**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

# 2014 YILINDA HATAY BÖLGESİNDE KIRSAL BÖLGEDE VE KENTSEL BÖLGEDE HEPATİT E VİRÜSÜ SEROPREVELANSININ (YENİ HASTALARIN SAYISI) ORTAYA KONULMASI VE BULAŞ AÇISINDAN RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

**Dr. Ayla ARSLAN ŞANLI**

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof.Dr. Kemal Osman MEMİKOĞLU**

**ANKARA 2015**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

# 2014 YILINDA HATAY BÖLGESİNDE KIRSAL BÖLGEDE VE KENTSEL BÖLGEDE HEPATİT E VİRÜSÜ SEROPREVELANSININ (YENİ HASTALARIN SAYISI) ORTAYA KONULMASI VE BULAŞ AÇISINDAN RİSK FAKTÖRLERİNİN BELİRLENMESİ

**Dr. Ayla ARSLAN ŞANLI**

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİMDALI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof.Dr. Kemal Osman MEMİKOĞLU**

**ANKARA 2015**

# ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
# TEZ SINAVI TUTANAĞI

| I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN | | |
|---|---|---|
| **Adı, Soyadı** | : Ayla ARSLAN ŞANLI | **Tarih:** 17/ 03 / 2015 |
| **Anabilim/Bilim Dalı** Anabilim Dalı | : Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji | |
| **Tez Danışmanı** | : Prof.Dr.Kemal Osman MEMİKOĞLU | |

## II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

**Tezin Başlığı:** 2014 yılında Hatay bölgesinde kırsal bölgede ve kentsel bölgede Hepatit E virüsü seroprevelansının (yeni hastaların sayısı) ortaya konulması ve bulaş açısından risk faktörlerinin belirlenmesi.

**Tezin Niteliği:** ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi

**Kaçıncı tez sınavı olduğu:** ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

## III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

oy birliği / ~~oy çokluğu~~ ile karar verilmiştir.

## IV. AÇIKLAMALAR

*Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız*

**Jüri Başkanı**

**Unvanı, Adı, Soyadı**

Prof.Dr.Alpay AZAP
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

**Jüri Üyesi**

**Unvanı, Adı, Soyadı**

Prof.Dr.Kemal Osman MEMİKOĞLU
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

**Jüri Üyesi**

**Unvanı, Adı, Soyadı**

Prof.Dr.Özlem KURT AZAP
Başkent Üniversitesi Tıp Fak.
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

# ÖNSÖZ

Eğitimim boyunca tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım ve uzmanlığımı aldığım Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi hocalarıma, uzmanlarıma,

Tez hazırlama döneminde bana bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren tez danışmanı hocam Sayın Prof.Dr. Kemal Osman Memikoğlu'na,

Tez sürecimin her aşamasıyla yakından ilgilenen, laboratuvar çalışmalarımda ve tez yazımında benden yardımlarını esirgemeyen Uzm.Dr. Dilek Yağcı Çağlayık'a,

Hepatit E IgG kitlerimin edinilmesinde ve laboratuar çalışmalarımızda desteklerini esirgemeyen Ayten Öz'e;

Çalışma sürecimde laboratuvar konusunda bana destek olan Gülhan Dağ, Fatma Şimşek, Dilek Kasapoğlu ve Eda Şanlı'ya,

Eğitim sürecimde ve hayatım boyunca benden maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen canım babam ve anneme,

Tez aşamasında benimle sonsuz sabırlarıyla yakından ilgilenen canım ağabeylerim Doç. Dr. Niyazi Arslan ve Enis Arslan'a,

Tez çalışmalarımda benden manevi desteklerini esirgemeyen kardeşlerime, canım arkadaşım Dr. Özgür Ünal'a, sevgili eşime ve biricik kızıma,

Sonsuz teşekkürler….

# İÇİNDEKİLER


| | Sayfa No |
|---|---|
| KABUL VE ONAY | i |
| ÖNSÖZ | ii |
| İÇİNDEKİLER DİZİNİ | iii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ | v |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | vi |
| TABLOLAR DİZİNİ | vii |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Hepatit E Virüsünün Genel Özellikleri | 4 |
| 2.2. Virüsün Genetik Yapısı | 5 |
| 2.3. Virüsün Patogenezi | 6 |
| 2.4. Hepatit E Virüsünün Coğrafi Dağılımı | 6 |
| 2.5 Hepatit E virüsü geçiş yolları | 7 |
| 2.6 Virüsün Elde Edilmesi ve Muhafaza Edilmesi | 8 |
| 2.7 Virüsün Tespiti İçin Direkt Yöntemler | 8 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM | 9 |
| 3.1. Laboratuvar Çalışması | 10 |
| 3.1.1 Reajenlerin Hazırlanması ve Stabilitesi | 12 |
| 3.1.2. Hasta Örneklerinin Hazırlanması ve Stabilitesi | 13 |
| 3.1.3 İnkübasyon | 14 |
| 3.1.4 Sonuçların Hesaplanması | 17 |
| 3.1.5 Test Özellikleri | 19 |
| 3.2. İstatistiksel Analiz | 20 |

4. BULGULAR 22
5. TARTIŞMA 32
6. SONUÇLAR 39
ÖZET 40
SUMMARY 41
KAYNAKLAR 42
EKLER 48
Ek 1.Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu 48

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD Amerika Birleşik Devletleri

ORF Open Reading Frame

HEV Hepatit E Virüsü

RNA Ribonükleik Asit

WHO World Health Organization

ELISA Enzyme-Linked Immunosorbant Assay

PORF Poliprotein Open Reading Frame

RBRP RNA bağımlı RNA polimeraz

SGK Sosyal Güvenlik Kurumu

# ŞEKİLLER DİZİNİ

**Sayfa No**


Şekil 2.1 Hepatit E virüsünün genomik organizasyonu 5

Şekil 2.2 Hepatit E virüsü genotipinin coğrafi dağılımı 7

Şekil 3.1 Hasta serumları, yıkama solüsyonu, kalibratörler ve substratlar 11

Şekil 3.2 Hepatit E test kiti (Kalibratör ve hasta serumları mevcut) 11

Şekil 3.3 Mikro Elisa Plak yıkayıcı 15

Şekil 3.4 Konjugat enzim solüsyonu 16

Şekil 3.5 Çalışması tamamlanmış Hepatit E Testi mikroplağı 16

Şekil 3.6 Hastaların kanındaki Hepatit E konsantrasyonunun absorbans değerleri 18

Şekil 4.1 Gönüllü sayısı, bölge ve cinsiyet dağılımı 22

Şekil 4.2 Bölgelere göre yaş aralıkları 23

Şekil 4.3 Bölgelere göre Anti HEV IgG sayıları 24

Şekil 4.4 Tüm kümenin yaş aralıklarına göre Anti HEV IgG oranları 24

## TABLOLAR DİZİNİ

**Sayfa No**


Tablo 3.1 Test kitinin içeriği 12

Tablo 3.2 Pipet Protokolü 17

Tablo 3.3 Kalite kontrol sertifikası ( lot spesifik) 20

Tablo 4.1 Yaş aralıklarına göre grupların kendi içinde Anti-HEV IgG oranları 25

Tablo 4.2 Kentsel ve Kırsal bölgede IgG sayı ve oranları 26

Tablo 4.3 Tüm gönüllülerin konutlarındaki oda sayısına göre IgG istatistikleri 26

Tablo 4.4 Tüm gönüllülerin sarılık öykülerine göre IgG istatistikleri 27

Tablo 4.5 Tüm gönüllülerin kullandıkları tuvalet sayısına göre IgG istatistikleri 28

Tablo 4.6 Tüm gönüllülerin kullandıkları tuvalet tipine göre IgG istatistikleri 29

Tablo 4.7 Tüm gönüllülerin kullandıkları içme suyu kaynağına göre IgG İstatistikleri 29

Tablo 4.8 Tüm gönüllülerin ortak kullandıkları malzemeye göre IgG istatistikleri 30

Tablo 4.9 Tüm gönüllülerin eğitim durumlarına göre IgG istatistikleri 30

# 1. GİRİŞ

Hepatit E virüsü günümüzde hızla yaygınlaşan ve önem arz eden bir virüstür. Hepatit etkenlerinin bir kısmı enteral yani fekal–oral yolla geçiş göstermektedir. Hepatit E virüsü (HEV)'in organizmaya girişinden 2 hafta sonra dışkıda %50'nin üzerinde olduğu görülmüştür (Versalovic ve ark., 2011). Uzun yıllar bu etkenlerden en çok Hepatit A ve Hepatit B virüsü üzerinde durulmuştur. Ancak farklı bölgelerde oluşan salgınların incelenmesi sonucu salgına neden olan etkenlerin sadece bu ikisi olmadığı görülmüştür. Bunun sonucunda bilim insanları hepatite neden olabilecek farklı viral etkenleri araştırmıştır. Konuyla bağlantılı ilk salgın 1955'li yıllarda Yeni Delhi'de tespit edilerek rapor edilmiştir. Sonrasında 52000 vakanın tespit edildiği ve bunların 1650 kadarının hızlı seyirli olduğu ve 1560 tanesinin ölümle sonuçlandığı Kaşmir'deki büyük salgın meydana gelmiştir. Bu salgında yapılan tetkiklerde Hepatit A ve Hepatit B tespit edilemeyince; bu durumun başka bir viral etkene bağlı olabileceği ve enteral yolla geçtiği düşünülmüştür. Bu nedenle araştırmacılar 1980'li yıllarda virüsü deneysel olarak elde etmeye çalışmıştır. Balayan ve ark. (1983) Cynomolgus maymunlarına bu virüsü transfer etmek yoluyla bu hayvanlarda virüs'e benzeyen partiküller ve bunlara karşı gelişen antikor yanıtını gözlemlemişlerdir. 1990'lı yıllarda nihayet HEV genomunun bir parçası elde edilmiştir. Bu da serolojik yöntemlerin geliştirilebilmesi için bir adım olmuştur (Reves ve ark., 1990; Balayan, 1997).

HEV diğer hepatit çeşitleri gibi karaciğeri daha çok genç popülasyonda etkileyen bir virüstür. Epidemilere ve endemilere yol açtığından göz ardı edilmemesi gereken bir patojendir. HEV enfeksiyonu sıklıkla tropikal ve subtropikal iklim koşullarında görülmekte olup; bu koşullara sahip gelişmekte olan ülkelerde salgınlarla, gelişmiş olan ülkelerde ise sporadik ve otokutanöz vakalarla kendini göstermektedir. Hijyen koşullarının yeterli olmadığı gelişmişlik düzeyi az olan Asya ve Afrika gibi ülkelerde daha çok fekal-oral yollarla geçişler salgınlara neden olmaktadır. Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika gibi gelişmişlik düzeyi yüksek ülkelerde vakalar daha çok sporadik

olarak görülmektedir (Dalton ve ark., 2008; Meng, 2011). HEV genellikle kronikleşmemekle ve sıklıkla kendini sınırlayarak sekel bırakmadan iyileşmekle beraber gebelerde mortalite oranları %20'lere kadar ulaşabilmektedir. İmmundüşkün hastalarda ve solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda HEV'in kronikleşme oranları yüksek görülmüştür (Purcell ve Emerson, 2008; Versalovic ve ark., 2011). Karaciğer nakli yapılan hastalarda açıklanamayan hepatit olguları araştırıldığında bu hastalarda HEV saptanmıştır (Haagsma ve ark., 2008). Dünyada her yıl tahmini 20 milyon HEV enfeksiyonu görülmekte olup bunların 3 milyonu akut hepatit E olarak kendini göstermekte ve 56600 kişi bu virüs nedeniyle ölmektedir. Çin HEV'i önlemek için ilk lisanslı aşıyı üretmiş olup bu aşı küresel marketlerde yerini almamıştır (WHO, 2015). Transplant alıcılarında HEV viremisini azaltmak için 3 ay süreyle ribavirin tedavisinin uygun olabileceği düşünülmektedir (Kamar ve ark., 2014). Akut HEV enfeksiyonunda semptomları azaltmaya yönelik bir tedavi stratejisi uygulanmaktadır (Mandell ve ark, 2009).

Dünyada ve ülkemizde farklı HEV seroprevelans oranları bulunmuştur. En yüksek seroprevelans değerleri düşük standartlı hijyen koşullarının olduğu bölgelerde gözlenmiş ve bu durumun virüsün bulaşma riskini artırdığı görüşüne varılmıştır. Batı ve Güney Asya'da %60'ın üzerinde HEV enfeksiyonu görülmüştür. Mısır'da 5 yaşın üzerindeki populasyonun yarısında HEV seropozitifliği söz konusudur (WHO, 2015). Türkiye'de ise farklı bölgelerde farklı sayıda gönüllülerle yapılan çalışmalarda HEV seropozitifliği oranlarının %3 ile %34 arasında değiştiği görülmüştür (Tok, 2006).

Bu çalışmada; seroprevelans oranları belli olmayan Hatay iline ait farklı bölgelerde yaşayan gönüllülerden kan örnekleri alınmıştır. Bölgeler kırsal ve kentsel olmak üzere gruplandırılmış ve hijyen koşulları, sosyoekonomik durum gibi çeşitli faktörlerin bu virüsün yayılımına etkileri araştırılmıştır. Araştırmanın konusu toplumda çok yaygın olarak bilinmeyen HEV'in varlığına farkındalık yaratarak oluşabilecek salgınların kontrol altına alınması ve bu konuda izlenecek hastalık önleme ve kontrol programlarında izlenecek stratejilere veri sağlama niteliğindedir.

# 2. GENEL BİLGİLER

HEV'in etkilerini daha iyi ortaya koyabilmek için Ulusal ve Uluslararası düzeyde çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Eker (2006) Edirne'de erişkinlerde HEV infeksiyonu üzerine çalışmış ve Anti -HEV IgG seropozitiflik oranını %2.4 olarak tespit etmiştir. Tok (2006) çeşitli yaş grupları ve koşullar için İstanbul'daki HEV infeksiyonu seroprevalansını tüm grupta %15.8 olarak bulmuştur. Han (2009)'da mortalite ve morbidite riski yüksek olan 15-49 yaş arası 72 gebe kadında elde edilen kan örneklerinde Hepatit E virüsünü araştırmıştır. Çalışma sonucunda anti-HEV IgG değeri %1.3 olarak saptanmıştır. Diyarbakır'da bitkileri yıkamak amacıyla kirli sularla çalışan ve bu bitkileri tüketen çiftçilerde yapılan çalışmada HEV sıklığı göz ardı edilemeyecek kadar yüksek oranlarda saptanmıştır (Ceylan ve ark., 2003). Konya'da yapılan başka bir çalışmada HEV seropozitifliği oranları kentte yaşayanlarda %8.5, kırsal kesimde yaşayanlarda ise %5.2 olarak görülmüştür (Atabek ve ark., 2004).

