belirlenmiştir.Çalışmaya alınan 582 serum örneğinin 14’ünde anti-HEV IgG pozitif olarak tespit edilirken HEV prevalansı Olguların 273 (%46.9)’ü erkek, 309 (%53.1)’u kadındı. Seropozitif olan olguların Yaş ortalaması  $50.86 \pm 16.76$  olarak saptanırken, seronegatif grubun yaş ortalaması  $40.70 \pm 16.92$  idi. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.<sup>46</sup>

Büyük hepatit E epidemisi, 1988 yılın’da Kuzeybatı Çin’ den bildirilen 119280 vakalık epidemi ortaya çıkmıştır.<sup>146</sup> Gebe kadınlarda mortalite hızı erkeklerden daha yüksek oranda saptanmıştır. Ayrıca 1991 yılında Hindistan Kanpur’ da 79000 vakalık bildirilmiştir.<sup>168</sup>

Konyada Atabek ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada anti-HAV ve anti-HEV antikörleri araştırılmıştır. Çalışmaya 210 (Kırsal alanlardan100 ve kentsel alanlardan 110) sağlıklı çocuk katılmıştır. Bu çalışmada kırsal yerlerde%67.8, kentsel yerlerde ise %25.8 oranında

saptanmıştır.<sup>169</sup>

Ülkemizde Thomas ve ark 5 farklı ilde yaptıkları çalışmada HEV seroprevalansını %5.9 olarak bulmuşlardır. Sıcak bölgelerde ve 30 yaş üzeri erişkinlerde ortaya çıktığını bildirilmişlerdir.<sup>170</sup>

Ankara'da ise bir çalışmaya katılan 1046 yaşları 15 ile 75 arasında değişen 40 (%3.8) kişide anti- HEV pozitif tespit edilmiştir<sup>171</sup>

Malatya'da yapılan bir çalışmada anti-HEV pozitifliği %9.8 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada çeşitli gruplardan 600 örnek toplanmıştır ve 11-20 yaş grubundaki seropozitiflik diğer yaş gruplarından yüksek saptanmıştır.<sup>172</sup>

Hepatit E virüs'ünün daha çok genç ve erişkinlerde enfeksiyon yapmasıdır. Lee ve ark Hong-Kong'da yaptıkları bir çalışmada, anti-HEV pozitifliği 20 yaşın altında % 4 iken, 20 yaşın üzerinde % 24 bulunmuştur.<sup>173</sup> Look ve ark bu oranları sırası ile % 0.3 ve % 10.7 olarak saptamışlardır.<sup>174</sup>

Bizim bulgularımızda, 40 yaşın üzerinde 1(%2.3) oranında anti-HEV IgG pozitifliği saptanmıştır.

Gebelik dönemindeki maternal enfeksiyon ve çocukluk çağı kanseri ilişkisi araştırılan 3 çalışmada, yaş-cinsiyet uyumlu genel popülasyonla karşılaştırıldığında, annesi gebelik döneminde enfeksiyon geçirmiş olan vakalarda kanser riskinin artmış olduğu gösterilmiştir.<sup>175</sup>

Akut Lenfositik Lösemi ve Akut Myeloid Lösemi insidansı tüm toplum ele alındığında yaklaşık olarak eşittir. Ancak ALL çocukluk döneminde, AML erişkin dönemde daha sıktır.<sup>176</sup>

Bizim çalışmamızda anti-HEV IgG seropozitifliği Akut Myeloid Lösemi olan olguda saptanmıştır.

İncelenenlerin tanısına göre anti-HEV IgM pozitifliği ve anti-HEV IgG pozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Mevsimsel olarak Ross ve arkadaşları, Çocuk Kanseri Grubu ve Pediatrik Onkoloji Grubunun verilerini mevsimsel dağılım açısından incelemişler ve ALL açısından anlamlı bir mevsimsel dağılım saptamışlar (ALL insidansı yaz aylarında zirveye ulaşmıştır).<sup>177</sup>

Çalışmamızda AML tanısı olan olgunun anti-HEV IgG Son bahar ayında pozitif saptanmıştır.

## 8.SONUÇ

Sonuç olarak tüm dünyada olduğu gibi çalışmamızda da Hepatit E virüsü enfeksiyonlarının 4ay-64 yaş arası akut lösemili hastalarda önemli bir etken olduğu gösterilmiştir.

Genç erişkin yaşta olmak, kalabalık ortamda yaşamak ve düşük sosyoekonomik düzey, içme suyu olarak çeşme suyu kullanmak HEV enfeksiyonu riskini artırmaktadır.

Çalışmaya alınan 42 serum örneğinin nakil öncesi ve aynı örneklerin nakil sonrası üretici firmanın önerilerine göre anti-HEV IgG ve anti HEV IgM ELISA (DIA.PRO-İtalya) düzeyi çalışılmış olup aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

- 1- Allojenik nakil olan lösemili hastalarda nakil öncesi anti HEV IgG seropozitifliği **1 (%2.3)** bulunmuştur.
- 2- Seropozitif olgunun 58 ay sonra nakil sonrası negatif bulunmuştur.
- 3- Seropozitif olan olgu 45 yaşında olup son baharda serum alınmıştır.
- 4- Ankara ilinin sosyoekonomik düzeyi daha yüksek olduğu için incelenenlerin cinsiyetlerine göre anti-HEV IgM pozitifliği ve anti-HEV IgG pozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır

## **9.ÖZET**

### **Allojenik Nakil Olan Akut Lösemili Hastalarda Nakil Öncesi ve Sonrası HEV Prevalansı**

Bu çalışmada hastanemize başvuran nakil öncesi ve sonrası akut lösemili 4 ay-64 yıl yaş arasındaki hastalarda HEV enfeksiyonunun prevalansı amaçlanmıştır. Çalışma 2011 tarihinde 42 hastanın serum örnekleri alınarak ELISA (Dia.Pro Diagnostic Bioprobes, Milano, İtalya) kiti ile çalışma gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya alınan örneklerden 1'i (%2.3) anti-HEV IgG nakil öncesi pozitif bulunırken, nakil sonrası (58. ay) negatif saptanmıştır. seronegatif grubun erkeklerde yaş ortalaması 30.8, kadınlarda ise 33.1 olarak saptanmıştır. Seropozitif olan olgunun seronegatif olan olgularla karşılaştırıldığında anti-HEV IgM pozitifliği ve anti-HEV IgG pozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

**Anahtar Sözcükler: Hepatit E virüs, Akut Lösemi, ELISA**

## **10.SUMMARY**

### **HEV Prevalence on the Patients with Acute Leukaemia having Allogenic Transplantation before and after Transplantation**

This research aims at the prevalence of HEV infection on the patients with the ages 4 months- 64 years having acute leukaemia before and after the transplantation and applying to our hospital. The study has been performed in 2011 by taking the serum samples of 42 patients and with ELISA (Dia Pro Diagnostic Bioprobes, Milano, Italy) kit.

