

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Başvuran Olgularda Hepatit E Virusü Seroprevalansının Araştırılması*

Investigation of the Hepatitis E Virus Seroprevalence in Cases Admitted to Hacettepe University Medical Faculty Hospital

Nesibe Nur AYDIN¹, Koray ERGÜNAY¹, Aydan KARAGÜL¹, Ahmet PINAR¹, Dürdal US¹

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

¹ Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Ankara, Turkey.

*Bu çalışma ilk yazarın tez çalışması olup, Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje No: 013D06101004).

Geliş Tarihi (Received): 24.06.2015 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 11.09.2015

ÖZ

Hepeviridae ailesi, *Hepevirus* cinsinde sınıflandırılan hepatit E virusu (HEV), zarfsız, ikozahedral yapılı, tek iplikli, pozitif polariteli bir RNA virusudur. HEV enfeksiyonları, özellikle çocuklarda asemptomatik seyretmekte, ancak gebelerde fulminan hepatite, immün sistemi baskılanmış hastalarda ise kronikleşmeye neden olabilmektedir. İnsan ve birçok memeli hayvanı enfekte eden HEV'in bilinen dört genotipi vardır. Genotip 1 ve 2, gelişmekte olan ülkelerde fekal-oral bulaş sonucu su kaynaklı enfeksiyonlardan; genotip 3 ve 4 ise gelişmiş ülkelerde zoonotik enfeksiyonlardan sorumludur. Ülkemiz, HEV açısından endemik bölgeler arasındadır ve HEV'in ülkemizdeki seroprevalansı, bölgelere ve çalışma gruplarına göre büyük farklılık göstermekle birlikte (%0-73), normal popülasyon için ortalama %6.3 olarak verilmektedir. Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (HÜTFH)'ne başvuran olgularda HEV seropozitifliğinin araştırılması, sonuçların, olguların demografik özelliklerine göre değerlendirilmesi ve bölgemizdeki güncel HEV seroprevalansının belirlenerek, ülkemizin seroepidemiyojik verilerine katkı sağlanması amaçlanmıştır. Çalışmaya, Kasım 2012-Kasım 2013 tarihleri arasında, HÜTFH Kan Merkezine başvuran sağlıklı kan donörlerine (32 kadın, 295 erkek; yaş aralığı: 19-59 yıl, ortalama yaş: 31.1) ait 327 serum örneği ile HÜTFH Merkez Laboratuvarına çeşitli poliklinik ve servislerden gönderilen 716 olguya (482 kadın, 234 erkek; yaş aralığı: 1-90 yıl, ortalama yaş: 41.7) ait serum örnekleri olmak üzere, toplam 1043 serum örneği (514 kadın, 529 erkek; yaş aralığı: 1-90 yıl, ortalama yaş: 38.03) dahil edilmiştir. Serum örneklerinde HEV-IgG antikor varlığı, ticari ELISA yöntemi (Euroimmun, Almanya) ile araştırılmış ve IgG

İletişim (Correspondence): Prof. Dr. Dürdal Us, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 06100 Sıhhiye, Ankara, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 312 305 1562, **E-posta (E-mail):** durdalous@hacettepe.edu.tr

Koray Ergünay, Alexander Von Humboldt Vakfı "Georg Forster Research Fellowship (HERMES)" programı tarafından desteklenmektedir (2015).

sonucu pozitif bulunan örneklerde HEV-IgM antikor varlığına da bakılmıştır. Çalışmada toplam HEV-IgG seropozitifliği %4.4 (46/1043) olarak bulunmuş; bu oran kan donörlerinde %0.92 (3/327), poliklinik/servis olgularında ise %6.0 (43/716) olarak tespit edilmiştir. HEV-IgG pozitif olguların hiçbirisinde HEV-IgM varlığı saptanmamıştır. HEV-IgG pozitifliği, erkeklerin %3.2'si ve kadınların %5.6'sında saptanmış, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p= 0.056$). Çocuk yaş grubunda (1-18 yıl) HEV-IgG varlığı saptanmamış (0/118); 19-55 ve ≥ 56 yaş gruplarında ise sırasıyla %1.9 (14/731) ve %16.5 (32/194) olarak tespit edilmiştir. Yaş grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p < 0.001$) ve bu sonuç, HEV seroprevalansının yaş ile birlikte arttığını desteklemiştir. Sonuç olarak, hastanemize başvuran olgularda saptanan toplam HEV-IgG seropozitiflik oranı (%4.4), ülkemizin genel ortalamasına benzer bulunmuştur. Bu oranın ayrıca, 2002 yılında Ankara'da benzer çalışma gruplarından elde edilen orana (%3.8) paralellik göstermesi, Ankara bölgesinde 10 yıldan uzun süredir HEV maruziyetinde önemli bir değişiklik olmadığını vurgulamaktadır.

Anahtar sözcükler: Hepatit E virusu; seroprevalans; seroepidemioloji; Ankara.

