

Hepatit E Virusunun Fekal Oral ve olası parenteral geçişi

Neşe Saltoğlu*, İbrahim Karayaylalı**, Seza İnal*, Salih Çetiner***, Elif Gürbüz**,
Fikri Başlamışlı****, İsmail H. Dünder*, Yahya Sağlıkker**, Nazan Alpaslan*****

ÖZET

Hepatit E virusunun fekal oral geçişli bir enfeksiyon etkeni olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte enfeksiyonun geçişine dair çeşitli yayınlar mevcuttur. Çalışmamız iki grup olguda hepatit E virüs (HEV) sıklığının ve enfeksiyonunun olası parenteral geçişinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır. 1. grupta enfeksiyon polikliniğine başvuran akut hepatit ve kan transfüzyonu öyküsü olmayan hastalarda HEV'in sıklığı, fekal oral geçişli etkenlerden hepatit A virüsü, Entamoeba histolytica ve Salmonella typhi enfeksiyonları ile kıyaslandı. 2. grupta HEV'in olası parenteral geçişini belirleyebilmek için 83 kronik hemodializ hastası ve 21 mü-kerrer transfüzyon yapılan hematoloji hastası gibi predispozisyonu olan olgularda sıklığı araştırıldı. Bu olgularda HEV sıklığı diğer parenteral geçişli hepatit B, hepatit C, hepatit D virüsleri ile kıyaslandı. 1. grupta Anti HEV pozitifliği 95 olguda 17(%17.8), 2. grupta toplam 104 olguda 12 (% 11.5) olarak bulundu. 1. gruptaki anti HEV pozitifliği 2. gruptaki anti HEV pozitifliği ile kıyaslandığında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı. Bu bulgumuz hepatit E virusunun parenteral geçişinin aleyhine olarak değerlendirildi. Hepatit E virusunun parenteral geçiş literatür bilgilerinin eşliğinde tartışıldı.

Anahtar kelimeler: Hepatit E virus, Parenteral transmisyon, hemodiyaliz

SUMMARY

Fecal oral and probable parenteral transmission of hepatitis E virus

It has been known that Hepatitis E virus (HEV) causes an infection, spreading fecal oral transmission. However, there are lots of studies for parenteral transmission of the infection. In this study, we investigated the incidence of possible parenteral transmission of Hepatitis E in two groups.

In group I, we studied the patients who admitted department of infectious diseases. None of the patients had acute hepatitis and blood transfusion history. Incidence of fecal oral transmission of HEV compared with those of other disease having fecal oral transmission such as salmonellosis, hepatitis A and amebiasis.

Possible parenteral transmission and incidence of HEV were investigated in group II, containing 83 patients undergoing chronic hemodialysis and 21 patients with hematological diseases with repeated blood transfusion history. In addition, we also researched incidences of the diseases having parenteral transmission such as hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D and compared incidences of the diseases having parenteral compared incidences of Hepatitis E to the incidences of those. At the first group, HEV antibody was found in 17 of the patients (17.8 %) and at the second group in 12 of the patients (11.5 %) respectively. There was no significant difference between incidence of the groups.

Consequently, our findings do not contribute to the parenteral transmission of HEV.

GİRİŞ

Hepatit E virusu gelişmekte olan ülkelerde sporadik ve epidemik hepatitin önemli nedenlerinden birisidir. Gelişmiş ülkelerde ise sadece endemik bölgelere seyahat edenler arasında rastlanmaktadır (1). Virus hakkın-

daki bilgilerimiz kültüründe henüz tam başarılı olunması nedeniyle yeterli değildir. Bununla birlikte virusun fekal oral geçişli bir RNA virüsü olduğu bilinmektedir (2). Etkenin tek iplikçikli pozitif RNA genomuna sahip zarfsız bir virus olup, 3 open reading frame (ORF) den

* ÇÜ Tıp Fakültesi Balcalı Hast. Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon hast. A.B. Dalı Adana

** ÇÜ Tıp Fakültesi Nefroloji A.B. Dalı

*** ÇÜ Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı

**** ÇÜ Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı

***** ÇÜ Tıp Fakültesi Bioistatistik Anabilim Dalı

oluştığı ve en az 1 farklı transkript kullandığı gösterildi (3). Genetik organizasyonu ve virusun karakterleri diğer hepatotropik virüslere benzemektedir (1). Klonal rekombinant antijenler kullanılarak hazırlanan enzim immün assay (EIA) kitleri ile hasta serumlarında HEV IgM ve HEV IgG antikorları saptanabilmektedir (4).

