

RESEARCH ARTICLE

Doğurganlık Yaşındaki Kadınlarda Hepatit E Virus IgG Seroprevalansının Araştırılması

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

ÖZET

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

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

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

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

Anahtar kelimeler: HEV, seroprevalans, kadın

Investigation of Hepatitis E Virus IgG Seroprevalence in Women of Reproductive Age

ABSTRACT

Objective: Hepatitis E virus (HEV) infection can cause fatal hepatitis particularly in pregnant women. In this study, it was aimed to investigate the rate of anti HEV IgG seroprevalence in women of childbearing age and whether there are differences in seroprevalence among people living in urban and rural areas or not.

Methods: A total of 158 women volunteers aged 15-49 years living in rural or urban areas were included in this study. Anti-HEV IgG antibodies were performed with enzyme immunoassay method. The obtained data were presented as numbers and percentages and statistically analyzed.

Results: Anti-HAV IgG was detected positive in 41 of the 158 volunteers (25.9%). Anti-HEV IgG was found positive in 25 of the 92 volunteers living in urban areas (27.2%) and in 16 of the 66 volunteers in rural areas (24.2%).

Conclusion: In our city, HEV seroprevalence is above the average in Turkey. We think that epidemiological factors should be investigated and that screening HEV serology can be useful in pregnancy monitoring. *J Clin Exp Invest* 2016; 7 (1): 69-72

Key words: HEV, seroprevalence, woman

GİRİŞ

Hepatit E virüsü (HEV), Hepevirus cinsi içinde yer alan zarfsız, tek iplikli bir RNA virüsüdür [1]. Akut hepatitin sık görülen nedenlerinden biri olan HEV; tüm dünyada, yaklaşık olarak 20 milyon kişiyi enfek-

te etmekte ve bu enfeksiyonların 3 milyondan fazlası semptomatik seyretmektedir. Bu vakaların yaklaşık 56.600'ü ölüm ile sonuçlanmaktadır [2-4].

Hepatit E virüsü enfeksiyonu daha çok; genç ve orta yaş grubunda görülmekte, çocuk ve yaşlılarda

¹ Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Diyarbakır, Türkiye

² Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Bölümü, Diyarbakır, Türkiye

³ Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Diyarbakır, Türkiye

⁴ Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Bölümü, Diyarbakır, Türkiye

⁵ Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın Doğum Bölümü, Diyarbakır, Türkiye

Correspondence: Erdal Özbek,

Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Diyarbakır, Türkiye Email: erdalozbek@msn.com

Received: 11.12.2015, Accepted: 26.01.2016

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2016, All rights reserved

daha nadir olarak rastlanmaktadır. En sık 15-40 yaş grubunu etkileyen HEV enfeksiyonunun epidemiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Enfeksiyondan en fazla tropikal ve subtropikal iklimli gelişmekte olan ülkeler etkilenmekte olup, bu hastalık Orta Doğu ve Kuzey Afrika, Orta ve Güneydoğu Asya'daki bazı ülkelerde endemiktir. İlk salgından günümüze ortaya çıkan salgınların büyük bir çoğunluğu kontamine su kaynaklıdır [5]. Ancak, 2008 yılında Uganda'da kişiden kişiye bulaş nedeniyle 100.000'den fazla kişinin etkilendiği bir salgın bildirilmiştir [6].

Hepatit E virüs enfeksiyonunu iki farklı epidemiyolojik görünümle incelenmektedir. Birincisi ve en yaygın olanında, enfeksiyon kaynağı kontamine sulardır ve daha çok genotip 1 veya 2 etkindir. Özellikle az gelişmiş ülkelerde sık görülür. Genellikle; uzamış, büyük salgınlar ya da gebe kadınlarda yüksek mortalite ile ilişkili sporadik vakalar şeklinde ortaya çıkar [7-9]. İkincisinde, etken genotip 3 veya 4' tür. Bu epidemiyolojik görünüm, gelişmemiş ülkelerle birlikte gelişmiş ülkelerde de yaygın olarak ortaya çıkar. Bulaş, hayvandan insana veya insandan insanadır [1,10-12].

