



# **Akut ve kronik hepatit E virüs enfeksiyonu**

**Prof Dr Ali MERT**

**Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi**

**İç Hastalıkları AD / Enfeksiyon Hastalıkları AD**

**(9-2017)**

## **Bu konu bana verildiğinde**

- **HEV ile ilgili ne biliyorum diye düşündüm**
- **Aklıma gelenler şunlardı**
  - 1-Akut hepatit A 'ya benzediği**
  - 2-Gelişmemiş ülkelerde endemik olduğu**
  - 3-Bizde güneydoğuda görülebildiği**
  - 4-Dışkı-ağız yoluyla bulaştığı**
  - 5-3. trimester gebelerde %25 oranında AKY yaptığı**
- **Ayrıca hiç AHE olgusu da izlememiştim**
- **Bazı uzmanlarla konuştum; sonu boş bir çaba olduğunu söylediler**
- **Doldurma konuşması olduğu düşünülse de**
- **Başkanın bir bildiği var diye düşündüm**

**Gerçekten sonu boş mu?**

# **TUS'da 30 yılda (1987-2105) 220 tane viroloji sorusu sorulmuş**

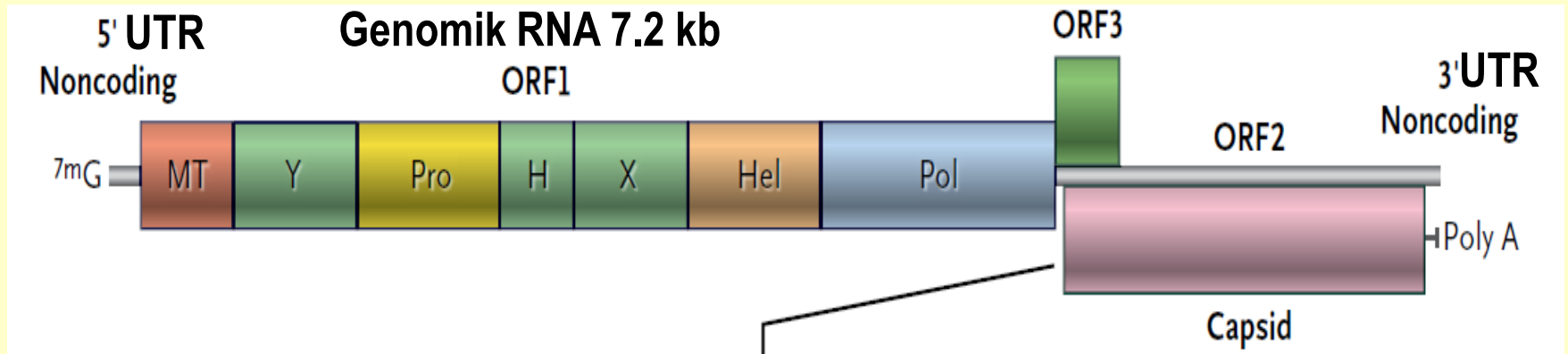
- **1 tane hepatit E virüs enfeksiyonu ile ilgili soru var; o da 1993'de**
- **Hangisi gebelikte en sık fulminant hepatite neden olur**
  - a-HBV**
  - b-HAV**
  - c-HCV**
  - d-HEV**
  - e-HDV**
- **17. Baskı Harrison'ın 186 enfeksiyon sorusundan hiç HEV sorusu yok**

# Sunum planı

- **Yapısı / Patogenez / Epidemiyoloji**
- **Klinik / Tanı**
  - **İmmünnormallerde / Gebelerde akut HEV enfeksiyonu**
  - **İmmüdüşkünlerde akut HEV enfeksiyonu**
  - **Kronik HEV enfeksiyonu**
  - **Ekstrahepatik klinik tablolar**
- **Tedavi**
- **Korunma**

# Hepatit E virüs'ünün yapısı ve genomu

- **Zarfsız ve tek sarmallı RNA virüsüdür (1980)**
- **Çapı: ~30 nm (27-34) ve kültürü yapılabilir**
- **GT'ler arasında %75 nükleotid diziliş homolojisi**
- **3 tane ORF (Open Reading Frames) geni içerir**