ABSTRACT

Hepatitis E virus (HEV), classified in *Hepeviridae* family, *Hepevirus* genus, is a non-enveloped virus with icosahedral capsid containing single-stranded positive sense RNA genome. HEV infections may be asymptomatic especially in children, however it may present as fulminant hepatitis in pregnant women, as well as chronic hepatitis in immunocompromised patients. There are four well-known genotypes of HEV that infect humans and many mammalian species. Genotype 1 and 2 are frequently responsible for water-borne infections transmitted by fecal-oral way in developing countries, while genotype 3 and 4 cause zoonotic infections in developed countries. Turkey is considered as an endemic country with a total seroprevalence rate of 6.3% for normal population, showing significant variation (0-73%) according to the regions and study groups. The aims of this study were to investigate the HEV seropositivity in cases admitted to Hacettepe University Medical Faculty Hospital (HUMFH), to evaluate the results according to the demographic features of patients, and to determine the current HEV seroprevalence in our region, contributing seroepidemiological data in Turkey. A total of 1043 serum samples (514 female, 529 male; age range: 1-90 years, mean age: 38.03) obtained from 327 blood donors (32 female, 295 male; age range: 19-59 years, mean age: 31.1) who were admitted to HUMFH Blood Center, and 716 sera (482 female, 234 male; age range: 1-90 years, mean age: 41.7) that were sent to HUMFH Central Laboratory from various outpatient/inpatient clinics, between November 2012 to November 2013, were included in the study. The presence of HEV-IgG antibodies in serum samples was detected by a commercial ELISA method (Euroimmun, Germany), and the presence of HEV-IgM antibodies was also investigated in the sera with IgG-positive results. The overall HEV-IgG seropositivity rate was determined as 4.4% (46/1043), and the seropositivity rates for blood donors and in/outpatients were as 0.92% (3/327) and 6.0% (43/716), respectively. HEV-IgM antibody was not detected in any of the cases. The HEV-IgG seropositivity was 3.2% among male, and 5.6% among female, yielding no statistically significant difference between the gender ($p= 0.056$). HEV-IgG antibodies were detected in none (0/118) of the pediatric age group (0-18 years), while the seropositivity rates were 1.9% (14/731) and 16.5% (32/194) in 19-55 and ≥ 56 years-old groups, respectively. The difference between the age groups was statistically significant ($p < 0.001$), indicating the age-related pattern of HEV exposure. In conclusion, the total HEV seroprevalence rate found as 4.4% in our study, is comparable to the average results reported from Turkey. Our data is also in agreement with the result of a previous report (3.8%) that performed from Ankara province in 2002 with similar study groups, emphasizing that there was no significant changes for HEV exposure have occurred over more than the last decade in Ankara, Central Anatolia, Turkey.

Keywords: Hepatitis E virus; seroprevalence; seroepidemiology; Turkey.

GİRİŞ

Hepatit E virusu (HEV), ilk kez 1983 yılında Afganistan'da Sovyet askerleri arasında görülen bir hepatit salgınında tanımlanmış ve sonra Hindistan'da daha önceki yıllarda ortaya çıkan su kaynaklı salgınlardan sorumlu olan virüs olduğu anlaşılmıştır¹. Önceden *Caliciviridae* ailesi içine yerleştirilen HEV, daha sonra *Hepeviridae* ailesi *Hepevirus* cinsinde sınıflandırılmıştır. HEV, 27-34 nm büyüklüğünde, zarfsız, ikozahedral yapılı bir virus olup, tek iplikli pozitif polariteli RNA genomu içermektedir. HEV'in bugüne kadar tanımlanmış, insan ve memelileri enfekte eden 4 genotipi ile kuşları enfekte eden bir grubu (genotip olup olmadığı açık değildir) mevcuttur^{1,2}.

Hepatit E enfeksiyonu, 2-9 haftalık bir inkübasyon döneminin ardından, diğer akut viral hepatit tablolarına benzer klinik bulgularla ortaya çıkmaktadır¹. Kendini sınırlayan bir hastalık olan hepatit E, özellikle çocuklarda asemptomatik seyretmektedir. Buna karşın enfeksiyon, gebelerde veya kronik karaciğer hastalığı olanlarda fulminan karaciğer yetmezliği ile sonuçlanabilir. Yakın zamana kadar hepatit E enfeksiyonlarının kronikleşmediği düşünülmekte ise de, immün süpresif tedavi alan organ transplantlı hastalarda ve HIV ile enfekte bireylerde kronik HEV enfeksiyonları oluşmaktadır¹⁻³.

HEV enfeksiyonlarının epidemiyolojik özellikleri ve hastalıkların klinik şiddeti genotipe bağlı olarak değişiklik göstermektedir². Asya, Afrika, Meksika ve Güney Amerika gibi az gelişmiş ülkeler yüksek endemik bölgeler olup, enfeksiyonlardan sıklıkla genotip 1 ve 2 sorumludur^{2,3}. Bu genotiplerin bulaşı fekal-oral yolla olmakta ve su kaynaklı büyük salgınlar ya da sporadik enfeksiyonlar şeklinde görülmektedir. Buna karşın gelişmiş ülkelerde, HEV bulaşı zoonotik kaynaklıdır, sporadik veya otokton olgular şeklinde ortaya çıkar ve sıklıkla genotip 3 ve 4 saptanmaktadır^{2,3}. Yüksek endemik ülkelerden olan Çin ve Hindistan'da HEV seroprevalansı genel popülasyonda %25'in üzerinde bildirilirken, bu oran Avrupa'da yaklaşık %2, Amerika'da ise yaklaşık %3 olarak rapor edilmektedir¹⁻³.

