

HEPATİT E:

GÖZDEN GEÇİRME

Doç.Dr.Adalet ALTUNSOY

SBÜ Ankara Şehir Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klin

Mikrobiyoloji

08.01.2023

Giriş

- Akut viral hepatitlerin en yaygın nedeni
- İlk kez 1978 yılında Hindistan'ın Kaşmir bölgesindeki su kaynaklı salgında tanımlandı
- Dünyanın her yerinde görülür
- Bulaş yolu ve klinik seyir arasında fark var

Giriş

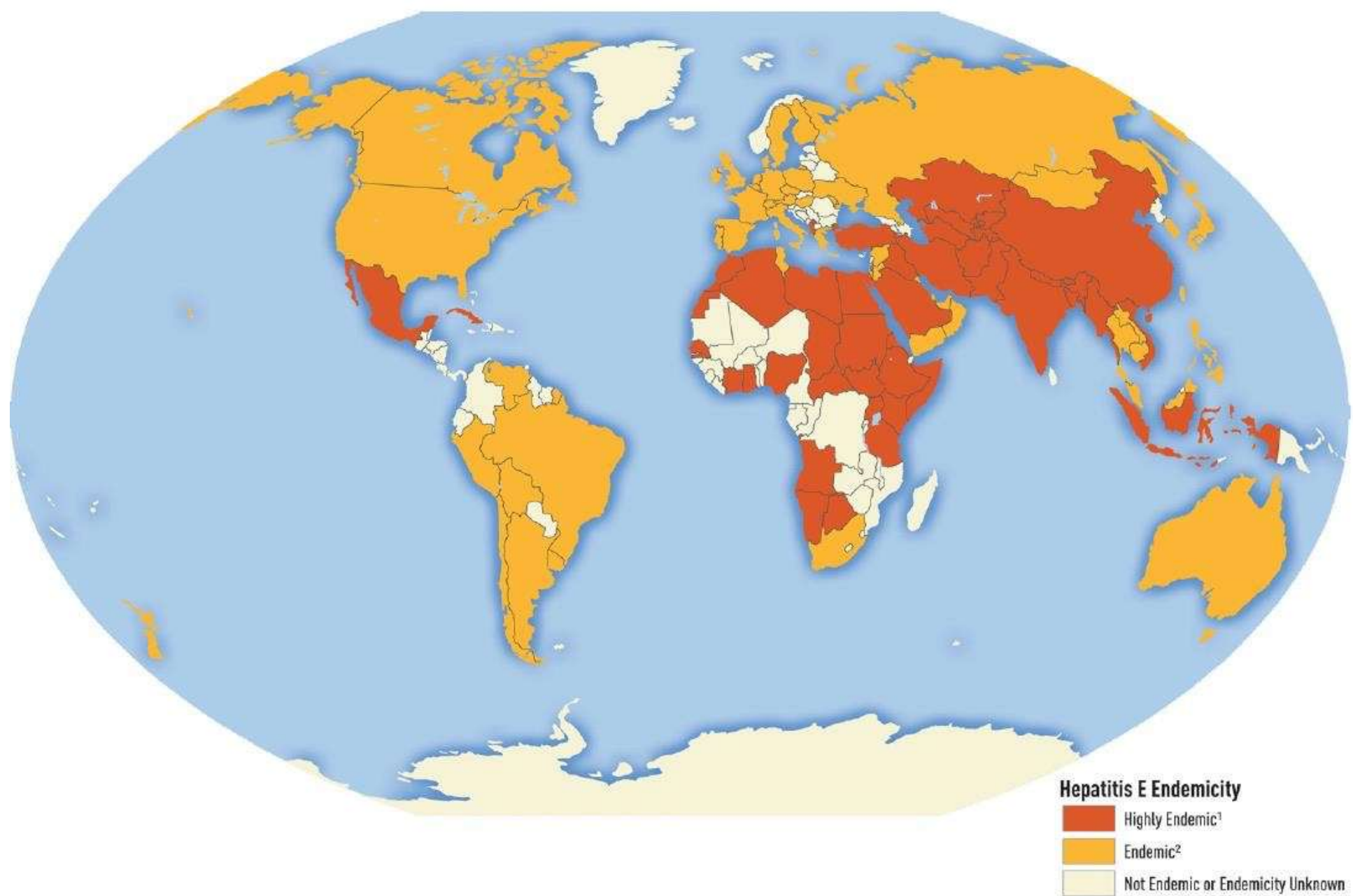
- Global halk sağlığı sorunu
- Yeni genotipler keşfedildi
- Konak ve virüs özellikleri ve enfeksiyon seyri deđiştii..
- Farklı bulaş yolları anlaşıldı
- Enfeksiyonun klinik seyri deđiştii..
- Ekstrahepatik manifestasyonlar

Viroloji

- Küçük, ikozahedral, zarfsız, tek sarmallı RNA virüsü
- Yaklaşık 27-34 nm çapında
- Hepevirus genusunun Hepeviridae ailesinden
- Vertabralılarda enfeksiyon yapar
- 4 genotip, 8 serotipi var (1-8)
- Genotip farklılığı konak spesifitesini belirler

Genotip 1 ve 2: İnsan

Genotip 3 ve 4: İnsan ve hayvan



MAP 3-6. DISTRIBUTION OF HEPATITIS E VIRUS INFECTION¹

¹ Disease data adapted from: World Health Organization. "The Global Prevalence of Hepatitis E Virus Infection and Susceptibility: A Systematic Review" at http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_IVB_10.14_eng.pdf. Accessed November 13, 2024.