From the samples used in the study, for 1 (%2.3) of them, 45 years old, anti- HEV IgG has been found positive before the transplantation, and negative after the transplantation (58. months). The average age of seronegative group has been determined as 30.8 for men and 33.1for women. When seropositive case has been compared with seronegative cases; statistically, a meaningful difference has not been found in terms of anti- HEV IgM positivity and anti-HEV IgG positivity.

**Key words: Hepatitis E virüs, Acute Leukaemia, ELISA**

## 11. KAYNAKLAR

1- Jian L, Zhou Y, Lin X, Jiang Y, Tian R, Zhang Y, et al. General Epidemiological Parameters of Viral Hepatitis A, B, C, and E in Six Regions of China: A Cross-Sectional Study in 2007. PLoS ONE 2009; 4 (12) : 8467.

2- Ustaçelebi ř. Us D, Genel Viroloji. 1.baskı. Ankara: Güneş Kitapevi; 2006. s45.

3- Voiculescu M, Iliescu L, Ionescu C, Micu L, IsmailG, Zilisteanu D, et al. Epidemiological Study of HBV, HCV, HDV and HEV Prevalence in the Sub Carpathian and South-Eastern Regions of Romania. J Gastro Liver Dis 2010; 19 (1): 43-48.

4- Foussal MD, Picon C, Sorrentino A. [Hepatitis A in childhood. The Tip of an Infectious Disease Iceberg]. Acta Gastro Latinoam 2002; 32(2):101-105.

5- Aydın K, Sözen E. HEV infeksiyonu (Viroloji, Hepatit E Tarihçe ve Epidemiyolojik Özellikler, Klinik bulgular, Tanı, Tedavi, Korunma). Ed: Tabak F, Balık İ, Tekeli E. Viral Hepatit 2007.1.baskı. İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayın ; 2007.s.253 258.

6- Zuckerman AJ. The new GB Hepatitis Viruses. Lancet 1995; 345: 1453-1454.

7- White DO, Fenner FJ. Medikal Viroloji: Hepatit A. Doymaz MZ (Çev), 1.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2000.

8- Kaya S, Alanoğlu G, Polat M, Sipahi T. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kan Merkezinin 2000-2007 yılları Tarama Test Sonuçları. SDÜ Tıp Fak Derg 2009; 16(2):13-15.

9- Sehgal D, Thomas S, Chakraborty M, Jameel S. Expression and Processing of The Hepatitis E Virus ORF1 Nonstructural Polyprotein. J Virol 2006; 26 (3):38.

10- Badur S. Kronik Viral Hepatit Etkenleri. Ankem Derg 2000; 14 (3): 408-411.

11- Ertuğrul Ö, Ertuğrul B, Soner Ü, Çağlar F. Akut Viral Hepatit Enfeksiyonların Yaş ve Biyokimyasal Özelliklerinin İncelenmesi. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fak Derg 2006; 7(1) : 25-27.

12- Türkkan Ö. Yardımcı Sağlık Personelinin Hepatit ile İlgili Bilgi Durumlarının İncelenmesi. Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Derg 2006; 20 (6): 441-444.

13- Uzunlamoğlu Ö. Akut Viral Hepatit Kliniği ,Tedavisi ve Korunma. Klimik Derg 1988; 1(1): 61-63.

14- Roushan M, Bijani A, Sagheb R, Jazayeri O. Prevalence of Hepatitis A IgG in Individuals with Chronic Hepatitis B Infection in Babol. East Mediterr Health 2007; 13(5): 1108-1111.

15- Ertürk M. HEV enfeksiyonu. (Ed) : Kılıçturgay K. Viral Hepatit 98, 1. Baskı. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 1998. s189-192.

16- Gül A, Türkdoğan M, Zeteroğlu Ş. Bir Grup Gebede Hepatit B ve Hepatit C Prevalansı. Perinatol Derg 1998; 6(3): 67-69.

17- Durmaz R. Hepatit E virüsü. Ed: Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 1990. s.889-892.

18- Aygen B. Hepatit E virüsü. Ed: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri ; 2002. s1400-1404.

19- Berenguer M, Terrault N, Piatak M, Yun A, Kim J, Lau J et al. Hepatitis G Virus Infection in Patients with Hepatitis C Virus Infection Undergoing liver Transplantation. J Gastroenter 1996;111(6): 1569-1575.

20- Pischke S, Pothakamuri V, Baechlein C, Hock B, Heim A, Nassim Kamar, et al. Hepatitis E Virüs Infection as a Cause of Graft Hepatitis In Liver Transplant Recipients. J Liver Transpl 2010;16(1): 74-82.

21- Labadie K, Larcher T, Joubert C, Mannioui A, Delache B, Brochard P. Chikungunya Disease in Nonhuman Primates Involves Longterm Viral Persistence in Macrophages. J Clin Invest 2010; 120(3): 894-906.

22- Inigo ER, Tomas JF, Garcia de Soria VG, Bartolome J, Pinilla I, Amaro MJ, et al. Hepatitis C and G Virus Infection and Liver Dysfunction After Allogeneic Bone Marrow Transplantation : Results From a Prospective Study. Blood 1997; 90(3): 1326-1331.

23- Al Mahtab M, Rahman S, Khan M, Al Mamun E , Afroz H. Afroz S, et al. Etiology of Fulminant Hepatic Failure: Experience From a Tertiary Hospital in Bangladesh. Hepatobiliary Pancreat J Dis Int 2008; 7(2): 161-164.

24- Arankalle AV, Tsarev SA, Chadha MS, Alling DW, Emerson SU, Banerjee K, et al. Age-specific prevalence of antibodies to Hepatitis A and E viruses in Pune, India, 1982 and 1992. J Inf Dis 1995; 171(2): 447-450.

25- Bektaş M. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Gebe Polikliniğine Başvuran Gebelerde Hepatit-B Seroprevalansı. Uzmanlık tezi. İstanbul: Dr.Lütfi Kırdar Kartal Eğitim Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği; 2008.

26- Balayan MS. Epidemiology of hepatitis E virüs infection. J Viral Hepat 1997; 4(3): 155-165.

27- Begum N, Devi SG, Husain SA, Kumar A, Kar P Seroprevalence of Subclinical HEV Infection in Pregnant Women from

North India: a Hospital Based Study. Indian. J Med Res 2009; 130(6): 709-713.

28- Iwarson S. The main Five Types of Viral Hepatitis: an Alphabetical Update. Scand J Inf Dis 1992; 24(2): 129-135.

29- Kamar N, Izopet J, Cintas P, Garrouste C, Uro-Coste E, Cointault O, et al. Hepatitis E Virus Induced Neurological Symptoms in a Kidney-Transplant Patient with Chronic Hepatitis. Am J Transplant 2010; 10(5): 1321-1324.

30- Tok B. İstanbul'da FarklıYaş Gruplarında Hepatit E Seroprevalansının Araştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği; 2006.

31- Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, Luk KC, Young LM, Luk E, et al. Isolation of a cDNA From The Virus Responsible for Enterically Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis. J Med Sci 1990; 247(4948):1335-1339.

32- Robert H. Purcell, Suzanna U. Emerson. Hepatitis E virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005 .p.2204- 2218.

33- Tam AW, Smith MM, Guerra ME, Huang CC, Bradley DW, Fry KE, et al. Hepatitis E virus (HEV): Molecular Cloning and Sequencing of The Full-Length Viral Genome. J Med Virol 1991; 185(1): 120-131.

34- Emerson SU, Purcell RH. Hepatitis E virus. J Rev Med Virol 2003; 13(3):145-154.

35- Ergin S. Hepatit E İnfeksiyonunun Zoonotik İnfeksiyonlar Arasındaki Yeri ve Moleküler Epidemiyolojisi. Türk Mikrobiol Cem Derg 2009; 39(3-4):122-127.

36- Chandra V, Taneja S, Kalia M, Jameel S. Molecular Biology and Pathogenesis of Hepatitis E Virus. J Biosci 2008; 33(4):451-464.

37- Plavsic BM, Qiu Y, Jones N, Keegan J, Woodcock D, Morris J, et al. Caliciviridae and Vesivirus 2117. J Med Sci 2010 ; 9(2): 1538-8786.

38- Mayo MA. Changes to Virus Taxonomy 2004. Arch Virol J 2005; 150: 189-198.

39- Zhang W, Yang SH, Shen Q, Liu J, Shan T, Huang F, et al. Isolation and Characterization of a Genotype 4 Hepatitis E virus Strain from an Infant in China. J Med Virol 2009, 6: 24.

40- Bendall R, Ellis V, Ijaz S, Ali R, Dalton A. A comparison of Two Commercially Available Anti-HEV IgG Kits and a Re-evaluation of Anti-HEV IgG Seroprevalence Data in Developed Countries. J Med Virol 2010; 82(5):799-805.

41- Aggarwal R, Naik S. Epidemiology of Hepatitis E Current status. J Gastroenterol Hepatol 2009; 24(9):1484-93.

42- Yaylı G, Kılıç S, Örmeci AR. Hepatitis Agents with Enteric Transmission an Epidemiological Analysis. J Inf Dis 2002; 30: 334-337.

43- Adlhoch C, Kaiser M, Pauli G, Koch J, Meisel H. Indigenous Hepatitis E virus Infection of a Plasma Donor in Germany. Int J Trans Med 2009; 97(4):303-308.

44- Taniguchi M, Kim S, Takahashi K, Mishiro S, Shin H, Yun H, et al. Epidemiology of Hepatitis E in Northeastern China, South Korea and Japan. J Inf Dis; 2009.58(3): 232-237.

45- Minuk GY, Sun A, Sun DF, Uhanova J, Nicolle LE, Larke B, et al. Serological Evidence of Hepatitis E virus Infection in an Indigenous North American Population. Canadian J Gastroenterol 2007; 21(7) : 439-442.

46- Eker A, Yuluğkural Z. Edirne’de Erişkinlerde Hepatit E Virus Enfeksiyonu Epidemiyolojisi. Klimik Derg 2009; 43(2): 251-258.

47- Doğancı L, Hacıbektaşoğlu A. Ankara Güvercinlik Bölgesinde Saptanan Su Kaynaklı Bir Non-A, non-B Hepatitis Epidemisi. Gülhane Askeri Tıp Akade Derg 1989; 31: 141-149.

48- Demiröz P, Hacıbektaşoğlu A, Şengül A, Irmak H, Serbes S, Kocabalkan F. Su Kaynaklı Bir Non-A, non-B Hepatit Epidemisi. Ankem Derg 1990;4(4); 621-626.

49- Çetinkaya H. Uzunalımoğlu Ö. Soylu K. Anter U. Kan Donörlerinde HEV Seroprevalansı. 2. Ankara: Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu Program ve Kongre Kitabı 1994; s. 147.

50- İzat A, Memikoğlu O, Azap A, Tekeli M. Ankara Bölgesinde Sağlıklı Bireylerde Hepatit E Seroprevalansı. Viral Hepat Derg 2004; 9(1): 36-40.

51- Gültekin M, Öğünç D, Çolak D, Ündar L. Sağlık Personelinde HEV Seroprevalansı. Mikrobiyol Bült 1996;30(1); 73-77.

52- Mıstık R, Kentsü H, Çönal G, Töre O. NANB Akut Viral Hepatit Şüpheli Olgularda ve Kan Donörlerinde Anti HEV Prevalansı, 2. Ankara: Ulusal Hepatit Simpozyumu Kongre kitabı;1994. s 149.

53- Sönmez E, Kaya A, Yılmaz Ş, Aladağ M, Yoloğlu S, Çetin C: Malatya Bölgesinde Hepatit E Virüsü Seroprevalansı. Viral Hepat Derg 1995; 2: 81-83.

54- Taşyaran ME, Akdağ R, Akyüz M, Parlak M, Ceviz N, Yılmaz Ş. Erzurum bölgesi çocuklarında fekal oral bulaşan hepatit viruslarının seroprevalansı. Klimik Derg 1994; 7(2): 74-75.

55- Bradley DW, Krawczynski K , Cook ER, Caustland KC, Humphrey CD, Spelbring JE, et al. Enterically Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis: Serial Passage of Disease in Cynomolgus Macaques and

Tamarins and Recovery of Disease-Associated 27- to 34-nm viruslike Particles . Proc Nati Acad Sci 1987; 84(17): 6277-6281.

56- Aktaş A, Yiğit N, Ayyıldız A, Yılmaz N. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Çalışanlarında Anti HAV ve Anti HEV Seroprevelansı. Viral Hepat Derg 2001; 6(3): 212-214.

57- Yavuz MT, Andiç Ş, Bozkurt H, Berktaş M, Dalkılıç AE. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Çalışan Sağlık Personeline Hepatitis E Virus Seroprevalansının Araştırılması. Viral Hepat Derg 1999 ; (1): 59-61.

58- Aydın K. Doğu Karadeniz ve Güneydoğu Anadolu Bölgelerinde Çeşitli Gruplarda Hepatit E Seropozitifliği. Uzmanlık Tezi, Karadeniz teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi. Trabzon, 1994.

59- Bozkurt H, Kurtoğlu MG, Güdücüoğlu H, Bayram Y, Berktaş M. Van Bölgesinde Hepatit E Virüs Seroprevelansı. Viral Hepat Derg 2003; 8(2):102-106.

60- Altındış M. Afyon Sultandağı İlçes Çocuklarında Hepatit A ve Hepatit E Enfeksiyon Prevalansı. Türk Hij Den Biyol Derg 2000; 57 (3): 147-152 .

61- Olcay D, Eyigün CP, Özgünven ŞV, Avcı IY, Beşirbellioğlu AB, Tosun SY, et al. Anti-Hev Antibody Prevalence in Three

Distinct Regions of Turkey and its Relationship with Age, Gender, Education and Abortions. Turk J Med Sci 2003; 33: 33-38.