Ülkemizde HEV seroprevalansı ile ilgili ilk veri 1993 yılında yayınlanan ve Türkiye'nin beş farklı bölgesini kapsayan bir çalışmaya ait olup, saptanan toplam seropozitiflik oranı %5.9 (80/1350) olarak bildirilmiştir⁴. Bunu izleyen çok sayıda çalışma, HEV seroprevalansının, ülkemizin çeşitli bölgelerinde ve farklı çalışma gruplarında büyük değişiklikler göstermek üzere, %0-73 arasında olduğunu ortaya koymuştur⁵⁻³². Bu çalışmanın amacı; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran kan donörleri ve poliklinik/servis olgularında HEV seropozitifliğinin araştırılması, sonuçların, olguların demografik özelliklerine göre değerlendirilmesi ve bölgemizdeki güncel HEV seroprevalansının belirlenerek ülkemizin seroepidemiyolojik verilerine katkı sağlanmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Kasım 2012-Kasım 2013 tarihleri arasında, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (HÜTFH) Kan Merkezine başvuran sağlıklı kan donörlerine ait serum örnekleri (n= 327) ile HÜTFH Merkez Laboratuvarına çeşitli poliklinik ve servislerden gönderilen serum örnekleri (n= 716) olmak üzere toplam 1043 örnek, rastgele örnekleme yöntemiyle seçilerek dahil edildi. Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı ile gerçekleştirildi (13.03.2013 tarih ve GO 13/199-14 karar no).

Çalışmaya alınan tüm örneklerde, öncelikle anti-HEV IgG varlığı araştırıldı ve sonra IgG sonucu pozitif çıkan serumlar, anti-HEV IgM varlığı açısından test edildi. Anti-HEV IgG ve IgM antikorlarının araştırılmasında, ticari ELISA kitleri (Euroimmun, Almanya) kullanıldı ve değerlendirmeler yarı-kantitatif (S/CO) olarak yapıldı. Buna göre; S/CO > 1.1 ise pozitif, 0.8-1.1 ise sınırdaki pozitif (borderline), < 0.8 ise negatif olarak kabul edildi. Sınırdaki pozitif olarak bulunan sonuçlar (aralık: 0.86-1.07 S/CO), ikişer kez tekrar edildi ve yine aynı değeri verenler pozitif olarak değerlendirildi. Üretici firma, IgG testinin duyarlılık ve özgüllüğünü %99, IgM testinin duyarlılık ve özgüllüğünü ise %100 olarak vermektedir.

Veriler "SPSS for Windows V 22.0" programı ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda ki-kare ve Fisher'in kesin testi kullanıldı. Yaş gruplarına göre HEV-IgG pozitiflik riski tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. P < 0.05 olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 1043 olgunun cinsiyet ve yaş gruplarına göre dağılımı Tablo I'de görülmektedir. Olguların cinsiyetleri arasındaki fark anlamlı bulunmamış ($p=0.081$), ancak kadın ve erkek cinsiyetler için yaş gruplarına göre dağılım istatistiksel olarak fark göstermiştir ($p<0.001$). Olgular; kan donörleri ($n=327$; 32 kadın, 295 erkek; yaş aralığı: 19-59 yıl, ortalama yaş: 31.1) ve poliklinik/servis olguları ($n=716$; 482 kadın, 234 erkek; yaş aralığı 1-90 yıl, ortalama yaş: 41.7) olarak iki grupta değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan olguların tümü Ankara merkez ve ilçelerinde ikamet etmektedir.

Anti-HEV IgG antikorları, toplam 1043 serumun 46'sında (%4.4) pozitif, 997'sinde (%95.6) negatif olarak bulunmuştur. HEV-IgG pozitifliğinin cinsiyete göre dağılımı değerlendirildiğinde, kadın ($n=29$, %5.6) ve erkek ($n=17$, %3.2) olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.056$). HEV-IgG pozitiflik oranı yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde; çocuk yaş grubunda (1-18 yıl) HEV-IgG pozitifliğine rastlanmamış, en yüksek oranın 56 yaşın üzerindeki bireylerde olduğu (32/46, %69.5) dikkati

Tablo I. Çalışmaya Alınan Tüm Olguların Cinsiyet ve Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Yaş grubu (Yıl)	Kadın sayısı (%)	Erkek sayısı (%)	Toplam sayısı (%)
1-9	11 (29.7)	26 (70.3)	37 (100)
10-18	44 (54.3)	37 (45.7)	81 (100)
19-25	55 (34.2)	106 (65.8)	161 (100)
26-35	88 (39.1)	137 (60.9)	225 (100)
36-45	87 (46.5)	100 (53.5)	187 (100)
46-55	98 (62.0)	60 (38.0)	158 (100)
56-65	81 (66.4)	41 (33.6)	122 (100)
>65	50 (69.4)	22 (30.6)	72 (100)
Toplam	514 (49.3)	529 (50.7)	1043 (100)

çekmiştir (Tablo II). Bu oran, 19-55 yaş arasındaki olgularda %30.4 (14/46)'tür. Tüm olgularda HEV-IgG pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde (Tablo II), yaş grupları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

Yaş gruplarına göre HEV-IgG pozitiflik riski, tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde; bu riskin en fazla 65 yaş üstü grupta olduğu ve bu yaş grubunun, 1-18 yaş grubuna göre 20 kat daha riskli olduğu belirlenmiştir. 56-65 yaş grubunda ise HEV-IgG pozitifliği riskinin ise 12 kat daha fazla olduğu saptanmıştır.