**ORF1: Yapısal olmayan proteinleri kodlar: RNA polimeraz(Pol) gibi**

**ORF2 geni: En büyük yapısal protein olan 'capsid' i kodlar**

**'Capsid'; tanı ve korunmada önemli bir antijendir**

**'Capsid' antijenlerine karşı IgM ve IgG antikorları oluşur**

**ORF3:Fonksiyonu bilinmiyor**

## HEV 'in soy ağacı (filogeni)

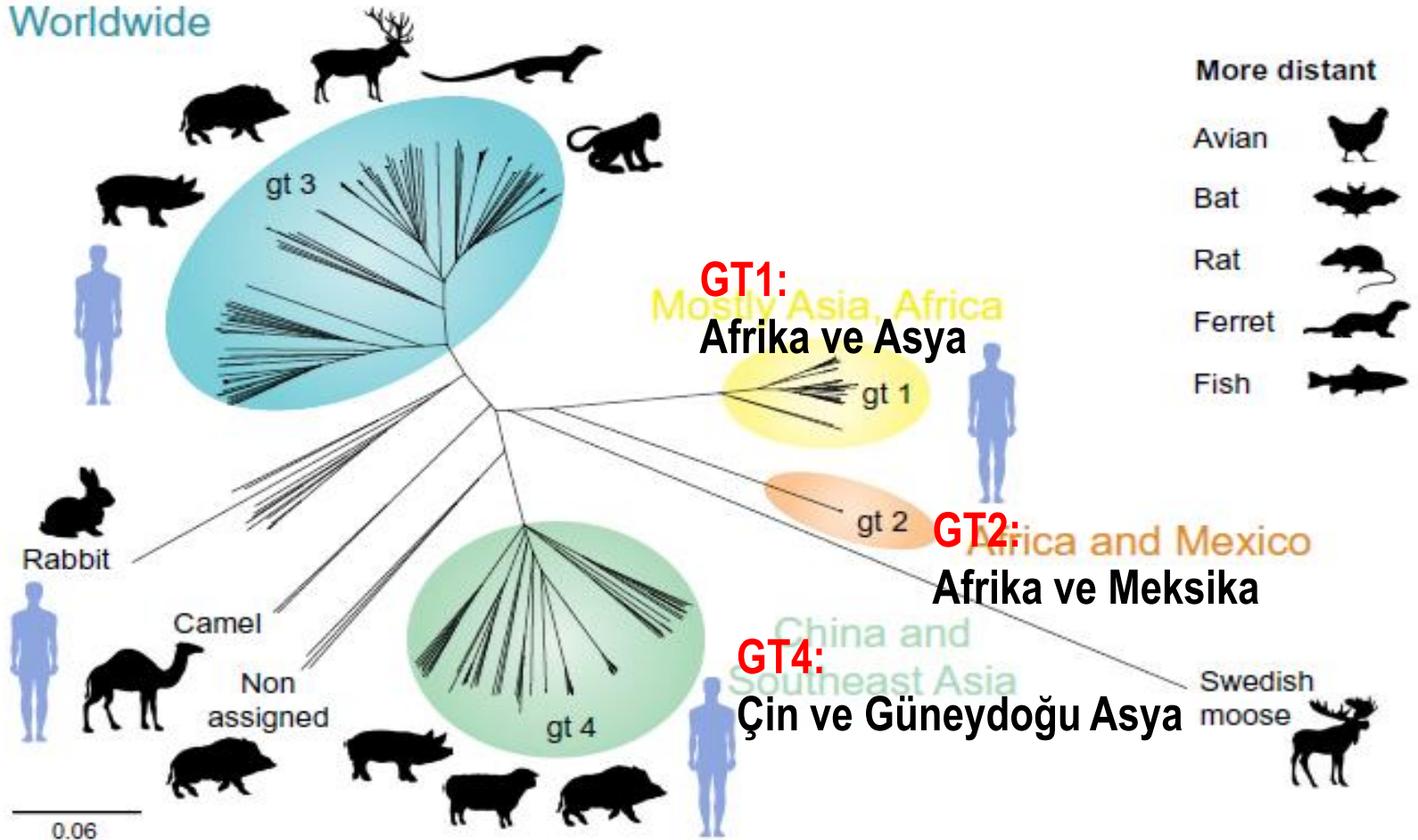
HEV; Hepeviridae ailesinden hepevirüs (orthohepevirus) cinsinin tek üyesidir

**4 genotipi vardır** (24 subgenotip)

**GT 3:**

Avrupa ve ABD (Gelişmiş ülkelerde)

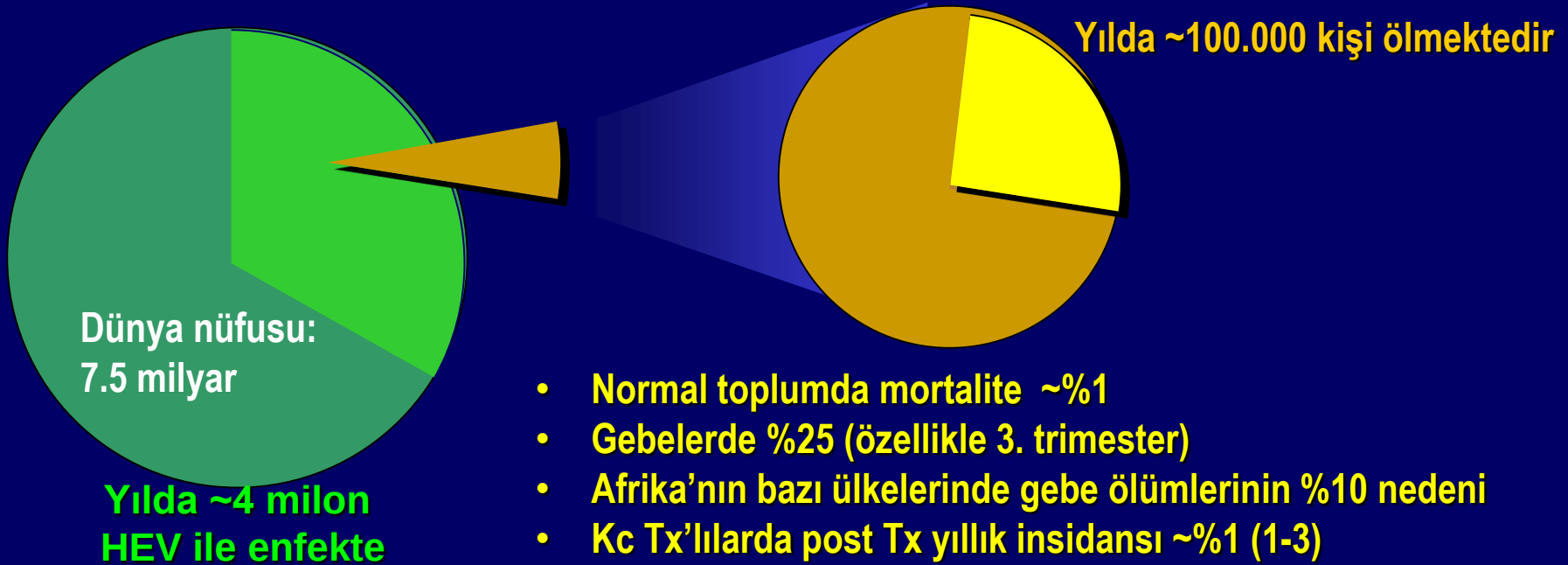
Worldwide



| Genotype | Acute Disease | Chronic Disease |
|----------|---------------|-----------------|
| 1        | √             |                 |
| 2        | √             |                 |
| 3        | √             | √               |
| 4        | √             | √               |