Hepatit E virüs enfeksiyonunun önlenmesinde en önemli ve ilk basamak sanitasyondur. Ancak, Sudan ve Uganda'da görülen salgınlar sırasında, sanitasyon önlemlerinin enfeksiyonları önlemek konusunda yeterli olmadığı belirtilmektedir [6,13]. Bu nedenle, güvenli ve etkili bir aşı gerekli olduğu düşünülmektedir [14].

Bu çalışmada doğurganlık çağındaki kadınlardaki anti HEV seroprevalansının saptanması, kentsel ve kırsal alanlarda yaşayanlar arasında seroprevalans açısından farklılık olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEMLER

Bu çalışma Diyarbakır Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 30.07.2015 tarih ve 3 numaralı kararında verilen izin ile yapılmıştır.

Çalışmaya, Diyarbakır Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'ne farklı yakınmalar ile başvuran 15-49 yaş arası toplam 158 kadın gönüllü dahil edildi. Gönüllüler bilinen bir HEV öyküsü ve son üç aylık dönemde ateşli hastalık hikayesi olmayan kişilerden seçildi. Gönüllüler, kişi beyanları esas alınarak kentsel ve kırsal alanda ikamet etmelerine göre iki grupta incelendi. Anti HEV immunoglobulin G (IgG) testleri enzim immün assay (EIA) yöntemi ile

Grifols Triturus (İspanya) cihazında üretici talimatları izlenerek Vircell (İspanya) EIA kitleri ile çalışıldı. Sonuçların yorumunda; üretici firmanın önerileri doğrultusunda; serum/cut-off (S/CO) değeri 1,1'in altındaki örnekler negatif ve S/CO değeri $\geq 1,1$ olan örnekler pozitif olarak değerlendirildi.

Bu çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 16.0 (Chicago, Illinois, USA) programı ile ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

158 gönüllünün 41'inde (%25,9) anti HEV IgG pozitif olarak saptanmıştır. Kentsel alanda yaşayan 92 gönüllünün 25'inde (%27,2), kırsal alanda yaşayan 66 gönüllünün 16'sında (%24,2) sinde anti HEV IgG pozitif tespit edilmiştir. Her ne kadar kentsel alandaki oran (%27,2) kırsal alandan (%24,2) daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,678$) (Tablo 1).

Tablo 1. Hepatit E virüsü seroprevalansının kentsel ve kırsal alanda yaşama göre dağılımı

	Kentsel alan n (%)	Kırsal alan n (%)	p
HEV IgG pozitif	25 (27,2)	16 (24,2)	0,678
HEV IgG negatif	67 (72,8)	50 (75,8)	
Toplam	92 (100,0)	66 (100,0)	

HEV: Hepatit E virüsü

TARTIŞMA

Hepatit E virüsü, iki ile dokuz haftalık bir inkübasyon dönemini takiben, diğer akut hepatit tablolarına benzer bir klinik tablo ile seyreden ve kendi kendini sınırlayan bir hastalık oluşturur. Vakaların çoğu asemptomatiktir. Çocukluk döneminde nadiren klinik belirti oluşturmakta iken semptomatik formu çoğunlukla 15-40 yaş grubunda gözlenir. Erişkin yaşta hastalarda en belirgin form kolestatik hepatit şeklinde ortaya çıkar [14].

Hepatit E gebelerde ya da kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda fulminan karaciğer yetmezliğine neden olabilir [15]. Mortalite oranı erkekler ve hamile olmayan kadınlarda ortalama %1-3 iken gebe kadınlarda bu oran %12-65,4 arasındadır. Ölüm oranı, özellikle perinatal dönemde daha yüksektir. Gebeler-

de görülen fatal seyirinenfeksiyona bağlı progesteron reseptörlerinin ekspresyonunun azalması ve yüksek HEV viral yükü ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir. Özellikle üçüncü trimesterde fulminan hepatit ve koagulopati sonucu ölüme neden olmaktadır [15,16].