² Defined as waterborne outbreaks or confirmed Hepatitis E virus infection $\geq 25\%$ of sporadic non-A, non-B hepatitis

³ Defined as confirmed Hepatitis E virus infection in $< 25\%$ of sporadic non-A, non-B hepatitis

Epidemiyoloji

- Yıllık 20 milyon yeni vaka (WHO) 2015.
- >3 milyon akut hepatit (semptomatik)
- >55.000 ölüm
- Dünyada yaygın
 - Genotip 1ve 2: Asya, Hindistan, Kuzey Afrika
 - Genotip 2: Meksiko ve West Afrika
 - Genotip 3: Batı ülkeleri, Asya ve Kuzey Amerika
 - Genotip 4: Asya ve Avrupa

Epidemiyoloji

- Ülkemizde seroprevelans %3-29
- Genç erişkinlerde en sık etkileniyor
- Bölgesel anti HEV prevelansı yaklaşık %10

Türkiye'de anti-HEV seropozitifliği

Yıl	Şehir	Pozitiflik oranı %	Kimlerde test edildiği
2005	Antalya	2.3	Hepatit şüpheli olgular
2007	Edirne	2.4	Erişkin
2002	Erzurum	8.0	Sağlıklı kadın
2006	Gaziantep	6.7 15.7	Sağlıklı kişi IGM Sağlıklı kişi IG G
2006	Isparta	1.03	Kan donörü
2001	İstanbul	4.0	Kan donörü
2003	İstanbul	4.0	Kan donörü
2010	İstanbul	0.0	Gebe olmayan kadın
2003	İzm/İst/Man	9.8	Erişkin
2003	Ank/Man/Diybak	2.7 3.8 11.7	
2004	İzmir	9.0	Çöp işçileri
2002	Mersin	11.2	Kan donörü

Türkiye'de gebelerde anti-HEV seroprevalansı

Anti HEV			
Yıl	Şehir	Pozitiflik oranı %	Testin yapıldığı grup
2002	Erzurum	9.0	Gebe
2010	İstanbul	1.3	Gebe
2003	İz/İst/Man	10.3	Gebe
2012	İzmir	12.6	Gebe
2001	Van	3.7	Gebe

Doğurganlık Yaşındaki Kadınlarda Hepatit E Virus IgG Seroprevalansının Araştırılması

Erdal Özbek¹, Hakan Temiz², Ayşe Batgi Azarkan¹, Mehmet Obut³, Şeyhmus Mete⁴

ÖZET

Amaç: Hepatit E virüsü (HEV) enfeksiyonu özellikle gebelerde ölümcül hepatite neden olabilir. Bu çalışmada, doğurganlık çağındaki kadınlarda anti HEV IgG seroprevalansının belirlenmesi ve kentsel ya da kırsal alanlarda yaşayan insanlar arasında seroprevalans farklılıkları olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

Yöntemler: Çalışmaya, kentsel ya da kırsal alanda ikamet eden 15-49 yaş arası toplam 158 kadın gönüllü dahil edildi. Anti HEV IgG testleri enzim immünassay yöntemi ile çalışıldı. Elde edilen veriler sayı ve yüzdeler olarak gösterilip istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: 158 gönüllünün 41'inde (%25,9) anti HEV IgG pozitif olarak saptandı. Kentsel alanda yaşayan 92 gönüllünün 25'inde (%27,2), kırsal alanda yaşayan 66 gönüllünün 16'sında (%24,2) anti HEV IgG pozitif bulundu.

Sonuç: İlimizde HEV seroprevalansı Türkiye ortalamasının üzerinde bulundu. Bunun epidemiyolojik nedenlerinin araştırılması gerektiği ve gebelik izleminde HEV serolojisinin araştırılmasının yararlı olabileceği düşünülmektedir.

