

KAN DONÖRLERİNDE HEPATİT E VİRUSU (HEV) PREVALANSI

Hülya Çetinkaya, Özden Uzunalimoğlu, Kazım Soylu, Uğur Anter, Hakan Bozkaya

ÖZET

Hepatit C ve hepatit E virüsleri, akut non-A, non-B hepatitine yol açan hepatit virüsleridir. HEV infeksiyonu özellikle Asya ülkelerinde yaygın olmakla beraber batı ülkelerinde nadirdir. Türkiye'de E hepatitinin epidemiyolojisi üzerinde geniş vaka serilerinde çalışmaya gereksinim vardır.

Biz 1351 kan donöründe anti-HEV prevalansını % 7.6 olarak bulduk. Türkiye'de bölgesel farklılıklara rağmen, bu oran genel Türkiye ortalamasını yansıtmaktadır.

Anahtar sözcükler: Hepatit E, Epidemiyoloji, anti-HEV

SUMMARY

Anti-HEV seroprevalance in blood donors

Hepatitis C and hepatitis E viruses cause acute non-A, non-B hepatitis. HEV infection is commonly seen in Asian countries but rare in Western countries. In Turkey, epidemiology of hepatitis E needs to be determined in large series of population.

We found the seroprevalance prevalence of anti-HEV as 7.6 % in 1351 blood donor. Despite the regional differences, this ratio represents the avarage ratio in Turkey.

GİRİŞ

E hepatiti, etkeni fekal oral yolla bulaşan akut bir viral hepatittir ve epidemik ve sporadik formlar şeklinde ortaya çıkar (1, 2). Etiyolojik ajan HEV'dir. Sıklıkla dışkı yolu ile kontamine olmuş içme suları ile bulaşır, enfekte gebe kadınlarda yüksek mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir (3, 4).

Basit bir diagnostik testin olmayışı nedeni ile hepatit E nin kesin epidemiyolojisi halen çok iyi bilinmemektedir. Yakın geçmişte E hepatitinin tanısı için çeşitli tanı testleri geliştirilmiştir: immünelektron mikroskopisi, dışkıda agrege olan virus benzeri partiküllerini gösterir (5); floresan bloke eden antikor ölçümü karaciğerde bulunan HEV antijenine karşı oluşmuş antikor saptar (6). Bu testler teknik olarak güç ve pahalıdır ve genel tanı amacıyla kullanımları uygun değildir.

Yakın zamanda HEV'in klonlanması, rekombinant HEV antijenlerine karşı olan antikorların serolojik olarak saptanmasına (enzyme immunoassay= EIA) olanak hazırlamıştır (7). Bu ölçümü kullanarak yapılan çalışmalar, çoğu enterik bulaşan NANB hepatitin HEV'e bağlı olduğunu göstermiştir.

E hepatiti coğrafi olarak Asya, Afrika, Kuzey Amerika'da % 50-100, Nepal'de % 71, Sudan'da % 67, Etiyopya'da % 46, Mısırda % 25 oranına kadar ulaşan epidemiler yaparken (8-12) Avrupa, Kanada ve Amerika'da (% 2.1) sporadik olarak görülür (3, 13). Türkiye'de küçük epidemiler şeklinde olduğu bildirilmiştir. En geniş seri olarak Türkiye'de popülasyonda E hepatiti sıklığı, İstanbul Tıp Fakültesi ile Pastör Enstitüsü'nün ortak çalışmasında rekombinant HEV antijenlerine karşı oluşan antikorların ölçümüne dayanan EIA kullanılarak Türkiye'nin 5 bölgesinde % 5.9 olarak bu-

lunmuştur (14).