62- Maral I, Budakoglu II, Ceyhan MN, Atak A, Bumin MA. Hepatitis E Virus Seroepidemiology and Its Change During 1 Year in Primary School Students in Ankara. J Inf Clin Microbiol 2010; 16(7): 831-835.

63- Arabacı F, Oldacay M. Çanakkale Yöresinde Çeşitli Yaş Gruplarında Hepatit A Seroprevalansı ve Akut Hepatitli Olgularda Hepatit A Sıklığı. J Pediatr Inf Dis 2009; 3: 58-61.

64- İlkit M, Yarkın F, Serin MS. Adana Bölgesi Çocuk Populasyonunda Hepatit E Virus Enfeksiyonlarının Seroepidemiolojik İncelenmesi. 3. Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu 1996, Ankara: Program ve Kongre Kitabı 1996; 156-157.

65- Mısıktık R, Balık İ. Türkiye’de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. (Eds): Kılıçturgay K, Badur S. Viral Hepatit 2001.1.baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Der; 2000. S.9-56.

66- Chironna M, Germinario C, Lopalco PL, Carrozzini F, Barbuti S, Quarto M, et al. Prevalence Rates of Viral Hepatitis Infections in Refugee Kurds From Iraq and Turkey. J Inf Dis 2003; 31(2): 70-74.

67- El-Sayed Zaki M, El-Deen Zaghloul MH, El Sayed O. Acute Sporadic Hepatitis E in Children: Diagnostic Relevance of Specific

Immunoglobulin M and Immunoglobulin G compared with Nested Reverse Transcriptase PCR. FEMS. Immunol. J Med Microbiol 2006; 48(1):16-20.

68- Oncu S, Oncu S, Okyay P, Ertug S, Sakarya S. Prevalence and Risk Factors for HEV Infection in Pregnant Women. J Med Sci Monit 2006; 12(1): 36-39.

69- Sang LY, Zhuang PF, Fu LQ, Liu Y, Ge SX, Zhang J. Hepatitis E Virus Infection in Population of Non-Remunerate Blood Donors in Shaoxing. Shaoxing Blood Center 2007; 21(1): 29-31.

70- Gotanda Y, Iwata A, Ohnuma H, Yoshikawa A, Mizoguchi H, Endo K, et al. Ongoing Subclinical Infection of Hepatitis E Virus among Blood Donors with an Elevated Alanine Aminotransferase Level in Japan. J Med Virol 2007; 79(6): 734-742.

71- Tsatsralt-Od B, Takahashi M, Endo K, Agiimaa D, Buyankhuu O, Okamoto H. Comparison of Hepatitis A and E virus Infections among Healthy Children in Mongolia: Evidence for Infection with a Subgenotype IA HAV in Children. J Med Virol 2007; 79(1): 18-25.

72- Kang HM, Jeong SH, Kim JW, Lee D, Choi CK, Park YS, et al. Recent Etiology and Clinical Features of Acute Viral Hepatitis in a Single Center of Korea. Korean J Hepatol. 2007; 13(4): 495-502.

73- Patra S, Kumar A, Trivedi SS, Puri M, Sarin SK. Maternal and Fetal Outcomes Inpregnant Women with Acute Hepatitis E virus Infection. J Med Virol 2007;147(1): 28-33.

74- Surya GP, Kornia K, Suwardewa TA, Tsuda F, Mishiro S. Serological markers of hepatitis B,C and E Viruses and Human Immunodeficiency Virus Type-1 Infections in Pregnant Women in Bali, Indonesia. J Med Virol 2005; 75(4): 499-503.

75- Binotto E, Boughton CR, Conna UV, Hawkes R, Robertson P, Whybin R, et al. A serological re-evaluation of acute non-A non-B hepatitis from the early 1970s. Aust New Zeal J Med 2000; 30(6): 668-674.

76- Lemos G, Jameel S, Panda S, Rivera L, Rodriguez L, Gavilondo JV. Hepatitis E virus in Cuba. J Clin Virol 2000; 16(1): 71-75.

77- Goncales NS, Pinho JR, Moreira RC, Saraceni CP, Spina AM, Stucchi RB, et al. Hepatitis E Virus Immunoglobulin G Antibodies in Different Populations in Campinas, Brazil. Clin Diagn Lab Immunol 2000; 7(5): 813-816.

78- Al-Nasrawi KK, Al-Diwan JK, Al-Hadithi T, Saleh AM. Viral hepatitis E outbreak in Al-Sadr city, Baghdad,Iraq. J Eastern Mediterranean Health 2010;16(11) :1128-1132.

79- Krawczynski K. Hepatitis E. J Gastroenterol Hepatol 1993; 17(5): 932-941.

80- Asher LVS, Innis BL, Shrestha MP, et al. Virus -Like Particles in the of Apatient with Fulminant Hepatitis and Antibody to Hepatitis E virus. J Med Virol 1990;31:229-33.

81- Otlu B, Durmaz R. Hepatit E Virüs Seropozitifliğinin Mevsimsel Dağılımı. İnönü Üniversitesi Tıp Fak Derg 2001; 8(4) : 181-183.

82- Mathur P, Arora NK, Panda SK, Panda Sk, Kapoor SK, Jaikhani B, Seroepidemiology of Hepatitis E virus in Urban and Rural Children of North India. J Indian Pediatr 2001;38(5): 461-475.

83- Velazquez O, Stetler HC, Avila C, Ornelas G, Alvarez C, Hadler SC, et al. Epidemic transmission of enterically transmitted non A,non B hepatitis in Mexico. J Am Med Associ 1990;263(24):3281-3285.

84- Bile K, Isse A, Mohamud O, Allebeck P, Nilsson L, Norder H, et al. Contrasting Roles of Rivers and Wells as Sources of Drinking Water on Attack and Fatality Rates in a Hepatitis E Epidemic in Somalia. Am J Trop Med Hyg 1994; 51(4): 466-474.

85- Bozdayı G, Verdi H, Derici Ü, Duranay M, Rota S, Uzunalimoğlu Ö. Hemodiyaliz Hastalarında HEV ve HCV Enfeksiyonları Arasındaki İlişkinin Araştırılması. Türk Nefroloji Diyaliz Transplant Derg 2001; 10(1): 41-44.

86- Türkkan A, Erhan M. Argun C. Tülek N. Mert A. Hemodiyaliz Hastalarında Anti-HEV Prevalansı. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 3.baskı. İstanbul: Viral Hepatit Simpozyumu Program ve kongre kitabı. 1996; s.80.

87- Hoşoğlu S, Ayaz C, Kökoğlu ÖF. Geyik MF, Demirel M. Endemik Bölgelerde Yaşayan Erişkinlerde Anti-HEV Prevalansını Etkileyen Faktörler. Viral Hepat Derg 1997; 1: 79-82.