 Tüm post Tx  
olgular bu  
 Birkaç post  
Tx olgu var

# HEV enfeksiyonu: Küresel epidemiyoloji



# Hepatit E virüs enfeksiyonunun küresel dağılımı

## GT3:

Hayvan virüslerdir (domuz zoonozu)

Et kaynaklı zoonoz

Sporadik

Lokal (yerel) (autochthonous) kazanılan virus

Batı'da son 10 yıldır (>2008) artan sıklıkta tanı konuluyor

İmmüdüşkünlerde kronikleşmektedir (>2008)

Domuzlarda seropozitiflik >%90

## GT1 ve 2:

İnsan virüsleridir

Sporadik veya salgın yapar

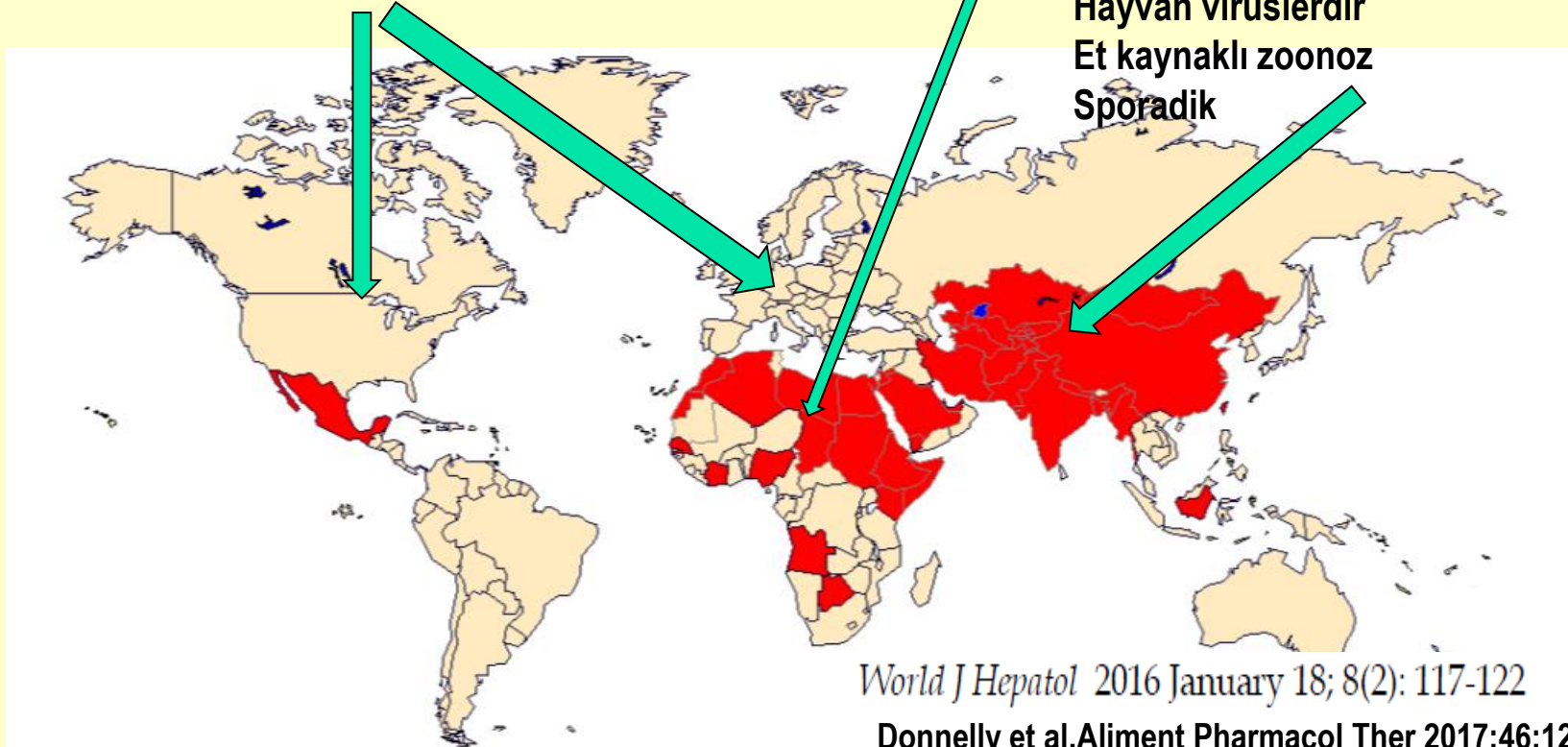
Gençlerde sık

## GT 4:

Hayvan virüslerdir

Et kaynaklı zoonoz

Sporadik



# HEV'in kaynağı ve bulaşma yolları

## III-Parenteral bulaşma

Kan / Greft  
(GT 3 ve 4; evet)  
(GT 1 ve 2; nadir)



## II-Et-kaynaklı (zoonoz)

Gelişmiş ülkelerde

1-Domuz eti

2-Midye

3-Av hayvanları eti

Consumption of food



Shellfish



Crops

Irrigation ?