Hepatit E virusunun kronikleşme göstermediği ve gebe hastalarda fatalitenin yüksek olduğu bilinmektedir (5). Virüsle ilgili risk faktörleri hakkındaki bilgilerimiz eksiktir. Genellikle suların fekal kontaminasyonu ile oral yoldan bulaşır, gelişmekte olan ve subtropikal ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunudur (6, 7).

Hastalığın kronik taşıyıcılığının olmaması nedeniyle kan transfüzyonunun hepatit E virusunun geçişinde önemli bir neden olmadığı varsayılmıştır. Bununla birlikte virüsün klinik semptomların başlangıcında vireminin transient fazı boyunca infekte bireylerde kan yoluyla geçebileceğine dair yayınlar mevcuttur (8).

Çalışmamızda HEV enfeksiyonunun sıklığını HAV, E. histolytica ve S. typhi gibi fekal oral geçişli etkenlerin oluşturduğu enfeksiyonların sıklığı ile kıyaslarken, parenteral olası transmisyonunu ortaya koyabilmek için mükerrer transfüzyon yapılan ve kronik hemodiyaliz uygulanan parenteral transmisyon riski yüksek olgularda HBV, HCV ve HDV sıklıkları ile de kıyaslanması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 1995 yılının ilkbahar ve yaz mevsimini kapsayan 6 aylık dönemde yapılmıştır. Olgularımız 2 gruptan oluşmaktadır.

1. Grupta Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyojoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalına başvuran hastalar.

2. Grupta Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesi ve Hematoloji Bilim Dallarında tedavi gören hastalar çalışmaya alınmıştır.

1. Grupta çalışmaya esas teşkil eden etkenlerin sözcüğü olmadığı belirlenmiş enfeksiyon polikliniğine başvuran yaş ortalaması 33.3 olan 49'u kadın, 48'i erkek toplam 95 olguda anti-HEV total ile birlikte anti-HAV total, E. histolytica, Salmonella-O antikorları birlikte değerlendirilmiştir.

Olgularımızın hiçbirisinde kan transfüzyonu öyküsü yoktu.

2. Grupta yaş ortalaması 35.9 olan 60'ı kadın 44'ü erkek toplam 104 hasta çalışmaya alınmıştır. Bunlar 83 kronik böbrek yetmezliği olan dializ hastası ile 2'sinde megaloblastik anemi, 3'ünde aplastik anemi, 1'inde herediter sferositoz, 6'sında fiemofili, 9'unda orak hücreli anemi olan 21 hematoloji hastasından oluşmakta idi. 2. grupta anti HEV total ile birlikte HBsAg, anti-HBc total, anti-HCV ve anti-Delta total birlikte araştırılmıştır.

Bu gruptaki tüm olgularda transfüzyon öyküsü mevcuttu.

Olgularımızın laboratuvar çalışmaları Balcalı Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında yapılmıştır.

HAV-Ab tayini için HAV-Ab Total EIA (Abbott) kiti, HBV için HBsAg Auzym Monoclonal EIA (Abbott) kiti, HCV Ab tayini için HCV EIA 2nd. generation (Abbott) kiti kullanıldı. Amip antikorlarını saptamada indirekt hemaglutinasyon yöntemi (Famouze Lab kiti) kullanıldı. 1/80 ve üzeri değerler pozitif kabul edildi. Salmonella-O antikor tayini için standart Grubel-Widal agglutinasyon testi yapıldı.

BULGULAR

1. Grupta hepatit E virusunun sıklığı fekal oral geçişli diğer enfeksiyonlarla kıyaslandı. 95 olguda anti HEV pozitifliği 17 (% 17.8) oranında bulundu. Bu olgularda anti HAV total pozitifliği 92 (% 96.8), Salmonella-O antikor pozitifliği 21 (% 22.1), Amip antikor pozitifliği 65 (% 68.4) idi.