2006 'da 78800 mültecinin olduğu Sudan'da gebelerde yapılan bir çalışmada HEV atak hızının %19.4, vaka ölüm oranının ise %8.2 olduğu görülmüştür (Boccia ve ark., 2006). Çad, Tunus ve Güney Afrika'da sporadik vakalardan söz edilmektedir (Mandell ve ark., 2009). Endemik olmayan bölgelerden olan Güney Amerika'da yapılan bir çalışmada HEV'in domuzlardan da geçebileceği kanısına varılmıştır. Beş farklı eyalette yapılan bu çalışmada ELİSA ile değerlendirilen hastalarda antikor düzeylerinin %4-%58 arasında değiştiği görülmüştür (Munne ve ark., 2006). Quintana ve ark (2005) Küba'da ELİSA yöntemiyle yaptıkları çalışmada HEV seroprevelansını %5.3 olarak saptamıştır. Yeni Delhi'de yapılan çalışmada genel toplumun seroprevelansı %35, sporadik vakalarda ise %53 olarak bulunmuştur (Das ve ark., 2000).

Uzmanların Stratejik Danışma Grubunun (Strategic Advisory Group of Experts-SAGE) altında kurulan HEV bağışıklık kazandırma çalışma grubu 2013 yılı Ekim ayında kurulmuştur. Bu grubun amacı virüse karşı önlem alabilme, bağışıklık kazandırma, hastalığa karşı istenilen sonuçları elde edebilme, ucuz HEV aşısı üretme olarak düşünülebilir (WHO, 2015).

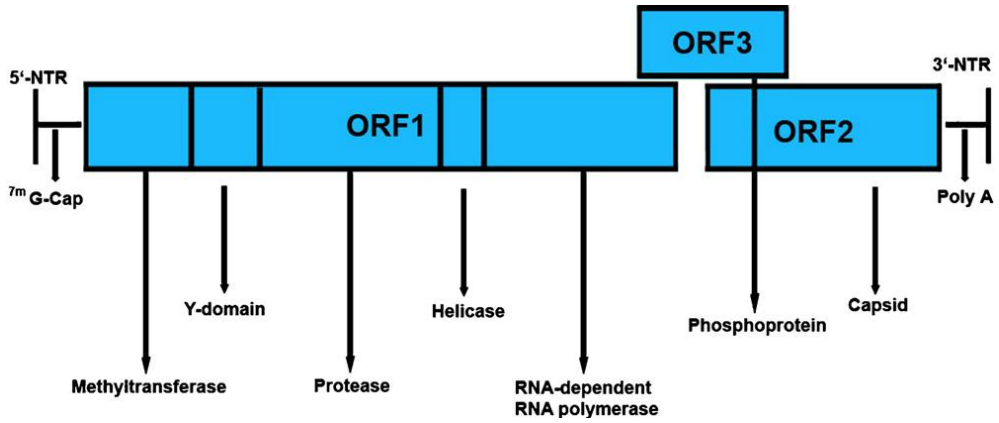
## 2.1 HEV virüsünün genel özellikleri

HEV Herpevirüs cinsi, Hepeviridae ailesine mensuptur. HEV genomu ikosohedral, zarfsız, yaklaşık 7.2 kb tek sarmal RNA'dan ve yapısal ve yapısal olmayan proteinlerle şifrelenmiş üç açık okuma bölgesinden (ORF) oluşmaktadır. HEV'in 1.35-1.40 g/cm³ özgül ağırlığa sahip olduğu bilinmektedir. HEV'in genomik yapısını oluşturan ORF1, 2 ve 3; 5'-ORF1-ORF3-ORF2-3' şeklinde sıralanmıştır (Şekil 2.1). ORF1, en fazla kodona sahip olan, 1693 kodon uzunluğunda okunma bölgesi olup virüs replikasyonunda önemli yer tutan yapısal olmayan bölgenin tümünü oluşturmaktadır. N-terminal 5' ucunda yer almaktadır. Bu bölgenin içerisinde yer alan çok değişkenli bölgenin viral patogenezde etkin olduğu düşünülmüş olmakla beraber virüsün enfekte etme özelliğinde bir etkisinin olmadığı görülmüştür (Pudupakam ve ark., 2009; Poel, 2014; Surjit ve ark., 2004; He ve McCharty, 1996; Kırdar, 2012). 5' ucunda yer alan 7 metil guanozin kep enfekte etme özelliğine sahiptir (Mandell ve ark., 2009). ORF1 translasyonuyla beraber PORF1 (PoliproteinORF1) oluşmaktadır. PORF1 metil transferaz, papain benzeri proteaz, RNA helikaz ve RNA bağımlı RNA polimeraz (RBRP) bölgelerinden oluşmaktadır (Mandell ve ark., 2009). ORF2 kapsid proteinini oluşturmakta ve ORF3'ün ise kesin olarak bilinmemekle beraber virüs transferinde rol aldığı düşünülmektedir (Versalovic ve ark., 2011). HEV virüsünde gösterilmiş olan ORF bölgelerinden ORF2 üzerinde yapılan çalışmalarda; sineklerde HEV ORF2 proteini üzerinde aşı için yapılan deneysel çalışmalar olumlu sonuçlar vermektedir(He ve McCharthy., 2009). Güney Amerika'da yapılan bir çalışmada domuzlardan alınan dışkı örneklerinde HEV RNA, ORF1 ve ORF2 bölgelerinden izole edilmiştir (Munne ve ark., 2006). Purcell ve Emerson (2008) HEV ORF2 parçası üzerinde aşı çalışmaları

yapmıştır. 53kDa subunit antijen aşılarda kullanılmıştır. PORF3'ün cis reaktif element (CRE) olarak bilinen bölgesinin replikasyonda rol oynadığı düşünülmektedir (Mandell ve ark., 2009). Faz3 klinik çalışmalarda Nepal'de HEV'in negatif olduğu bilinen acemi askerlere aşı uygulandığında %95 gibi bir koruyuculuğunun olduğu görülmüştür. Ancak aşının koruyuculuk süresi üzerine net bilgi bulunmamaktadır. Aşıların özellikle toplu yaşam alanlarındaki insanlar ve ülkelerarası seyahat eden kişiler için fayda sağlayacağı göz ardı edilmemelidir (Versalovic ve ark., 2011).

## 2.2 Virüsün genetik yapısı

HEV uygunsuz çevre koşullarında stabil kalmaktadır (Mandell ve ark., 2009). HEV beş farklı genotipten oluşmaktadır. Bu genotipler insanlarda, kuşlarda ya da domuzlarda görülebilmektedir. HEV'in avian genotipi hepeviridae ailesinde kendisini bir alt grupta göstermektedir (Versalovic ve ark., 2011). Genotip 1 Çin, Asya ve Afrika'da, genotip 2 Meksika'da, genotip 3 ABD, Avrupa, Asya ve Yeni Zelanda'da domuzlarda ve ABD, Avrupa ve Japonya'da insanlarda, genotip 4 Çin'de ve Tayvan'da insan ve domuzlarda, genotip 5 Güney Amerika ve Avusturalya'da tavuklarda ve kuşlarda görülmüştür (Versalovic ve ark., 2011; Munne ve ark., 2006; Mandell ve ark., 2009).




Şekil 2.1 Hepatit E virüsünün genomik organizasyonu. Kumar ve ark. (2013)'ndan alınmıştır.

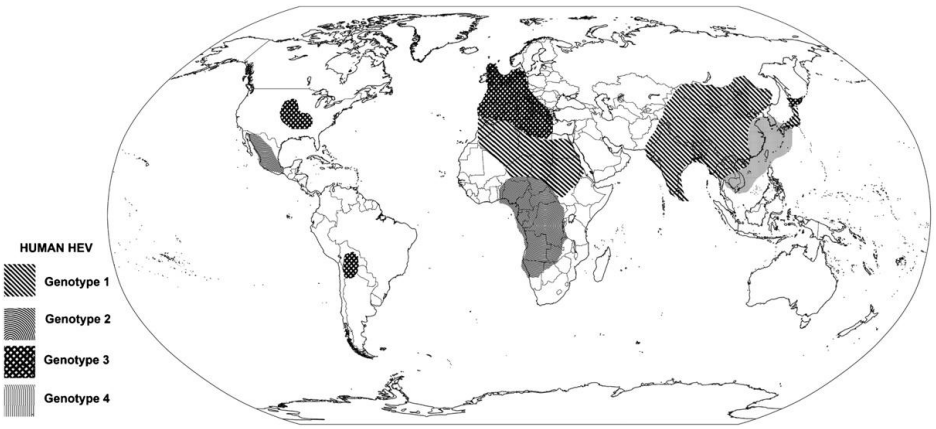
## 2.3 Virüsün patogenezi

İnsanlarda HEV enfeksiyonu daha çok akut ikterik bir klinik seyir gösterebilmekle beraber subklinik ya da daha kötü seyirli olan fulminan hepatitle de sonuçlanabilmektedir. Asemptomatik hastalarda virüs hastanın vücudundan hızla temizlenirken; semptomatik hastalarda hepatomegali, iştahsızlık, kas ağrısı, sarılık, kusma, yüksek ateş gibi belirtiler gösterebilmektedir (Yugo ve Meng, 2013). HEV enfeksiyonunda dikkatli olunması gereken grup immundüşkün (lenfoma, HIV, lösemi, organ transplantasyonu olmuş hastalar) hastalardır (Kamar ve ark., 2008). HEV enfeksiyonunun klinik seyri birtakım faktörlere de bağlı olabilmektedir. Hastanın altta yatan karaciğer hastalığının olması, alkol kullanımı, gebelik ve yaş bu faktörlerden birkaçıdır (Yugo ve Meng, 2013). Yapılmış bazı çalışmalarda yaş faktörünün de önemi vurgulanmıştır. Orta yaşlı ve yaşlı kişilerde daha çok otokutanöz HEV saptanmıştır. Virüs genotipinin türü de klinik seyirde önemli olabilir. Örneğin yapılan bir çalışmada genotip 3 ve 4 incelendiğinde genotip 4'ün laboratuar ve klinik seyrinin daha agresif seyredebildiği, karaciğer fonksiyon bozukluğundan, daha yüksek virüs yükü ve fulminan bir hepatit tablosuna yol açabildiği görülmüştür (Takahashi ve Okamoto, 2014; Brost ve ark., 2010; Mansuy ve ark., 2009).

## 2.4 Hepatit E virüsünün coğrafi dağılımı

HEV salgınları ve sporadik olgular tüm dünyada gözlenmektedir. Salgınlar çoğunlukla su kaynaklarına ulaşımın zor olduğu, hijyen ve sağlık hizmetlerinin sınırlı olduğu ülkelerde gözlenmektedir. Hindistan, Mısır ve Çin'in bazı bölgelerinde yaygın olarak görülmektedir. Bu salgınlar son yıllarda savaşın olduğu bölgelerde, Darfur, Sudan gibi mülteci kamplarında ya da göçebelerde görülmektedir. HEV gelişmekte olan ülkelerde endemik olarak görülürken, gelişmiş ülkelerde daha sıklıkla sporadik vakalara rastlanmaktadır (Mandell ve ark., 2009). Tüm dünyada HEV'in farklı genotipleri bulunmaktadır. Örneğin, genotip 1 gelişmekte olan

ülkelerde görülmekte ve salgınlara neden olmakta iken; genotip 3 gelişmiş ülkelerde bulunmakta ve salgına neden olmamaktadır (WHO, 2015). Şekil 2.2 Hepatit E virüsü genotipinin coğrafi dağılımını göstermektedir.




Şekil 2.2 Hepatit E virüsü genotipinin coğrafi dağılımı. WHO (2015)'nden alınmıştır

## 2.5 HEV geçiş yolları

HEV endemik ülkelerde enfekte sularla bulaşmakta; endemik olmayan ülkelerde ise endemik ülkelere yapılan seyahatlerden sonra kendini göstermektedir. Endemik olmayan ülkelerde HEV ile enfekte olan hayvanların ürünlerinin tüketilmesiyle sınırlı salgınlar görülebilmektedir. Bazı ülkelerde HEV'in et ve et ürünlerinden; özellikle domuzdan insana geçişleri saptanmış olmakla beraber bu durum her ülke için geçerli olmamaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda insanlarda görülen bazı HEV suşlarıyla domuzlarda görülen suşlar arasında benzerlikler görülmüştür. Vireminin en belirgin olduğu akut dönemde virüslü kanın bir başkasına nakliyle HEV infeksiyonu vakaları görülmüştür (Versalovic ve ark, 2011). HEV ile mevsimler arasında da bir ilişki bulunmaktadır. Özellikle yağmurlu havalarda sularla dışkı kontaminasyonu artabileceğinden HEV salgınlarının da bu dönemlerde sık olabileceği düşünülmektedir. HEV'in görüldüğü yaşlar ülkeden ülkeye değişebilmektedir. Örneğin Mısır'da görülen HEV vakalarının %60 gibi büyük bir kısmı çocuklarda görülebilmekle beraber yapılan bir başka çalışmada bununla ters orantılı olarak

Nepal'de vakaların büyük kısmı yetişkin kesimde görülmektedir. Bununla birlikte Mısır'da yaşla vaka sayısındaki artış arasında ilişki saptanmazken bu durum Nepal'deki vakalarda tersine yaşla artış göstermektedir (Versalovic ve ark., 2011).

## 2.6 Virüsün elde edilmesi ve muhafaza edilmesi

Hastalardan alınan kan, serum veya plazma formunda 4˚C'de saklanabilir. Ancak uzun süre sonra HEV IgG araştırılmak isteniyorsa -20˚C veya -70˚C'de saklanması gereklidir. Örnekler bir bölgeden diğer bölgeye taşınırken soğuk zincir kullanılmalıdır.

## 2.7 Virüsün tespiti için direkt yöntemler

Virüsün tespiti için kullanılan eski yöntemlere elektron mikroskobu, antijen bakılması ve nükleik asit değerlendirilmesi örnek olarak verilebilir. Elektron mikroskobu, HEV'in moleküler yapısının belirlenmesinde kullanılan eski testlerdendir. Ancak duyarlılığı düşük, uygulanması zahmetli ve tanısal olarak çok anlamlı değildir. Antijen bakılması ise HEV antijenin değişken özelliğinden dolayı değerli bir test değildir. Nükleik asit değerlendirilmesi özgüllük açısından değerlendirildiğinde en değerli test olarak RT-PCR görülmektedir. HEV RNA düzeyleri düşük titrelerde olabileceğinden bu testin duyarlılığı bazı faktörlerden etkilenebilir. Alınan örneklerin muhafaza edildiği sıcaklık, enfeksiyonun başlangıç süresi, yapıldığı laboratuarlar ve testlerin kontrol edilmesi sonuçlarda etkili olmaktadır (Versalovic ve ark., 2011).

## 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, kırsal ve kentsel bölgede HEV seroprevelansı ve bulaş açısından risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Kan alınması için seçilen kırsal bölge Hatay ili Tekebaşı köyü olup, kentsel bölge için seçilen alan yine Hatay ili, İskenderun ilçesidir. Araştırmaya 20.10.2014 tarihinde başlanmıştır. Kan alım işlemi aralıklı olarak 7 gün sürmüştür. Araştırmaya katılan her bir gönüllüden 8 cc kan alınmıştır. Araştırmanın uygulama kısmı 3 ay sürmüştür. Bu süre kan alınan bölgenin belirlenmesi, kullanılacak tıbbi malzemenin temini, kan örneklerinin toplanması, saklanması, nakli, analizi, sonuçlarının elde edilip hastalara açıklanması ve yapılan benzer çalışmalardan ihtiyaca yönelik bilgilerin derlenmesini içermektedir. Araştırmaya katılan gönüllü sayısı 214 kişidir. Grup kadın ve erkeklerden oluşan 6 yaş ve üstü gönüllülerden oluşmaktadır. 6-15, 16-25, 26-35, 36-50 ve 50 yaş üzeri hastalar olarak 5 farklı yaş grubundan yaklaşık 20'şer kişi çalışmaya katılmıştır. Çalışmada kadın ve erkek sayılarının eşit olmasına dikkat edilmiştir. Çalışmaya katılan kişilere HEV bulaşını etkileyebilecek risk faktörlerini değerlendirmek üzere anket yapılmıştır. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, yaşama koşulları (evdeki oda sayısı, evde yaşayan kişi sayısı, evdeki tuvalet sayısı, tuvalet tipi, ortak kullanılan malzeme olup olmaması vs.) ve kullanılan suyun kaynağı gibi durumlar yapılan anketlerde değerlendirilmiştir.