Meat preparation

Human sewage

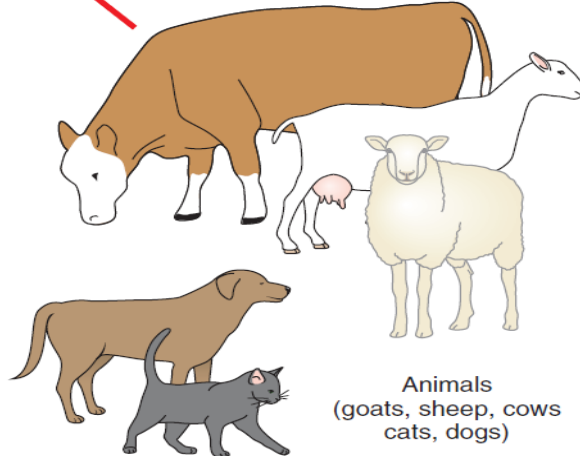
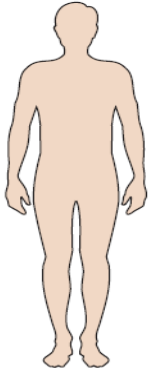
## I-Su kaynaklı (dışkı-ağız yolu)

Gelişmemiş ülkelerde

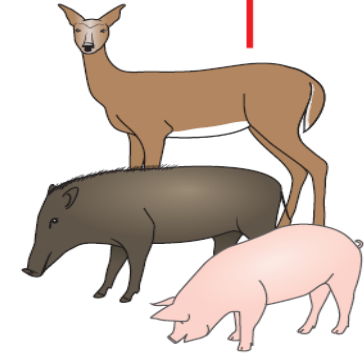
Water

Run-off from farms and land

Direct transmission



Animals  
(goats, sheep, cows  
cats, dogs)



Animals  
(pigs, wild boar, deer)

## IV-Vertikal bulaşma

Lancet. 2012;379:2477-2488.)

## Patogenezi

- HEV replikasyonu hepatosit dışı dokularda olmaz
- Hepatositte histopatolojik değişiklikler 6 ayda kaybolur
- Histopatolojik bulgular diğer viral hepatitlere benzer
- Kronik HEV enfeksiyonu genellikle primerdir
- Reaktivasyon veya reenfeksiyon da olabilir

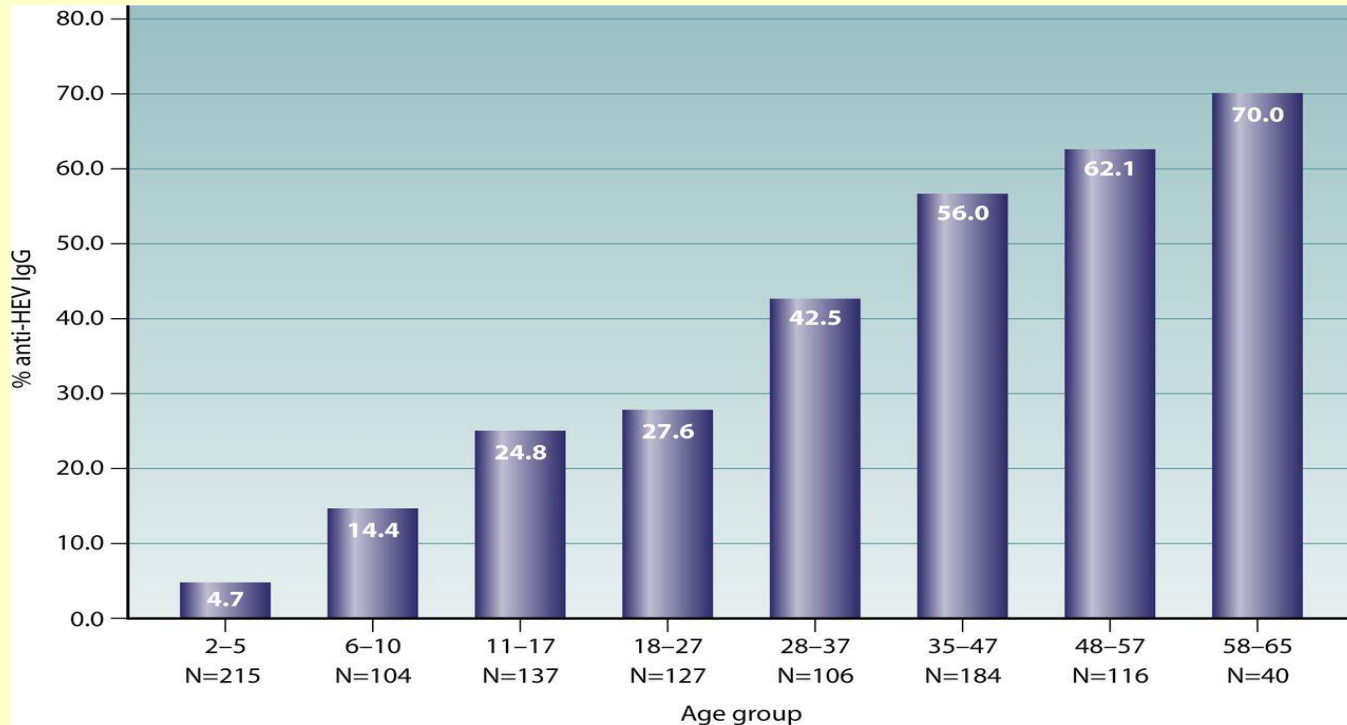
## HEV: Seroprevalans (Ülkemiz) → ~%10

- Gebeler (n=2656, 2001-2012 arası) ~%10
- Erişkinlerde
  - <2000 öncesi: n=4466, %8 (donörlerde de aynı)
  - >2000 sonrası: n=4799, %5 (yaşla artıyor; çocuklarda daha düşük)
- KHB'li hastalarda: %14 (IgM %8)
- KHC li hastalarda (n=348) (Gaziantep 2006 ve 2007): %54 (IgM %6)
- Hemodiyaliz(yıl 2007): %10
- **Ülkemizde gebelerde akut hepatit E enfeksiyonu ulaşabildiğim kaynaklarda yok**
- **TC SB'na bildirilen toplam akut hepatit E enfeksiyonu**  
**2005-2011 yılları arası: n=117, ölüm sayısı %0**