Anti HEV pozitif olan 17 hastanın; 16'sında (% 94) anti HAV total; 6'sında (% 35.2) Salmonella-O antikor pozitifliği ; 9'unda amip antikor pozitifliği mevcuttu (Tablo 1). Olgularımızın hiçbirisinde kan transfüzyonu öyküsü yoktu. 95 olgunun incelenmesinde toplumda hepatit A virüsü geçişinin hepatit E virusuna oranla yüksek olduğu görüldü (p< 0.01).

Tablo 1. Fekal oral transmisyonlu enfeksiyonların sıklığının HEV sıklığı ile kıyaslanması

	Tüm olgularımızda n: 95		Anti HEV (+) olgularda n: 17	
	sayı	Yüzde	sayı	Yüzde
Anti HAV total antikor pozitifliği	92	(% 96.8)	16	(% 94.1)
Amip antikor pozitifliği	65	(% 68.4)	9	(% 52.9)
Salmonella-O antikor pozitifliği	21	(% 22.1)	6	(% 35.2)

Aynı şekilde olgularımızda amip antikorunun da hepatit E virusuna oranla yüksek olduğu anlaşılırken (p< 0.001) ; bu olgularda Salmonella antikoruna ile hepatit E virüsü antikoruna arasında oran bakımından anlamlı bir fark yoktu (p> 0.05). Aynı şekilde hepatit A virüsü antikorunun Salmonella'ya oranla toplumda yüksek pozitifliği dikkat çekici idi (p< 0.001).

Hepatit A virüsü antikorunun amip antikoruna oranla yüksekliği de anlamlı idi (p< 0.05). Amip antikorları ile Salmonella antikorlarının olgularımızda pozitifliği kıyaslandığında amip lehine yüksek pozitiflik mevcuttu (p< 0.001).

2. grubu oluşturan 104 olgudan kronik hemodiyaliz

hastası 83 olgunun 10'unda (% 12); mükerrer kan transfüzyonu almış hematoloji hastası 21 olgunun ise 2'inde (% 9.52) anti HEV pozitifliği bulundu. Toplam 104 olgumuzda ise anti HEV pozitifliği 12 (% 11.5) HBs Ag 13 (% 12.5), anti-HBc total 51 (% 49), anti-HCV pozitifliği 14 (13.4) bulundu. (Tablo 2).

tikor pozitifliğinin istatistiki açıdan diğer gruplardan yüksek olduğu saptandı ($p < 0.05$).

TARTIŞMA

Hepatit E virusunun hepatit A virusuna benzer şekilde fekal-oral transmisyonu olduğu bildirilmiştir (8). He-

Tablo 2. Parenteral transmisyon için predispoze olgularda HEV sıklığı ve diğer parenteral geçişli hepatit virus markerlerinin sıklığı

Marker	Tüm olgularda (n: 104)		Kronik hemodiyaliz hastalarında (n: 83)		Hematoloji hastası sık transfüzyon yapılanlarda (n: 21)	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
Anti HEV Ab (+)	12	(11.5)	10	(12)	2	(9.52)
HBsAg (+)	13	(12.5)	10	(12)	3	(14.2)
Anti HBc total (+)	51	(49)	44	(53)	7	(33.3)
Anti HCV Ab (+)	14	(13.4)	12	(14.4)	2	(9.52)
Anti Delta total (+)	0		0		0	

Kronik hemodiyaliz hastalarında HBsAg 10'unda (% 12), anti-HBc total 44'ünde (% 53), anti-HCV 12'sinde (% 14.4) pozitifliği.

Hematoloji hastası 21 olguda ise HBsAg 3'ünde (% 14.2), anti-HBc total 7'sinde (% 33.3), anti-HCV anti-kor 2'sinde (% 9.52) pozitif olarak bulundu.

Hem kronik hemodiyaliz hem de hematoloji hastalarının hiçbirisinde anti-delta pozitifliğine rastlanmadı (Tablo 2). Hemodializ grubunda hepatit E virus pozitifliği olan 10 hastanın 3'ünde HBsAg, 6'sında anti-HBc total, 2'sinde anti-HCV de pozitifliği. Hemodializ hastalarında transfüzyon sayısı en az 1 en fazla 30 ünite olarak saptandı. Mükerrer transfüzyon yapılan 21 hematoloji hastasında anti HEV pozitif 2 olgunun birinde anti-HBc total pozitifliği mevcuttu. Diğer hepatit markerlerinde pozitiflik saptanmadı. Bu olgularda transfüzyon sayısı en az 5 ünite en çok 100 ünite olarak belirlendi.