Bu çalışmada amacımız Türkiye'de popülasyondaki oranı aksattirecek en kolay yöntem olarak 1351 kan donöründe geçirilmiş E hepatiti sıklığını EIA yöntemi ile araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Yaşları 18-65 arasında değişen ortalama % 80 erkek kan donörlerinde Ankara Kızılay Kan Bankası aracılığı ile gönderilen 1351 serumda anti-HEV IgG çalışıldı (Tablo 1). HEV'in ORF2 ve ORF3' ün kodladığı protein, rekombinant olarak elde edilerek polystyrene boncuklar üzerine kaplanmıştır. Eğer hasta serumunda HEV e karşı spesifik antikor varsa bunlar boncukla bir inkubasyon süresince bağlanır. Bağlı olmayanlar yıkılarak ortamdaki uzaklaştırılır. Daha sonra ortama peroksidaz ile bağlı insan immunglobulinine karşı antikor ilave edilerek inkube edilir. Böylece ortamda HEV e spesifik immunglobulinler varsa antikor-antijen-antikor kompleksi oluşur.

Tablo 1. Kan donörlerinin özellikleri

ortalama yaş	30±12 (18-65)
Kadın	%20
Erkek	% 80

SONUÇLAR

Toplam 1351 kan donöründen elde edilen serumlarda yapılan ölçümlerde anti-HEV IgG, 103 hastada (% 7.6) pozitif olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA

Değişik coğrafi bölgelerden elde edilen HEV izolatlarının nükleotid dizilerinin kıyaslanmaları bunlar arasında yüksek bir homolojinin olduğunu göstermektedir (15, 16). Yine bir izolatdan elde edilen HEV antijenlerini kullanarak yapılan EIA ölçümleri diğer coğrafi bölgelerden olan hastalardan veya primatlardan elde edilen izolatları da saptayabilmektedir (17). Yani HEV'in yalnız bir serotipi olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle test, ülkemizde farklı bir izolatın bulunma olasılığına rağmen güvenilir kabul edilebilir.

Gelişmiş ülkelerden Amerika ve Almanya'da kan donörlerinin % 2-7'sinde anti-HEV IgG saptanabil-

mektedir (18). Bu sonuç batı ülkelerinde yaşayanların küçük bir bölümünde geçirilmiş HEV enfeksiyonunun olduğunu ve anti-HEV IgG antikorlarının uzun süre dolaşımında kalabileceğini göstermektedir. Nitekim longitudinal çalışmalar anti-HEV IgG antikorlarının anti-HEV IgM antikorlara göre daha uzun süre dolaşımında mevcut olduğunu, ancak bir kısım hastada IgG anti-HEV'in akut enfeksiyondan 1 yıl sonra ölçülemez sınırlara geldiğini göstermektedir (8, 19). Bu nedenle herhangi bir popülasyonda geçirilmiş HEV enfeksiyonunun kesin sıklığını belirlemek güçtür. Bunun yanı sıra bu antikorların dolaşımdan zaman içinde temizlenebilmesi reenfeksiyon olasılığının ortaya çıkabileceği kuşkuvarı doğurmaktadır. Bununla beraber bugün anti-HEV IgG'nin EIA ile saptanması, E hepatiti prevalansının saptanması ve epidemiyolojisinin daha iyi anlaşılmasında en yaygın kullanılan ölçüm yöntemidir.

Türkiye'de çeşitli merkezlerde E hepatiti araştırmaları aynı yöntem esas alınarak bizimle beraber diğer merkezler tarafından da daha küçük sayıda materyalde tebliğ edilmiştir. Bu çalışma sonuçları Türkiye genelinde bazı farklılıkların olduğunu ortaya koymuştur. Bu bağlamda çarpıcı olarak aynı merkezde yapılan ölçümlerde, Trabzon ve Diyarbakır bölgelerindeki popülasyonda anti-HEV IgG sıklığı Diyarbakır'da % 29, Trabzon'da % 3 oranlarında bulunmuştur (20). Bu oranlar yine de dünyada epidemilerin görüldüğü bölgelere göre daha düşük kalmaktadır. İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesinin ortak çalışmasında 1380 kişiden oluşan normal popülasyonda anti-HEV IgG sıklığı % 5.5, 1255 sağlıklı askerde % 0.8 olarak bulunmuştur (21). Askerlerde düşük oranda görülmesi erkek cinsiyet ve bu grubun yaş olarak en çok 2. dekadı oluşturması ile ilişkili olabilir. Yurt dışında yapılan geniş kesit çalışmaları ve İstanbul Tıp-GATA grubunun sonuçları, hepatit E'nin 2. dekattan sonra ortaya çıkan bir hastalık olduğunu göstermektedir. Bununla beraber Erzurum bölgesinde yapılan taramalarda çocuklarda anti-HEV IgG sıklığı % 6.1 olarak bulunmuştur (22) ve bu oran Türkiye genelindeki erişkin ortalamasına yakındır.