# HEV: Seroprevalans

- Küresel ölçekte ömür boyu HEV enfeksiyonu riski toplumun ~1/3
- Gelişmiş ülkelerde: <%50 (yaşla artıyor)
- Gelişmemiş ülkeler: < %80

## Fransa'da yaşa göre anti-HEV IgG seroprevalansı



## **Avrupa'da akut HEV enfeksiyonu:2005-2015 (~500 milyon nüfus) Doğrulanmış olguların deskriptif epidemiyolojisi**

- Bildirimi yapılmış olguların toplam sayısı (çoğu yerli olgu)
- GT verisi istenmemiş
- Avrupa'da standart bir olgu tanımlaması yok
- 2005'den 2015'e doğru gittikçe artmış (emerging infection; yeniden önem kazanan)
- 2005'de: 514 olgu iken 2015'de 5617 olgu
- 11 yıllık sürede toplam olgu sayısı: 21.018 (28 ölüm bildirilmiş) (mortalite <%1)
- Akut HEV enfeksiyonu tanısında;
  - ELISA IgM ve IgG (9 ülke Westren Blot IgG)
  - 19 ülke serum/plasma da PCR
  - 12 ülke dışkıda PCR

**Aspinall et al. Euro Surveil 2017;22.**

**Gelişmiş ülkelerde kan dönörlerinde HEV-RNA (+) liği→~1/10.000**

**Sonuç; kan transfüzyonuyla bulaşabilir**

| Ülke   | Anti-HEV IgG (+) liği | HEV RNA (+) liği |
|--------|-----------------------|------------------|
| Avrupa | %5-40                 | 1/1000-10.000    |
| ABD    | %10                   | 1/9500           |

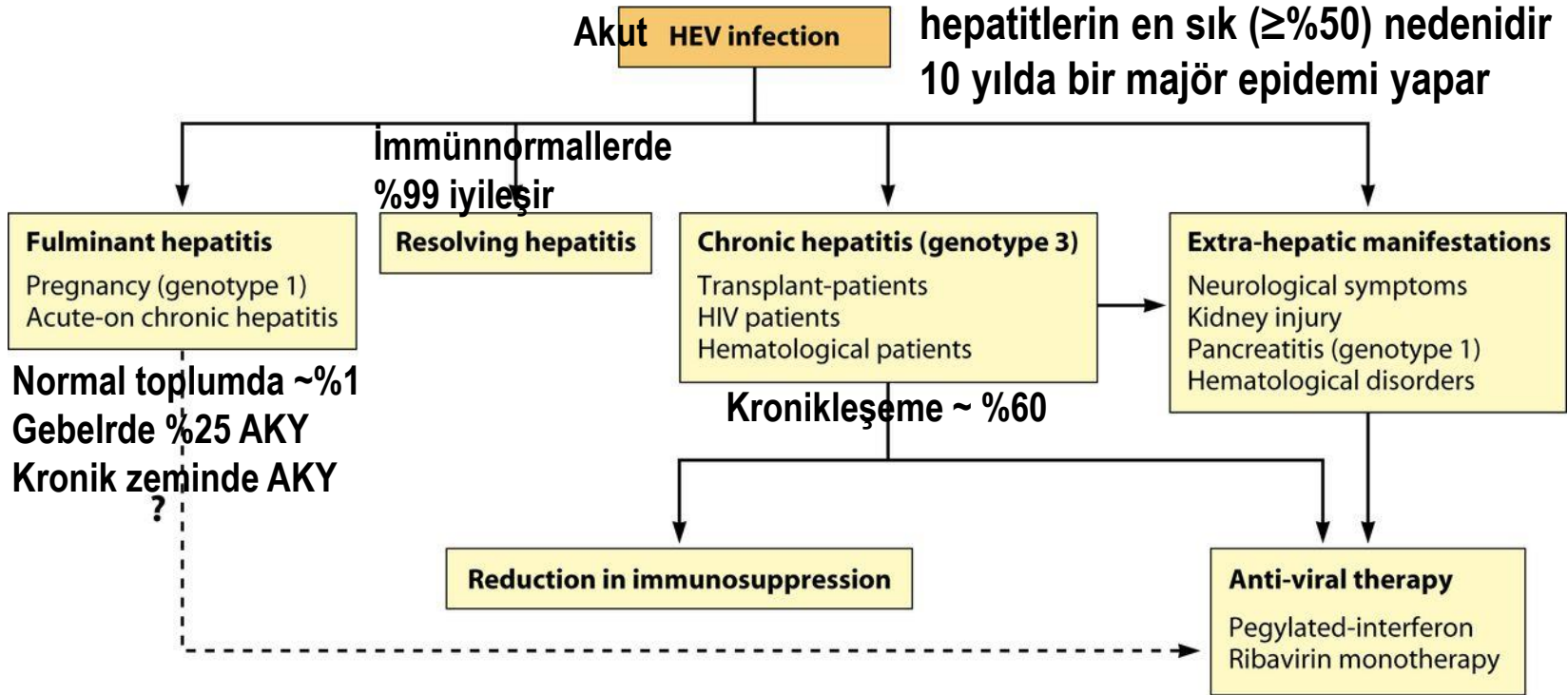
**Donnelly et al. Aliment Pharmacol Ther 2017;46:126-41**