Parenteral geçiş için predispozisyon düşünülen 2. grubumuzda 104 olguda hepatit E virus antikor ile anti-HBc total pozitifliği karşılaştırıldığında bu fark anti-HBc total lehine istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.01$). Anti HEV pozitifliği HBsAg ve anti-HCV oranı kıyaslandığında istatistiksel olarak önemli bir fark saptanmadı ($p > 0.51$ ve $p = 0.92$).

Fekal oral geçişli grup ile parenteral transmisyon olasılığı düşünülen grupta hepatit E virus antikor pozitifliği oranları kıyaslandı ve parenteral geçişe dair istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç saptanamadı ($p = 0.2854$).

Yaş gruplarında yaşamın 3. dekadında hepatit E an-

patit E de inkübasyon dönemi hepatit A'dan biraz daha uzundur ve hepatit A virusuna sıklıkla çocukluk çağında rastlanır iken hepatit E virusuna daha çok yaşamın 2. ve 3. dekatlarında rastlanmıştır. Her iki virüsle de kronikleşme bildirilmemiştir (9, 10).

Çalışmamızda hepatit A virusuna karşı antikor pozitifliği % 96.8 oranında iken hepatit E virus için oran % 17.8 olarak bulunmuştur. Geçiş yollarının aynı olmasına karşın hepatit E virusu için bu oranı düşük bulmamız çeşitli faktörlere bağlı olabilir. Fekal oral geçişe rağmen hepatit E virusu, A'dan daha az tanınmıştır (11). Hepatit E virus enfeksiyonunda ev halkı arasında geçiş oranının düşük olduğu fakat kontrol grubuna oranla yüksek olduğu bildirilmektedir (11). Yapılan çalışmalarla benzer gruplarda hepatit A virus epidemiyolojisi hepatit E virus epidemiyolojisinden farklı bulunmuştur (9). Ayrıca hepatit E virusunun tabii bir yapıya sahip olduğu ve dondurulma çözülmeye duyarlı olduğu, hepatit A virusundan daha düşük enfeksiyözite gösterdiği bildirilmiştir (12). Buna karşın hepatit A virusu ısıya dayanıklı, klorlanmaya daha dirençlidir (13). Ayrıca dışkı ile hepatit E virus atılımının düşük olduğundan da söz edilmiştir (14). Hepatit E virus antikorlarının hepatit E enfeksiyonundan sonra ne kadar süre serumda bulunacağı kesin değildir (9). Araştırmacılar hepatit E virusuna karşı oluşan IgG tipi antikorlarının kısa sürede kaybolacağını belirterek bu süreyi 6-12 ay olarak bildirmişlerdir (15) Ancak buna karşın olan yayınlar da mevcuttur (16, 17).

Amip antikorları ve Salmonella-O antikorları sonuç-

larımızı değerlendirdiğimizde; amip antikorlarının yüksek pozitifliği enfeksiyonunun bulaş formunun kistler olması ve dirençli kist formunun doğada yaygın bulunması, yörenizdeki beslenme alışkanlıkları ve antikor analizinde duyarlı yöntemler kullanılmasına bağlayabiliriz. Fekat oral geçişli olmasına rağmen Salmonella-O antikorlarının hepatit A virus ve amip antikorlarına oranla düşük bulunmasına Gruber-Widal aglütinasyon testinin çok duyarlı bir yöntem olmaması neden olabilir.

Hepatit E virusunun genellikle yaşamın 2. dekadında enfeksiyona neden olduğu bildirilmiştir (9). Ancak bizim olgularımızda 3. dekatta daha sık bulundu. Bu sonuçlar bölgemizde daha önce Thomas ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma ile de uyumludur (10).

Hepatit E virusu için risk faktörleri az bilinmektedir (1). Endemik bölgelere seyahat önemli bir risk faktörüdür. Endemik bölgelere giden askerler arasında hepatit E virusunun yüksek transmiyonu gözlenmiştir (18). İsveçre populasyonunda intravenöz drog kullananlarda, gebe kadınlarda, karaciğer transplantasyonu yapılan gruplarda da hepatit E virus antikorları yüksek oranda bulunmuştur. İV drog bağımlılarında anti HEV oranı % 6.4 olarak bildirilmiştir (19). Çeşitli gruplarda yapılan hepatit E virusu çalışmalarında viral hepatit B için yüksek risk gruplarında seroprevalansın hepatit E için de yüksek olduğu bildirilmiştir (20).