Kan donörlerinde seropozitiflik oranı %0.9 (3/327) olarak bulunmuş; seropozitifliğin cinsiyetler arasında istatistiksel olarak fark göstermediği saptanmış (1 kadın, 2 erkek; $p = 0.267$); ancak HEV-IgG pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı anlamlı olarak farklı bulunmuştur ($p = 0.005$) (Tablo III). Poliklinik/servis olgularında ise seropozitiflik oranı %6 (43/716) olarak saptanmış; seropozitifliğin cinsiyetler arasında istatistiksel olarak fark göstermediği belirlenmiş (28 kadın, 15 erkek; $p = 0.751$); buna karşın HEV-IgG pozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p < 0.001$) (Tablo III).

Tablo II. Tüm Olgularda HEV-IgG ELISA Sonuçlarının Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Yaş grubu (Yıl)	Çalışılan olgu sayısı	HEV-IgG pozitif sayı (%)	
1-9	37	0	0
10-18	81	0	
19-25	161	2 (1.2)	14 (30.4)
26-35	225	5 (2.2)	
36-45	187	3 (1.6)	
46-55	158	4 (2.5)	
56-65	122	17 (13.9)	32 (69.5)
> 65	72	15 (20.8)	
Toplam	1043	46 (4.4)	46 (100)

Tablo III. Kan Donörleri ve Poliklinik/Servis Olgularında HEV-IgG Pozitifliğinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı

Yaş grubu (Yıl)	HEV-IgG Pozitif olgu/Toplam olgu (%)	
	Kan donörleri	Poliklinik/Servis olguları
1-18	.*	0/113 (0)
19-25	0/103 (0)	2/63 (3.2)
26-35	1/113 (0.9)	4/112 (3.6)
36-50	1/78 (1.3)	8/226 (3.5)
≥ 51	1/33 (3.0)	29/202 (14.4)
Toplam	3/327 (0.9)	43/716 (6.0)

* Bu yaş grubunda kan donörü yoktur.

Poliklinik/servis (P/S) olguları kendi içinde değerlendirildiğinde; pediatri P/S olgularının hiçbirisinde (0/72) HEV-IgG varlığı tespit edilmemiş; seropozitifliğin, dahiliye ve cerrahi poliklinik olgularında sırasıyla, %6.3 ve %6.2; servis olgularında ise sırasıyla %7.5 ve %7.5 olduğu belirlenmiştir (Tablo IV).

HEV-IgG pozitifliği, bölümlere göre değerlendirildiğinde; dahili bölümlerde %6.6 (36/540), cerrahi bölümlerde ise %6.7 (7/104) olarak bulunmuştur. HEV-IgG pozitifliği açısından, poliklinik ve servis olguları arasında ($p= 0.224$) ve dahili ve cerrahi bölümler arasında ($p= 0.682$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Buna karşın, pediatri P/S olguları (%0) ile dahili (%6.6) ve cerrahi (%6.7) bölümler arasındaki seropozitiflik oranları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir ($p< 0.001$).

Çalışmamızda, anti-HEV IgG pozitif bulunan toplam 46 örnekte anti-HEV IgM varlığı araştırılmış, ancak hiçbirisinde pozitiflik bulunmamıştır. Doğrulama amacıyla, anti-HEV IgM testleri farklı lot numaralı kitlerle tekrar çalışılmış ve aynı sonuçlar elde edilmiştir.

TARTIŞMA

Hepatit E virusu (HEV), önceleri, sadece az gelişmiş ülkelerde yaygın olduğu düşünülürken, ancak son yıllarda gelişmiş ülkelerde de bulunduğu ve rezervuar olabilen birçok hayvanı enfekte ettiği anlaşılan bir virustur^{1,2}. Temel bulaş yolu fekal-oral yol olmakla birlikte, HEV enfeksiyonlarının zoonotik özellik taşıdığı günümüzde kabul edilen bir gerçektir³³.

HEV, sanitasyon ve hijyen koşullarının yetersiz olduğu ülkelerde su kaynaklı epidemilere neden olmakta, bununla birlikte hepatit olgularının önemli bir kısmı sporadik olarak ortaya çıkmaktadır^{1,2}. Hastalığın prevalansı, sosyo ekonomik düzeye ve coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir³. Gelişmekte olan ülkelerde HEV seroprevalansı %10-78 arasında bildirilirken, gelişmiş ülkelerde bu oran %0.4-5.5 arasında verilmektedir^{1,3,33,34}.