# Sunum planı

- Yapısı / Patogenez / Epidemiyoloji
- **Klinik / Tanı**
  - İmmünnormallerde / Gebelerde akut HEV enfeksiyonu
  - İmmüdüşkünlerde akut HEV enfeksiyonu
  - Kronik HEV enfeksiyonu
  - Ekstrahepatik klinik tablolar
- Tedavi
- Korunma

# Akut HEV enfeksiyonunun doğal seyri: Farklı klinik tablolar

Endemik ülkelerde sporadik akut viral hepatitlerin en sık ( $\geq 50\%$ ) nedenidir  
10 yılda bir majör epidemi yapar



**HEV-ilişkili Guillain-Barre sendromu**

**Etiyolojisi saptanamıyan Guillain-Barre sendromu**

# İmmünnormallerde akut HEV enfeksiyonu kliniği

- **Kuluçka süresi:** 2 hafta-2 ay
- **Kliniği:** AHA gibi ama biraz daha ciddi
  - >%90 asemptomatik <%10 semptomatik
  - Kolestatik form (>3 ay kolestaz) %10
  - Biyokimyasal iyileşme <1.5 ay
- **Mortalite:**
  - Normal popülasyonda: ~%1 (0.5-4)
  - Gebeler:
    - Endemik bölgelerde:** 3. trimesterde AKY %25 (nedeni bilinmiyor)
    - Nonendemik bölgede:** AKY görülüyor (GT3) / Veri sınırlı
- **Hastalık ciddiyeti:** Yaşlanmayla artar
- **Kronikleşme:** Tanımlanmamıştır
- **Kronik zeminde AKY (<%75) (süperenfeksiyon)**

# İmmüdüşkünlerde akut HEV enfeksiyonu kliniği

- 2008'de SOT 'lılarda kronik enfeksiyona yol açtığı gösterilmiştir
- Genellikle asemptomatik transaminaz yüksekliđi (<300) ile seyreder
- ~%60 kronikleşir (HEV'e spesifik T-L yanıtlarında yetersizlik nedeniyle)
- Bu hastalarda anti-HEV IgM / IgG (+) lik oranı ~%30
- Dışkıda ve serumda HEV-RNA'nın saptanması (>6ay) (Bazıları >3 ay)
- Kronikleřenlerinde %10 'u 2 yılda siroza gider
- Greft hepatit ayırıcı tanısında yer almalıdır
- Kc Bx ile akut rejeksiyondan ayırmak çok güçtür
- Kronik HEV enfeksiyonu geliřince tedavi verilir
- Kc Tx hastaları > Böbrek Tx hastaları
- Tx sonrası HEV enfeksiyonu insidansı ~%1 (1-3) /yıl
- Takrolimus tedavisi kronikleřmede siklosporin A dan daha önemli
- Doz azaltılamsı hastaların %30 'da viral klirens yol açmaktadır

# Akut HEV enfeksiyonu: Serolojik tanı

- **İmmünnormallerde**
  - 1-Endemik bölgeler: ELISA ile anti-HEV IgM (>%90 pozitif) (IgG>%90 pozitif)
  - 2-Non-endemik bölgeler: ELISA + RT-PCR ile HEV RNA (serum ve dışkıda)
- **İmmüdüşkünlerde**

ELISA ile anti-HEV IgM ve IgG: ~%30 (+) / RT-PCR ile HEV RNA (serum ve dışkıda)
- **Mevcut ticari testler**
  - 1-ELISA: IgM testi ( Genelabs Diagnostics,Singapore)
  - 2-ELISA: IgG testi (A bbott Laboratories, Wiesbaden, Germany or Genelabs Diagnostics,Singapore)
  - 3-Wrair ELISA (Walter Reed Army Institute of Research Enzyme Immunoassay) D: %55
  - 4-Wantai ELISA (Beijing Wantai Pharmacy Enterprise, Co, Ltd ELISA): D %94
  - 5-İmmünkromatografi: İmmünnormallarde D %98, immüdüşkünlerde %85

Mevcut ELİSA testlerinin FDA onayı yok  
Testler arasında geniş bir uyumsuzluk vardır  
Laboratuvarlar arası testlerde bir uzlaş ı yok  
Bir testle kan dönerlerinde anti-HEV IgG %4 (+) iken diğ erinde %16  
EBV ve CMV enfeksiyonlarında yalancı (+) lik olabilir