88- Mateos ML, Camarero C, Lasa E. Teruel JL, Mir N, Baquero F. Hepatitis E Virus: Relevance in Blood Donors and Risk Groups. J Vox Sang 1999; 76(2): 78-80.

89- Psychogiou M, Vaindirli E, Tzala E, Voudicları S, Boletis J, Vosnidis G, et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in haemodialysis patients. J Nephrol Dial Transpl 1996; 11(6) : 1093-1095.

90- Kikuchi K, Yoshida T, Kimata N, i Sato C. Prevalence of Hepatitis E Virus Infection in Regular Hemodialysis Patients. J Sang Vox 2006; 10(2): 193-197.

91- Aydın K. Hepatit E, tarihçe ve epidemiyolojik özellikler. Ed: Kılıçturgay K, Badur S. Viral Hepatit 2001. 1.baskı. Ankara: Viral Hepatit Savaşım Derneği yayını; 2001. ss 247-254.

92- Otlu B, Durmaz R, Kan Donorlerinde Hepatit E Virus Seropozitifliği: Bazı Demografik Özelliklerin HEV Seroprevalansına Etkisi. İnönü Ü TIP Fak Derg 2010; 8(3): 135-137.

93- Arankalle VA, Chobe LP: Hepatitis E virus: can it be Transmitted Parenterally? J Viral Hepat 1999; 6(2):161-164.

94- Arankalle VA, Chobe LP: Retrospective analysis of Blood Transfusion Recipients: Evidence for Post-Transfusion Hepatitis E. J Vox Sang 2000; 79(2): 72-74.

95- Uçar E, Çetin M, Kuvandık G, Rami M. Helvac E, Hüzmeli C, et al. Hatay'da Hemodiyaliz Tedavisi Alan Hastalarda Hepatit E Virus Seropozitifliği. Mikrobiyol Bul Derg. 2009; 43: 299-302.

96- Irshad M, Peter S: Spectrum of viral hepatitis in Thalassemic Children Receiving Multiple Blood Transfusion. Indian J Gastroenterol. 2002 ; 21(5): 183.

97- Moghaddam SH, Zarei A. Alavian SM, Mansouri M.

Hepatitis E Virus Infection: A General Review with a Focus on Hemodialysis and Kidney Transplant Patients. Am J Nephrol 2010; 31(5): 398-407.

98- Stefanidis I, Zervou EK, Rizos C, Syrganis C, Patsidis E, Kyriakopoulos G, et al. Hepatitis E virus Antibodies in Hemodialysis Patients: an Epidemiological Survey in Central Greece. Int J Artif Org 2004; 27(10): 842-847.

99- Ding X, Li TC, Hayashi S, Masaki N, Tran TH, Hirano M, et al. Present state of Hepatitis E Virus Epidemiology in Tokyo, Japan. J Hepatol Res 2003; 27(3):169-173.

100- Lee CC, Shih YL, Laio CS, Lin SM, Huang MM, Chen CJ, et al. Prevalence of Antibody to Hepatitis E Virus Among Haemodialysis Patients in Taiwan: Possible Infection by Blood Transfusion. J Nephron Clin Pract 2005; 99(4):122-127.

101- Ayoola EA, Want MA, Gadour MO, Al-Hazmi MH, Hamza MK. Hepatitis E virus Infection in Haemodialysis Patients: a case-Control Study in Saudi Arabia. J Med Virol 2002; 66(3): 329-334.

102- Holler E, Koib HJ, Möller A, Kempeni J, Liesenfeld S, Pechumer H, et al. Increased Serum Levels of Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  Precede Major Complications of Bone Marrow Transplantation. Blood 1990; 75 (4) : 1011- 1016.

103- Parana R, Cotrim HP, Cortey ML, Trepo C, Lyra L. Prevalence of Hepatitis E virus IgG Antibodies in Patients from a Referral Unit of Liver Diseases in Salvador, Bahia, Brazil. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 57(1): 60-61.

104- Gessoni G, Manoni F. Hepatitis E virus infection in north-east Italy: Serological Study in The Open Population and Groups at Risk. *J Viral Hepat* 1996; 3(4): 197-202.

105- Sylvan SP, Jacobson SH, Christenson B: Prevalence of Antibodies to Hepatitis E Virus Among Hemodialysis Patients in Sweden. *J Med Virol* 1998; 54: 38-43.

106- Clayson ET. Shrestha MP, Vaughn DWS, Snitbhan R, Shrestha KB, Longer CF, et al. Rates of Hepatitis E virus Infection and Diseases among Adolescents and Adults in Kathmandu, Nepal. *J Inf Dis* 1997; 176(3): 763-766.

107- Köksal İ, Aydın K, Kardes B, Turgut H, Murat F. The role of hepatitis E virus in acute sporadic non-A, non-B hepatitis. *J Inf Dis* 1994; 22(6): 407-410.

108- Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (Eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone ;2005.p.2204-2218.

109- Henderson BE. Establishment of an Association Between a Virus and a Human Cancer. J Natl Cancer Inst 1989 ; 81 (5):320-321.

110- Graff J, Nguyen H, Yu C, Elkins WR, Claire MS, Purcell RH, et al. The Open Reading Frame 3 Gene of Hepatitis E Virus Contains a Cisreactive Element and Encodes a Protein Required for Infection of Macaque. J Med Virol 2005; 79(11): 6680-6689.

111- Enouf V, Reis GD, Guthmann JP, Guerin PJ, Caron M, Marechal V, et al. Validation of Single Real-Time Taqman PCR Assay for The Detection and Quantitation of Four Major Genotypes of Hepatitis E Virus in Clinical Specimens. J Med Virol 2006; 78:1076-1082.

112- Patrick R, Ken S, Michael A. Tıbbi Mikrobiyoloji. Başustaoğlu A. 6.baskı. Ankara: Atlas kitap Yayınevi; 2010.s.645-646.

113- Mast EE, Krawczynski K. Hepatitis E. An Overview. J Inf Dis 1996; 47:257-266.

114- Panda S, Thakral D, Rehman S. Hepatitis E Virus. J Med Virol 2007; 17: 151-180.

115- Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical Transmission of Hepatitis E. Lancet 1995; 345(95): 1025-1026.

116- Alibey E, Çetinkaya Z, Özbakkaloğlu B, Şengil A. Çocuklarda Anti-HAV ve Anti-HEV Seropozitifliği. Genel Tıp Derg 1999; 9(2): 49-51.

117- Sylvan SPE, Hellstrom UB, Hampl H, Kapprel HP, Troonen H. Hepatitis E in Patients with Chronic Autoimmune Liver Disease. Am J Med Associ 1995; 273(5): 377-378.

118- 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): 778-784.

119- Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, Sato S, Fukai K, Kato T, et al. Transfusion-Transmitted Hepatitis E Caused by Apparently Indigenous Hepatitis E Virus Strain in Hokkaido, Japan. J Transfusion 2004; 44(6): 934-940.

120- Akçali S, Akçali Ö, Şanlıdağ T, Söylev S. Hepatit E Virüsü kan Transfüzyonuyla Bulaşıyo mu? Türk Mikrob Cem Derg 2009; 39 (1-2): 48-51.