Ülkemizde ise HEV seroprevalansı ile ilgili yapılan çalışmalarda, genel seropozitiflik oranı yaklaşık %6 olarak rapor edilmekte; ancak çalışmanın yapıldığı bölgelere, yaş gruplarına ve olgu gruplarına göre değişmek üzere %0-73 arasında değişen oranlar bildirilmektedir⁴⁻³². Sunulan bu çalışmada, toplam anti-HEV IgG seropozitiflik oranı %4.4 (46/1043) olarak bulunmuş; hiçbir olguda HEV-IgM pozitifliği saptanmamıştır. Seropo-

Tablo IV. HEV-IgG Pozitif Bulunan Poliklinik ve Servis Olgularının Bölümlere Göre Dağılımı

Bölüm (Olgu sayısı)		HEV-IgG pozitif olgu sayısı (%)
Pediatri	Poliklinik (37)	0 (0)
	Servis (35)	0 (0)
Dahiliye	Poliklinik (381)	24 (6.3)
	Servis (159)	12 (7.5)
Cerrahi	Poliklinik (64)	4 (6.2)
	Servis (40)	3 (7.5)
Toplam	716	43 (6.0)

zitifik oranı kan donörlerinde %0.9 (3/327), poliklinik/servis (P/S) olgularında ise %6.0 (43/716) olarak belirlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Anti-HEV IgG seropozitifliğinin dağılımı, kadın (%5.6) ve erkek (%3.2) cinsiyetler arasında anlamlı bir fark göstermemiş ($p = 0.056$), ancak yaş gruplarına göre anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p < 0.001$).

HEV seropozitifliği ile ilgili olarak, ülkemizde 1993 yılında yapılan ilk çalışmada, beş farklı bölgeden toplanan serum örneklerinde %5.9 (80/1350) oranında seropozitiflik bildirilmiş ve HEV enfeksiyonları açısından Türkiye, endemik bölge olarak kabul edilmiştir⁴. Bunu takip eden yıllarda, HEV seroprevalansı ile ilgili çeşitli bölgeleri ve olgu gruplarını kapsayan birçok çalışma yapılmıştır. Ülkemizde yapılan ve ulaşılabilen çalışmalar genel olarak değerlendirildiğinde, normal erişkin popülasyonda (kan donörleri dahil) HEV-IgG seropozitifliğinin %3-11 arasında değiştiği; bu oranın çocuk yaş gruplarında daha düşük olduğu (%0-6); gebelerdeki seropozitifliğin normal popülasyona benzerlik gösterdiği; doğu ve güneydoğu illerimizde ise daha yüksek oranların (%13-30) saptandığı görülmektedir⁴⁻³². Ülkemizin çeşitli illerinde normal popülasyonda yapılan çalışmalara bakıldığında, Edirne'de %2.4; Trabzon'da %3; İzmir'de %3.5; Van'da %4.3; İstanbul'da %4.8; Ankara, Manisa ve Diyarbakır'da %6.3; Ankara'da %7.6; Malatya'da %9.3; Erzurum'da %10.3; Bursa'da %10.4; Denizli'de %11.3; Antalya'da %11.7; Adana'da ise %17.8 oranlarında HEV-IgG seropozitifliği bildirilmiştir^{6,11,12,16,18,19,21,22,25,27,29-32}. Buna karşın Diyarbakır'da yapılan çalışmalarda, normal popülasyonda HEV seroprevalansı %29-34 olarak bildirilirken, Gaziantep'te bu oran %20 olarak rapor edilmiştir^{6,22,25}. Ülkemizin özellikle Güneydoğu Anadolu bölgesinden bildirilen oranların yüksek olması, sosyoekonomik düzey, alt yapı yetersizliği, olumsuz hijyen koşulları veya komşu ülkelerden alınan göçlere bağlı olabilir; ancak bu durumun devamlı mı yoksa belirli dönemlerde olan epidemilerle mi ilgili olduğu konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bazı çalışmaların sonuçları ise, HEV-IgG seropozitifliğinin, ülkemizin doğu ve batı bölgelerinde stabil olmadığını işaret etmekte; bu durum da, oranların, çalışmanın yapıldığı bölgenin yıllar içinde değişen sosyokültürel seviyesine ve çalışma grubunun özelliklerine bağlı olarak değiştiğini vurgulamaktadır. Buna örnek olarak; Diyarbakır'dan 1995 yılında bildirilen en düşük %7.7'lik ve İstanbul'dan 2007 yılında bildirilen en yüksek %15.8'lik oranlar verilebilir^{7,26}.

Çalışmamıza dahil edilen olgular, hastanemize Ankara merkez ve ilçelerinden başvuran olgulardır. Buna göre Ankara'da yapılan çalışmalar incelendiğinde, Çetinkaya ve arkadaşları⁹ 1996 yılında kan donörlerinde %7.6; Tülek ve arkadaşları¹⁰ 1997 yılında çocuklarda %1.1, erişkinlerde %6.4; Yüce ve Haşçelik¹³ 1999 yılında çocuklarda %0; Bozdayı ve arkadaşları¹⁷ 2001 yılında hemodiyalizli hastalarda %16; Cesur ve arkadaşları¹⁸ 2002 yılında hastaneye başvuran erişkin olgularda %3.8 ve Maral ve arkadaşları²⁸ 2010 yılında ilkökul öğrencilerinde %1.7-2.1 oranlarında HEV seropozitifliği bildirmişlerdir. Çalışmamızda kan donörlerinde saptadığımız %0.9'luk seropozitiflik oranı, Çetinkaya ve arkadaşlarının⁹ sonuçlarından düşük; hastaneye başvuran olgularda saptadığımız %6'luk seropozitiflik oranı ise Cesur ve arkadaşlarının¹⁸ sonuçlarından yüksektir. Çocuk yaş grubunda HEV-IgG pozitifliğinin saptanmamış olması ise, Yüce ve Haşçelik'in¹³ sonuçlarıyla örtüşmektedir. Çalışmamızda saptanan toplam seropozitiflik oranı (%4.4) dikkate alındığında, Ankara bölgesinden elde edilen verilere benzerlik gösterdiği izlenmektedir^{9,10,18,25,30}.