Türkiye'de kan donörleri üzerinde yapılan çalışmalarda sayıca küçük bir popülasyon taranmış, Uludağ Üniversitesi toplam 66 kan donörünün 6 sında (% 9.09) anti-HEV IgG'yi pozitif olarak bulmuştur (23). Bu oran bizim sonuçlarımıza göre yüksektir. Burada olgu sayısı azdır ve bizim sonuçlarımızla sağlıklı bir kıyaslamaya izin vermemektedir. Yurt dışında kan donörleri üzerinde yapılan çalışmalarda pozitiflik oranı

gelişmiş ülkelerle gelişmemiş ülkeler arasında % 1.7 den % 24 e kadar değişmektedir (3, 18). Bizim oranımız gelişmemiş ülkelerin altındadır ve gelişmiş ülke oranlarına yakındır. Diyarbakır'dan elde edilen sonuçlar, anti-HEV IgG'nin en yüksek oranda saptandığı Mısır'a yakındır.

Türkiye'de yapılan E hepatit çalışmalarında ortaya çıkan genel sonuç E hepatitinin bölgelere göre anlamlı olarak farklı olduğu ve % 3-29 arasında değiştiğidir. Bu oran, ülkemizde genç erişkinde enteral A hepatitinin % 85-92 arasında olduğu hatırlanırsa E hepatitinin toplum için A hepatiti kadar önem taşımadığını göstermektedir.

Her ne kadar bu yöntem hepatit E'nin epidemiyolojisi ve kliniğini anlamamızda çok önemli bir ufuk açmakla beraber mevcut ölçümün sub-optimal olduğunu bilmemiz gereklidir. Birinci jenerasyon hepatit C ölçümünde olduğu gibi yalancı pozitif ve negatif sonuçlar elde edilebilir. Ayrıca HEV enfeksiyonunu doğrulayıcı testler henüz geliştirilememiştir. İkinci ve üçüncü jenerasyon anti-HEV EIA testlerle HEV enfeksiyonunun epidemiyolojisi, klinik gidişi, HEV'e karşı immün yanıt daha iyi tanımlanabilecek, gelecekte HEV enfeksiyonuna karşı aşı geliştirilmesine ışık tutacaktır.