121- Schielke A, Sachs K, Lierz M, Appel B, Jansen A and Johne R. Detection of Hepatitis E virus in wild Boars of Rural and Urban Regions in Germany and whole Genome Characterization of an endemic strain. J Med Virol 2009; 6:58.

122- Abravanel F, Kamar N, Saune K, Lhomme S, Mansuy J, Muscari F, et al. Hepatitis E Virus Infection without Reactivation in Solid-Organ Transplant Recipients, France. J Inf Dis 2011;17(1):30-37.

123- Kaya O, Akçam F. Yeni Hepatit Virusları. Süleyman Demirel Ü Tıp Fak Dergi. 2005; 14(8): 179-18.

124- David H. Persing D. Moleküler Mikrobiyoloji - Tanı Prensipleri ve Uygulamalar. Tekeli A. Ustaçelebi Ş (Çev), 3. baskı Ankara: Palme kitapevi; 2006.

125- Elizabeth B, Arie P, Berg V, Robert J. Cornelis A. Vennema H, et al. Chronic Hepatitis E Virus Infection in Liver Transplant Recipients. J Liver Transpl Dis 2009;15(10): 1225-1228.

126- Coutre P, Meisel H, Hofmann J, Röcken C, Vuong G, Neuburger S, et al. Reactivation of Hepatitis E Infection in a patient with Acute Lymphoblastic Leukaemia After Alogeneic Stem Cell Transplantation. J Inf Dis 2009;58(5): 699-702.

127- Way SJ, Lidbury BA, Banyer JL. Persistent Ross River Virus Infection of Murine Macrophages: an in Vitro Model for the Study of

Viral Relapse and Immune Modulation During Long-Term Infection. J Clin Virol 2002; 301(2):281-292.

128- Köksal İ. HEV infeksiyonu (Klinik Bulgular, Tanı, Tedavi, Korunma). (Eds): Kılıçturgay K, Badur S. Viral Hepatit 2001. 1.baskı İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği yayını; 2001. s.255-258.

129- Khuroo MS, Kamili S, Dar MY, Moecklii R, Jameel S. Hepatitis E and Long Term Antibody Status. Lancet 1993; 341(8856): 1355.

130- Rapicetta M, Kondili LA, Pretolani S, Stroffolini T, Chionne P, Villano U, et al. Seroprevalence and Anti-HEV persistence in The general Population of The Republic of SanMarino. J Med Virol 1999; 58:49-53.

131- Cevrioglu AS, Altindis M, Tanir HM, Aksoy F. Investigation of The Incidence of Hepatitis E Virus Among Pregnant Women in Turkey. J Obstet Gynaecol Res 2004; 30(1): 48-52.

132- Beniwal M, Kumar A, Kar P, Jilani N, sharma JB. Prevalence and Severity of Acute Viral Hepatitis and Fulminant Hepatitis During Pregnancy: A prospective Study from North India. Indian J Med Microbiol 2003; 21(3):184-185.

133- Goumba C, Nakoune EY, Komas NP. A fatal Case of Acute Hepatitis E Among Pregnant Women, Central African Republic. BMC Res Notes 2010, 3:103.

134- 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. J Obstet Gyn Reprod Biol 2001;100(1): 915.

135- Demirer T. Kemik İliği Transplantasyonunda Hepatik Komplikasyonlar. Ankara Ü Tıp Fak Hematol Derg 2003; 1(1):74-79.

136- Affesa B, Tefferi A, Litzow MR. Diffuse alveolar Hemorrhage in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166.pp.641-645.

137- W Link H, Kolb HJ, Ebell W, Hossfeld DK, Zander A, Niethammer D, et al. Transplantation of Hematopoietic Stem Cells. I: Definitions, Principle Indications, Complications. Med Klin Munich 1997 15;92(8): 480-91, 505.

138- Turgut H. Viral Hepatitler ve İmmün Yanıt Türkiye Klinikleri. Inf Derg 2008;1(2): 62-6.

139- Srivastava R, Aggarwal R, Jameel S, Puri P, Gupta VK, Ramesh VS, et al. Cellular Immune Responses in Acute Hepatitis E Virus Infection to The Viral Open Reading Frame 2 Protein. *J Viral Immunol* 2007;20: 56–65.

140- Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezzani L, Peron JM, Guitard J, et al. Hepatitis E Virus and Chronic Hepatitis in Organ-Transplant Recipients. *N Engl J Med* 2008; 358: 811-817.

141- Haagsma EB, van den Berg AP, Porte RJ, Benne CA, Vennema H, Reimerink JH, et al. Chronic Hepatitis E Virus Infection in Liver Transplant Recipients. *J Liver Transpl* 2008;14(4):547-553.

142- Hannah C. Boisson S, Hewitt K. Ngui SL, Boxall E, Teo C, et al. Hepatitis E in England and Wales. *J Emerging Inf Dis* 2008; 14(1): 165-167.

143- Blume KG, Amylon MD. The Evaluation and Counseling of Candidates for Hematopoietic Cell Transplantation. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ. *Hematopoietic Cell transplantation*. 2th ed. USA.1999; pp:371-380.

144- Lichtman MA. Acute Myelogenous Leukemia. In: *Williams Hematology*, Eds: Beutler E, Lichtman MA, Coller BC, Kipps TJ, New York: McGraw-Hill Co; 1995. p.272-98.

145- Söker M, Çakmak A. Çocukluk Çağında Viral Enfeksiyon Lösemi Birlikteliği: İki Olgu Sunumu. Dicle Tıp Derg 2005; 32 (3) :153-157.

146- Huang RT, Li DR, Wei J, Huang XR, Yuan XT, Tian X. Isolation and Identification of Hepatitis E Virus in Xinjiang, China. J Gen Virol 1992; 73: 1143-1148

147- Kutanis A. Çocukluk Çağı Akut Lösemi Vakalarının Retrospektif Değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi. İstanbul: İstanbul Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2005.

148- Karman V. Miks Lenfosit Kültür Testinin Allojeneik Kemik İliği Kök hücre Naklinde Hasta Verici Parametreleriyle İlişkisi. Yüksek Lisans tezi. İstanbul. İstanbul Üniversitesi ;2006.

149- Kambek S, Akal N. Kemik iliği Transplantasyonunun Çocuk Ağız-Diş sağlığı üzerine Etkiler. Dişhekimliği Fak Derg 2001; 4(1): 57-60.

150-Cohen Y, Nagler A. Umbilical Cord Blood Transplantation- How, When and for Whom? J Sang Vox2004; 18(3): 167-179.

151- Beşışık SK. Kemik İliği Transplantasyonu ve Enfeksiyon. İstanbul Tıp Fak Derg 2004; 3:65-74.

152- İdilman R. Viral Hepatitli Alıcı ve Vericide Yaklaşım. Ankara Ü Tıp Fak Gastroenterol Derg 2008; 5: 40 -41.