Çalışmamızda erkeklerin %3.2'si ve kadınların %5.6'sında anti-HEV IgG pozitifliği saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.056$). Yapılan epidemiyolojik çalışmalar, HEV seroprevalansının cinsiyetler arasında benzer olduğunu göstermektedir^{2,3}. Ülkemizde yapılan çalışmalarda da, bizim sonuçlarımıza paralel olarak, bu verileri destekleyen sonuçlar elde edilmiştir^{11,12,24,26,29}. HEV enfeksiyonlarının epidemiyolojisi dikkate alındığında, ülkemizde HEV bulaşının büyük olasılıkla su kaynaklı olarak gerçekleştiği, dolayısıyla bulaş riskinin cinsiyete bağımlı olmadığı ileri sürülebilir^{2,8,25}.

HEV seropozitifliğinin yaşa göre dağılımı incelendiğinde, pediatrik grupta az sıklıkta görüldüğü, genç erişkinlerde sıklığın artmaya başladığı ve orta/ileri yaşlarda yüksek düzeye ulaştığı dikkati çekmektedir^{2,3}. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda^{13,14} çocukluk yaş grubunda seropozitiflik saptanmazken, birçoğunda^{15,16,19,23,28,31} %1.1-7.4 oranları arasında değişen HEV-IgG pozitifliği bildirilmiştir. HEV'in bilinen epidemiyolojisine uygun olarak, seroprevalans yaş ilerledikçe artmakta ve yetişkinlerde daha yüksek oranlarda saptanmaktadır^{2,4,16,18,25}. Bizim çalışmamızda, çocuk yaş grubunda (1-18 yıl) HEV-IgG pozitifliği saptanmamıştır. Bu sonuç, Ankara'da yapılan bazı çalışmaların sonuçlarına benzerdir^{13,14}.

Erişkin yaş grubundaki HEV seroprevalansı değerlendirildiğinde, en yüksek seropozitifliğin 65 yaş üstü bireylerde saptandığı (%20.8), bunu 56-65 yaş grubunun izlediği (%13.9) belirlenmiştir (Tablo II). Bu sonuçlar, kan donörleri ve P/S olguları ayrı ayrı değerlendirildiğinde de benzer bulunmuştur (Tablo III). Bu verilere göre; çocuklarda (1-18 yaş) %0 olan HEV-IgG antikörlerinin, genç erişkinlerde (19-25 yaş) pozitifleşmeye başladığı (2/161; %1.2), erişkinlerde (26-55 yaş) hafif bir yükselme gösterdiği (12/570; %2.1) ve ileri yaşlarda (> 56 yaş) en yüksek düzeye ulaştığı (32/194; %16.5) ifade edilebilir ($p<0.001$) (Tablo II). Anti-HEV IgG seroprevalansının yaş ile birlikte arttığını gösteren bu veriler, ülkemizde yapılan diğer çalışmaların sonuçları ile de benzerdir^{4,6,10,14,22-27}.

Cesur ve arkadaşlarının¹⁸ yaptığı çalışmada, Ankara'da, Eylül 2000-Temmuz 2001 tarihleri arasında, bir üniversite hastanesine başvuran 1046 erişkin olguda, ticari ELISA yöntemi ile HEV-IgG varlığı araştırılmış; 15-30 yaş grubunda HEV antikörleri %0, toplam HEV-IgG seropozitifliği ise %3.8 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamız da, Ankara'da Kasım 2012-Kasım 2013 tarihleri arasında 1043 olgu üzerinde gerçekleştirilmiş, HEV-IgG varlığının saptanmasında ticari ELISA testi kullanılmış; 15-18 yaş arasındaki bireylerde HEV antikörleri saptanmamış ve toplam HEV-IgG seropozitifliği ise %4.4 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamız, bu çalışma¹⁸ ile bölgesel ve metodolojik olarak çok benzer olup, bulguların da büyük benzerlik gösterdiği dikkati çekmektedir. Bu sonuçlar karşılaştırıldığında, 2000 yılından 2013 yılı sonuna kadar Ankara bölgesindeki bireylerin HEV maruziyetlerinde ve HEV-IgG seroprevalansında önemli bir değişiklik olmadığı söylenebilir.

Ülkemizde, anti-HEV seropozitifliğinin kan donörlerinde araştırıldığı çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda farklı bölgelerden farklı sonuçlar bildirilmekle birlikte ve bu oranın %4-10 arasında değiştiği izlenmektedir^{9,20,25,30,32}. Bizim çalışmamızda, kan donörleri arasındaki HEV seroprevalansı %0.9 (3/327) olarak belirlenmiş ve bu sonuç, ülkemizde kan donörlerinde yapılan diğer çalışmalardan düşük bulunmuştur. Bu durumun,

kan donörü sayısının görece olarak az ($n=327$) olmasına bağlı olabileceği gibi, bölgesel ve dönemsel farklılıklardan da kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür. Bu grupta, gerek seropozitif bulunan donör sayısının çok düşük olması ($n=3$), gerekse kadın/erkek oranının ($32/295$) ve yaş grubu dağılımının homojen olmaması nedeniyle, seropozitiflik için, yaş ve cinsiyet dağılımı açısından yorum yapılmamıştır.