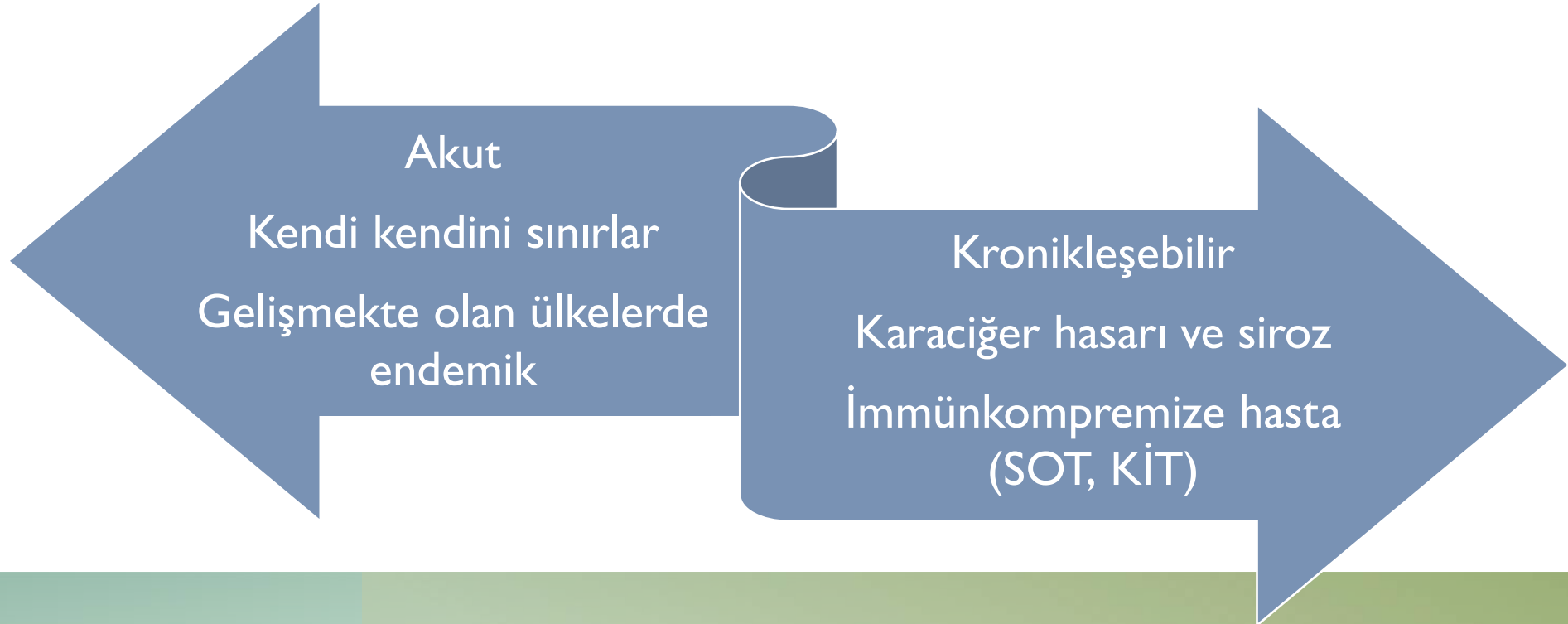
Anahtar kelimeler: HEV, seroprevalans, kadın

Viral Hepatitis E and Chronicity: A Growing Public Health Concern

Vikram Thakur^{1*}, Radha Kanta Ratho^{1*}, Swatantra Kumar², Shailendra K. Saxena², Ishani Bora¹ and Pryanka Thakur¹

¹ Department of Virology, Post Graduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India, ² Centre for Advanced Research, Faculty of Medicine, King George's Medical University, Lucknow, India

Frontiers in Microbiology, 2020





EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver*

2018

Gelişmekte olan ülkelerde popülasyonun %30'u HEV ile enfekte

Mortalite oranları % 0.2-1

Gebelerde AVH'lerin %1-4'ü, Akut karaciğer yetmezliğinin %30'u HEV'e bağlı

Hindistanda akut hepatitlerin %50'si, Akut karaciğer yetmezliğinin %30-45'i

Sporadik hepatitlerin %30-70'i HEV'e bağlı

Güney afrika ve Asya'da seroprevelans %27-80

Bulaş

- Başlıca bulaş şekli; **endemik bölgelerde**, fekal-oral (genotip-1 ve 2)
- Endemik olmayan **gelişmiş ülkelerde**: Gıda kaynaklı (genotip3 ve 4)
- Genotip 5 ve 6: Sadece yaban domuzunda gösterilmiş
- Genotip 7 ve 8: 2014, Dubai, develerde gösterildi