Çalışmamızın 2. grubunda hepatit E virusunun olası parenteral transmiyonu araştırıldı ve parenteral geçişli hepatit B virus, hepatit C virus, hepatit delta virus ile kıyaslaması yapıldı.

Hepatit E virusunun parenteral geçişine ait çalışmalar az sayıdadır. Halfon ve arkadaşları Fransa'da 147 hemodiyaliz hastasında bu oranı % 11 oranında belirlemişler ve fekal-oral geçişin tek geçiş yolu olmayacağını bildirmişlerdir (21). Benzer şekilde bizim olgularımızda da bu oran %11 olarak bulundu, ancak bu oran fekal-oral geçişli grupla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Mc. Courtney ve arkadaşları da hemodiyaliz hastalarında bu oranı hiçbir hastada pozitif bulmadıklarını bildirdiler (22).

Hepatit E virusunun geçişinde kan transfüzyonu, hepatit E virusunun kronik taşıyıcılığı saptanmadığı için önemli bir neden sayılmamıştır. Ancak bir çalışmada devamlı kan transfüzyonu yapılan 100 hastada saptanan oran (% 7) transfüzyon yapılmayan gruba oranla daha yüksek bulunmuştur (8). Bir başka çalışmada ise donörlerden alınan 400 kan örneğinde anti-HEV araştırılmış ve hepatit E virusunun geçişinin kan transfüzyonu ile olabileceği bildirilmiştir (23). Avrupa'da volonter kan donörleri arasında hepatit E virus antikorları % 1-2 oranında (24), Hollanda'da % 1.1 (25) iken Suudi Arabistan'da % 19.5, Mısırdaki % 24.5 oranındadır (3). Hemofiliaklarda ise hepatit E virusun multitransfüzyonla geçişi yüksek (% 0-5) bulunmamıştır (8). Bizim olgularımızda

sık transfüzyon yapılan hematoloji hastalarında bu oran % 9.5 olarak bulundu. Ancak fekal oral çalışma grubu ile karşılaştırıldığında parenteral geçişe dair anlamlı bir fark saptanamadı.

Thomas ve arkadaşları hepatit E virusunun yaş grupları ve hepatit C virusu ile ilişkisini belirlediler (10). Hepatit C virusu ile hepatit E virusu arasındaki ilişki şaşırtıcıdır (19) ve geçiş yolundaki benzerliğe işaret eder. İtalya'da yapılan bu çalışmada anti HEV antikor pozitifliği hepatit C virus antikor pozitif olanlarda % 27 iken, hepatit C virus antikor negatif olgularda sadece % 2 olarak bildirilmiştir. Araştırmacılar bunu hepatit E virusunun parenteral geçişinin olabileceği şeklinde yorumlamışlardır. Buna karşın bizim olgularımızda bu durum incelendiğinde hepatit C pozitifliği ile hepatit E virus birlikteliği arasında benzer bir ilişki saptamadık. Ayrıca parenteral geçiş için risk grubu olan olgularda hepatit B ve C viruslarında yüksek pozitiflik olmasına rağmen hepatit E de bu oranın fekal oral geçiş düşünülen gruptan farklı olmaması da bu olgularda hepatit E virusunun parenteral geçişinin olmadığını telkin etmektedir. Bu önemlidir, çünkü lipid zarfı olmayan ısıya dirençli viral etkenin virusidal metodlar, solvent ve deterjan gibi maddelerle inaktive edilmediği bildirilmiştir (8).

Bu çalışmaların çeşitli merkezlerden yapılması ve desteklenmesine ihtiyaç vardır. Zira hepatit E virusunun parenteral geçişinin varlığı hemodiyaliz ve hematoloji hastalarında önemli bir sorun olabilir.

