

# HEPATİT E VİRÜSÜ: ZONOTİK ÖZELLİĞİ NEDENİYLE ÖNEMİ ARTAN BİR ENFEKSİYON ETKENİ

Editör: Güliz UYAR GÜLEÇ



# HEPATİT E VİRÜSÜ: ZONOTİK ÖZELLİĞİ NEDENİYLE ÖNEMİ ARTAN BİR ENFEKSİYON ETKENİ

**Editör**  
**Güliz UYAR GÜLEÇ\***

---

\* Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve  
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı/ Aydın  
ORCID: 0000-0002-8565-1042, Mail: guliz.uyar@adu.edu.tr



***Hepatit E Virüsü:***

***Zoonotik Özelliği Nedeniyle Önemi Artan Bir Enfeksiyon Etkeni***

***Editör: Güliz UYAR GÜLEÇ***

**Genel Yayın Yönetmeni:** Berkan Balpetek

**Kapak ve SayfaTasarımı:** Duvar Design

**Baskı:** Aralık 2025

**Yayıncı Sertifika No:** 49837

**ISBN:** 978-625-8572-04-9

© Duvar Yayınları

853 Sokak No:13 P.10 Kemeraltı-Konak/İzmir

Tel: 0 232 484 88 68

[www.duvar yayinlari.com](http://www.duvar yayinlari.com)

[duvarkitabevi@gmail.com](mailto:duvarkitabevi@gmail.com)

## ÖNSÖZ

Son yıllarda enfeksiyon hastalıkları alanında en fazla dikkat çeken konulardan biri, zoonotik geçiş potansiyeli yüksek olan viral ajanlardır. Bu ajanlar arasında Hepatit E virüsü (HEV), hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde giderek artan farkındalıkla izlenmektedir. Uzun yıllar boyunca sadece su kaynaklı epidemilerle ilişkilendirilen bu enfeksiyon, günümüzde hayvansal kaynaklı bulaş, gıda güvenliği ve immünsüpresif bireylerdeki kronik seyir özellikleri nedeniyle yeniden tanımlanmaktadır.

Bu kitap, Hepatit E virüsünün çok yönlü doğasını, moleküler yapısından epidemiyolojik dağılımına, klinik yansımalarından koruyucu stratejilere kadar kapsamlı biçimde ele almak amacıyla hazırlanmıştır. İçerikte virüsün genetik yapısı, genotiplerin konak özgülüğü, küresel ve bölgesel epidemiyolojik özellikleri, immün yanıt mekanizmaları, gebelik ve immünsüpresyon gibi yüksek riskli durumlarda klinik seyri, tanı ve tedaviye yönelik güncel yaklaşımlar ayrıntılı biçimde incelenmektedir. Ayrıca, insan ve hayvan sağlığını birlikte değerlendiren “Tek Sağlık” yaklaşımının önemini vurgulamakta; güncel literatür ve yerel veriler ışığında bilimsel farkındalığı artırmayı hedeflemektedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, HEV’in zoonotik geçiş zincirinin karmaşıklığı, genotipler arası rekombinasyon olasılıkları ve gıda zinciri aracılığıyla sessiz yayılım potansiyeli gibi alanlarda yeni sorular doğurmuştur. Bu yönüyle HEV enfeksiyonları, klasik hepatit patojenlerinden farklı olarak hem klinik hem de ekolojik açıdan disiplinlerarası bir değerlendirme gerektirmektedir. Kitabın bölümleri, bu çok boyutlu bakış açısını yansıtmak üzere, alanında uzman yazarlar tarafından hazırlanmıştır.

Hepatit E’nin yalnızca tropikal bölgelerle sınırlı bir sorun olmadığı; gıda zinciri, hayvancılık uygulamaları ve seyahat alışkanlıklarıyla doğrudan ilişkili küresel bir enfeksiyon tehdidi olduğu gerçeği, bu eserin temel mesajlarından biridir.