Genotip 1: En virülan ve gebelerde yüksek mortalite ile giden seyir

Genotip 3: Kronik hepatit

Genotip 4. Çocuklarda persistan HEV enfeksiyonu

Genotip 2,5,6,8 ile tariflenen kronik enfeksiyon yok

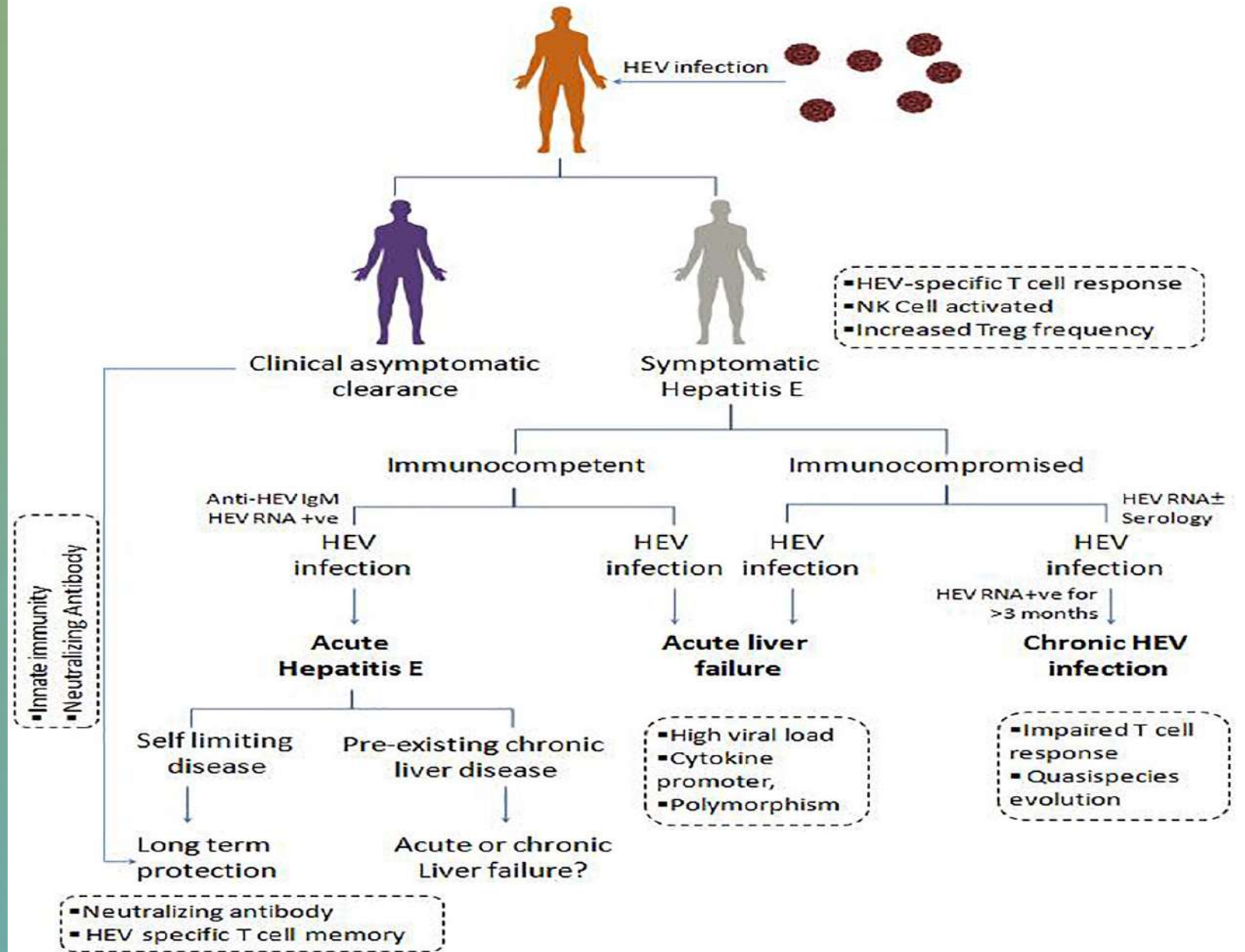
Bulaş

- Kan transfüzyonu
 - Fransa %3-4
 - Netherlands 1/600 kan bağışlayıcısı +
 - İskoçya 1/2481 kan bağışlayıcısı+
 - Almanya 1/616
- ECDC
 - Zoonotic HEV tehdidi
 - 'One Health' yaklaşımı
 - HEVnet kurulması

Klinik Seyir: Akut Enfeksiyon

- Akut HEV enfeksiyonu büyük oranda sessiz klinik seyir
- Semptomatik %5 (karaciğer enzim yüksekliği, sarılık, yorgunluk, kaşıntı...)
- KCFT takibi yeterli (altta yatan karaciğer hastalığı yoksa)
- Akut karaciğer yetmezliğine progresyon nadir
- Ömür boyu bağışıklık bırakmaz

KLİNİK SEYİR



Klinik Seyir: Akut Enfeksiyon

- HBV, HCV, HIV, Kronik karaciğer hastalığı koenfeksiyonu
- Altta yatan karaciğer hastalığı olanlarda HEV akut enfeksiyonu
- Özellikle ileri yaşlı hastalarda ciddi klinik seyir (Gn 3)
- Dekompense siroz
- Gebelerde fulminan hepatite bağlı %25 mortalite
- Karaciğerdeki hasarın ciddiyeti enfekte eden genotip ilişkili



EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver*

- Endemik bölgeye seyahat edenlere HEV gt 1/2 test edilmesi önerilir **(A1)**
- HEV gt 1/2 ile enfekte olan gebelere dikkatle gözetim altında tutulmalı ve karaciğer yetmezliği gelişirse hemen karaciğer nakli yapılan bir merkeze gönderilmeli **(A1)**



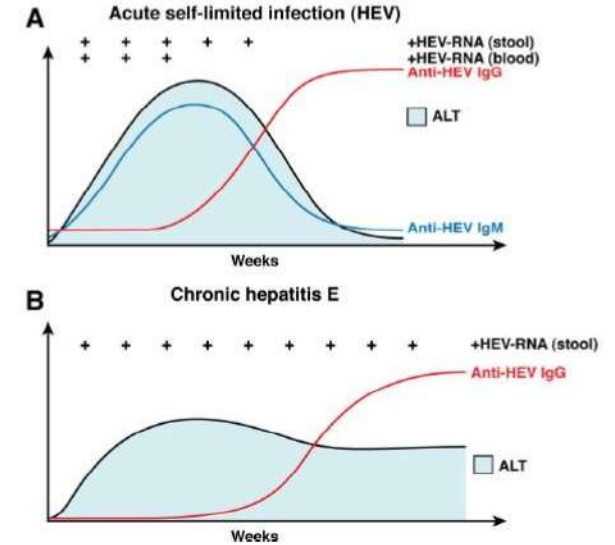
EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver*

- Akut hepatit semptomları olan hastalar hepatit E için test edilmelidir **(A1)**
- Kronik karaciğer hastalığı olanlarda açıklanamayan dekompanzasyon gelişirse hepatit E için test edilmesi önerilir **(C2)**

Klinik Seyir: Kronik Enfeksiyon

- HEV replikasyonunun **>6 ay** devam etmesi
- **Genotip 3 ve 4**
- Gelişmiş ülkelerde
- Et tüketimi
- Zoonotik geçiş
- İmmunsuprese hasta
- Endemik bölgelerde yüksek virülanslı HEV **genotip-1**



Klinik Seyir: Kronik Enfeksiyon

- İmmüsuprese SOT hastalarında;
- İlk vaka 2008'de karaciğer naklinde tanımlandı
- AVH'nin %60'ı kronikleşir, %10 iki yıl içinde siroza ilerler
- Kronikleşen hastalarda uzayan viremi ve >3 ay viral saçılım