Çalışmamızda değerlendirilen P/S olgularında; kadınlarda %5.8 ve erkeklerde %6.4 olmak üzere, toplam seroprevalans %6 ($43/716$) olarak belirlenmiştir. Bu grupta da, HEV-IgG seropozitifliği açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark saptanmamış ($p=0.751$) ve en yüksek oranın yine ileri yaş (>51 yaş; %14.4) grubunda olduğu izlenmiştir ($p<0.001$) (Tablo III). Seropozitiflik oranı, poliklinik ve servis olguları ile dahili ve cerrahi bölümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir ($p>0.05$) (Tablo IV). Buna karşın, pediatri P/S olgularının hiçbirisinde pozitiflik saptanmamış ve pediatri bölümü ile dahili ve cerrahi bölümler arasındaki seropozitiflik oranlarının farkı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Çalışmamızda iki temel grubu oluşturan kan donörleri ve P/S olgularında saptanan seropozitiflik oranları sırasıyla, %0.9 ($3/327$) ve %6 ($43/716$) olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Kan donörlerinin tamamen sağlıklı erişkinler arasından seçildiği dikkate alındığında bu sonuç şaşırtıcı değildir. Bu fark ayrıca, kan donörlerinin yaş ortalamasının daha düşük olmasından (31.1 'e karşı 41.7 yıl) ve sosyoekonomik düzey farklılıklarından kaynaklanmış olabilir. Ancak yine de, çalışmamızda kan donörlerinde tespit edilen oranın, ülkemizde aynı grup üzerinde yapılan diğer çalışmalarda elde edilen oranlardan (%4-10) daha düşük olduğu göz önüne alınmalıdır. Kan donörlerinde saptanan bu düşük oran, çalışmamızın toplam seropozitiflik oranını da %4.4'e çekmektedir.

Çalışmamızda değerlendirilen olguların hiçbirisinde HEV-IgM pozitifliği saptanmamıştır. HEV-IgM antikorları, akut enfeksiyonun ilk 4 haftasında hastaların serumlarında en yüksek düzeydedir ve tedrici olarak azalarak kısa sürede kaybolur¹. Ancak HEV-IgG antikorları da akut enfeksiyonun ikinci haftasından sonra saptanmaya başladığı için, anti-HEV IgG pozitif olgularda anti-HEV IgM tespitinin yapılması, enfeksiyonun yeni ya da önceden geçirilmiş olduğuna ilişkin önemli bir işarettir. Bu nedenle çalışmamızda, HEV-IgG pozitif bulunan serum örneklerinde, HEV-IgM antikorları da araştırılmış, ancak tüm örneklerden negatif sonuç alınmıştır. Bu veri, olgularımızın enfeksiyonu daha önceden geçirdiğini ifade etmektedir.