Bu eserin, HEV enfeksiyonlarının tanı, tedavi ve korunmasında güncel bilgi birikimini derleyen bir referans kaynak oluşturmasının yanı sıra, gelecekte yapılacak moleküler, epidemiyolojik ve klinik araştırmalara da zemin hazırlayacağına inanıyorum. Bu kitabın hazırlanmasında emeği geçen tüm yazar, araştırmacı ve teknik ekibe teşekkür eder; çalışmanın bilimsel üretkenliğe katkı sağlayacak kalıcı bir başvuru kaynağı olmasını dilerim.

**Dr. Güliz UYAR GÜLEÇ**  
**Editör**

## İÇİNDEKİLER

<b>Bölüm 1.....</b>	<b>5</b>
Hepatit E Virüsü, Moleküler Özellikleri ve Genetik Çeşitliliği Nural EROL, Tolga ATNIŞ	
<b>Bölüm 2.....</b>	<b>27</b>
Zoonotik Bulaş ve Hayvansal Rezervuarlar Nural EROL, Tolga ATNIŞ	
<b>Bölüm 3. ....</b>	<b>52</b>
Patogenez ve Klinik Özellikler Akın Ögünç İNAN	
<b>Bölüm 4. ....</b>	<b>65</b>
Tanı Yöntemleri Sevin KIRDAR	
<b>Bölüm 5. ....</b>	<b>80</b>
Tedavi Yaklaşımları Nazlıdeniz DOĞAN	
<b>Bölüm 6. ....</b>	<b>93</b>
Korunma ve Kontrol Sevin KIRDAR	

# Bölüm 1

## Hepatit E Virüsü, Moleküler Özellikleri ve Genetik Çeşitliliği

Nural EROL<sup>1</sup>, Tolga ATNIŞ<sup>2</sup>

### 1. Giriş

Hepatit E, ilk olarak 1980'li yıllarda Hindistan ve Asya'daki salgınlar sonrasında, "non-A non-B hepatit" olarak tanımlanmış ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde hepatit A'ya benzer şekilde fekal–oral yolla bulaşan bir hastalık olarak dikkat çekmiştir (Khuroo, 1980). Bu dönemde Balayan Afganistan'da bulunan hasta Sovyet askerlerinden aldığı örneklerle kendini enfekte ederek dışkı örneklerinden virüs benzeri partikülleri elektron mikroskopuyla görüntülemeyi başarmıştır (Balayan vd., 1983). Daha sonra hastalık, gelişmekte olan ülkelerde "epidemik" olarak ortaya çıkması ve "enterik" olarak bulaşması nedeniyle Hepatit E olarak isimlendirilmiş, etken de A, B, C ve D viral hepatitlerini alfabetik olarak takip etmesiyle Hepatitis E virüsü (HEV) olarak adlandırılmıştır (Khuroo, 2023).

Hepatit E virüsü hem insanlarda hem de pek çok hayvan türünde enfeksiyon oluşturabilen, zoonotik potansiyele sahip önemli bir hepatotrop virüstür. Dünya genelinde akut viral hepatitin önde gelen etkenlerinden biri olan HEV, özellikle gelişmekte olan ülkelerde büyük salgınlara yol açarken, gelişmiş ülkelerde daha çok sporadik, zoonotik kaynaklı enfeksiyonlarla kendini göstermektedir (EASL, 2018). Moleküler yapısı, genetik çeşitliliği ve konak aralığının genişliği, bu virüsü hem temel viroloji hem de halk sağlığı açısından ilgi çekici bir araştırma modeli haline getirmiştir.

Hepatit E virüsü, insanları ve domuz başta olmak üzere çeşitli hayvan türlerini enfekte edebilen varyantlar içermektedir. Son zamanlarda tespit edilen HEV ile enfekte hayvan türlerinin artan sayısı ve eski HEV sınıflandırmasında cins düzeyinde çok sayıda türün yer almamış olması nedeniyle sınıflandırmanın kaçınılmaz bir şekilde yenilenmesine yol açmıştır (Smith vd., 2020, ICTV, 2024).