- ALL, KLL, NHL, AKHN, HIV+ hastalar, romatolojik hastalıklar
- İbrutinib, ritüksimab kullanımı

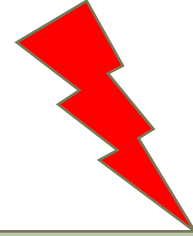
Kamar et al, 2014

Haagsma et al, 2009

Unzueta and Rakela, 2014

Klinik Seyir: Kronik Enfeksiyon

- İmmunsupresanlar rol oynuyor
- Okkült HEV infekte donörler
- Transplantasyondan sonra açıklanamayan hepatit ve kriptojenik siroz vakaları
- Kan transfüzyonu
- İyi pişirilmemiş domuz eti tüketimi



SOT hastalarında;

Düşük lenfosit sayıları

Takrolimus kullanımı

HIV pozitif hastalarda;

CD4 T lenfosit sayısı <200 hücre

Klinik Seyir: Kronik Enfeksiyon

- Yaşla artar
- Pediatrik yaş grubunda < %10
 - Talasemili çocuklarda
 - Transplant hastalarında

Kamar et al, 2014

Haagsma et al, 2009

Unzueta and Rakela, 2014



EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver^{*}

- İmmunsuprese hastalarda açıklanamayan anormal KCFT anormalliğinde, HEV testi yapılmalıdır. **(A1)**

Gebelik ve HEV Enfeksiyonu

- Fulminan hepatit oranı %25
- İkinci ve üçüncü trimesterde daha yüksek
- Perinetal mortalite obstetrik komplikasyonlara bağlı (preeklampsi ve hemoraji)
- Gelişmekte olan ülkelerde **HEV Gn1** kaynaklı
- Humoral ve immunolojik sebepler
- Domuz modellerinde Th1/Th2 imbalansı olduğu gösterilmiş
- HEV spesifik T hücre cevabı zayıf....

Kamar et al, 2014

Haagsma et al, 2009

Unzueta and Rakela, 2014

Kronikleşme Ve Ekstrahepatik Bulgular

- Nörolojik
- Renal
- Kardiyak
- Hematolojik

Fousekis et al., 2020
Pischke et al., 2017
Rivero-Juanerz et al., 2019

HEV Gn1 ve 3

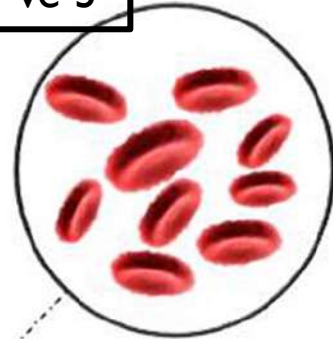
- Relapse of IgA neuropathy
- Cryoglobulinemia



- Polyarthrititis

HEV Gn1 ve 3

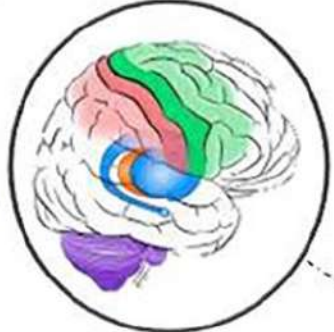
- Thrombocytopenia
- Monoclonal gammopathy
- Hemolytic anemia
- Aplastic anemia
- Hemophagocytic syndrome
- Thrombotic thrombocytopenia
- Purpura
- CD30+ cutaneous T cell lymphoproliferative disorder



HEV
Extra-hepatic
Manifestation

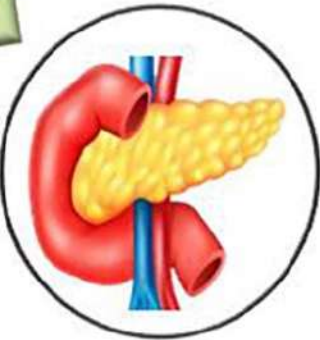
HEV Gn3

- Guillain Barre syndrome
- Neuralgic amyotrophy
- Encephalitis
- Mvelitis
- Myositis
- Vestibular neuritis
- Bell's palsy
- Seizure
- Pseudomotor cerebri
- Oculomotor palsy
- Polyradiculoneuropathy
- Mononeuritis multiplex
- Peripheral neuropathy

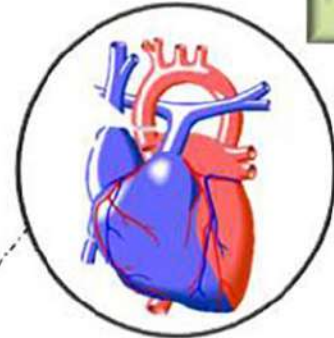


HEV Gn1

- Acute pancreatitis



Myocarditis



- Subacute thyroiditis
- Autoimmune thyroiditis



EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection[☆]