Alınan kanlar öncelikle uygun koşullar altında sorumlularıyla görüşülerek Samandağ Devlet Hastanesi Biyokimya Laboratuar'ında muhafaza edilmiş, aynı laboratuvarda 16 dakika, 4000 devir/dakika da santrifüj edilerek serumu ayrılmış ve -20 °C'de derin dondurucuya dayanıklı dıştan kapaklı tüplere (cryovial) aktarılmış ve ticari Anti-HEV IgG kitleri elde edilene kadar saklanmıştır. Sonrasında Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ulusal Viroloji Referans Merkez Laboratuvarı, Arbovirüs ve Viral Zoonotik Hastalıklar Ünitesi'ne soğuk zincirde transferi yapılarak analizleri gerçekleştirilmiştir. Alınan serum örneklerinde HEV'e karşı gelişmiş IgG antikoru test edilmiştir. Çalışma sonunda gönüllüler kendi laboratuvar sonuçlarıyla ilgili

olarak bilgilendirilmiştir. Bu araştırmaya katılımın isteğe bağlı olduğu gönüllünün istediği zaman araştırmadan çekilebileceği ile ilgili olarak bilgilendirme yapılmış, onam formu alınmıştır. Yapılan laboratuvar tetkiklerinin ücreti hiçbir şekilde gönüllüye ve bağlı olduğu SGK'ya fatura edilmemiş masraflar araştırmacı tarafından karşılanmıştır. Gönüllerin test sonuçları ve kimliği gizli tutulmuştur. Bu araştırmanın gönüllüye risk oluşturmaması için tüm önlemler alınmış olup kanamaya yatkınlığı olan (hemofili hastasıysa veya oral antikoagülan gibi kanamaya yatkınlık yaratan ilaçlar kullanıyorsa) hastalardan kan alınmamıştır.

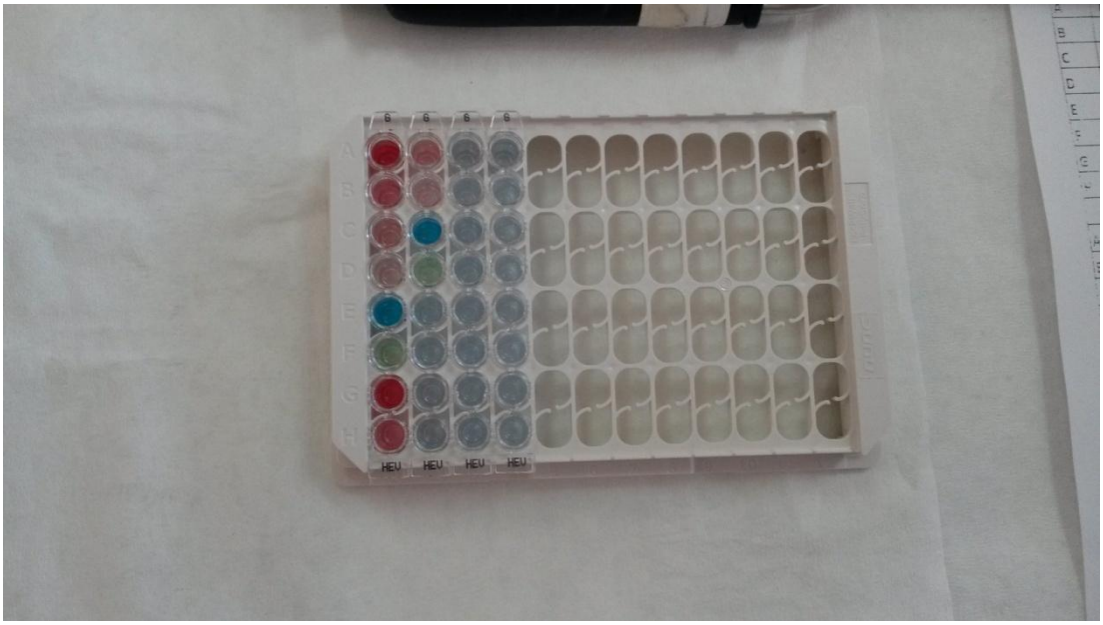
### 3.1 Laboratuvar çalışması

HEV infeksiyonu klinik olarak diğer akut viral hepatitlerden ayrılamaz. Bu nedenle HEV infeksiyonunun tanısına kanda bulunan spesifik anti-HEV IgM ve IgG antikorlarına bakılarak karar verilir. Kan ya da dışkıda HEV RNA'sına *ReverseTranscriptasePolymeraseChainReaction* (RT-PCR) testi uygulanarak tanı konulabilir (WHO, 2015). Bu çalışmada kullanılan Euroimmun markalı Anti-HEV ELISA IgG kiti 2014'te Luebeck'te üretilmiştir (Şekil 3.1). Kullanılan test kiti, HEV genotip 1 ve 3 tiplerinin hedef antijenlerini baz almaktadır. Antijenler rekombinant teknoloji ile hazırlanmıştır. Test kiti WHO standartlarını (NIBSC 95/584) sağlamakta olup, bu testle kantitatif sonuçlar da alınabilmektedir (IU/ml).

ELİSA test kitiyle istenirse semikantitatif ölçümlerde yapılabilmektedir. Bu kitler 12 adet 8 mikroplak kuyucuğun olduğu mikrotitreli stripler içermekte olup, bu kuyucukların tabanı HEV'in rekombinant antijeniyle kaplanmıştır (Şekil 3.2). Bu test için ilk olarak dilüe edilmiş serumlar bu kuyucuklarda inkübe edilir. Pozitif olan örneklerde, spesifik IgG antikorları kuyucuklardaki antijenlere bağlanmaktadır. Bağlanmış olan antikorları tespit etmek içinse ikinci bir inkübasyon yapılmaktadır. İkinci inkübasyon enzim işaretli anti-humanIgG (konjugat enzim) kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Bu konjugat enzim kompleks haline gelmiş olan antijen-antikor kompleksinin katalize olarak substrat eklendiğinde renk reaksiyonu vermesine neden olmaktadır (Şekil 3.2).



Şekil 3.1 Hasta serumları, yıkama solüsyonu, kalibratörler ve substratlar



Şekil 3.2 Hepatit E test kiti (Kalibratör ve hasta serumları mevcut)

Tablo 3.1 Test kitinin içeriği

| İÇERİK | RENK | FORMAT |
|---|---|---|
| Mikroplak kuyucukları: Herbirinin içinde birbirinden ayrı 8 bağımsız kuyucuğun olduğu 12 mikroplak bandı mevcuttur. | --------- | 12x8 |
| Kalibratör1:25 IU/ml (IgG,Human) | Azalan yoğunlukta kırmızı renk | 1x2. 0ml |
| Kalibratör2:10 IU/ml (IgG,Human) | | 1x2.0 ml |
| Kalibratör 3:2 IU/ml (IgG,Human) | | 1x2.0 ml |
| Kalibratör 4:0.2 IU/ml (IgG,Human) | | 1x2.0 ml |
| Pozitif kontrol(IgG, Human) | Mavi | 1x2.0 ml |
| Negatif kontrol(IgG, Human) | Yeşil | 1x2.0 ml |
| Konjugat enzim | Yeşil | 1x12 ml |
| Örnek tampon çözeltisi | Açık mavi | 1x100 ml |
| Yıkama tampon çözelti | Renksiz | 1x100 ml |
| Kromojen/substratsolusyon:TMB/H2O2 | Renksiz | 1x12 ml |
| Stop solüsyonu | Renksiz | 1x12 ml |

### 3.1.1 Reajenlerin hazırlanması ve stabilitesi

Tüm reajenler işlemden yaklaşık 30 dakika önce buzdolabından çıkarılarak oda sıcaklığına (+18'den +25°C ye) getirilmelidir. İlk kullanımdan sonra reajenler kontamine edilmezse +2 ile +8°C'ye kadar muhafaza edildiğinde stabil kalmakta; son kullanma tarihine kadar kullanılabilmektedir. Reajenlerin hazırlanmasındaki işlem adımları şu şekildedir;

- Antijenle kaplı kuyucuklar: Bu kuyucukların muhafaza edildiği kilitli poşetler oda ısısına gelmeden açılmamalıdır. Böylece kullanılmayan striplerin nemlenmesi önlenmektedir. Kullanılacak stripler hızlıca poşetinden çıkarıldıktan

sonra kullanılmayan striplerin kilitli poşeti sıkıca kapatılmalı, +2 ile +8°C arasında ve kuru ortamda muhafaza edilmelidir.

- Kalibratör ve kontroller: Reajenler kullanımdan önce iyice çalkalanmalıdır. Bu sayede kullanıma hazır hale gelmektedir.
- Konjugat enzim: Enzim konjugatı kullanımdan önce çalkalanmalıdır. Bu sayede kullanıma hazır hale gelmektedir.
- Örnek tampon çözeltisi: Kullanıma hazırdır.
- Yıkama tampon çözeltisi 10 kat konsantredir. Eğer bu çözeltide kristalleşme görülürse 37°C'ye kadar ısıtılmalı ve dilüe edilmeden önce çalkalanmalıdır. Kullanılacak miktar temiz pipet yardımıyla alınmalı ve deiyonize veya distile su ile dilüe edilmelidir. Bir birim çözeltiye 9 birim distile su konulmalıdır. Bu dilüe edilen çözelti +2 ile +8°C arasında saklanırsa 4 hafta stabil kalabilmektedir.
- Kromojen /substrat çözelti: Kullanım sonrasında şişe hızlı bir şekilde ışıktan uzak tutulmalıdır. Çünkü ışığa hassas bir çözeltidir. Bu çözelti temiz olarak kullanılmalıdır. Eğer renksiz olan bu çözelti mavi renk almışsa kullanılmamalıdır. Kullanıma hazırdır.
- Stop çözeltisi: Kullanıma hazırdır.
- Saklama ve stabilite: Test kiti +2 ile +8°C sıcaklığında tutulmalı ve dondurulmamalıdır. Açılmamış tüm kit içerikleri belirtilen son kullanma tarihine kadar kullanılabilmektedir (Tablo 3.1).

### 3.1.2 Hasta örneklerinin hazırlanması ve stabilitesi

- Örnek materyali: İnsan serumu
- Stabilite: Araştırılacak örnekler +2 ile +8°C arasında 14 güne kadar saklanabilir. Dilüe edilmiş örneklerse 1 gün içinde inkübe edilmelidir.

- Örnek dilüsyonu: Hasta örnekleri 1:101 oranında örnek tampon çözeltisiyle dilüe edilmeli ve iyice vorteksle karıştırılmalıdır. Kalibratör ve kontrol reajenleri dilüe edilmemelidir.

### 3.1.3 İnkübasyon

Semikantitatif analiz yapılması isteniyorsa kalibratör 3 ve pozitif ve negatif kontrol belirteçleriyle, kantitatif analiz yapılması isteniyorsa, kalibratör1-4 ve pozitif ve negatif kontrol ile hasta örnekleri inkübe edilmelidir. Test prosedürü aşağıdaki sırayla gerçekleştirilmiştir.

- Örnek inkübasyonu: 1000 mikrolitre tampon solüsyonu (mavi renkli) bir tüpün içerisine konulmuştur. Vortekslenen serumdan 10 mikrolitre serum bu tampon solüsyonun üzerine eklenmiştir. Böylece 1/101 oranı elde edilmiştir. Bu tüpler tekrar vortekslenmiştir. 100 mikrolitre kalibratör, pozitif ve negatif kontrol ve dilüe edilmiş hasta örnekleri mikroplak kuyucuklarına üretici firmanın belirttiği pipetleme protokolüne göre konulmuştur. Oda sıcaklığında 30 dakika +18'den +25°C'ye inkübe edilmiştir. İnkübasyon aşaması bittikten sonra mikroplak otomatik ELISA yıkayıcısına (Biotek Elx50®) yerleştirilmiştir (Şekil 3.3,Mikro Elisa Plak yıkayıcı: Biotek Elx50). Yıkama esnasında yıkayıcının her bir kuyucuğa 450 mikrolitre hazırlanmış yıkama çözeltisini eklemesi (her yıkama sonrasında arada 30-60 saniye ara verilerek) ve 3 kere ardışık yıkama yapması sağlanmıştır. Yıkama sonrasında mikroplak kuyucukları absorban kağıt üzerinde ters yüz edilerek içinde su kalmamasına özen gösterilmiştir. Çünkü mikroplak kuyucukların içinde >10 mikrolitre sıvı kalması, bu sıvının substratla birleşerek optik densite değerlerinin yanlış olarak düşük okunmasına; yetersiz yıkama ise (3 kereden az yıkama, tampon çözeltinin hacminin az olması veya reaksiyon zamanının kısa tutulması) optik densite değerlerinin yanlış olarak yüksek okunmasına neden olabilmektedir.

- Konjugat inkübasyonu: 100 mikrolitre konjugat enzimi (peroksidaz işaretli anti-human IgG ) her bir mikroplak kuyucuğuna eklenmiştir (Şekil 3.4). Oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edilmiştir. Yukarda anlatıldığı şekilde 3 kere yıkanmıştır (Şekil 3.3).

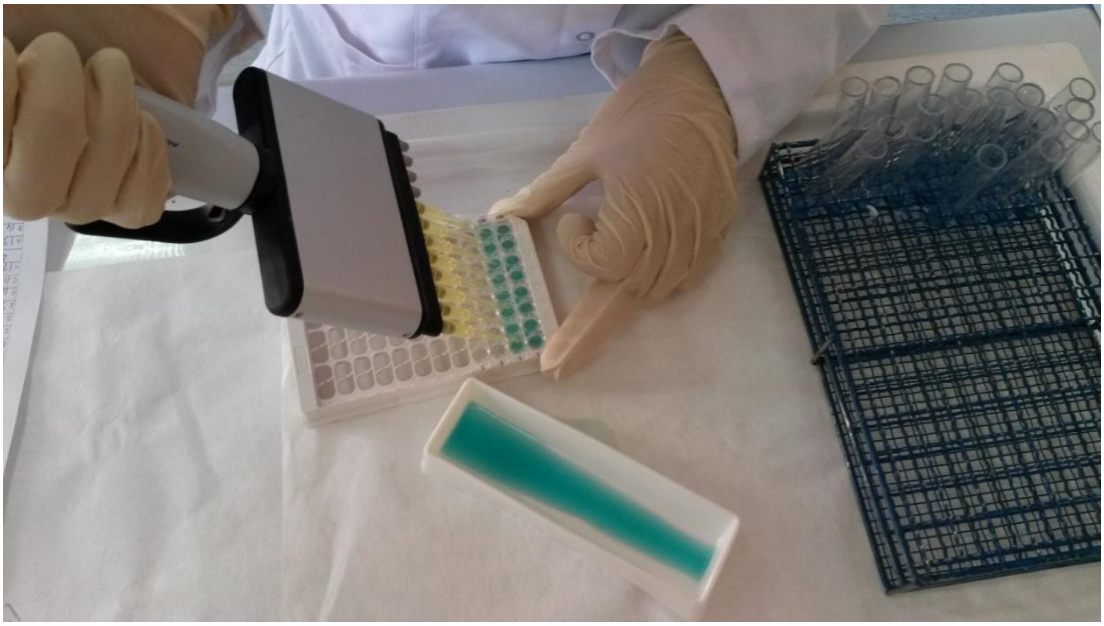
- Substrat inkübasyonu: 100 mikrolitre kromojen/substrat çözeltisi her bir mikroplak kuyucuk içerisine eklenmiştir. Oda sıcaklığında 15 dakika +18 dereceden +25 dereceye inkübe edilmiştir. Hidrojen peroksitin Işıktan uzak tutulmasına ve inkübasyon esnasında üzerinin örtülmesine özen gösterilmiştir.