---

<sup>1</sup> Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Veterinerlik Viroloji Anabilim Dalı  
Orchid No: (0000-0001-5644-2391)

<sup>2</sup> Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Viroloji Anabilim Dalı  
Orchid No: (0009-0004-9818-975X)

Son sınıflandırmada Hepeviridae ailesi ve *Orthohepevirinae* alt aile içerisinde yer alan ve insanlar için enfeksiyöz olan HEV'ler arasında özellikle HEV-1 ve HEV-2 su kaynaklı büyük epidemilerden sorumlu iken, HEV-3 ve HEV-4 daha çok domuz, yaban domuzu ve geyik gibi hayvanlardan insanlara geçen zoonotik genotiplerdir (EASL, 2018). Son yıllarda keşfedilen ve farklı omurgalı türlerinde tanımlanan yeni hepevirüsler, filogenetik çeşitliliğin sanılandan çok daha geniş olduğunu göstermiş, bu durum virüsün evrimsel dinamiklerinin yeniden değerlendirilmesini gerekli kılmıştır (Smith vd., 2020).

Genetik çeşitlilik ve buna eşlik eden evrimsel seleksiyon, virüsün patogenezi, konakçı spektrumu, doku tropizmi ve zoonotik geçiş kapasitesi üzerinde doğrudan belirleyici rol oynamaktadır. Özellikle HEV-3 ve HEV-4 genotiplerinde gözlenen yüksek genetik değişkenlik hem moleküler epidemiyoloji çalışmalarında hem de konakçı türlere adaptasyon süreçlerini anlamada önemli ipuçları sunmaktadır (Meng, 2010; Spahr vd., 2017).

Bu bölümde, Hepatit E virüsünün taksonomisi, morfolojik karakteristikleri, moleküler yapısı, özellikleri ve genetik çeşitliliği ele alınarak; virüsün biyolojisi ile konak ilişkileri arasındaki bağlantılar güncel literatür ışığında değerlendirilmiştir.

## 2. Genel Bilgiler

### 2.1. Hepatit E Virüsünün Taksonomisi

Hepatit E ile ilişkili virüsler *Hepeviridae* ailesi içinde sınıflandırılmaktadır. Bu ailede memelileri ve kuşları enfekte eden hepevirüsler *Orthohepevirinae* alt ailesinde, balıkları enfekte edenler ise *Parahepevirinae* alt ailesinde yer almaktadır. *Orthohepevirinae* alt ailesi; memelilerle ilişkili *Paslahepevirus* ve *Rocahepevirus* cinsleri, yarasalarla ilişkili *Chirohepevirus* cinsi ve kuşlarla ilişkili *Avihepevirus* cinsi olmak üzere dört cinse ayrılmaktadır (Purdy vd., 2022; Letafati vd., 2024; ICTV, 2024; Li vd., 2025)

İnsanları ve çeşitli diğer memeli türlerini enfekte edebilme yeteneğine sahip başlıca HEV türü *Paslahepevirus balayani* olarak adlandırılmaktadır. *Hepeviridae* ailesi ve *Orthohepevirinae* alt ailesi içerisinde, *Paslahepevirus* cinsine dahil olan *Paslahepevirus balayani*, şu ana kadar tanımlanmış sekiz HEV genotipini (HEV-1–HEV-8) kapsamaktadır. Bu genotipler arasında HEV-1, HEV-2, HEV-3 ve HEV-4, insanlarda görülen hepatit E vakalarının büyük çoğunluğundan sorumludur; HEV-7 ise sınırlı sayıda zoonotik insan enfeksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Buna ek olarak, *Rocahepevirus* cinsinde yer alan *Rocahepevirus ratti* (Rat-HEV) de nadir insan enfeksiyonlarıyla ilişkilendirilen bir diğer hepevirüs türü olarak tanımlanmıştır (Purdy vd., 2022; Letafati vd., 2024; ICTV, 2024; Li vd., 2025).