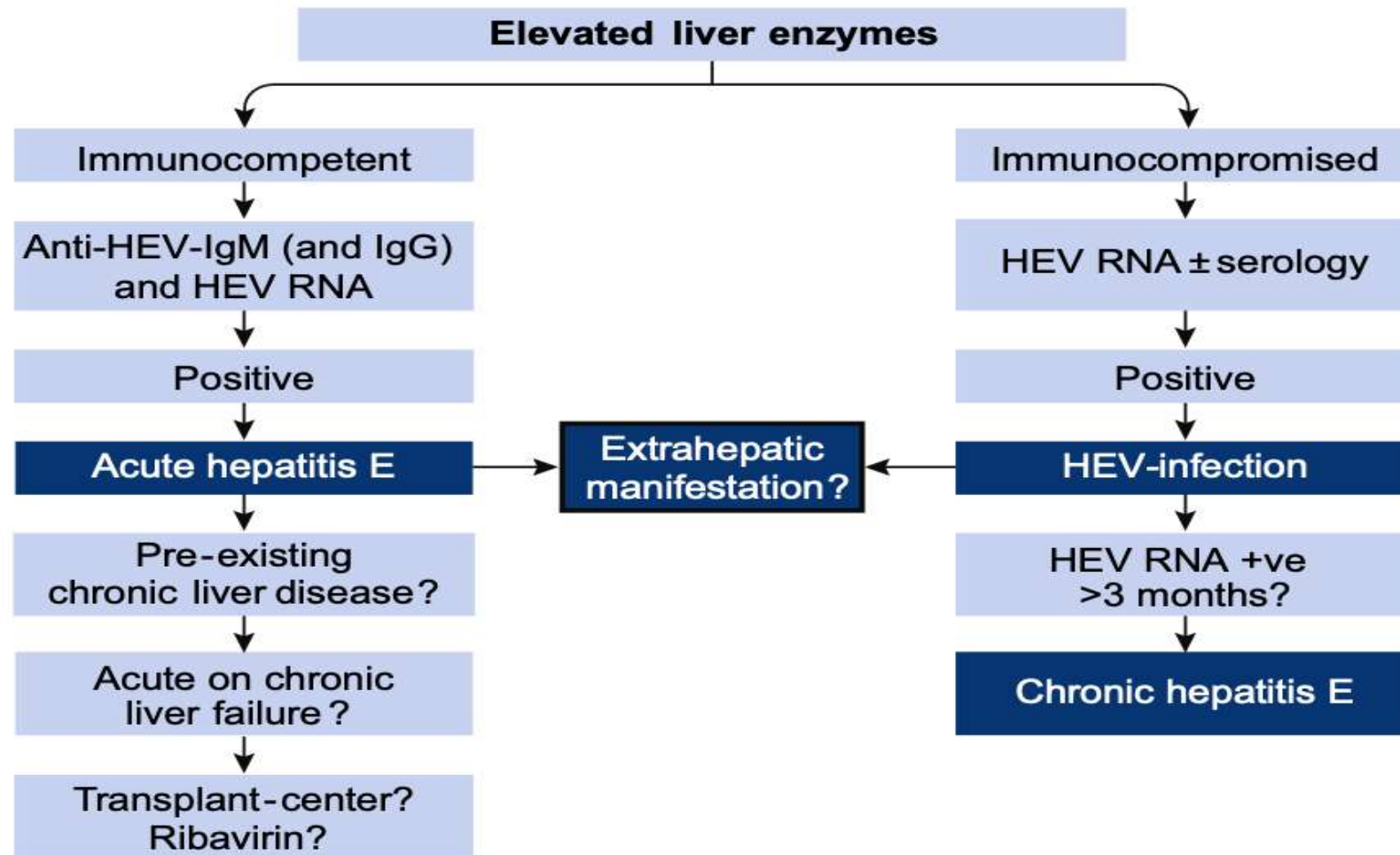
European Association for the Study of the Liver*

- Açıklanamayan KCFT yüksekliği olan; Nöraljik amyotrofi **(B1)**, GBS **(B1)**, ensefalit/miyelit **(C2)**, olan hastalarda, HEV testi yapılması önerilir.
- Proteinürisi olan hastalar **(C2)**,
- Akut/kronik HEV enfeksiyonu olan hastada yeni gelişen proteinüri varsa renal biyopsi yapılması önerilir **(C2)**,
- Kronik HEV enfeksiyonuna bağlı glomerüler hastalık geliştirse antiviral tedavi önerilir **(C2)**.

TANI

- İnkübasyon süresi: 15-60 gün
- Enfeksiyon sonrası 3. haftada kan ve gaitada HEV RNA tesbit edilir
- Viremi 3-6 hafta devam eder
- Gaita ile virüs saçılımı 4-6 hafta devam eder
- IgM semptomların başlaması ile görülür (3-4 ay)
- IgG ömür boyu kalır

Tanı Algoritması



Laboratuar Tanisi

Infection status	Positive markers
Current infection - acute	<ul style="list-style-type: none">• HEV RNA• HEV RNA + anti-HEV IgM• HEV RNA + anti-HEV IgG*• HEV RNA + anti-HEV IgM + anti-HEV IgG• Anti-HEV IgM + anti-HEV IgG (rising)• HEV antigen
Current infection - chronic	<ul style="list-style-type: none">• HEV RNA (\pm anti-HEV) ≥ 3 months• HEV antigen
Past infection	<ul style="list-style-type: none">• Anti-HEV IgG

* Patients with re-infection are typically anti-HEV IgM negative, but IgG and PCR positive. HEV, hepatitis E virus.



EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver*

- HEV enfeksiyonu tanısı için seroloji ve NAT test kombine kullanılmalı **(A1)**
- Kronik HEV enfeksiyonu tanısında NAT testi kullanılmalı **(A1)**

AYIRICI TANI

Infection status	Differential diagnosis
Acute infection*	<ul style="list-style-type: none">• <u>Drug-induced liver injury</u>• Autoimmune hepatitis• Acute hepatitis E• Sero-negative hepatitis• EBV hepatitis• Acute hepatitis B• Acute hepatitis A• Acute hepatitis C• CMV hepatitis
Chronic infection in the immunosuppressed	<ul style="list-style-type: none">• Graft rejection• Drug-induced liver injury• Recurrence of primary liver pathology in liver transplant recipients• Graft vs. host disease• Intercurrent infections, <i>e.g.</i> sepsis• Chronic hepatitis E• EBV and CMV reactivation

* The differential diagnosis is in order of frequency of each condition seen at a rapid-access jaundice clinic in Southwest England. CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus.



EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver*

- Hepatiti olan bütün hastalarda, birinci basamak viral tarama ile birlikte seyahat öyküsünden bağımsız olarak HEV enfeksiyonu araştırılması önerilir**(A1)**
- İlaç ilişkili karaciğer yetmezliği olan hastalarda HEV araştırılması önerilir**(A1)**

Kimlere Test Yapılmalı?

Immunological status	Patients who should be tested for HEV
Immunocompetent	<ul style="list-style-type: none">• Any patient with biochemical evidence of hepatitis• Suspected drug-induced liver injury• Decompensated chronic liver disease*• Neuralgic amyotrophy*• Guillain-Barré syndrome*• Encephalitis*• Patients with unexplained acute neurology and a raised ALT**
Immunocompromised (developed countries)	<ul style="list-style-type: none">• As above• Persistently abnormal ALT***

* Testing should be done at disease onset, irrespective of ALT results.

** Testing should be done at disease onset, if ALT is abnormal.

*** If the ALT is above the limit of normal on more than one occasion. ALT, alanine aminotransferase; HEV, hepatitis E virus.

HEV ve Kan Transfüzyonu

- Avrupa (Gn 3), Japonya (Gn 3 ve 4)
- İmmunsuprese konak kronik HEV enfeksiyonu gelişimi için riskli
- Alıcıda Anti HEV IgG varlığı transfüzyon ilişkili enfeksiyonu önlemeyebilir
- Kan transfüzyonu
 - Fransa %3-4
 - Netherlands 1/600 kan bağışlayıcısı +
 - İskoçya 1/2481 kan bağışlayıcısı+
 - Almanya 1/616 +



EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver*

- Kan transfüzyonundan sonra KCFT yüksekliği olan hastalarda, HEV enfeksiyonu araştırılması önerilir**(A1)**
- Kan donörlerinde HEV NAT taraması önerilir. Lokal risk değerlendirilmesi ve maliyet-yarar çalışmaları yapılmalıdır**(A1)**

?????

- Minimum enfektif doz ?
- Transfüzyon ilişkili enfektif doz alıcının immün durumuna göre farklılık gösterir mi?
- Organ donörleri HEV açısından taramalı mıdır?
- Klinik seyir zoonotik bulaşta farklı mıdır?
- HEV, kan ürünlerinden etkili biçimde ayrılabilir mi?

Akut HEV Enfeksiyonu Tedavisi

- Çoğunlukla spontan klirens
- Tedavi gerekmez
- Karaciğer yetmezliğine progrese olan hastalar?
- Hastalık süresini kısaltır, morbidite ve mortalite azalır?
 - Ribavirin
 - Kortikosteroid
 - Sofosbuvir????
 - Tedavi dozu/süresi ?



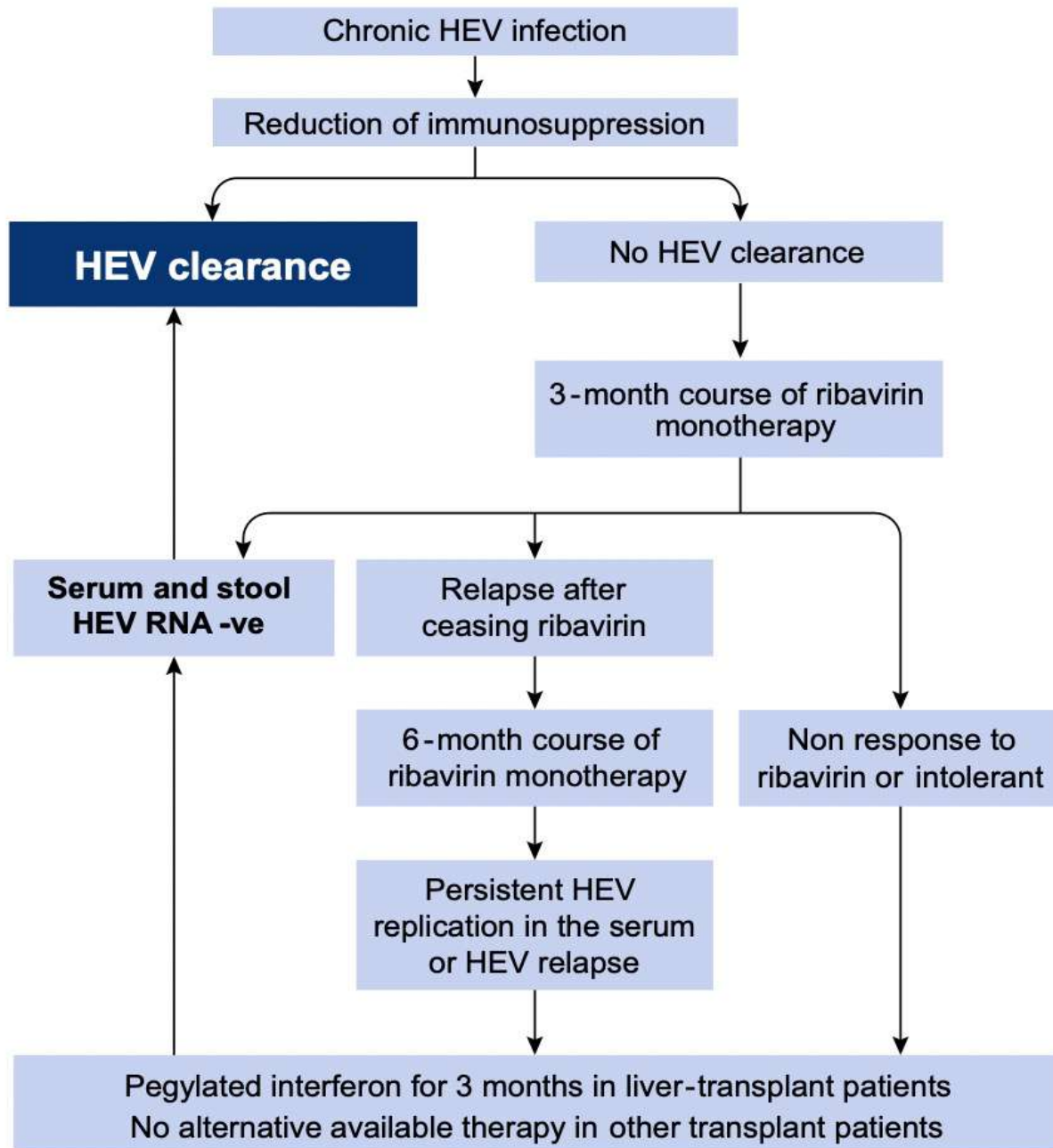
EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver*