Ülkemizde anti-HEV pozitifliği ile ilgili yapılan çalışmalarda HEV enfeksiyonunun seroprevalansı bölgelere ve örneklem gruplarına göre değişiklik göstermektedir. Yazgı ve ark. Erzurum'da yaptıkları çalışmada gebe kadınlarda %9,0 oranında, kontrol grubunda ise %8,0 oranında anti-HEV IgG pozitifliği saptamışlardır [17]. Yine Erzurum ilinde Aktaş ve ark. Diş Hekimliği Fakültesi'nde çalışanlarda HEV seroprevalansını %29,9 olarak saptamışlardır [18]. Adana bölgesinde yapılan bir çalışmada, anti-HEV seroprevalansı normal popülasyonda %7, kronik hepatitlerde %7,3 ve değişik tanıli hastalarda %20 oranında belirlenmiştir [19]. Antalya'da sağlık personelinde yapılan bir çalışmada ise seroprevalans %11,7 olarak bildirilmiştir [20]. Uçar ve ark. yapmış oldukları çalışmada, hemodiyaliz hastalarında HEV seroprevalansını %20,6 olarak bildirmişlerdir [21].

Olçay ve ark. üç farklı bölgeyi kıyasladıkları çalışmada, üç ilin toplamında HEV seroprevalansını %6,3, bulurken Ankara/Elmadağ'da % 2,7, Manisa'da %3,8, Diyarbakır'da %11,7 olduğunu ve Diyarbakır'da buldukları oranın anlamlı olarak diğer bölgelerden yüksek olduğunu bildirmişlerdir [22]. Trabzon ve Diyarbakır illerini karşılaştıran bir çalışmada Diyarbakır'da ortalama %29 oranında olan anti-HEV seroprevalansı Trabzon'da %3 olarak tespit edilmiştir [23]. Yine Diyarbakır ilinde yapılan başka bir çalışmada atık sularda çalışanlarda anti-HEV seroprevalansı %34,8, kontrol grubunda ise %4,4 olarak bulunmuştur [24].

Bu çalışmada; araştırma bütçesinin kısıtlılığı nedeniyle ilimizi istatistiksel olarak temsil edebilecek denek sayısına ulaşamamıştır. Bununla birlikte saptamış olduğumuz anti HEV IgG seroprevalansı (%25,9) ilimizde daha önce yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Ancak bulduğumuz bu oran Olçay ve ark. çalışması (%11,7) ile Ceylan ve ark. yapmış oldukları çalışmadaki kontrol grubu (%4,4) seroprevalans oranlarından belirgin olarak yüksektir [23,24]. Bu yüksekliğin örneklemin seçiminden kaynakladığı düşünülmektedir. Çünkü incelediğimiz yaş aralığı enfeksiyonun en çok etkilediği yaş aralığını kapsamaktadır [5,14].

Hepatit E virüs seroprevalansında saptanan bu yüksekliğe karşın çalışmanın yapıldığı hastanede 2014 ve 2015 yılı içinde hiç Hepatit E vaka bildirimini yapılmamıştır. Bu durumun enfeksiyonun çoğu zaman belirtsiz seyretmesinin yanı sıra HEV tanısı ile ilgili testlerin rutinde kullanılmaması ve/veya yüksek seroprevalans nedeniyle enfeksiyonun erken yaşta geçirilmesine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Bunun yanı sıra, literatürde ilimizde gebelik döneminde HEV enfeksiyonuna bağlı ölümler ile ilgili veride bulunmamaktadır.

İlimizde sağlıklı içme suyuna erişim konusunda kentsel alanda da kırsal alanda da bir sıkıntı bulunmamaktadır. Zaten HEV enfeksiyonunun önlenmesinde ilk ve en önemli basamak olan sanitasyon önlemlerinin Sudan ve Uganda'da görülen salgınlar sırasında, salgınları önlemek konusunda yeterli olmadığı belirtilmiştir [6,13].

Hastalıktan korunma amacıyla geliştirilen aşılardan etkinliği ve güvenilirliği konusunda literatürde yeterli kanıt mevcut olmamakla birlikte, Çin'de geliştirilen bir aşının etkinliği ilgili bir çalışmada, aşının oluşturduğu yanıtın 4,5 yıl boyunca koruyucu olduğu öne sürülmüştür [11]. Ancak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) aşının rutin kullanımını önermemekte, konu ile ilgili kararı ülkelere bırakmakla birlikte bazı risk gruplarına uygulanabileceğini bildirmektedir [4].