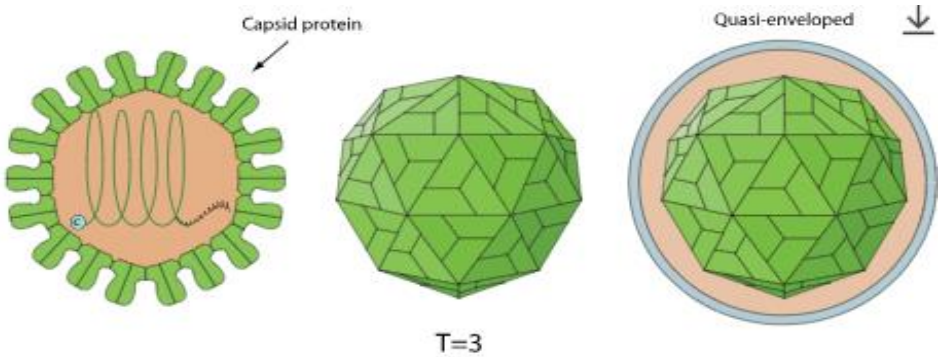
**Tablo1:** Hepeviridae Ailesi Güncel Sınıflandırma (ICTV, 2024).

Aile	Alt Aile	Cins	Tür	Genotip	Konakçı	
Hepeviridae	Orthohepevirinae	Avihepevirus	Avihepevirus <i>egretti</i>		Kanatlı	
			Avihepevirus <i>magniiecur</i>		Kanatlı	
		Chirohepevirus	Chirohepevirus <i>desmodi</i>		Yarasa	
			Chirohepevirus <i>eptesici</i>		Yarasa	
			Chirohepevirus <i>rhinolophi</i>		Yarasa	
		Paslahepevirus	Paslahepevirus <i>balayani</i>	Paslahepevirus <i>alci</i>		Geyik
				HEV1	insan	
				HEV2	İnsan	
				HEV3	İnsan, domuz, tavşan, geyik, mangusta	
				HEV4	İnsan, domuz	
				HEV5	Yaban domuzu	
				HEV6	Yaban domuzu	
				HEV7	Deve, insan	
		HEV8	Deve, Fil			
		Rocahepevirus	Rocahepevirus	Rocahepevirus <i>eothenomi</i>		
				Rocahepevirus <i>ratti</i>		
					HEV- C1	Rodent, İnsan
					HEV- C2	Rodent, Gelincik, vizon
Parahepevirinae	Piscihepevirus	Piscihepevirus <i>heenan</i>			Alabalık	

## 2.2. Virüs Morfolojisi, Genom Yapısı ve Proteinlerin Fonksiyonları

Hepatit E etkeni ikozahedral simetridir, pozitif polariteli, segmentsiz, tek sarmallı bir RNA virüsüdür. Hepatit E virionu iki farklı fiziksel formda bulunur: dolaşımdaki kan ve kültür süpernatantındaki eksozom benzeri bir lipid zar ile çevrili yarı-zarflı (quasi-enveloped, eHEV) virion formu ve dışkı ve safrada bulunan zarfsız (non-enveloped, nHEV) virion formu. Zarfsız virionlar 27–34 nm çapında iken, yarı zarflı virionlar ise konak kökenli lipid membranla çevrili olduklarından dolayı çapı ~40 nm çapındadır (Şekil 1) (Nagashima vd., 2017; ViralZone, 2024). Zarfsız formun yarı zarflı forma kıyasla belirgin ölçüde daha yüksek enfeksiyözite gösterebildiği, ancak her iki formun da enfeksiyona neden olabildiği bildirilmektedir (Nagashima vd., 2017; Cancela vd., 2022; Fu vd., 2025).

Eksozom benzeri bir lipid zar ile çevrili yarı-zarflı eHEV virionları, HEV ile enfekte hücrelerin kan dolaşımı ve hücre kültürü süpernatantından izole edilirken, nHEV virionları enfekte konakçıların dışkı ve safrasında bulunmaktadır. Bu iki formun eş zamanlı varlığı, HEV'nin farklı konakçı ortamlarına uyum sağlama kapasitesini yansıtmaktadır. Yarı-zarflı virionların konakçı kökenli lipid zarfı, kan dolaşımında immün sistemin tanınmasından kaçışı ve hayatta kalmayı kolaylaştırırken; zarfsız virionların dışkı ve safra ortamlarındaki yüksek stabilitesi, virüsün fekal–oral yolla etkili biçimde yayılmasını desteklemektedir (Nagashima vd., 2014, 2017; Yin & Feng, 2019; Shahini vd., 2024). Viral kapsidin yarı zarflı olması, kapsid ile ilişkili antijenleri bağışıklık sisteminden korur, ancak aynı zamanda viral kapsid proteinleri ile hücre reseptörleri arasındaki doğrudan etkileşimleri önleyerek eHEV'nin bağlanma verimliliğini azaltmaktadır (Brügge vd., 2025)



Şekil 1: Virion Yapısı (Viralzone, 2024).