153- Yılmaz MÇ. Pediatrik Hastalarda Periferik Kök Hücre Nakli Uygulamaları ve Hemşirelik Bakımı. Ege Ü Tıp Fak Pediatrik Onkoloji Derg 2004; 8:171-175.

154- Johan Aschan. Allogeneic Haematopoietic Stem Cell Transplantation: Current status and Future Outlook. Oxford 2006; 77 (78): 23–36.

155- Abouyabis AN, Shenoy PJ, Lechowicz MJ, Flowers CR. Stem Cell Transplantation as Biological Therapy for Peripheral T-Cell Lymphomas. Expert Opin Biol therapy 2011; 11(1): 31-40.

156- Kaynar L, Altuntaş F, Pala Ç, Haçioğlu S, Yıldız O, Koçyiğit İ, Gökahmetoğlu S, Koç N. Allojenik Kök Hücre Transplantasyonu Yapılan Hastalarda Geç Dönem Enfeksiyonlar.4. Uludağ: ulusal kemik iliği transplantasyonu ve kök hücre tedavileri kongresi; 2007. 72.

157- Kabatas S, Tengy YD. Potential Roles of the Neural Stem Cell in The Restoration of The Injured Spinal Cord: Review of the Literature. J Turkish Neurosurg 2010 ; 20(2) : 103-110.

158- Sosyal T. Hematolojik Malinitelerde Kök Hücre Destekli Yüksek Doz Tedaviler. İstanbul Ü CrrahpaşaTıp Fak Derg 2005; 45: 93 - 101.

159- Akan H, Akova M. Febril Notropeni Kılavuzları. 1.baskı. Ankara: Bilimsel tıp yayınevi; 2004.

160- Kılıç SŞ. Immün Yetmezlikli Hastalarda Görülen İnfeksiyonlar. Güncel Pediatri Derg 2005 ; 2(1) : 40-46.

161-Osaki MY, Sumazaki R, Tsuchida M, Koike K, Fukushima T, Matsui A, et al. Persistence and Clinical Outcome of Hepatitis G Virus Infection in Pediatric Bone Marrow Transplant Recipients and Children Treated for Hematological Malignancy. Blood 1999; 93(2): 721-727.

162- Palmas A, Tefferi A, Myers JL, Scott JP, Swensen SJ, Ghen MG, et al. Late Onset Noninfectious Pulmonary Complications After Allogeneic Bone Marrow Transplantation. Br J Haematol 1998;100: 680-687.

163- Fix AD, Abdel-Hamid M, Purcell R, Shehata M, Abdel-Aziz F, Mikhail N, et al. Prevalence of Antibodies to Hepatitis E in Two Rural Egyptian Communities. Am J Trop Med Hyg 2000; 62(4): 519-523.

164- Elizabeth B, Arie P. Berg V, Robert J, Cornelis A. Harry B, et al. Reimerink Chronic Hepatitis E Virus Infection in Liver Transplant Recipients. J Liver Transplant 2008; 14:547-553.

165- Ataei B, Nokhodian Z, Javadi A, Kassaian N, Kassaian N, Shoaee P, et al. Hepatitis E virus in Isfahan Province: a Population Based Study. *Inter J Inf Dis* 2009; 13(1): 67-71.

166- Adesina O, Japhet M, Donbraye E, Kumapayi T, Kudoro A. Anti hepatitis E Virus Antibodies in Sick and Healthy Individuals in Ekiti State, Nigeria. *Afr J Microbiol Res* 2009 ; 3(9):533-536.

167- Chao T. Pulmonary Function Tests and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Chin Med Assoc* 2008 ; 71 (5):230-231

168- Ray R, Aggarwal R, Salunke PN, Mehrotra NN, Talwar GP, Naik SR. Hepatitis E Virus genome in Stools of Hepatitis Patients During Large Epidemic in North India. *Lancet* 1991; 338: 783-4.

169- Atabek M, Findik D, Gulyuz A, Erkul I. Prevalence of Anti-HAV and Anti-HEV Antibodies in Konya, Turkey. *J Health Policy* 2004;67(3): 265-269.

170- Thomas DL, Mahley RW, Badur S, Palaoğlu KE, Quinn TC. Epidemiology of Hepatitis E virus Infection in Turkey. *Lancet* 1993; 341:1561-2.

171- Cesur S, Akin K, Dogaroglu I, Birengel S, Balik I. Hepatitis A and Hepatitis E Seroprevalence in Adults in The Ankara area. Mikrobiyol Bul 2002;36(1):79-83.

172- Otlu B, Durmaz R. Maltaya'da Hepatit E Virüs Seropozitifliği. Inf Derg 2001;15(3):273-6.

173- Lee SD, Wang YJ, Lu RH, Chan CY, Lo KJ, Moeckli R. Seroprevalance of Antibody to Hepatitis E virüs Among Chinase Subjects in Taiwan. J Hepatol 1994;19:866-70.

174- Lok ASF, Kwan WK, Moeckli R. Seroepidemiological Survey of Hepatitis E in Hong Kong by Recombinant Based Enzyme Immunassay. Lancet 1992;340:1205-8.

175- Vianna NJ, Pollen AK: Childhood Lymphatic Leukemia: Prenatal Seasonability and Possible Association with Congenital Varicella. Am J Epidemiol 1976; 103: 321-332.

176- Bennett J M, Catovsky D, Daniel MT. Proposals for The Classification of The Acute Leukemias. Br J Haematol 1976; 33: 451-458.

177- Ross JA, Severson RK, Swensen AR, Pollock BH, Gurney JG, Robison LL. Seasonal Variations in The Diagnosis of Childhood Cancer in The United States. Br J Cancer 1999; 81: 549-553.

## 12. EKLER

### 12.1. Ek-1

Tıbbi Mikrobiyoloji Ana bilim Dalındaki Yüksek lisans Eğitimim sırasındaki katkılarından dolayı ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Semra KUŞTİMUR'a

Tez konumun belirlenmesinde, tezimin çalışma aşamasında her türlü sabrı gösteren, ilgisini esirgemeyen, değerli bilgilerinden faydalandığım çok değerli tez danışman hocam Doç. Dr. Güldam BOZDAYI'ya

Eğitimim süresince maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen Türkmeneli Kültür Merkezi Başkanı sayın Dr. Mustafa ZİYA'ya

Desteklerini esirgemeyen hocam Doç. Dr. Ayşe KALKANCI'ya

Yardıma ihtiyacım olduğu zamanlarda yardımlarını esirgemeyen ve tezimin yapım aşamasındaki desteklerinden dolayı Uzm Bio Melda Meral'e ve Uzm Bio. Gülçin Alp'e

Benden desteklerini esirgemeyen, en zor anlarımda hep yanımda olan ve bana hep güvenen çok sevdiğim anneme, babama ve kardeşlerime ve tüm çalışma arkadaşlarıma

En içten teşekkür ederim.