Yakın zamanda HEV'in zoonotik bulaş özelliğinin anlaşılması, gelişmiş ülkelerde de enfeksiyonlara neden olduğunun belirlenmesi ve gebelerde ve immün yetmezliği olan kişilerde kronik enfeksiyonlara yol açtığına gösterilmesi ile HEV enfeksiyonu yeniden önem kazanmıştır. Dünya üzerindeki ülkelerde HEV seroprevalansının bilinmesi, hastalığın yayılımının anlaşılması ve kontrolünde önem taşımaktadır. Sonuç olarak, ülkemizdeki HEV seroprevalansına katkıda bulunmak amacıyla gerçekleştirilen bu çalışmada, HEV-IgG seropozitifliği %4.4 olarak belirlenmiş ve 2000 yılından bu yana Ankara ili için saptanan oranın önemli bir değişiklik göstermediği ortaya konulmuştur. Bu sonuç, ilimizde HEV yayılımının kontrol altında tutulduğunu düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27(1):116-38.
2. Aggarwal R, Naik S. Epidemiology of hepatitis E: current status. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24(9):1484-93.
3. Echevarría JM Light and Darkness: Prevalence of Hepatitis E Virus Infection among the General Population. *Scientifica (Cairo)*. 2014; 2014:481016.
4. Thomas DL, Mahley RW, Badur S, Palaoglu KE, Quinn TC. Epidemiology of hepatitis E virus infection in Turkey. *Lancet* 1993; 341(8860):1561-2.
5. Köksal I, Aydın K, Kardes B, Turgut H, Murt F. The role of hepatitis E virus in acute sporadic non-A, non-B hepatitis. *Infection* 1994; 22(6):407-10.
6. Aydın K, Köksal I, Çaylan R, Ayaz C, Usta T, Günel A. Hepatit E seropozitifliğinin iki bölgede araştırılması. II. Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu. Ankara, 1994. Program Kitabı, s. 151.
7. Değertekin H, Yükselen V, Dalgıç G, Badur S. Güneydoğu Anadolu'da anti-HEV seropozitifliği. *Viral Hepatit Derg* 1995; 1(1):42-5.
8. Saltoğlu N, Karayaylı İ, Inal S ve ark. Hepatit E virusunun fekal oral ve olası parenteral geçişi. *Viral Hepatit Derg* 1995; 1(2); 69-71.
9. Çetinkaya AH, Uzunalımoğlu Ö, Soylu K, Anter U, Bozkaya H. Kan donörlerinde hepatit E virusu prevalansı. *Viral Hepatit Derg* 1996; 2(1): 32-4.
10. Tülek N, Uysal G, Güven A, Mert A. Ankara'da çeşitli yaş gruplarında hepatit E seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 1997;19; 3(2):113-4.
11. Yükselen AV, Değertekin H, Badur S. Diyarbakır il merkezinde hepatit E. *Viral Hepatit Derg* 1997; 3: 76-8.
12. Aldeniz C, Çavuşlu Ş, Altunay H ve ark. İstanbul'da A ve E hepatitlerinin seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 1998; 4: 31-6.
13. Yüce A, Haşçelik G. Absence of antibody to hepatitis E virus in Turkish children. *Eur J Pediatr* 1999; 158(8):685-6.
14. Gündeş SG, Özgüneş N. Düzenli hemodiyaliz gören ve akut hepatit tanısı almış iki farklı grupta anti-HEV seroprevalansı ve toplumda çocuk-erişkin yaş grupları arasında anti-HEV ve anti-HAV seroprevalans karşılaştırılması. *Viral Hepatit Derg* 2000; 6(3):73-6.
15. Altındış M. Afyon Sultandağı ilçesi çocuklarında hepatit A ve hepatit E enfeksiyon prevalansı. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2000; 57(3): 147-52.
16. Sidal M, Ünüvar E, Oğuz F, Cihan C, Onel D, Badur S. Age-specific seroepidemiology of hepatitis A, B, and E infections among children in Istanbul, Turkey. *Eur J Epidemiol* 2001; 17(2):141-4.
17. Bozdayı G, Verdi H, Derici Ü, Duranay M, Rota S, Uzunalımoğlu Ö. Hemodiyaliz hastalarında HEV ve HCV enfeksiyonları arasındaki ilişkinin araştırılması. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Derg* 2001; 10(1):41-4.
18. Cesur S, Akin K, Doğaroğlu I, Birengel S, Balık I. Hepatitis A and hepatitis E seroprevalence in adults in the Ankara area. *Mikrobiyol Bul* 2002; 36(1):79-83.
19. Colak D, Ogunc D, Gunseren F, Velipasaoglu S, Aktekin MR, Gültekin M. Seroprevalence of antibodies to hepatitis A and E viruses in pediatric age groups in Turkey. *Acta Microbiol Immunol Hung* 2002; 49(1):93-7.
20. Doyuk Kartal E, Özgüneş İ, Gülbaşı Z, Usluer G. Eskişehir'de Kan Donörlerinde Anti HEV seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2003; 8(1): 43-6.
21. Olcay D, Eyüğüün CP, Özgüven ŞV, 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(1):33-8.
22. Karşılığ T, Ekşi F, Balcı İ, Belgin R. Bölgemizde A ve E hepatitlerinin seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2003; 8(3):155-9.
23. Atabek ME, Findik D, Gulyuz A, Erkul I. Prevalence of anti-HAV and anti-HEV antibodies in Konya, Turkey. *Health Policy* 2004; 67(3):265-9.

24. İzat A, Memikoğlu OK, Azap A. Ankara bölgesinde sağlıklı bireylerde hepatit E seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2004; 9(1):36-4.
25. Aydın K. Hepatit E, Tarihçe ve epidemiyolojik özellikler, s: 285-309. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Ed), *Viral Hepatit 2007*. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, Ankara.
26. Tok B, Öztürk Engin D, Çiçekler Tok N, Şengöz İnan A, Özyürek SÇ, Göktaş P. İstanbul'da farklı yaş gruplarında hepatit E seroprevalansının araştırılması. *Viral Hepatit Derg* 2007; 12(1):35-9.
27. Eker A, Tansel O, Kunduracılar H, Tokuç B, Yuluğkural Z, Yüksel P. Hepatitis E virus epidemiology in adult population in Edirne province, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2009; 43(2):251-8.
28. Maral I, Budakoglu II, Ceyhan MN, Atak A, Bumin MA. Hepatitis E virus seroepidemiology and its change during 1 year in primary school students in Ankara, Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16(7):831-5.
29. Yamaç N. Van ilinde hepatit E virüsü seroprevalansı. Yüksek Lisans Tezi, 2011. Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van.
30. Kırdar S. Hepatit E virus enfeksiyonu. *Viral Hepatit Derg* 2012; 18(1):1-5.
31. Cevahir N, Demir M, Bozkurt AI, Ergin A, Kaleli I. Seroprevalence of hepatitis E virus among primary school children. *Pak J Med Sci* 2013; 29(2):629-32.
32. Aydın H, Uyanık H, Albayrak A, Özmen E, Aktaş O. Erzurum'da kan donörlerinde anti-HEV seroprevalansı. *Viral Hepatit Derg* 2013; 19(1): 00.
33. Pavio N, Meng XJ, Doceul V. Zoonotic origin of hepatitis E. *Curr Opin Virol* 2015; 10:34-41.
34. Pischke S, Behrendt P, Bock CT, Jilg W, Manns MP, Wedemeyer H. Hepatitis E in Germany--an under-reported infectious disease. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(35-36):577-83.