- Reaksiyonun sonlandırılması: Peroksidaz enziminin aktivitesini sonlandıran 100 mikrolitre stop çözeltisi her bir mikroplak kuyucuğu üzerine eklenmiştir.

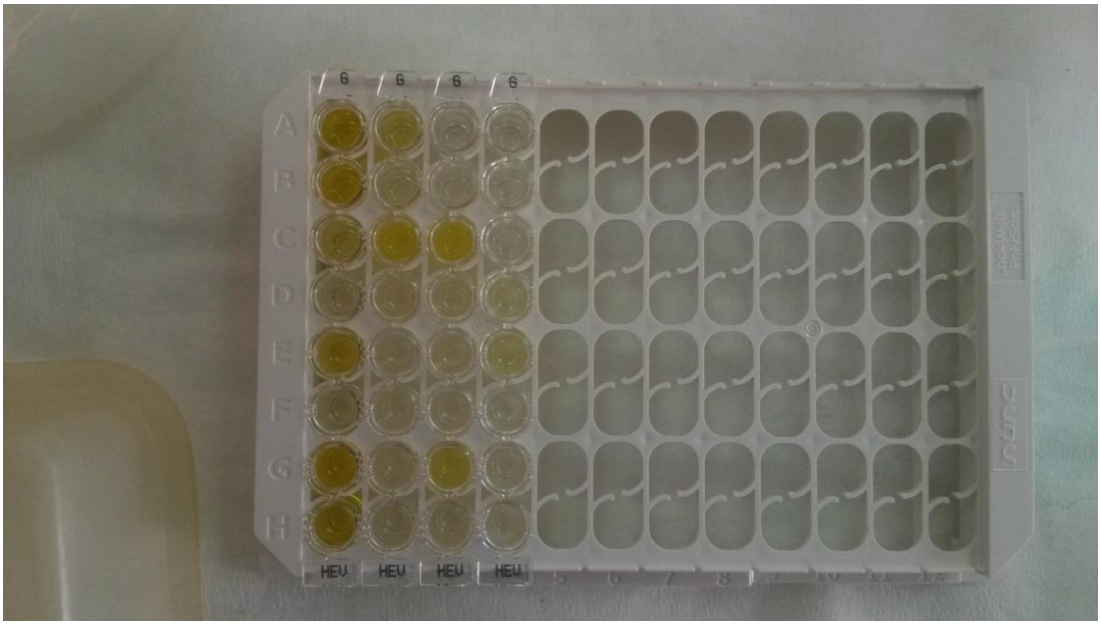
- Ölçüm: Stop çözeltisi eklendikten sonra 30 dakikada rengin yoğunluğunun fotometrik ölçümü 450 nm dalga boyunda ve referans dalga boyları 620 nm ve 650 nm arasında yapılmıştır. Ölçüm öncesinde mikroplak kuyucuklar homojen bir dağılım sağlamak için hafifçe sallanmıştır.




Şekil 3.3 Mikro Elisa Plak yıkayıcı



Şekil 3.4 Konjugat enzim solüsyonu




Şekil 3.5 Çalışması tamamlanmış Hepatit E testi mikroplağı

Tablo 3.2 Pipet Protokolü

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **A** | C3 | P6 | P14 | P22 | | | C 1 | P3 | P 11 | P19 | | |
| **B** | pos. | P7 | P15 | P23 | | | C 2 | P4 | P12 | P20 | | |
| **C** | neg. | P8 | P16 | P24 | | | C 3 | P5 | P13 | P21 | | |
| **D** | P1 | P9 | P17 | | | | C 4 | P6 | P14 | P22 | | |
| **E** | P2 | P10 | P18 | | | | pos. | P7 | P15 | P23 | | |
| **F** | P3 | P11 | P19 | | | | neg. | P8 | P16 | P24 | | |
| **G** | P4 | P12 | P 20 | | | | P1 | P9 | P17 | | | |
| **H** | P5 | P13 | P 21 | | | | P2 | P10 | P18 | | | |

24 hasta örneğinin yer aldığı (P1-P24) 1-4 stripleri için yapılan pipet protokolü semikantitatif analiz için bir örnektir (Kalibratör 3, negatif ve pozitif kontrol ve hasta serumlarını içermektedir) (Tablo 3.2).

24 hasta örneğinin yer aldığı (P1-P24) 7-10 stripleri için yapılan pipet protokolü kantitatif analiz için bir örnektir (Kalibratör 1,2,3,4 ve negatif ve pozitif kontrol ve hasta serumlarını içermektedir) (Tablo 3.2).

### 3.1.4 Sonuçların hesaplanması

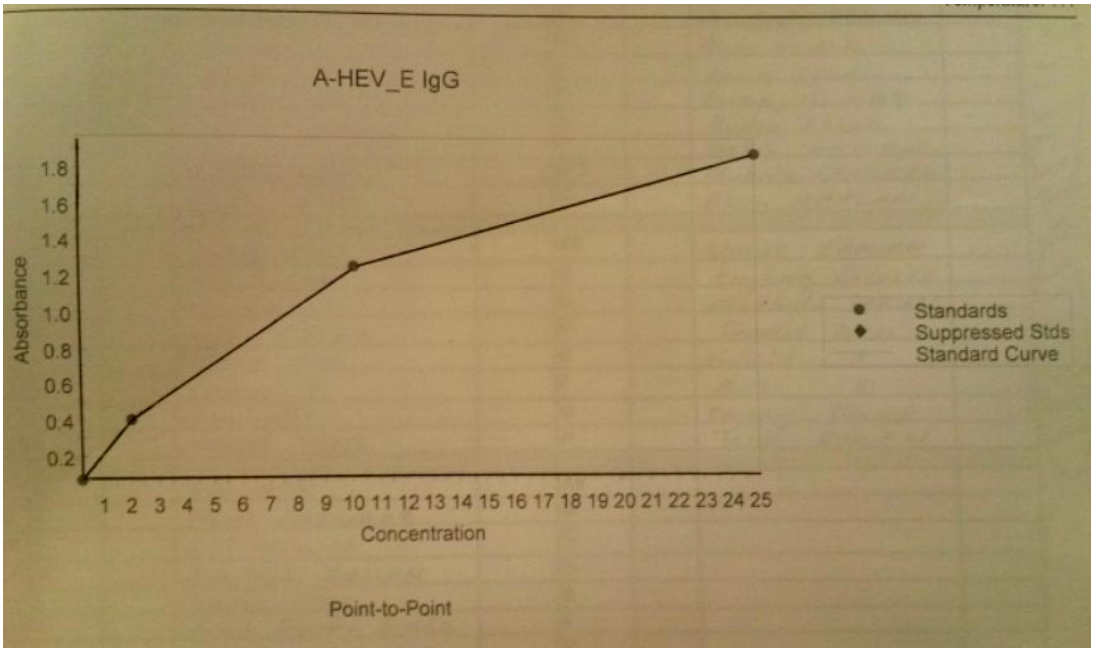
Sonuçların hesaplanmasında semikantitatif analiz ve kantitatif analiz olmak üzere iki yöntem kullanılmaktadır.

Semikantitatif analizde aşağıdaki eşitlik kullanılmaktadır.

$$Oran = \frac{Kontrol\ veya\ hasta\ örneğinin\ absorbans\ değeri}{Kalibratör3\ ün\ absorbans\ değeri} \qquad (3.1)$$

Bu eşitlikten elde edilen oran <0.8 ise sonuç negatif, 0.8 ile 1.1 arasında ise sınırda, ≥ 1.1 ise pozitiftir.

Kantitatif analizde, hasta örneklerindeki antikorların konsantrasyonundan elde edilen standart eğri; 4 kalibratöre tekabül eden absorbsiyon değerleri noktasal olarak birleştirilerek elde edilmektedir (Şekil 3.6).




Şekil 3.6 Hastaların kanındaki Hepatit E konsantrasyonunun absorbans değerleri

Hasta serumunun absorbans değeri kalibratör 1(25 IU/ml) değerinin üzerinde yer alırsa sonucu ">25 IU/ml" olarak verilmelidir.

İnfekte olmayan hastalarda referans aralığının üst limiti (cut-off değeri) EUROIMMUN tarafından 2 IU/ml olarak tavsiye edilmektedir. Referans aralığı <1.6 IU/ml ise sonuç negatif, 1.6 ile 2.2 IU/ml arasında ise sonuç sınırda, ≥2.2 IU/ml ise sonuç pozitiftir.

### 3.1.5 Test özellikleri

Kalibrasyon, Anti-HEV ELİSA'da kullanılan kontrollerin WHO referans serumları kullanılarak ayarlanmış olduğu üretici firma tarafından beyan edilmiştir. (WHO reference Hepatitis E Virüs Antiserum, human,1st IS NIBSC Code 95/584). Kalibratörlerin absorbans değerleri ve pozitif ve negatif kontroller için belirlenen uluslararası birim değerleri, uygulanacak kitlerde önceden belirlenen bu limitlerin arasında saptanmalıdır (Tablo 3.3). Kontroller için belirlenen bu değerler saptanmazsa bu test sonuçları başarısız olarak değerlendirilerek testler tekrarlanmalıdır.

Antijen; Kullanılan antijenler *E. coli*'de eksprese olan HEV genotip 1 ve 3 tipinin karışık rekombinant hedef antijenleridir. Belirlenen limit: Anti-HEV ELİSA (Ig G) 'nin en düşük limit değeri 0.1 IU/ml'dir.

Çapraz reaksiyon:

Kullanılan antijen ELİSA'da yüksek spesifite göstermektedir.

Çeşitli mikrobiyal etkenlerin saptandığı serumlarda Anti-HEV ELİSA (Ig G) bakılmıştır. (CMV, EBV, HAV, HBsAg, HCV,HSV vb.) gibi çeşitli mikrobiyal ajanlarda bakılan Anti-HEV ELİSA (Ig G) %0 olarak bulunmuştur.

Etkileşim: Hemolitik, lipemik ve ikterik örnekler (hemoglobin konsantrasyonunun 10 mg/ml'nin, trigliserid oranının 20 mg/ml'nin ve bilirübin değerinin 0.4 mg/ml üzerinde olduğu durumlar hariç) sonuçları değiştirmemektedir.

Tablo 3.3 Kalite kontrol sertifikası (Lot spesifik)

| | | **Referans değeri** | **Geçerli aralık** |
|---|---|---|---|
| **Kalibratör 1** | 25 IU/ml | 1.497 O.D | >0.7 O.D |
| **Kalibratör 2** | 10 IU/ml | 1.034 O.D | |
| **Kalibratör 3** | 2 IU/ml | 0.329 O.D | >0.140 O.D. |
| **Kalibratör 4** | 0.2 IU/ml | 0.058 O.D | |
| **Pozitif kontrol** | Kantitatif | 7 IU/ml | 4-10 |
| **Pozitif kontrol** | Semikantitatif | 2.4 | 1.3-3.5 |
| **Negatif kontrol** | Kantitatif | 0.4 | 0-1.5 |
| **Negatif kontrol** | Semikantitatif | 0.3 | 0-0.7 |

### 3.2 İstatistiksel analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 15 paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama ± standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterilmiştir.

Grup sayısı iki olduğundan gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann Whitney testi ile araştırılmıştır. Grup sayısı ikiden fazla olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA varyans analizi testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisherexact testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında Spearman korelasyon testi ile, normal olduğunda Pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.

$p<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

$$n = \frac{Nt^2pq}{d^2(N-1)} + t^2pq \qquad (3.2)$$

Bu eşitlikte;

N: yığın (evren) sayısı

t: 1.96

p: önceki araştırmalarda elde edilen oran

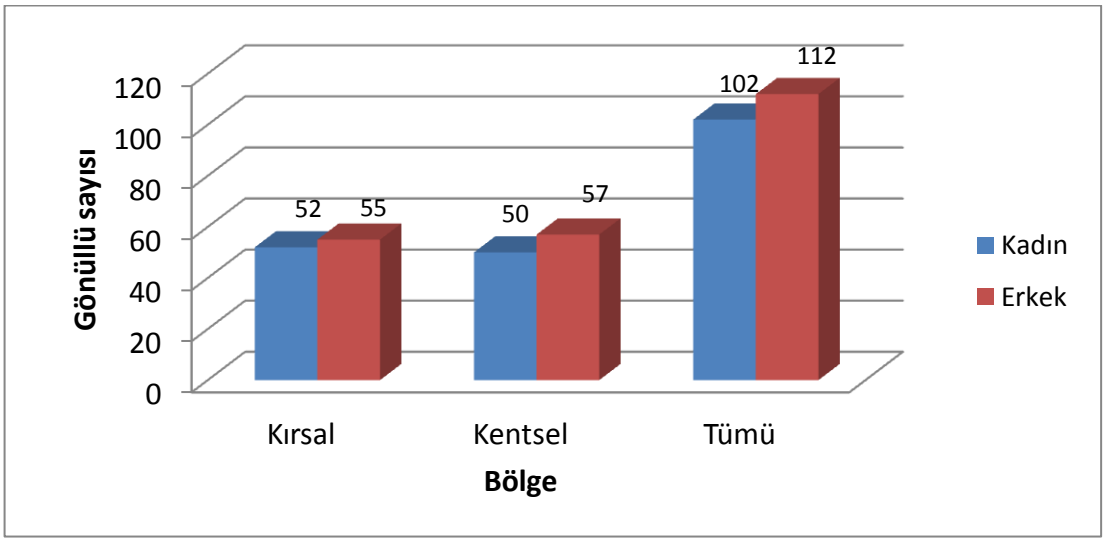
q: incelenen olayın meydana gelme oranı (1-p)

d:duyarlılık (+/-)sapma'yı belirtmektedir.

Çalışmamızda p değeri 0.05 olarak alınmıştır. Yapılan hesaplama sonucunda kişi sayısının 214 olarak alınması çalışma açısından uygun bulunmuştur.