KAYNAKLAR

1. Khuroo MS. Study of an epidemic of Non-A, Non-B hepatitis possibility of another human hepatitis virus distincts from post-transfusion Non-A, Non-B type. *Am J Med*, 1980; 68: 818-824.
2. Zuckerman AS. Hepatitis E virus. The main cause of enterically transmitted Non-A, Non-B hepatitis. *BMJ*, 1990, 300: 1475-1476.
3. Krawczynski K. Hepatitis E. *Hepatology*, 1993, 17: 932-941.
4. Asher LVS, Innis BL, Shrestha MP, Ticehurst J, Baze WB. Virus-like particles in the liver of a patients with fulminant hepatitis and antibody to hepatitis E virus. *J Med Virol* 1990, 31: 229-233.
5. Bradley DW, Krawczynski K, Cook EH. 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 virus-like particles. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 6277-6281.
6. Krawczynski K, Bradley DW. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis: identification of virus-associated antigen in experimentally infected cynomolgus macaques. *J Infect Dis*, 1989, 159: 1042-1049.
7. Reyes GR, Purdy MA, Kim JP. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted Non-A, Non-B hepatitis. *Science*, 1990, 247: 1335-1339.
8. Goldsmith R, Yarbough PO, Reyes GR, Fry KE, Gabor KA, Kamel M, Zakaria S, Amer S, Gaffar Y. Enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of acute sporadic hepatitis E in Egyptian children. *Lancet*, 1992; 339: 328-331.
9. Ray R, Aggarwal R, Salunke PN, Metrotra NN, Talwar GP, Naik SR. Hepatitis E virus genome in stools of hepatitis patients during large epidemic in North India. *Lancet*, 1991 338: 783-784.
10. Margulies A, Bernau J, Balayan MS, Andiaparidae AG, Dubois F, Goudean A, Rueff B, Benhamon JP. Non-A, Non B fulminant viral hepatitis in France in returnees from Asia and Africa. *Dig Dis Sci*, 1987; 32: 1151-1154.
11. Cock KM, Bradley DW, Shrestha SM, Maynard JE., Cook EH, Mishra RP, Joshi DD: Epidemic Non-A, Non-B hepatitis in Nepal. Recovery of a possible etiologic agent and transmission studies Marmosets. *JAMA*, 1984; 252: 3140-3145.
12. Kane MA, Bradlye DW, Shestha SM, Maynard JE, Cook EH, Hishra RP, Joshi DD: Epidemic Non-A Non-B hepatitis in Nepal Recovery of a possible etiologic agent and transmission studies Marmosets *JAMA* 1984; 3140-3145
13. Kelazques CC, Stetler HC, Avila C, Ornelas G, Alvarez C. Epidemic transmission of enterically transmitted Non-A, Non-B hepatitis in Mexico. *JAMA*, 1990, 263: 3281-3285.
14. Thomas DL, Mahley WR, Badur S, Paloğlu KE, Quinn TC. Epidemiology of hepatitis E virus infection in Turkey. *Lancet*, 1993; 341: 1561-1562.
15. Tam AV, Smith MM, Guerra ME, Huang CC, Bradley DW, Fry KE, Reyes GR: Hepatitis E virus: Molecular cloning and sequencing of the full length viral genome. *Virology*, 1991, 185, 120-131.
16. Tsarev SA, Emerson SU, Reyes GR. Characterization of a prototype strain of hepatitis E virus *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89: 559-563.
17. Yarbough PD, Tam AW, Fry KE, Krawczynski K, McCaustland KA, Bradley DW, Ryes GR. Hepatitis E virus: Identification of type-common epitopes. *J Virol*, 1991; 65: 5790-5797.
18. Dawson GJ, Chau KH, Cabal CM, Yarbough PO, Reyes GR, Mushahwar IK: Solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay for hepatitis E virus IgG and IgM antibodies utilizing recombinant antigens and synthetic peptides. *J Virol Meth*, 1992, 38: 175-186.
19. Lok ASF, Kwan WK, Moeçji R. Seroepidemiological survey of hepatitis E in Hong Kong by recombinant-based enzyme immunoassay. *Lancet*, 1992, 340: 1205-1208.
20. Aydın K, Köksal İ, Çaylan R, Ayaz C, Usta T, Günel A. Hepatit E seropozitifliğinin iki bölgede karşılaştırılması. 1994; II. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu kongre kitabı: sayfa 151.
21. Badur S, Yenen OŞ, Yüksel D, Bozacı M. Çeşitli gruplarda ve normal populasyonda E hepatiti seroprevalansı 1994; II. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu kongre kitabı: sayfa 145.
22. Taşyaran MA, Akdağ R, Akyüz M, Parlak M, Ceviz N, Yılmaz Ş: Erzurum bölgesi çocuklarında fekal oral bulaşan hepatit viruslerinin seroprevalansı. 1994; II. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu kongre kitabı: sayfa 152.
23. Mıstık R, Kentsü H, Göral G, Töre O. NANBNC akut viral hepatit şüpheli olgularda ve kan donörlerinde Anti-HEV prevalansı. 1994; II. Ulusal Hepatit Simpozyumu kongre kitabı: sayfa 149.