Hepatit E virüsünün genetik materyali yaklaşık 7,2 kb uzunluğundadır. Viral genom; 5' ucunda 7-metilguanozin başlığı (m7G cap), kısa bir 5' kodlamayan bölge (UTR), kısmen örtüşen üç açık okuma çerçevesi (ORF1, ORF2 ve ORF3), bir 3' UTR ve 3' ucunda poliadenin [poly(A)] kuyruğu içerecek şekilde organize olmuştur. 5' UTR'nin kısa (~30 nt) olduğu ve 5' uç bölgesinde ikincil RNA yapı elemanlarının replikasyon açısından önemli olabileceği bildirilmektedir. Genomun 3' ucunun poliadenile olduğu da raporlanmıştır (Wang ve Meng, 2021; Letafati vd., 2024; Shahini vd., 2024).

Hepatit E virus genomunun ORF1'i, diğer pozitif polariteli RNA virüslerinde de bulunan metil transferaz (Met), X ve Y bölgeleri, papain benzeri sistein proteaz (PCP), prolin açısından zengin hiper değişken bölge (HVR), RNA helikaz (Hel) ve RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (RdRp) domainlerini içeren, yapısal olmayan ve değişken uzunlukta bir poliproteini kodlamaktadır (Lin & Zhang, 2021; Karpe, 2024).

Virusun ORF2'si, hepatit E virüsünün kapsid proteinini kodlamaktadır. ORF2 genomik olarak tek bir kapsid proteinini kodluyor gibi görünse de translasyon sırasında farklı başlangıç bölgelerinin kullanılması sonucu üç farklı protein izoformu oluşmaktadır: enfeksiyöz virion kapsidini oluşturan hücre içi ORF2i, glikozillenmiş ORF2g ve bölünmüş ORF2c. Bu izoformlar arasında yalnızca ORF2i virionun kapsid yapısına katılırken, ORF2g ve ORF2c enfeksiyöz virüs partikülleriyle ilişkili olmayan, büyük miktarlarda salgılanan virion dışı glikoproteinlerdir (Montpellier vd., 2017; Lin & Zhang, 2021). Bu salgısal ORF2 izoformlarının, antikor aracılı nötralizasyonu azalttığı ve konak bağışıklık yanıtının modülasyonunda rol oynadığı bildirilmektedir (Yin & Feng, 2019; Wang ve Meng, 2021).

Çok fonksiyonlu ORF3 ise konak hücre sinyal yollarını modüle eden, HEV'in "yarı-zarflanma (quasi-envelopment)" sürecine katkı sağlayan ve virion salınımlarında rol oynayan küçük bir membran iyon kanalı proteinini kodlamaktadır (Meng, 2023; Jiao vd., 2024).

Bunun yanında HEV-1'in, ORF1 ile örtüşen, rolü henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte endoplazmik retikulum stresi koşullarında aktive olan ve HEV RNA polimerazının düzgün çalışması için gerekli olduğu gösterilen ek bir açık okuma çerçevesine (ORF4) sahip olduğu bildirilmiştir (Nair vd., 2026; Kenney & Meng, 2019; Jiao vd., 2024). Tablo 2'de genel hatlarıyla HEV'in genom, protein ve fonksiyonları kısaca özetlenmiştir.