Sonuç olarak, Diyarbakır'da saptamış olduğumuz anti HEV IgG seroprevalansının yüksek olduğunu, bu nedenle hastalığın epidemiyolojisi ve virüsün genotipi hakkında daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini, enfeksiyon serolojisinin en azından gebelik takibinde araştırılmasının faydalı olabileceğini ve geliştirilen HEV aşılardan takip edilerek ülkemizde riskli gruplar ile ilimiz gibi yüksek seroprevalansa sahip yerlerde aşı uygulanmasının tartışılmaya değer olduğunu düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması Beyanı: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma her hangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

Declaration of Conflicting Interests: The authors declare that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: No financial support was received.

KAYNAKLAR

1. Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis* 2008;8:698-709.
2. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet* 2012;379:2477-2488.
3. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med* 2012;367:1237-1244.
4. WHO Hepatitis E. Ulaşılabilirliği Adres: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/>
5. Kırdar S. Hepatit E virus enfeksiyonu. *Viral Hepatit Derg* 2012;18:1-5.
6. Teshale EH, Howard CM, Grytdal SP, et al. Hepatitis E epidemic, Uganda. *Emerg Infect Dis* 2010;16:126-129.
7. Kmush B, Wierzbica T, Krain L, et al. Epidemiology of hepatitis E in low and middle income countries of Asia and Africa. *Semin LiverDis* 2013;33:15-29.
8. Velázquez O, Stetler HC, Avila C, et al. Epidemic transmission of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis in Mexico, 1986-1987. *JAMA* 1990;263:3281-3285.
9. Krain LJ, Nelson KE, Labrique AB. Host immunest at us and response to hepatitis E Virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:139-165.
10. Zhu FC, Huang SJ, Wu T, et al. Epidemiology of zoonotic hepatitis E: A community based surveillance study in a rural population in China. *PLoS One* 2014;9:e87154.
11. Zhang J, Zhang XF, Zhou C, et al. Protection against hepatitis E Virus infection by naturally acquired and vaccine-induced immunity. *Clin Microbiol Infect* 2014;20:O397-O405.
12. Investigation of hepatitis E outbreak among refugees-Upper Nile, South Sudan, 2012–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:581-6. Ulaşılabilirliği Adres: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6229.pdf>
13. Zhang J, Zhang X F, Huang S J, et al. Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. *N Engl J Med* 372;10:912-922
14. Aygen B. Hepatit E virusu. In: Wilke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Nobel Tıp Kitabevleri. 2. baskı. İstanbul 2002:1400-1404.*
15. Wedermeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis E Virus infection. *Gastroenterology* 2012;142:1388-13897.
16. Khuroo MS. Discovery of hepatitis E: the epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. *Virus Res* 2011;161:3-14.
17. Yazgı H, Kadanalı A, Ertek M, Gülen A. Gebelerde Hepatit E Seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi* 2003;8:40-42.
18. Aktaş AE, Yiğit N, Ayyıldız A, Yılmaz N. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi çalışanlarında Anti HAV ve Anti HEV seroprevalansı. *Viral Hepat J* 2000;6:113-115.
19. Erdurak FO, Dündar İH, Saltoğlu N, ve ark. Subtropik bir bölge olan Adana yöresinde anti-HEV sıklığı. II. Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu. Ankara, 1994. Program Kitabı, s. 146.
20. Gültekin M, Ögünç D, Çolak D. Sağlık personelinde HEV seroprevalansı. II. Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu. Ankara, 1994. Program Kitabı, s. 148.
21. Uçar E, Çetin M, KuvandıkM, ve ark. Hatay'da hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda hepatit e virus seropozitifliği. *Mikrobiyol Bul* 2009;43:299-302.
22. Olcay D, Eyigün CP, Özgüven ŞV, et al. Anti-HEV antibody prevalence in three distinct regions of Turkey and its relationship with age, gender, education and abortions. *Turk J Med Sci*.33;2003:33-38.
23. Aydın K, Koksall I, Çaylan R, ve ark. Hepatit E seropozitifliğinin iki bölgede araştırılması. II.Ulusal Viral Hepatit Sempozyumu. Ankara, 1994. Program Kitabı, s. 151.
24. Ceylan A, Ertem M, Özekinci T, İlçin E. Atık Suların Tarımda arıtılmadan kullanıldığı Diyarbakır Hevsel bahçelerinde çalışanlarda hepatit-e. *Viral Hepat J* 2000;6:98-101.