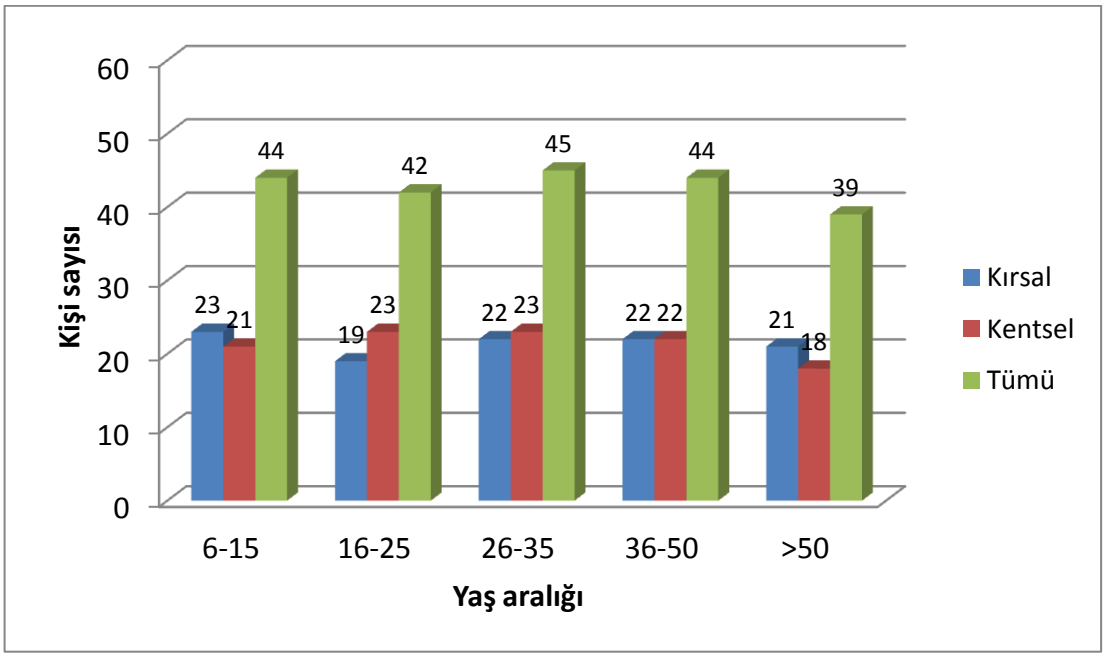
# 4. BULGULAR

Bu çalışma için seçilen örnek kümede yaş ortalamaları ve standart sapmalar kırsal bölge için 32.54±17.25, kentsel bölge için 32.52±17.42 ve tüm grup için 32.53±17.29'dur. Kırsal/Kentsel ve Kadın/Erkek ayırımına göre gönüllü sayıları Şekil 4.1'de gösterilmektedir. Gönüllü sayıları yaklaşık eşit durumdadır. Çalışmaya katılan 214 gönüllüdeki kadın sayısı 102 ve erkek sayısı 112 kişidir.



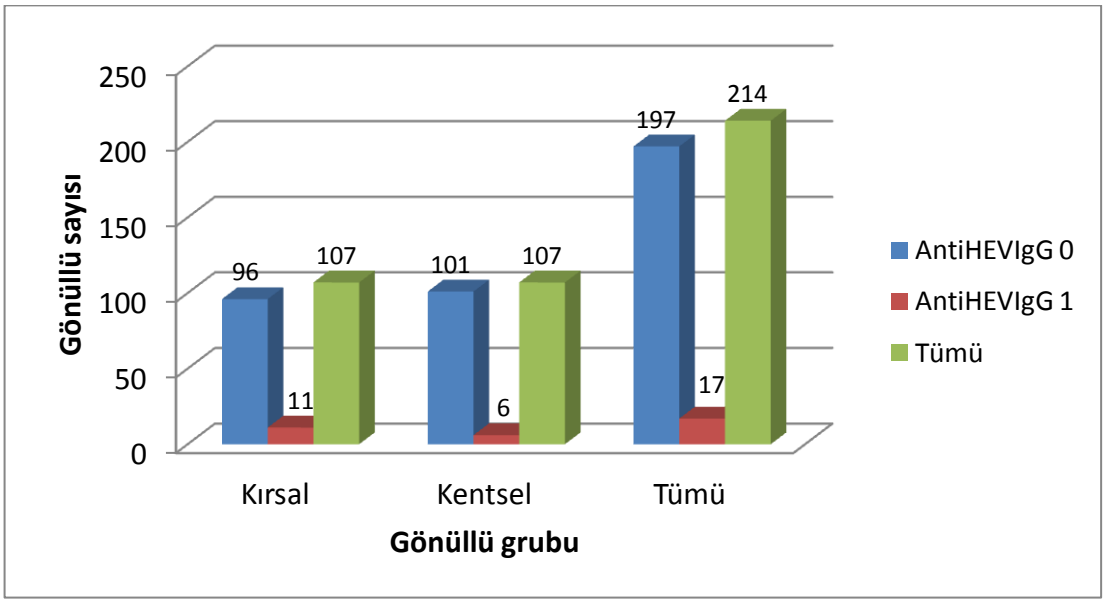

Şekil 4.1 Gönüllü sayısı, bölge ve cinsiyet dağılımı

Bölgelere göre yaş aralıkları Şekil 4.2'de verilmiştir. Kırsal ve kentsel bölge için 6-15 yaş grubunda kişi sayısı sırasıyla 23 ve 21 kişi; 16-25 yaş grubunda 19 ve 23 kişi; 26-35 yaş grubunda 22 ve 23 kişi; 36-50 yaş grubunda 22 ve 22 kişi ve son olarak yaşı 50'den büyükler için 21 ve 18 kişidir.

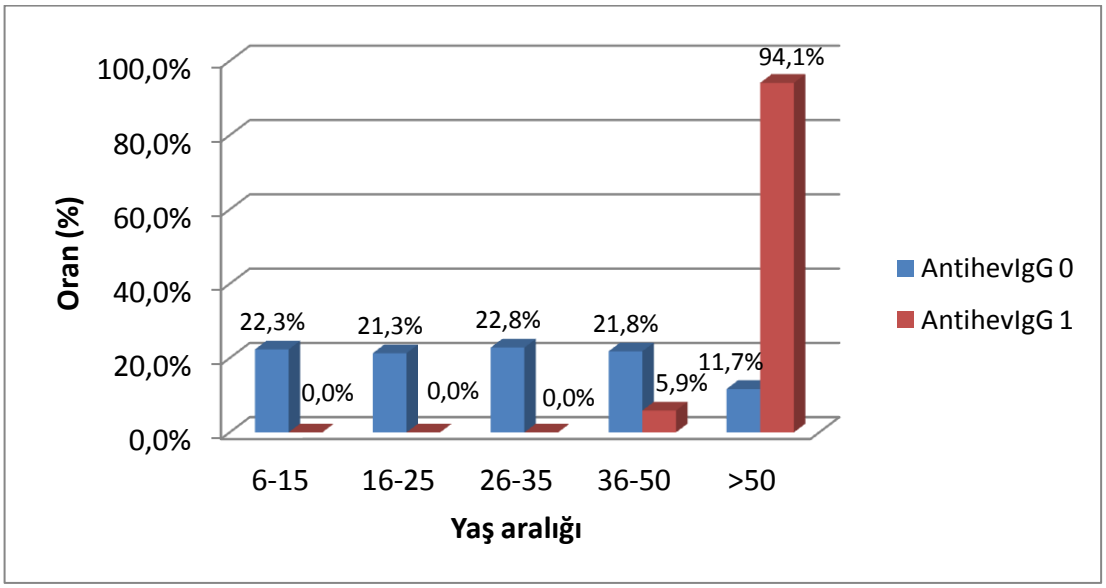



Şekil 4.2 Bölgelere göre yaş aralıkları

Bölgelere göre Anti-HEV IgG sayıları Şekil 4.3'de verilmiştir. Şekil 4.3'de mavi ile gösterilen değerler Anti-HEV IgG(-), kırmızı ile gösterilenler Anti-HEV IgG(+) olma durumunu ifade etmektedir. Kırsal bölgedeki 107 kişiden 96 kişide Anti-HEV IgG(-), 11 kişide Anti-HEV IgG(+) olarak görülmüştür. Kentsel bölgedeki 107 kişinin 101'inde Anti-HEV IgG(-), 6'sında Anti-HEV IgG(+) olarak görülmüştür. Toplam kümeye bakıldığında 214 kişinin 197'sinde Anti-HEV IgG(-), 17'sinde Anti-HEV IgG(+) olarak görülmüştür. Kentte veya kırsalda yaşama durumunda Anti-HEV Ig G(+)'liğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür (p=0.206).




Şekil 4.3 Bölgelere göre Anti-HEV IgG sayıları




Şekil 4.4 Tüm kümenin yaş aralıklarına göre Anti-HEV IgG oranları

Tüm kümenin yaş aralıklarına göre Anti-HEV IgG oranları Şekil 4.4'te verilmiştir. Şekil 4.4'de mavi ile gösterilen değerler Anti-HEV IgG (-), kırmızı ile gösterilenler Anti-HEV IgG (+) olma durumunu ifade etmektedir. Tüm yaş aralıklarının oransal dağılımına bakıldığında 50 yaş üzeri kişilerde tüm kümenin %94.1'inde Anti-HEV IgG(+) olarak görülmüştür. 50 yaş üstü gruptaki Anti-HEV IgG(+)'lik oranları tüm kümede değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$).

Yaş aralıklarına göre grupların kendi içinde Anti-HEV IgG oranları Tablo 4.1'de verilmiştir. Anti-HEV IgG(+)'liği oranı en yüksek olarak 50 yaş üzeri gruptadır. Anti-HEV IgG(+) olma durumu 50 yaş üzerindeki grupta daha yüksek yüzdeye sahiptir (%41). 50 yaş üstü gruptaki Anti-HEV IgG(+)'lik oranları istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$).

Tablo 4.1 Yaş aralıklarına göre grupların kendi içinde Anti-HEV IgG oranları

| | | **IgG (-) Oranı (%)** | **IgG (+) Oranı (%)** | **Toplam** | **$\chi^2$p** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Yaş** | **6-15** | 44 (100) | 0 (0) | 44 | 71.605 p<0.001 |
| | **16-25** | 42 (100) | 0 (0) | 42 | |
| | **26-35** | 45 (100) | 0 (0) | 45 | |
| | **36-50** | 43 (97.7) | 1(2.3) | 44 | |
| | **>50** | 23(59) | 16(41) | 39 | |

Kentsel ve kırsal alanlarda Anti-HEV IgG sayı ve oranları Tablo 4.2'de verilmektedir. Anti-HEV IgG(+)'lerin oranları kırsal bölgede %10.3, kentsel bölgede ise %5.6 olarak görülmüştür. Tüm bölgede ise Anti-HEV IgG(+) oranı %7.9 olarak elde edilmiştir. Bu oran 214 kişi içinde 17 kişinin, daha önceden HEV ile karşılaşmış olduğunu göstermektedir. Kırsal ve kentsel yaşama durumuna bakıldığında Anti-HEV IgG(+)'liğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür ($p=0.312>0.05$).

Tablo 4.2 Kentsel ve Kırsal bölgede IgG sayı ve oranları

| | IgG (-) Oranı (%) | IgG (+) Oranı (%) | Toplam | $\chi^2$ p |
|---|---|---|---|---|
| **Kırsal** | 96 (89.7) | 11 (10.3) | 107 | |
| **Kentsel** | 101 (94.4) | 6 (5.6) | 107 | 1.597 |
| **Toplam** | 197 (92.1) | 17 (7.9) | 214 | p=0.312 |

Tablo 4.3 Tüm gönüllülerin konutlarındaki oda sayısına göre IgG istatistikleri

| | Oda sayısı | IgG(-) Oranı (%) | IgG(+) Oranı (%) | Toplam | $\chi^2$ p |
|---|---|---|---|---|---|
| **Kırsal** | **1** | 1 (1.0) | 0 (0.0) | **1** | 9.155 p= 0.096 |
| | **2** | 10 (10.4) | 1 (9.1) | **11** | |
| | **3** | 64 (66.7) | 3 (27.3) | **67** | |
| | **>3** | 21 (21.9) | 7 (63.6) | **28** | |
| **Toplam** | | **96** | **11** | **107** | |
| **Kentsel** | **1** | 2 (2.0) | 0 (0.0) | **2** | 1.168 p= 0.538 |
| | **2** | 7 (6.9) | 1 (16.7) | **8** | |
| | **3** | 66 (65.3) | 3 (50.0) | **69** | |
| | **>3** | 26 (25.7) | 2 (33.3) | **28** | |
| **Toplam** | | **101** | **6** | **107** | |
| **Kentsel ve Kırsal** | **1** | 3 (1,5) | 0 (0) | **3** | 7.811 p= 0.049* |
| | **2** | 17 (8,6) | 2 (11,8) | **19** | |
| | **3** | 130 (66) | 6 (35,3) | **136** | |
| | **>3** | 47 (23,9) | **9 (52,9)** | **56** | |
| **Toplam** | | **197** | **17** | **214** | |

Oda sayısına göre Anti-HEV IgG oranları Tablo 4.3'de verilmiştir. Kırsal bölgedeki oda sayısı>3 iken Anti-HEV IgG(+) olanların sayısı 7 kişi olup toplam kümenin %63.6'sını içermektedir. Kırsal bölgede Anti-HEV IgG(+) olma durumunda oda sayısı yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Oda sayısına göre Anti-HEV IgG(+) olma durumu değişmemektedir ($p=0.096>0.05$).

Kentsel bölgede oda sayısı>3 iken Anti-HEV IgG(+) olanların sayısı 2 kişi olup toplam kümenin %33.3'ünü oluşturmaktadır. Kentsel bölgede Anti-HEV IgG(+) olma durumunda oda sayısı yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır. Oda sayısına göre Anti-HEV IgG(+) olma durumu değişmemektedir ($p=0.538>0.05$).

Kentsel ve kırsal bölge bütün olarak düşünüldüğünde Anti-HEV IgG(+) olma durumunda oda sayısı yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır. Oda sayısı arttıkça Anti-HEV IgG(+) olma durumu da artmaktadır ($p=0.049<0.05$).

Tablo 4.4 Tüm gönüllülerin sarılık öykülerine göre IgG istatistikleri

| **Sarılık** | **IgG (-) Oranı (%)** | **IgG (+) Oranı (%)** | **Toplam** | **$\chi^2$ p** |
|---|---|---|---|---|
| **Evet** | 5 (2.6) | 0 (0.0) | **5** | 0.449 |
| **Hayır** | 189 (97.4) | 17 (100) | **206** | p= 0.654 |
| | **194** | **17** | **211** | |

Sarılık öykülerine göre Anti-HEV IgG istatistikleri Tablo 4.4'te verilmiştir. Bu istatistikte 3 kişi sarılık geçirip geçirmediğini bilmemektedir. Sarılık geçiren kişiler içinde Anti-HEV IgG (+) oranı %0 iken, sarılık geçirmeyenler arasında bu oran

%100 olarak bulunmuştur. Anti-HEV IgG(+)'liği durumunda sarılık varlığı yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0.654>0.05).