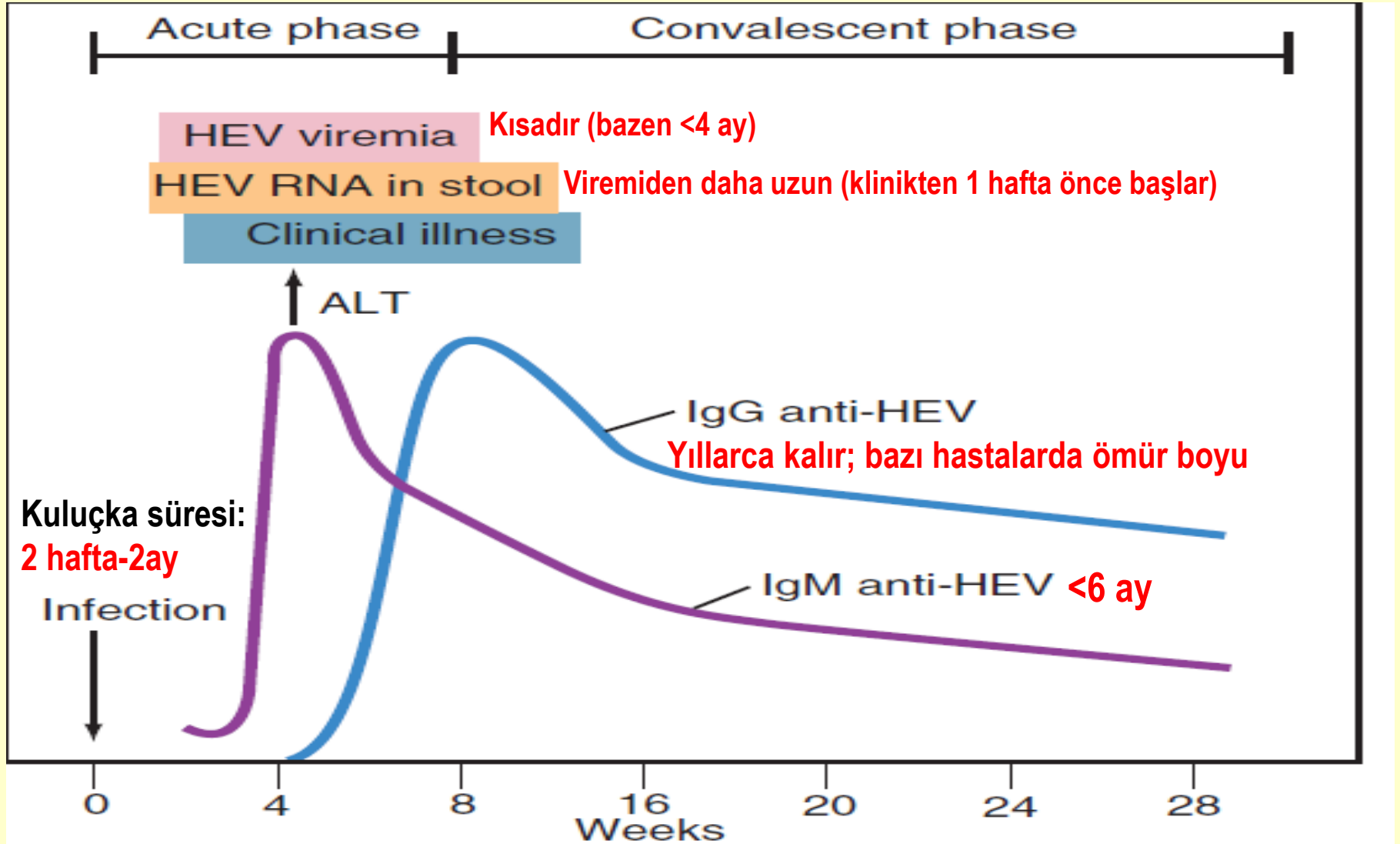
# **Akut HEV enfeksiyonu: Virolojik tanı**

**RT-PCR: 2 ticari kit mevcut**

**1-Taq Man chemistry**

**2-Primer-Probe Energy Transfer (PriProEt-Technique)**

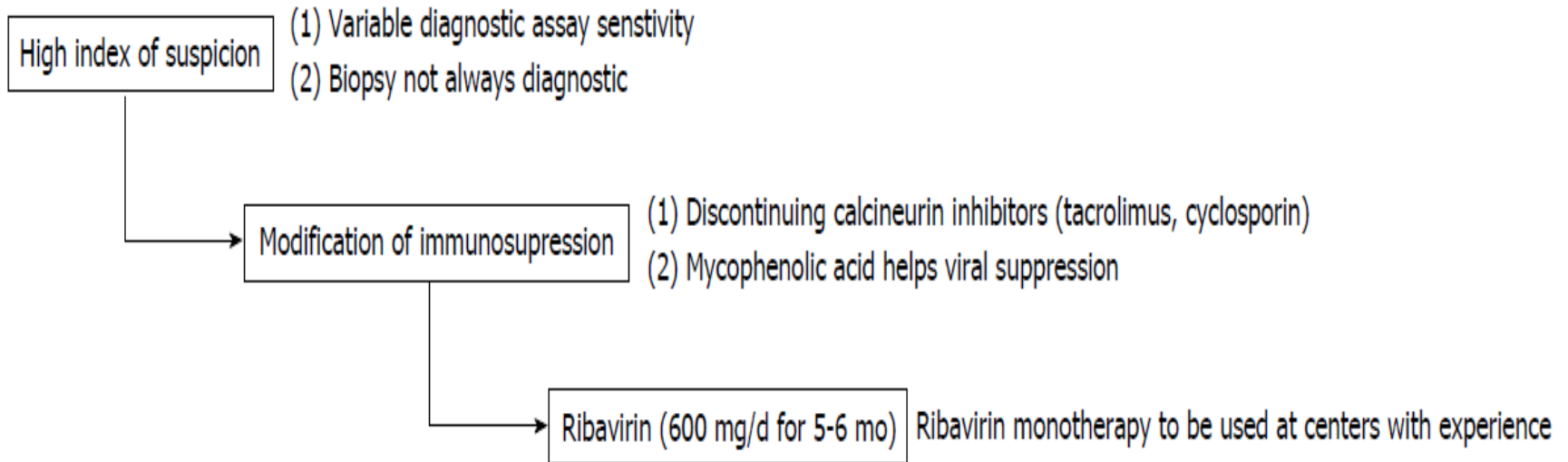
# Akut HEV enfeksiyonunun serolojik ve virolojik seyri



# Sunum planı

- **Yapısı / Patogenez / Epidemiyoloji**
- **Klinik / Tanı**
  - **İmmünnormallerde / Gebelerde akut HEV enfeksiyonu**
  - **İmmüdüşkünlerde akut HEV enfeksiyonu**
  - **Kronik HEV enfeksiyonu**
  - **Ekstrahepatik klinik tablolar**
- **Tedavi**
- **Korunma**