T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

Sayı : B.30.2.GÜN.0.01.00

3297

Konu :

ANKARA

Tarih 28.11.2010

Sayın *Doç. Dr. Güleendam Bozdayı*  
Proje Yürütücüsü

Fakültemiz Kurumsal Araştırma Değerlendirme Komisyonu'nun 29 Eylül 2010 tarihinde yapmış olduğu toplantı kararları ekte sunulmuştur.  
Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. E. Turgut TALİ  
Dekan Yardımcısı



T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KURUMSAL ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU  
GAZİ UNIVERSITY MEDICAL FACULTY INSTITUTIONAL REVIEW BOARD  
ANKARA-TÜRKİYE  
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYI

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                        |           |             |              |      |
|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------|--------------|------|
| BAŞVURU BİLGİLERİ                                    | PROTOKOL ADI                                                                                                                                                                                                                         | "Allojenik nakil olan akut lösemili hastalarda nakil öncesi ve sonrası HEV prevalansı" |           |             |              |      |
|                                                      | SORUMLU ARAŞTIRICI UNVANI, / ADI                                                                                                                                                                                                     | Doç. Dr. Güleendam Bozdayı                                                             |           |             |              |      |
| DEĞERLENDİRİLEN İLGİLİ BELGELER                      | Beige Adı                                                                                                                                                                                                                            | Tarihi / değişiklik No.su                                                              |           | Dili Türkçe |              |      |
|                                                      | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                        |           |             |              |      |
| KARAR BİLGİLERİ                                      | Karar No: 181                                                                                                                                                                                                                        | Tarih: 29 Eylül 2010                                                                   |           |             |              |      |
|                                                      | Üniversitemiz Tıp Fakültesinde yapılması tasarlanan ve yukarıdaki künyede kayıtlı araştırma projesine ait dosya etik açıdan incelenmiş, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemler yönünden uygun olduğuna karar verilmiştir. |                                                                                        |           |             |              |      |
| KURUMSAL ARAŞTIRMA DEĞERLENDİRME KOMİSYONU BİLGİLERİ |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                        |           |             |              |      |
| ÇALIŞMA ESASI                                        | İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU (2010 Versiyonu), BİYOTİK SÖZLEŞMESİ, KLİNİK ARAŞTIRMALAR HAKKINDA YÖNETMELİKTE DEĞİŞİKLİK YAPILMASINA DAİR YÖNETMELİK (11 Mart 2010 tarih ve 27518 sayılı)                                          |                                                                                        |           |             |              |      |
| ÜYELER                                               |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                        |           |             |              |      |
| Ünvanı / Adı / Soyadı Ek Üyeligi                     | Uzmanlık Dalı                                                                                                                                                                                                                        | Kurumu                                                                                 | Cinsiyeti | İlişki (*)  | Katılım (**) | İmza |
| Prof. Dr. Aynur OĞUZ BAŞKAN                          | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları- Çocuk Onkoloji                                                                                                                                                                                        | G.Ü.T.F. Çocuk Sağ. ve Hast. A.D.                                                      | K         | x           | E            |      |
| Prof. Dr. Canan ULUOĞLU BAŞKAN YRD.                  | Tıbbi Farmakoloji                                                                                                                                                                                                                    | G.Ü.T.F. Tıbbi Farmakoloji A.D.                                                        | K         | x           | E            |      |
| Prof. Dr. Sefer AYCAN ÜYE                            | Halk Sağlığı                                                                                                                                                                                                                         | Halk Sağlığı A.D.                                                                      | E         | x           | E            |      |
| Prof. Dr. Çağatay ÇİFTER ÜYE                         | Genel Cerrahi                                                                                                                                                                                                                        | G.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.                                                            | E         | x           | E            |      |
| Prof. Dr. Ayşel ARICIOĞLU ÜYE                        | Tıbbi Biyokimya                                                                                                                                                                                                                      | G.Ü.T.F. Tıbbi Biyokimya A.D.                                                          | K         | x           | E            |      |
| Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU ÜYE                        | Tıbbi Biyokimya                                                                                                                                                                                                                      | G.Ü.T.F. Tıbbi Biyokimya A.D.                                                          | E         | x           | E            |      |
| Prof. Dr. Öznur L. BOYUNAĞA ÜYE                      | Radyoloji                                                                                                                                                                                                                            | G.Ü.T.F. Radyoloji A.D.                                                                | K         | x           | E            |      |
| Prof. Dr. Gonca AKBULUT ÜYE                          | Fizyoloji                                                                                                                                                                                                                            | G.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.                                                                | K         | x           | E            |      |
| Prof. Dr. Galip GÜZ ÜYE                              | İç Hastalıkları - Nefroloji                                                                                                                                                                                                          | G.Ü.T.F. İç Hast. A.D. Nefroloji B.D.                                                  | E         | x           | E            |      |
| Doç. Dr. Nisrin ÇOBANOĞLU ÜYE                        | Tıp Tarihi ve Etik                                                                                                                                                                                                                   | G.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.                                                       | K         | x           | E            |      |
| Doç. Dr. Aylar POYRAZ ÜYE                            | Tıbbi Patoloji                                                                                                                                                                                                                       | G.Ü.T.F. Tıbbi Patoloji A.D.                                                           | K         | x           | E            |      |
| Doç. Dr. Birol DEMİREL ÜYE                           | Adli Tıp                                                                                                                                                                                                                             | G.Ü.T.F. Adli Tıp A.D.                                                                 | E         | x           | E            |      |
| Hukuk Müşaviri Adem GELİR ÜYE                        | Hukuk Müşaviri                                                                                                                                                                                                                       | G.Ü. Rektörlük Hukuk Müşavirliği                                                       | E         | x           | E            |      |

\* Araştırma ile İlişki  
\*\* Toplantıda Bulunma

### 13. ÖZGEÇMİŞ

#### Kişisel Bilgiler

|                      |                                                      |
|----------------------|------------------------------------------------------|
| Soyadı, adı          | İBRAHİM Bashar                                       |
| Doğum yeri ve tarihi | Musul 18-04-1981                                     |
| Medeni hali          | Bekar.                                               |
| Telefon              | 009647702027186<br>009647703007618<br>0534 335 61 99 |
| E-mail               | bashardbo81@hotmail.com<br>bashardbo80@yahoo.com     |

#### Eğitim

- 2009- Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Mikrobiyoloji ABD, Ankara,
- 2001-2006 Musul Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Biyoloji Bölümü Musul, Irak
- 1995-2001 İdediye Telafer Lisesi, Telafer

**Yabancı Dili:** Arapça, İngilizce

### **Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:**

- Ankara Mikrobiyoloji Derneği

### **Bilimsel Etkinlikler:**

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji ABD tarafından düzenlenen “Tanısal Moleküler Mikrobiyoloji Teorik ve Uygulamalı Kursu”

### **Katıldığı Kongreler:**

6. Ulusal Tanısal ve Moleküler Mikrobiyoloji Kongresi (15 Haziran 2010-19 Haziran 2010, Ankara)