KAYNAKLAR

1. Reyes Gr: Hepatitis E virus The American association, for the study of liver diseases, postgraduate course. 1994, p: 69-82.
2. Wong JT, Lin JT, Sheu JC, Wang TH, Chen DS: Hepatitis E virus and posttransfusion hepatitis. J Infect Dis, 1994, 169: 229.
3. Krawczynski K: Hepatitis E. Clinical course and prevention. The American association for the study of liver diseases Post graduate course 1994, 84-99.
4. Paul Da, Kinigge MF, Ritter A et al. Determination of Hepatitis E virus seroprevalance by using recombinant fusion on proteins and syntetic peptides. J Infect Dis, 1994, 169: 801-806.
5. Fagan E, Menon T, Valliammi T et al: Equivocal serological diagnosis of sporadic fulminant hepatitis E in pregnant indians. Lancet, 1994, 344: 342-343.
6. Michael AP, Krawczynski K: Hepatitis E. Ed. Paul Martin Viral Hepatitis. Gastroenterology clinics of North America 1994; 23: 537-546.
7. Alter MJ: Non-A, non-B hepatitis: Sorting through a diagnosis of exclusion, Ann Int Med, 1989; 110: 583-585.
8. Mannucci PM, Gringei A, Santogostina E Romano L, Zanetti A: Low risk of transmission of hepatitis E virus by large-pool coagulation factor concentrates. Lancet, 1994, 343: 597-598.
9. Arankalle V.A., Tsasev SA, Chadha MS, Alling DW, Emerson SU, Banerjee K, Purcelle RH: Age specific prevalence of antibodies to hepatitis A and E viruses in Pune, India 1982 and 1992. J Infect Dis, 1993, 171: 447-50.
10. Thomas DL, Mahley RW, Birink S, Palaoglu KE, Quinn TC: Epidemiology of hepatitis E virus infection in Turkey. Lancet, 1993, 341: 1561-1562.
11. Robson SC, Adams S, Biring N, Woodruff B, Bradley D: Hospital Outbreak of hepatitis E. Lancet, 1992, 339: 1424-1425.

12. Zuckerman AJ: Hepatitis E. *Br Med J*, 1990, 300: 1475-1476.
13. Kılıçturgay K: E virusu hepatiti. K. Kılıçturgay (ed). *Viral hepatit 94*, 1 Baskı Kitabında S249-254. 1994. Viral Hepatitle savaşım derneği, İstanbul.
14. Tsarev SA, Emerson SV, Tsareva TS, et al: Elisa for antibody to hepatitis E based on complete open reading frame-2 protein expressed in insect cells identification of HEV infection in primates, *J Infect Dis*, 1993, 168: 369-378.
15. Goldsmith R, Yarbough PO, Rayes GR et al. Enzim linked immunosorbent assay for diagnosis of acute sporadic hepatitis E in Egyptian children, *Lancet*, 1992., 339: 328-331.
16. Dawson GJ, Mushahwar IK, Chau KH, Gitnick GL: Detection of long lasting antibody to hepatitis E virus in a traveller to Pakistan. *Lancet*, 1992, 340: 426-427.
17. Bryan JP, Tsarev SA, Iqbal M et al: Epidemic hepatitis E in Pakistan: Patterns of serological response and evidence that antibody to hepatitis E virus protects against disease. *J Infect Dis*, 1994, 170: 517-522.
18. Buisson Y, Coursaget P, Bercion R et al: Hepatitis E virus infection in soldiers sent to endemic regions *Lancet*, 1994, 344: 165.
19. Pisanti FA, Coppola A, Galli C: Association between hepatitis C and Hepatitis E viruses in southern Italy. *Lancet*, 1994, 344: 746-747.
20. Lavanchy D, Morel B, Frei PC: Seroprevalence of hepatitis E virus in Switzerland. *Lancet*, 1994, 344: 747-748.
21. Halfon DO, Chanas M, Khiol H et al. High prevalence of hepatitis E virus antibody in hemodialysis patients. *Lancet*, 344: 746.
22. Courtney MG, O'Mahoney M, Albroushi S et al: Hepatitis E virus antibody prevalence. *Lancet*, 1994, 344: 1166.
23. Wang CH, Flehmig B, Moeckli R: Transmission of hepatitis E virus by transfusion. *Lancet*, 1993, 341: 825-826.
24. Rechia O: Association between hepatitis E virus and HIV infection in homosexual men. *Lancet*, 1994, 344: 1435
25. Zaager HL, Kok M, Leke DN et al: Hepatitis E in the Netherlands: Importec and endemic. *Lancet* 1993, 341: 826.