# Kronik HEV enfeksiyonunda tedavi *World J Hepatol 2016 January 18; 8(2): 117-122*



**KS 'ler viral replikasyonu etkilemez**

**mTOR (everolimus) ve kalsinörin inhibitörleri viral replikasyonu arttırmaktadır**

**Mikofenolik asit/mikofenalat mofetil (MPA/MMF) viral replikasyonu baskılar**

**İmmünsüpresyonun azaltılması 3 ay içinde %30 viral klirens sağlayabilir**

**Greft hepatit tanısı erkenden konup tedavi başlanmalıdır**

**HEV'ne karşı RBV nin etki mekanizması tam olarak bilinmiyor**

**Bu enfeksiyonda RBV'nin standart dozu ve süresi tam belirlenmemiştir**

**Tedavi sonu yanıt: %95**

**KVY: Tedavi bitiminden 6 ay sonra HEV-RNA nın negatif olmasıdır (KVY:~%80)**

## İmmüdüşkünlerde RBV ile kronik HEV enfeksiyonu tedavisi→**KVY ~%80**

| Çalışma        | İmmüdüşkünler                                      | Tedavi: RBV (mg/gün)<br>Süre ve doz | KVY (%)                                        |
|----------------|----------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------|
| Kamar et al    | Renal Tx (Fransa)                                  | 3 ay ve 800 mg                      | 67                                             |
| Kamar et al    | SOT (Fransa) GT3                                   | 3 ay ve 600 mg                      | 78                                             |
| Debing et al   | SOT(Almanya) GT3                                   | ? ve 600-1000 mg                    | 87                                             |
| Mallet et al   | Renal-panreas Tx<br>İdiyopatik<br>immünyetersizlik | 3 ay ve 400-600 mg                  | Rx<br>kesilmesinin<br>12 haftasında<br>RNA (-) |
| Pischke et al  | SOT                                                | 5 ay ve 600-1000 mg                 | 81                                             |
| Tavitian et al | Hematolojik Ca                                     | 3 ay ve 800 mg                      | Tümünde 30<br>gün sonra<br>RNA (-)             |
| Galante et al  | Kc Tx                                              | 3 ay ve 400-800 mg                  | %75                                            |

# Sunum planı

- Yapısı / Patogenez / Epidemiyoloji
- **Klinik / Tanı**
  - İmmünnormallerde / Gebelerde akut HEV enfeksiyonu
  - İmmündefektiflerde akut HEV enfeksiyonu
  - Kronik HEV enfeksiyonu
  - Ekstrahepatik klinik tablolar
- Tedavi
- **Korunma**

# Korunma

- İnsanlık tarihinde ölümleri en çok azaltan uygulamalar;  
Unutduğumuz ve göz ardı ettiğimiz koruyucu hekimlik hizmetleridir  
1.sırada temiz su / 2.sırada aşılama
- HEV enfeksiyonundan korunmada da  
1.sırada temiz su gelir  
2.sırada ORF2 'Capsid' proteini içeren aşı: Etkili ve güvenlidir
- Çin'de rekombinan bir aşı lisans almıştır
- Çin'de 112 bin sağlıklı erişkin aşılanmış;  
Antikor oluşma oranı %95  
Aşının etkiliği 5 yıl sonra %90
- (HEV239, HecolinR;Innovax, Xiamen, China)
- Salgınlarda bu aşığı DSÖ öneriyor (3 doz: 0,1 ve 6. ay)
- Koruyuculuk düzeyi: 2.5 DSÖ Ü/ml (koruyuculuk süresi bilinmiyor)
- Bulaş öncesi ve sonrası IG profilaksisinin etkinliği belirlenmemiştir

# **Kan ve kan ürünlerinde HEV tarama önerisi**

- **Elektif SOT ve Allojenik HSCT yapılacaklara**
- **İşlemden önceki 3 ay içinde verilen kan ürünleri taranmalı**
- **İmmüdüşkünlere verilecek kan ürünleri taranmalıdır**

Donnelly et al. Aliment Pharmacol Ther 2017;46:126-41

# Sonuç olarak; Kliniğe götürülecek masajlar

|                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I-Hangi hastalarda HEV testi istenmelidir ?</b>                         | <b>1-Nedeni açıklanamayan akut hepatitlerde<br/>2-Kronik zeminde AKY (süperenfeksiyon) gelişenlerde<br/>3-Kronik OİH'li hastaların alevlenmelerinde<br/>4-DILI (%3 anti-HEV IgM pozitif) düşünülenlerde<br/>5-İmmüdüşkünlerde açıklanamayan enzim yükselmelerinde</b> |
| <b>II-Hangi testler istenmelidir ?</b>                                     | <b>1-Endemik bölgelerde mümkünse anti-HEV IgM<br/>2-Non-endemik bölgelerde<br/>İmmünnormallerde; seroloji + viroloji (HEV RNA)<br/>İmmüdüşkünlerde; seroloji + viroloji (HEV RNA)</b>                                                                                 |
| <b>III-Kimlere RBV verilmelidir ?<br/>Tedavi dozu süresi ne olmalıdır?</b> | <b>1-Kronik HEV enfeksiyonlulara<br/>2-Doz günde 600 mg ve tedavi süresi 6 ay olmalıdır<br/>Mümkünse immünsüpresyonu azaltılmalıdır</b>                                                                                                                               |
| <b>IV-RBV'ne yanıtız hastalarda<br/>İzlenecek yol nedir ?</b>              | <b>1-RBV'ni 6 ay daha uzat<br/>2-Yine yanıtız ise PegIFN da düşün (6 ay) (Renal Tx hariç)</b>                                                                                                                                                                         |

- **Slaytlarımı alabilirsiniz**
  - **İnanın slaytları verdiğimizde eksilmeyiz**
  - **Aksine bereketleniriz**
- 
- **İlginiz için sağolun**