Tüm gönüllülerin kullandıkları tuvalet sayısına göre Anti-HEV IgG istatistikleri Tablo 4.5'de verilmiştir. Tuvalet sayıları göz önüne alındığında Anti-HEV IgG(+) olan 17 kişi içinde tek tuvaleti kullananlarda Anti-HEV IgG(+)'liği oranı %23.5, iki tuvaleti kullananlarda %64.7, 3 tuvaleti kullananlarda %11.8, 3'ten fazla tuvalet kullananlarda %0 olarak elde edilmiştir. Anti-HEV IgG(+) olma durumunda tuvalet sayısı yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0.177>0.05).

Tablo 4.5 Tüm gönüllülerin kullandıkları tuvalet sayısına göre IgG istatistikleri

| **Tuvalet sayısı** | **IgG (-) Oranı (%)** | **IgG (+) Oranı (%)** | **Toplam** | **$\chi^2$ p** |
|---|---|---|---|---|
| **1** | 71 (36) | 4 (23.5) | **75** | |
| **2** | 113 (57.4) | 11 (64.7) | **124** | 1.701 |
| **3** | 12 (6.1) | 2 (11.8) | **14** | p= 0.177 |
| **>3** | 1 (0.5) | 0 (0.0) | **1** | |
| **Toplam** | **197** | **17** | **214** | |

Tüm gönüllülerin kullandıkları tuvalet tiplerine göre yapılan istatistikler Tablo 4.6'da verilmiştir. Anti-HEV IgG(+) olan kişiler içinde sadece alafranga tuvalet kullananlarda Anti-HEV IgG(+) oranı %17.6, sadece Alaturka kullananlarda ise Anti-HEV IgG (+) oranı %17.6, her ikisini kullananlarda ise %64.7 olarak bulunmuştur. Anti-HEV IgG(+) olma durumunda tuvalet tipi yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0.121>0.05).

Tablo 4.6 Tüm gönüllülerin kullandıkları tuvalet tipine göre IgG istatistikleri

| **Tuvalet tipi** | **IgG (-) Oranı (%)** | **IgG(+) Oranı (%)** | **Toplam** | **$\chi^2$ p** |
|---|---|---|---|---|
| **Alafranga** | 53 (26.9) | 3 (17.6) | **56** | 2.150 p= 0.121 |
| **Alaturka** | 53 (26.9) | 3 (17.6) | **56** | |
| **Her ikisi** | 91 (46.2) | 11 (64.7) | **102** | |
| **Toplam** | **197** | **17** | **214** | |

Tüm gönüllülerin kullandıkları içme suyu kaynağına göre Anti-HEV IgG istatistikleri Tablo 4.7'de gösterilmiştir. Şebeke suyu kullananlarda Anti-HEV IgG(+) oranı %56.2, diğer su temin sistemini kullananlarda Anti-HEV IgG(+) oranı %43.8 olarak bulunmuştur. 1 kişi istatistik dışı bırakılmıştır. Anti-HEV IgG(+) olma durumunda içme suyu tipi yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0.531>0.05).

Tablo 4.7 Tüm gönüllülerin kullandıkları içme suyu kaynağına göre IgG istatistikleri

| **İçme suyu** | **IgG (-) Oranı (%)** | **IgG(+) Oranı (%)** | **Toplam** | **$\chi^2$ p** |
|---|---|---|---|---|
| **Şebeke** | 106 (53.8) | 9 (56.2) | **115** | 0.036 p=0.531 |
| **Diğer** | 91 (46.2) | 7 (43.8) | **98** | |
| **Toplam** | **197** | **16** | **213** | |

Tüm gönüllülerin ortak kullandıkları malzemeye göre Anti-HEV IgG istatistikleri Tablo 4.8'de verilmiştir. Ortak kullanım alanlarına ilişkin istatistiğe göre Anti-HEV IgG(+) kişilerin %41.2'si ortak malzeme kullanırken, % 58.8'i ortak malzeme kullanmadığını bildirmiştir. Anti-HEV IgG(+) olma durumunda ortak kullanılan eşya

olması durumu yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0.311>0.05).

Tablo 4.8 Tüm gönüllülerin ortak kullandıkları malzemeye göre IgG istatistikleri

| **Ortak Kullanım** | **IgG (-) Oranı (%)** | **IgG(+) Oranı (%)** | **Toplam** | **$\chi^2$ p** |
|---|---|---|---|---|
| **Evet** | 102 (51.8) | 7 (41.2) | **7** | 0.957 p= 0.311 |
| **Hayır** | 93 (47.2) | 10 (58.8) | **10** | |
| **Bilmiyorum** | 2 (1.0) | 0 (0.0) | **0** | |
| **Toplam** | **197** | **17** | **214** | |

Tablo 4.9 Tüm gönüllülerin eğitim durumlarına göre IgG istatistikleri

| **Eğitim durumu** | **IgG (-) Oranı (%)** | **IgG(+) Oranı (%)** | **Toplam** | **$\chi^2$ p** |
|---|---|---|---|---|
| **Okuryazar** | 12 (6.1) | 10 (58.8) | **22** | 49.7 P<0,001* |
| **İlkokul** | 66 (33.5) | 5 (29.4) | **71** | |
| **Ortaokul** | 32 (16.2) | 0 (0.0) | **32** | |
| **Lise** | 55 (27.9) | 1 (5.9) | **56** | |
| **Üniversite** | 32 (16.2) | 1 (5.9) | **33** | |
| **Toplam** | **197** | **17** | **214** | |

Tüm gönüllülerin eğitim durumlarına göre Anti-HEV IgG istatistikleri Tablo 4.9'da gösterilmiştir. Eğitim durumları göz önüne alındığında Anti-HEV IgG(+) kişilerin %58.8'i okuryazar, %29.4'ü ilkokul, %0'ı ortaokul, %5.9'u lise, %5.9'u üniversite mezunudur. Anti-HEV IgG(+) olma durumunda eğitim durumu yüzdeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktadır (p<0.001). Eğitim durumu ortaokul,

lise, üniversite mezunu olanlara göre anti-HEV IgG(+) olma durumu sadece okuryazar olanlar ve ilkokul mezunu olanlarda daha yüksek oranda görülmüştür.

# 5. TARTIŞMA

HEV fekal-oral yolla geçiş gösteren ve dünyada ve ülkemizde önem arz eden hepatit etkenlerinden birisidir. Uzun yıllar hepatit etkenleri arasında belki de gözden kaçmakta ancak son yıllarda laboratuar yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte bu konuda daha fazla çalışmalar yapılmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde hijyen koşullarının yetersizliğine bağlı olarak fekal-oral yollarla geçiş göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde ise HEV'in geçişinin hayvan etlerinin tüketilmesi veya kişilerin endemik bölgelere seyahatinden sonra gerçekleşmiş olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda ulusal ve uluslar arası pek çok çalışma yapılmıştır. Uluslararası çalışmalarda farklı seroprevelans oranlarına rastlanmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda endemik bölgelerdeki dünyadaki seroprevelans oranları Hindistan'da %4-20, Tayland'da %2.8-7, Çin'de %20.2, Tayvan'da %10.7, Hong Kong'da %16.1 olarak görülmüştür (Chandra, ve ark., 2008). 2006-2007 yılları arasında İran'da 551 kişide yapılan çalışmada seroprevelans oranı %9.3, 2006'da Kore'de 147 kişide yapılan çalışmada seroprevelans oranları yaklaşık %20 olarak bulunmuştur. (Mohebbi ve ark., 2012; Park ve ark., 2012). Yeni Delhi'de 75 sporadik akut viral hepatit saptanan kişide yapılan çalışmada seroprevelans oranı %53.3 olarak görülürken, bu oran genel populasyanda %35.6 olarak görülmüştür (Das ve ark, 2000). Suudi Arabistan'da 1992'de yapılan çalışmada HEV seroprevelansı %17.6 olarak görülmüştür (Mandell ve ark., 2009). Gelişmekte olan ülkelerde seroprevelans oranları yüksek saptanmış olmakla beraber son yıllarda gelişmiş ülkelerde de yüksek seroprevelans oranlarına rastlanmaktadır.

Amerika'da 1988-1994 yılları arasında 18.695 kişide yapılan çalışmada Anti-HEV IgG(+) oranı %21, Danimarka'da 2003'te 461 kan donöründen alınan serum örneklerinde Anti-HEV IgG(+) %20.6, aynı çalışmada 1983'te kan donörlerinden depolanan serumlardan ve aynı senede çiftçilerden çalışılan örneklerde Anti-HEV IgG seroprevelans oranları sırasıyla %32.9 ve %50.3 olarak bulunmuştur (Kuniholm ve ark., 2009; Christensen ve ark., 2008). Mansuy ve ark. (2008) de 529 kan

donöründe yaptıkları çalışmada Anti-HEV IgG seroprevelansını %16.6 olarak tespit etmişlerdir. Fransa'da 2003-2004 yılları arasında 512 yetişkin kan donöründen alınan serum örneklerinde Anti-HEV IgG seropozitifliği %52.5 olarak bulunmuştur (Mansuy ve ark., 2011). İtalya'da 1994-2009 yılları arasında yapılan çalışmada Anti-HEV IgG(+) %20.6 olarak saptanmıştır (Romano ve ark., 2011). Almanya'da HEV vakaları 2000'li yılların başlarında 50'den daha az kişide görülmüşken, yaklaşık on yıl sonra bu sayının 238 gibi değerlere ulaştığı görülmüştür. 4352 kişiden oluşan Alman kökenli kişide yapılan çalışmada seroprevelans oranı %16.8 olarak görülmüştür (Faber ve ark., 2012). Meksika'da kırsal kesimde yaşayanlar arasından seçilen ve kişilerin sosyo-demografik özellikleri ve yaşam biçimleri göz önüne alınan 273 erişkinde anti-HEV IgG(+) %36.6 olarak saptanmıştır (Alvarado-Esquivel ve ark., 2014). Son olarak da bu ülkelerden farklı olarak Güneybatı İsviçre'de yapılan çalışmada 550 kan donöründen alınan serum örneklerinde seroprevelans %4.9 gibi düşük değerlerde saptanmıştır (Kaufmann ve ark., 2011).

Türkiye'deki seroprevelans oranları ise bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Bu durumun fekal-oral yolla bulaşmakta olan bu virüsün hijyen şartlarının kötü olduğu bölgelerde daha yüksek olmasında etken olduğu düşünülebilir. Seroprevelans oranları ülkemizin doğu illerinde batı illerinden genellikle daha yüksek görülmektedir. Türkiye'nin 3 farklı bölgesi olan Manisa, Elmadağ ve Diyarbakır'da yapılan çalışmalarda seroprevelans oranları sırasıyla %3.8, %2.7, %11.7 olarak saptanmıştır. Diyarbakır'la diğer iki bölge arasında anlamlı fark saptanmıştır. Ortalama seroprevelans %6.3 olarak görülmüştür (Olcay ve ark., 2003). Ceylan ve ark.'nın 2002'de Diyarbakır'da yaptığı çalışmada arıtılmamış sularda tarım yapan kişilerde HEV seroprevelansı %34.8, kontrol grubunda %4.4 bulunmuştur. Diyarbakır'da yapılan diğer çalışmalarda seroprevelans oranları %7.7-34 gibi yüksek oranlarda saptanmıştır (Bozkurt ve ark., 2003). Doğu illerinden biri olan Erzurum'daki 248 kan donöründe HEV seroprevelansı %4 olarak saptanmıştır. Çoğunlukla çiftçilikle uğraşan bu bölgenin insanlarında yapılan bu çalışmada fekal-oral geçişler göz önüne alındığında seroprevelans oranlarının düşük olduğu görülmüştür. Bu durumun tüketilen suların kaynaklarına ve atık suların daha kontrollü olarak ortamdan uzaklaştırılması nedeniyle olabileceği düşünülmüştür

(Aydın ve ark., 2013). Van'da 772 hastada yapılan çalışmada HEV seroprevelans oranı %7.5 olarak bulunmuş ve çalışmamızla benzer sonuçlar olduğu görülmüştür (Bozkurt ve ark., 2003). Gaziantep'te 2000 yılında 489 poliklinik hastasında HEV seroprevelansı %11.2 olarak saptanmıştır (Karslıgil ve ark., 2003). Hijyen koşullarının daha iyi olduğu düşünülen batı bölgelerinden Edirne'de Eker ve ark. (2009)'nın 82 kişide yaptığı çalışmada seroprevelans oranı %2.4 olarak bulmuştur. Karaayak ve ark. (2013) İzmir'de yaptıkları çalışmada seroprevelans oranlarını %6.7 olarak elde etmiştir. Aynı hastanede 2008-2010 tarihleri arasında yapılan çalışmada bu oran %3.5 olarak saptanmıştır (Karaayak ve ark., 2013). Ancak batı bölgelerinden olan İstanbul'da polikliniğe sarılık dışında nedenlerle başvuran 400 kişide yapılan çalışmada HEV seroprevelansı doğu bölgeleriyle benzer olarak %15.8 olarak bulmuştur (Tok, 2006). Bizim çalışmamızda HEV seroprevelansı %7.9 olarak elde edilmiştir.

HEV seroprevelansına yaşın etkisi de birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Bazı uluslararası çalışmalar yaşın artmasıyla birlikte seroprevelans oranlarının arttığını göstermektedir. 2006-2007 yılları arasında İran'da ve 2006'da Kore'de 147 kişide yapılan çalışmada yaşla seroprevelans oranlarının arttığı görülmüştür (Mohebbi ve ark., 2012; Park ve ark., 2012). 2003'te Danimarka'da yapılan bir çalışmada yaşla birlikte seroprevelans oranı 55-59 yaş arasında %51.7 olarak görülmüştür. Yine aynı çalışmada 1983'te 167 kan donörlerinden depolanan serumlardan ve aynı senede 286 çiftçiden çalışılan örneklerde HEV seroprevelansının yaşla birlikte arttığı görülmüştür (Christensen ve ark., 2008). Faber ve ark. (2012)'nın yaptığı çalışmada çalışmamızla benzer olarak HEV seroprevelansının yaşla beraber arttığı görülmüştür. 18–34 yaş aralığında seroprevelansın %6.1'den, 35 yaşın üzerinde belirgin olarak artış göstermeye başladığı ve 60-64 yaş aralığında %26.4 gibi yüksek değerlere ulaştığı görülmektedir. 65 yaş üzerinde bu değerlerin düşmeye başlamasının nedeni yaşla beraber ilerleyen zamanda antikor titrelerinin düşmesine bağlanmıştır. Meksika'da yapılan çalışmada yaşla artış gösteren anti-HEV IgG(+)'liği elde edilmiştir. 18 yaş üzerinin çalışmaya alındığı grupta <30, 31-50 ve 50 yaş üzerinde seroprevelans oranları sırasıyla %19.6, %39 ve % 56.3 olarak artan oranlarda tespit edilmiştir (Alvarado-Esquivel ve ark., 2014). Fransa'da yapılan başka bir çalışmada