- Ciddi akut hepatit E enfeksiyonları ve kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişen akut enfeksiyonlarda Ribavirin tedavisi verilebilir **(C2)**

Solit Organ Nakil Alıcılarında Kronik HEV Enfeksiyonu Tedavisi

- İmmünespresif tedavi azaltılmalı
- Viral Klirens %30 sağlanır
 - Ribavirin
 - Pegile interferon alfa (karaciğer)
 - Ribavirin+ mikofenolik asit





Ribavirin

- Doz bağımlı anemi
- Kuru öksürük
- Cilt döküntüsü
- Teratojenik
- Hb ve GFR takibi...

Pegile interferon alfa

- Kalp, böbrek, akciğer, pankreas
- kontrendike

Kalıcı Viral Yanıt

- Yüksek lenfosit sayısı, bağımsız prediktör 
- Ribavirin tedavisi kesildikten sonra gaitada HEV RNA+, serumda HEV RNA –
olması, HEV viremisi için risk oluşturur
- Tedavinin 7. gününde HEV RNA'nın >0.5 log IU/ml olması 



EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver*

- ❑ SOT olan hastalarda kronik HEV enfeksiyonu varlığında, mümkünse immunsupresif dozu azaltılmalıdır **(B1)**
- ❑ HEV RNA replikasyonu >3 ay devam ediyorsa, 12 hafta süre ile ribavirin monoterapisi verilmelidir **(B1)**
- ❑ Tedavi bitiminde serum ve gaitada HEV RNA bakılmalı **(B1)**, HEV RNA tesbit edilmezse tedavi sonlandırılabilir **(C2)**



EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver*

- Tedaviden 12 hafta sonra serum/gaitada HEV RNA tesbit edilirse ribavirin monoterapisi 3 ay daha devam edilebilir(**C2**)
- Karaciğer nakil alıcılarında Ribavirine yanıt alınmazsa PEGile interferon-alfa verilebilir(**C2**)

HEV Enfeksiyonunun Önlenmesi

- > 2 dakika, 70 derece
- 1 dakika , 80 derece HEV infektivitesi kaybolur
- Pişmemiş domuz eti
- Çilek, ıspanak, kabuklu deniz hayvanları, deve sütü
- İnsandan insana bulaş?
- Seksüel bulaş (MSM)

HEV Enfeksiyonunun Önlenmesi

- İdrar
- Tükürük?
- Ter?
- Semen?
- Anne sütü?
- İnsan plesentası?

AŐILAMA

- in'de 2011'de lisans aldı
- Semptomatik akut hepatiti önlemede %97 etkili
- GN tip 1'e karşı geliştirilmesine karşın tip 1 ve 4'e karşı koruyuculuk sağlamaktadır
- Gebelerde ve immunsupreslerde uzun dönem etkinlik ve güvenilirlik?
- Salgın durumlarında kullanımı önemli...



EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver*

- İmmünsuprese bireyler ve kronik karaciğer hastalığı olanlar pişmemiş et ve deniz ürünleri tüketiminden kaçınmalı(**B1**)
- İmmünsuprese bireyler en az 70 derecede pişirilmiş et tüketmelidir (**B2**)

SONUÇ

- HEV seyri deęiřiyor
- Gebelerde mortalite oranı yüksek
- İmmünespresif tedavi alan hastalarda ve solid organ nakil alıcılarında kronikleşme yüksek
- İmmünesaęlam bireylerde semptomatik tedavi
- İmmünespresif bireylerde sıklıkla kronikleşme eğiliminde olduğu için tedavi gereklidir
- Aşısı sadece Çin'de kullanıma girmiştir

Teşekkürler