seroprevelansın yaşla beraber arttığı görülmüştür. 5 farklı yaş grubunun değerlendirildiği çalışmada 18-27, 28-37, 38-47, 48-57, 58-65 yaş aralıklarında sırasıyla seroprevelans oranları %32.8, %42.5, %56, %62.1, %70 olarak artan oranlarda elde edilmiştir (Mansuy ve ark., 2011). Bazı çalışmalarda da çalışmamızdan farklı olarak yaşın seroprevelans sonuçlarında anlamlı olmadığı görülmüştür. Güneybatı İsviçre'de yapılan çalışmada yaşla seroprevelans ilişkisinin olmadığı saptanmakla beraber, ortalama seroprevelans %4.9 iken yaş gruplarında en yüksek seroprevelans oranı 51-70 yaş grubunda %5.3 olarak görülmüştür (Kaufmann ve ark., 2011). Mansuy ve ark. (2008)'nın Fransa'da yaptığı birçok yaş grubunda kişinin yer aldığı çalışmada en yüksek seroprevelans (yaklaşık %22.2) 43-52 yaş grubunda bulunmuş ve 52 yaşından sonra %14.2'ye düştüğü görülmüştür. Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak yüksek seroprevelans oranları çoğunlukla 50 yaş üzerinde elde edilmiştir. Türkiye'deki bazı çalışmalarda da yaşla seroprevelans ilişkisi irdelenmiştir. Bazı çalışmalarda yaşla seroprevelans oranlarının arttığı ve çalışmamızla benzer olarak ileri yaş grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür. Edirne'de Eker ve ark.(2009)'nın yaptığı çalışmada Anti-HEV IgG (+) saptanan kişilerin yaş ortalamasının çalışmamızla benzer olarak ileri yaş grubunda (50.9 ± 16.8) daha yüksek olduğu görülmüştür. Bazı çalışmalarda da seroprevelans oranları orta yaş grubunda görülmüştür. Örneğin Diyarbakır'da yapılan bir çalışmada ortalama yaş 27.5 olarak saptanmıştır. Yaşlı insanların çiftçilik yapmaması nedeniyle HEV pozitifliği 30-34 yaş arasında daha yüksek elde edilmiştir (Ceylan ve ark., 2003). Van'da yapılan bir başka çalışmada yaş grupları değerlendirildiğinde Anti-HEV IgG orta yaşlı kesimde %58.6 ve çocuk yaş grubunda %22.4 olarak saptanmıştır (Bozkurt ve ark., 2003). Gaziantep'te yapılan çalışmada yaş grupları arasında seroprevelans değerlendirildiğinde çalışmamızdan farklı olarak en yüksek oran 25-44 yaş aralığındaki kişilerde (%26.8) saptanmıştır (Karslıgil ve ark., 2003). 2006'da İstanbul'da yapılan çalışmada 5-50 yaş aralığındaki kişiler değerlendirilirken en yüksek seroprevelans oranı 26-35 yaş aralığında %30 olarak bulunmuştur (Tok, 2006). Çalışmamıza 214 kişi katılmış olup, 6-15, 16-25, 26-35, 36-50 ve 50 yaş üzeri gruplarda yaş aralıklarına göre seroprevelans oranları sırasıyla %0, %0, %0, %2.3 ve %41 olarak bulunmuştur. 50 yaş üzeri grupta HEV seroprevelansı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda ise yaşla seroprevelans arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. Erzurum'da yapılan çalışmada yaş grupları arasında seroprevelans oranlarına bakıldığında 26-40 yaş ve 61 yaş üzeri seroprevelans oranlarının sırasıyla %4.3 ve %10 olarak arttığı gözlenmiştir. Ancak çalışmamızdan farklı olarak yaşla seroprevelans arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Aydın ve ark., 2013).

Hijyen koşullarının kötü olduğu kırsal bölge ve iyi olduğu kentsel bölge ayırımını göz önüne alan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu sayede fekal-oral yolla geçiş gösteren bu virüsün geçiş yolları araştırılmıştır. Mansuy ve ark.(2008)'nın yaptığı çalışmada, kırsal bölgede seroprevelans %19.1, kentsel bölgede %14.2 olarak saptanmıştır. Kırsal ve kentsel bölgede yaşayan kişilerde seroprevelans oranlarında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Fransa'da yapılan çalışmada kırsal kesimde yaşayan 244 kişinin %63.1'inde ve kentte yaşayan 268 kişinin %42.9'unda seropozitiflik saptanmıştır. Çalışmamızdaki sonuçlardan farklı olarak kırsal ve kentsel bölgede yaşayan kişilerde seroprevelans oranlarında istatistiksel olarak fark saptanmıştır (Mansuy ve ark., 2011). Çalışmamızda 214 kişinin 17'sinde Anti-HEV IgG(+) olarak saptanmıştır. Ortalama seroprevelans %7.9 olarak görülürken, kırsal bölgede %10.3, kentsel bölgede %5.6 olarak görülmüştür. Mansuy ve ark. (2011)'nın çalışmasından farklı olarak, Mansuy ve ark. (2008) çalışmasına benzer olarak kırsal ve kentsel bölgede yaşayan kişilerde seroprevelans oranlarında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

HEV'in sularla geçişi açısından tüketilen suların kaynakları ve atık sularla bağlantısı da birçok çalışmada sorgulanmıştır. Çalışmamızda şebeke suyuyla diğer su kaynaklarının kullanımı da sorgulanmıştır. Şebeke suyu kullananlarda HEV seroprevelansı %56.2, diğer kaynakları kullananlarda bu oran %43.8 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda birçok çalışmada olduğu gibi HEV seroprevelansıyla tüketilen suyun kaynağı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Olcay ve ark., 2003; Christensen ve ark., 2008; Eker ve ark., 2009; Tok, 2006). Bazı çalışmalarda ise

çalışmamızdan farklı olarak yüksek HEV seroprevelans oranlarının, kullanılan veya temas edilen sularla ilişkili olduğu saptanmıştır (Alvarado-Esquivel ve ark., 2014; Ceylan ve ark., 2003).

Çalışmamızda gönüllülerin önceden sarılık geçirip geçirmediği sorgulanmıştır. Sarılık geçirmeyenlerde HEV seroprevelansı %100, geçirmiş olanlarda bu oran %0 olarak saptanmıştır. Bu nedenle Edirne'de Eker ve ark. 2009'nın çalışmasıyla benzer olarak sarılık öyküsünün Anti-HEV IgG pozitifliğinde anlamlı olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda tuvalet sayısı ve tipinin de seroprevelansla ilişkisi değerlendirilmiştir. Alafranga, alaturka ve her ikisini de kullanan kişilerde HEV seroprevelansı sırasıyla %17.6, %17.6 ve %64.7 olarak bulunmuştur. Tuvalet sayısının da değerlendirildiği çalışmada 1, 2, 3, ve 3'den fazla tuvalet kullananlarda HEV seroprevelans oranları sırasıyla %23.5, %64.7, %11.8 ve %0 olarak bulunmuştur. Edirne'de Eker ve ark. 2009'nın çalışmasıyla benzer olarak HEV seroprevelansıyla tuvalet ilişkisinin anlamlı olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda kişilerin evdeki oda sayısı değerlendirildiğinde kentsel ve kırsal bölge ayrı düşünüldüğünde HEV seroprevelansıyla ilişkili olmadığı bulunmuştur. Ancak kentte ve kırsalda yaşayanlar tümüyle düşünüldüğünde 1, 2, 3, ve 3'den fazla odası olanlarda sırasıyla HEV seroprevelansı %0, %11.8, %35.3 ve %52.9 olarak bulunmuştur. Kentte ve kırsalda yaşayanlar tümüyle düşünüldüğünde oda sayısı arttıkça HEV seroprevelansının Tok, (2006)'un yaptığı çalışma sonuçlarından farklı olarak arttığı görülmüştür.

Çalışmamızda eğitim seviyesiyle HEV seroprevelansı arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Çalışmamız da kişiler okuryazar, ilkokul, ortaokul, lise, üniversite düzeylerine göre gruplandırıldığında HEV seroprevelansı sırasıyla %58.8, %29.4, %0, %5.9, %5.9 olarak saptanmıştır. HEV seroprevelansıyla düşük eğitim düzeyi arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Çalışmamızdan farklı olarak Meksika'da

yapılan çalışmada ve Olcay ve ark. 2003'nın yaptığı çalışmada eğitim seviyesiyle anti-HEV IgG(+)'liği arasında anlamlı bir ilişki görülmemiştir (Alvarado-Esquivel ve ark., 2014; Olcay ve ark., 2003). Diyarbakır'daki çalışmada çalışmamızla benzer olarak ilkokul mezunu olanlarda yüksek oranlarda HEV saptanmıştır (Ceylan ve ark., 2003).

Sonuç olarak Hatay bölgesinde HEV seroprevelansı %7.9 olarak bulunmuştur. Eğitim seviyesinin artmasıyla beraber HEV seroprevelansının azalması, zaman içerisinde iyileşen hijyen koşullarına bağlanabilir. Kırsal ve kentsel bölgede yaşamanın HEV seroprevelans oranlarıyla ilişkili olmadığı bulunmuştur. Bu durum da kırsal bölgelerde su kaynaklarının temin edildiği yerlerin daha kontrollü olmaya başlaması ve aynı şekilde kişilerin hijyen konusunda daha bilinçli olmalarıyla ilişkilendirilebilir.

# 6. SONUÇLAR

Çalışmamıza Hatay bölgesinde HEV seropozitifliği araştırılmak üzere kentsel ve kırsal kesimden eşit sayıda ve toplamda 214 gönüllü dahil edilmiştir. Gönüllülerde kadın ve erkek sayıları yaklaşık olarak birbirine yakın olup, 6 yaş üzeri 5 farklı yaş grubundan yaklaşık olarak eşit sayıda kişi çalışmaya katılmıştır. Hem kentten hem de kırsaldan gönüllülerin seçilmesindeki amaç, HEV'in geçiş yollarının fekal-oral, sularla temas ve daha çok hijyene bağlı olup olmadığının irdelenmesidir. Anti-HEV IgG seropozitifliği araştırılmak istenen bu gruptaki kişiler toplumdan rastgele olarak seçilmiştir. Alınan serum örnekleri uygun koşullarda temin edilmiş ve uygun koşullarda saklanmıştır. Hatay bölgesindeki örneklemde seroprevelans oranı %7.9 olarak saptanmıştır. HEV seropozitifliğinde risk faktörleri (evdeki oda sayısı, evde yaşayan kişi sayısı, evdeki tuvalet sayısı, tuvalet tipi, ortak kullanılan malzeme olup olmaması, kullanılan suyun kaynağı, yaş, eğitim durumu v.b) hastalardan alınan bilgilendirilmiş onam formuyla beraber yapılan anketlerde değerlendirilmiştir.

Risk faktörlerinden sarılık varlığının, evdeki tuvalet sayısının, tuvalet tipinin, ortak kullanılan malzeme olup olmamasının ve kullanılan suyun kaynağının, HEV seropozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı faktörler olmadığı görülmüştür. 50 yaş üzerindeki grupta olmanın, okuryazar veya ilkokul mezunu olmanın HEV seropozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı faktörler olduğu görülmüştür. Oda sayısı arttıkça kentsel ve kırsal bölgede yaşayanlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde Anti-HEV IgG pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, tüm gönüllüler değerlendirildiğinde oda sayısı arttıkça Anti-HEV IgG pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Kentsel ve kırsal bölgede seropozitiflik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

# ÖZET


## 2014 yılında Hatay Bölgesinde Kırsal Bölgede ve Kentsel Bölgede Hepatit E Virüsü Seroprevelansının (yeni hastaların sayısı) Ortaya Konulması ve Bulaş Açısından Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

Bu çalışmada, kırsal ve kentsel bölge ayrımı yapılarak HEV infeksiyonunun çeşitli sosyal ve ekonomik faktörlerle ilişkisini ortaya koymak ve enfeksiyona sebep olan virüsün sulardan, gıdalardan ve insandan insana geçişini belirlemek amacıyla, Hatay bölgesi kırsalında yaşayan 107 kişi ve kentte yaşayan 107 kişiden alınan kan örnekleriyle Anti-HEV IgG çalışılmıştır. Çalışmada farklı yaş aralıklarında gruplar oluşturulmuştur. Bu çalışma birçok ilde çeşitli çalışmalarla belirlenen Anti-HEV IgG seroprevelans oranlarının, bu konuda yeni bir bölge olan ve literatürde herhangi bir seroprevelans çalışmasına rastlanmayan Hatay ilindeki seroprevelans oranlarının belirlenmesine yöneliktir. Bu çalışmada seroprevelans oranı %7.9 olarak bulunmuştur. Risk faktörleri olarak ileri yaş ve düşük eğitim seviyesinin olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tuvalet sayısı, tuvalet tipi, sarılık öyküsü, su kaynağı ve niteliğinin Anti-HEV IgG pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı farkı bulunmamıştır. Oda sayısı arttıkça kentsel ve kırsal olarak ayrı değerlendirildiğinde Anti-HEV IgG pozitifliğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, tüm gönüllüler değerlendirildiğinde oda sayısı arttıkça Anti-HEV IgG pozitifliği istatistiksel olarak anlamlıdır. Sonuç olarak hepatit salgınlarında fekal-oral yolla geçen hepatit A virüsü gibi etkenlerin yanında HEV de akıllara gelmelidir.



**Anahtar sözcükler:** HEV, IgG, Kırsal, Kentsel, Hatay

*SUMMARY*

***Revealing of Seroprevalence of Hepatitis E Virus (Number of new patients) in rural and urban area in Hatay region in 2014 and Determination of Transmission Risk Factors***

*In this study, the Anti-HEV IgG is studied with blood samples from volunteers of 107 in rural and 107 in urban areas in order to demonstrate the relationship between HEV infection and different social and economical conditions with transmission of virus from water, foods and human to human taking into account rural and urban areas in city of Hatay. In this study, different age groups was studied. Because There are many studies in the different regions for Anti-HEV IgG seroprevelance, we studied in the region Hatay that has unknown seroprevelence rates. In this study, the seroprevelens rate was 7.9%. Risk factors as having low education levels and older age found statistically significant. There is no statistically significant values for positive Anti-HEV IgG values when taking into account the number of toilets, toilet type, history of jaundice, water supply and water quality. With respect to the urban and rural group separetely, no statistically significant difference was observed about Anti-HEV IgG positive. But for all volunteers are evaluated for this risk factor, statistically significant differences have been found for positive Anti-HEV IgG. As a result,we have to think about HEV in addition to Hepatitis A which is transferred fecal-oral way in hepatitis outbreaks.*

***KeyWords:*** *HEV, IgG, Rural, Urban, Hatay*

# KAYNAKLAR


Alvarado-Esquivel, C., Sanchez-Anguiano, L.F., Hernandez-Tinoco, J. (2014). Seroepidemiology of Hepatitis E Virus Infection in General Population in Rural Durango, Mexico. *Hepat Mon.* **14**(6): e16876.

Atabek, M.E., Fındık, D., Gülyüz, A., Erkul, İ. (2004). Prevalence of anti-HAV and anti-HEV antibodies in Konya. Turkey. *Health Policy* **67**: 265–269.

Aydın, H., Uyanık, M.H., Albayrak, A., Özmen, E., Aktaş, O. (2013). Erzurum'da Kan Donörlerinde Anti-HEV Seroprevelansı. *Viral Hepatit Dergisi* **19**(1): 23-26

Balayan, M.S., Andjaparidze, A.G., Savinskaya, S.S. (1983). Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral ruote. *Intervirology* **20**: 23-31.

Balayan, M.S. (1997). Epidomiology of hepatitis E virüs infection. *Journal Viral Hepatitis* **4**(3): 155-165.

Boccia, D., Guthmann, J.P., Klovstad, H., Hamid, N., Tatay, M., Ciglenecki, I., Nizou, J.Y., Nicand, E., Guerin, P.J. (2006). High mortality associated with an Outbreak of Hepatitis E among Displaced Persons in Darfur, Sudan. *Clin Infect Dis* **42**: 1679–1684.

Bozkurt, H., Kurtoğlu, M.G., Güdücüoğlu, H., Bayram, Y., Berktaş, M. (2003). Van Bölgesinde Hepatit E Virüs Seroprevelansı. *Viral Hepatit Dergisi* **8**(2): 102-106.

Brost, S.,Wenzel, J.J., Ganten, T.M., Filser, M., Flechtenmacher, C., Boehm, S., Astani, A., Jilg, W., Zeier, M., Schnitzler, P. (2010). Sporadic cases of acute autochthonous hepatitis E virus infection in Southwest Germany. *Journal of Clinical Virology* **47**: (1) 89-92.

Chandra, V., Taneja, S., Kalia, M., Jameel, S. (2008) Molecular biology and pathogenesis of hepatitis E virus. *J. Biosci.* **33**: 451–464.

Christensen, P.B., Engle, R.E., Hjort, C., Homburg, K.M., Vach, W., Georgsen, J., Purcell, R.H. (2008). Time Trend of the Prevalence of Hepatitis E Antibodies among Farmers and Blood Donors: A Potential Zoonosis in Denmark *Clinical Infectious Diseases* **47**: 1026–1031.

Ceylan, A., Ertem, M., Ilçın, E., Özekinci, T. (2003). A special risk group for hepatitis E infection: Turkish agricultural workers who use untreated waste water for irrigation. *Epidemiol. Infect*. **131**: 753–756.

Dalton, H.R.,Bendall, R., Ljaz, S., Banks, M. (2008). Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis* **8**: 698-709.

Das, K., Agarwal, A., Andrew, R., Frösner, G.G., Kar, P. (2000). Role of hepatitis E and other hepatotropic virus in aetiology of sporadic acute viral hepatitis: a hospital based study from urban Delhi. *Eur J Epidemiol.* **16**(10):937-940.

Eker, A. (2006). Edirne'de erişkinlerde Hepatit E virüs İnfeksiyonu Epidemiyolojisi. Tıpta Uzmanlık Tezi, Edirne.

Eker, A., Tansel, Ö., Kunduracılar, H., Tokuç, B., Yuluğkural, Z., Yüksel, P. (2009). Edirne'de Erişkinlerde Hepatit E Virüs Enfeksiyonu Epidemiyolojisi *Mikrobiyol Bul* **43**: 251-258.

Faber, M.S., Wenzel, J.J., Jilg, W., Thamm, M., Höhle, M., Stark, K. (2012). Hepatitis E Virus Seroprevalence among Adults, Germany. *Emerging Infectious Diseases.* **18**(10): 1654-1657.

Haagsma, E.B, Van Den Berg, A.P., Porte, R.J., Benne, C.A., Vennema, H., Reimerink, J.H.J., Koopmans, M.P.G. (2008). Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. **14**:547–553.

Han, R., (2009). Gebelerde Hepatit E Prevalansının Araştırılması, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul.

He, J., McCarthy, M.C. (1996). Comparative Studies on the Diagnosis of Hepatitis E Virus Antibodies with ORF-2 and ORF-3 Proteins Expressed in Insect Cells. *J.Biomed Sci.***3**(4): 251-253.

Kamar, N., Selves, J., Mansuy, J.M., Ouezzani, L., Peron, J.M., Guitard, J., Cointault, O., Esposito, L., Abravanel, F., Pharm., D., Danjoux, M., Durand, D., Vinel, J.P., Izopet, J., Pharm, D., Rostaing, L. (2008). Hepatitis E Virus and Chronic Hepatitis in Organ-Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine* **358**: 811-817.

Kamar, N., Izopet, J., Tripon, S., Bismuth, M., Hillaire, S., Dumortier, J., Radenne,

S.,Coilly, A., Garrigue, V., D'alteroche, L., Buchler, M., Couzi, L., Lebray, P.,

Dharancy, S., Minello, A., Hourmant, M., Roque-Afonso, A.M., Abravanel, F.,

Pol, S., Rostaing, L., Mallet, V. (2014). Ribavirin for Chronic Hepatitis E Virus

Infection in Transplant Recipients. *N Engl J Med* **370**: 1111-20.,

Karaayak Uzun, B., Er, H.H., Güngör, S., Pektaş, B., Baran, N., Gül Yurtsever, S., Demirdal, T. (2013). İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesine Başvuran Erişkin Hastalardaki Hepatit A ve Hepatit E Seroprevalansı. *Viral Hepatitis Journal* **19**(2): 76-79.

Karslıgil, T., Ekşi, F., Balcı, İ., Belgin, R. (2003). Bölgemizde A ve E Hepatitlerinin Seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* **8**(3): 155-159.

Kaufmann, A., Kenfak-Foguena, A., Andre, C., Canellini, G., Bürgisser, P., Moradpour, D., Darling, K.E.A., Cavassini, M. (2011). Hepatitis E Virus Seroprevalence among Blood Donors in Southwest Switzerland. *PLoS ONE* **6**(6): e21150.

Kırdar, S. (2012). Hepatit E Virus Enfeksiyonu. *Viral Hepatit Dergisi* **18**(1): 1-5.

Kumar, S., Subhadra, S., Singh, B., Panda, B.K. (2013). Hepatitis E virus: the current scenario. *International Journal of Infectious Diseases* **17** : 228–233.

Kuniholm, M.H., Purcell, R.H., McQuillan, G.M., Engle, R.E., Wasley, A., Nelson, K.E. (2009). Epidemiology of Hepatitis E Virus in the United States: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey.(1988–1994). *The Journal of Infectious Diseases* **200**: 48–56.

Mandell, G. L., Bennett, J.E., Dolin, R. Principles and practice of infectious diseases. (2009).

Mansuy, J.M., Legrand-Abravanel, F., Calot, J.P., Peron, J.M., Alric, L., Agudo, S.,Rech, H., Destruel, F., Izopet, J. (2008). High Prevalence of Anti-Hepatitis E Virus Antibodies in Blood Donors F South West France. *Journal of Medical Virology* **80**: 289–293.

Mansuy, J.M., Legrand-Abravanel, F., Miedouge, M., Mengelle, C., Merviel, C., Dubois, M., Kamar, N., Rostaing, L., Alric, L., Moreau, J., Peron, J.M., Izopet, J. (2009). Acute hepatitis E in south-west France over a 5-year period. *Journal of Clinical Virology* **44**:1 74-77

Mansuy, J.M., Bendall, R., Abravanel, F.L., Saune, K., Miedouge, M., Ellis, V., Rech, H., Destruel, F., Kamar, N., Dalton, H.R., Izopet, J. (2011) . Hepatitis E Virus Antibodies in Blood Donors, France. *Emerging Infectious Diseases* **17**: 2309-2312.

Meng, X.J. (2011). From barnyard to food Table: The omnipresence of hepatitis E virus and risk for zoonotic infection and food safety. *Virus Research* **161**: 23-30.

Munne, M.S., Vladimirsky, S., Otegui, L., Castro, R., Brajterman, L., Soto, S., Guarnera, E., Molina, V., Monfellano, M., Schlauder, G.G., Gonzalez, J.E. (2006). Identification of the first strain of swine hepatitis E virus in South America and prevalence of anti-HEV antibodies in swine in Argentina. *J. Med. Virol.* **78**: 1579–1583.

Mohebbi, S.R., Rostami Nejad, M., Tahaei, S.M., Pourhoseingholi, M.A., Habibi, M., Azimzadeh, P., Naghoosi, H., Karayiannis, P., Zali, M.R. (2012). Seroepidemiology of hepatitis A and E virus infections in Tehran, Iran: a population based study. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* **106**(9): 528-531.

Olcay, D., Eyigün, C.P., Özgüven, Ş.V., Avcı, İ.Y., Beşirbellioğlu, A.B., Tosun, S.Y., Pahsa, A. (2003). Anti-Hev Antibody Prevalence in Three Distinct Regions of Turkey and its Relationship with Age, Education and Abortions. *Turk J Med Sci* **33**: 33-38.

Park, H.K., Jeong, S.H., Kim, J.W., Woo, B.H., Lee, D.H., Kim, H.Y., Ahn, S. (2012) Seroprevalence of anti-hepatitis E virus (HEV) in a Korean population: comparison of two commercial anti-HEV assays. *BMC Infect Dis* **12**: 142.

Poel, W.H.M.V. (2014). Food and environmental routes of Hepatitis E virus transmission. *Current opinion in virology* **4**: 91–96.

Pudupakam, R.S., Huang, Y.W., Opriessnig, T., Halbur, P.G., Pierson, F.W., Meng, X.J. (2009). Deletions of the Hyper variable Region (HVR) in Open Reading Frame 1 of Hepatitis E Virus Do Not AbolishVirus Infectivity: Evidence for Attenuation of HVR Deletion Mutants In Vivo. *Journal of virology* **83**(1): 384–395.

Purcell, R.H., Emerson, S.U. (2008). Hepatitis E: An emerging awareness of an old disease. *Journal of Hepatology* **48**: 494-503.

Reyes, G.R., Purdy, M.A., Kim, J.P., Luk, K.C., Young, L.M., Fry, K.E., Bradley, D.W. (1990). Isolation of DNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* **247**(4948): 1335-1339.

Romano, L., Paladini, S., Tagliacarne, C., Canuti, M., Bianchi, S., Zanetti, A.R. (2011). Hepatitis E in Italy: A long-term prospective study. *Journal of Hepatology* **54**: 34–40

Surjit, M., Jameel, S., Lal, S.K. (2004). The ORF2 Protein of Hepatitis E Virus Binds the 5' Region of Viral RNA. *Journal of Virology* **78**: (1) 320-328.

Takahashi, M., Okamoto, H. (2014). Features of hepatitis E virus infection in humans and animals in Japan. *Hepatology Research* **44**(1): 43–58.

Tok, B. (2006). İstanbul'da Farklı Yaş Gruplarında Hepatit E Seroprevalansının Araştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul.

Versalovic, J., Carroll, K.C., Jorgensen, J.H., Funke, G., Landry, M.L.,Warnock, D.W. Manual of Clinical Microbiology. (2011).

World Health Organization, http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/, Erişim tarihi.07.02.2015

Yugo, D.M., Meng, X.J. (2013). Hepatitis E virus: food borne, water borne and zoonotic transmission. *Int J Environ Res Public Health* **10**: 4507-4533.

# EKLER

## Ek.1 Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

**Araştırmanın Adı:** 2014 yılında Hatay Bölgesinde Kırsal Bölgede ve Kentsel Bölgede Hepatit E Virüsü Seroprevelansının (yeni hastaların sayısı) Ortaya Konulması ve Bulaş Açısından Risk Faktörlerinin Belirlenmesi.

**Sorumlu Araştırıcı Adı Soyadı İrtibat Tel:** Prof.Dr. K. Osman MEMİKOĞLU Tel. 0.533.364 75 75

**Araştırmanın Yürütüleceği Yer:** Hatay Bölgesi

Bu araştırmanın amacı Hepatit E virüsünün insanlara dış etkenlere bağlı olarak geçişinin kentsel bölgede ve kırsal bölgede farklılığını ortaya koymaktır. Bu araştırmada sizden bir kereye mahsus olmak üzere kan alınması planlanmaktadır. Kan alınması için seçilen kırsal bölge Hatay ili Tekebaşı köyü olup, Kentsel bölge için seçilen alan Hatay ili İskenderun ilçesidir. Araştırmaya katılacak her bir kişiden 8 cc'lik kan alınacaktır. Alınan kanlar öncelikle uygun koşullar altında bir laboratuvarda muhafaza edilecek sonrasında Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Ulusal Viroloji Referans Merkez Laboratuvarı, Arbovirüs ve Viral Zonotik Hastalıklar Ünitesinde analizleri yapılacaktır. Alınan örneklerde Hepatit E IgG test edilecektir. Buna ek olarak kaynak bulunduğunda Bunyavirüs, Flavivirüs, Alfavirüs ailelerine mensup Kırım Kongo Kanamalı Ateşi, Rift Vadisi ateşi virüsü, Hantavirüs, Kene Kaynaklı Ensefalit virüsü, Batı nil virüsü, Usutu virüs, Dengue virüsü, Chikungunya, Sindbis, *Toxoplasmagondii, Echinococcus, Babesia, Ehrlichia, Francisellatularensis, Leptospira, Borrelia, Coxiella, Bacillusanthracis, Brucellaspp.* etkenleri için moleküler ve/veya serolojik testlerin (İmmunglobulin M ve/veya İmmunglobulin G) yapılması planlanmaktadır.

Çalışma sürecinde gönüllüler kendi laboratuvar sonuçlarıyla ilgili olarak bilgilendirilecektir. Gönüllülerde Hepatit E IgG pozitif olarak saptanırsa bu virüsün hastaya herhangi bir zararı olmayacağı, virüsle karşılaşan hastanın virüse karşı

bağışıklık kazandığı ve hastayı virüsün zararlı etkilerinden ileriki dönemde koruyacağı anlatılacaktır.

Bu araştırmaya katılım isteğe bağlı olup gönüllü istediği zaman araştırmadan çekilebilecektir. Yapılacak laboratuvar tetkiklerinin ücreti gönüllüye ve bağlı olduğu SGK'na fatura edilmeyecektir. Gönüllünün test sonuçları ve kimliği kesinlikle gizli tutulacak olup kamuoyuna açıklanmayacaktır.

Gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde gönüllü veya yasal temsilcisi zamanında bilgilendirilecektir.

Gönüllünün araştırma sonuçları hakkında ve kendi hakları hakkında daha fazla bilgi temin edebilmesi için temasa geçebileceği kişi aynı zamanda bu araştırmadaki sorumlu araştırmacı Prof.Dr. K. Osman Memikoğlu olup irtibat numarası: 0.533.364 75 75

Bu araştırmanın gönüllü için herhangi bir riski olmayıp sadece kan verirken kanamaya yatkınlığı varsa (hemofili hastasıysa) kanamanın durdurulması vakit alabilir.

Gönüllüde başka bir nedenle gelişebilecek kanamaya yatkınlık durumunda çalışmaya katılımı sona erdirilecektir.

Araştırmaya 20.10.2014 tarihinde başlanacaktır.

Gönüllünün araştırmaya devam etmesi için öngörülen süre 3 aydır. Bu süre kan alınacak bölgenin belirlenmesi, kullanılacak tıbbi malzemenin temini, kan örneklerinin toplanması, saklanması, nakli, analizi, sonuçlarının elde edilip hastalara açıklanması, yapılan benzer çalışmalardan ihtiyaca yönelik bilgilerin toparlanmasını içermektedir.

Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı 214 kişidir. Araştırmaya kadın ve erkeklerden oluşan 6 yaş ve üstü seçilmiş bir grup dahil edilmiştir. Çalışmada kadın ve erkek sayılarının eşit olmasına dikkat edilmiştir.

ONAM FORMU

Ben…….....

*"Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum."*

| Gönüllünün<br>Adı –soyadı: | Araştırmacının<br>Adı –soyadı: |
|---|---|
| Telefon numarası: | Telefon numarası ve adresi: |
| İmzası: | İmzası: |
| Tarih: | Tarih: |