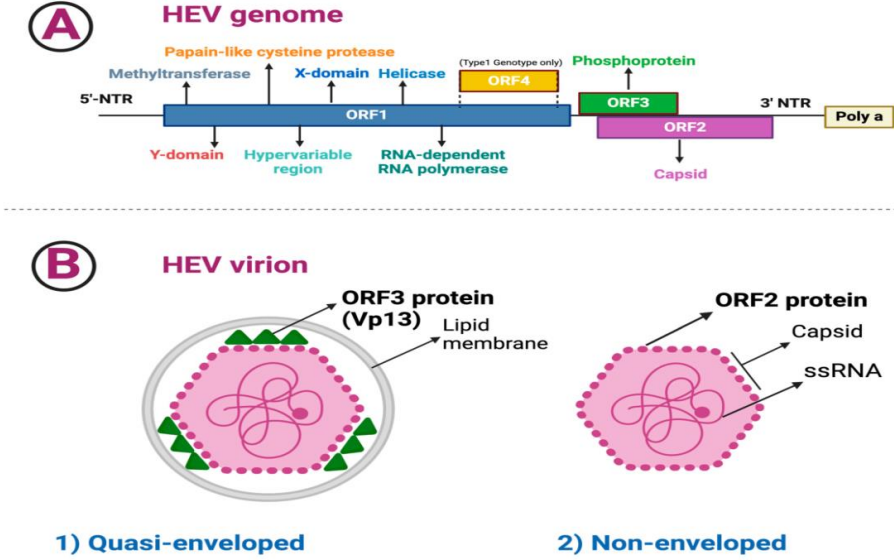
**Tablo 2.** Hepatit E Virüsü (HEV) Genomu, Proteinleri ve Fonksiyonlar

ORF / Protein	Yapısal Özellikler / Domainler	Başlıca Fonksiyonlar
<b>ORF1</b> (non-structural poliprotein)	Metiltransferaz (Met), Y ve X bölgeleri, papain-benzeri sistein proteaz (PCP), hiper değişken bölge (HVR), helikaz (Hel), RNA-bağımlı RNA polimeraz (RdRp)	Viral RNA replikasyonu, transkripsiyon, replikasyon kompleksinin oluşumu
<b>ORF2</b> (Kapsid proteini)	S (Shell), M (Middle), P (Protruding) domainleri; üç izoform: ORF2i, ORF2g, ORF2c	Kapsid oluşumu, RNA'nın korunması, virion stabilitesi, konak hücre bağlanması, antijenite
<b>ORF2 – P domaini</b>	P1 ve P2 alt bölgeleri, $\beta$ -varil katlanma motifleri	Konak hücre ile etkileşim, nötralizan epitopların taşınması, türler arası geçiş ve zoonotik potansiyel
<b>ORF3</b> (küçük yardımcı protein)	Küçük fosfoprotein; membran ilişkili; viroporin aktivitesi	Virion salınımı, ESCRT-bağımlı tomurcuklanma, eHEV oluşumu, hücresel sinyal yollarının modülasyonu
<b>ORF4</b> (sadece HEV-1)	ORF1 ile örtüşen ek açık okuma çerçevesi	Endoplazmik retikulum stresi altında replikasyonun desteklenmesi

Hepatit E virionunun ikozahedral kapsid yapısı genel olarak 180 kopya kapsid proteininden oluşur. ORF2 proteininin üç ana yapısal bölgesi (domain) vardır: S (Shell: kabuk), M (Middle: orta) ve P (Protruding: çıkıntılı). S bölgesi, diğer iki alanın oturduğu bir taban/iskelet görevi gören kıvrımı ile ikosahedral simetriyi oluşturur; RNA genomunu çevreler ve korur. Mutasyonlara karşı korunmuş olan, bununla birlikte genotipler arasında da en çok korunan bu ORF2 bölgesi genel yapısal dayanıklılığı sağlar. M bölgesi S ve P domainleri arasında köprü oluşturur. M bölgesi, S ve P'ye bağlanarak virionu stabilize eder (Wang & Meng, 2021; Karpe vd., 2024).

P bölgesi, kapsid proteininin yüzeyde yer alan ve konak hücre ile etkileşimde rol oynayan kısmını oluşturur; aynı zamanda bağışıklık sistemi tarafından tanınan immünodominant epitopları barındırır (Molinos-Albert vd., 2025). Bu bölge,  $\beta$ -varil kıvrımları ( $\beta$ -barrel) katlanma motifleri içeren, kapsid yüzeyinde farklı çıkıntılar oluşturan ve potansiyel polisakkarit bağlama bölgeleri içeren P1 (üç katlı çıkıntılar) ve P2 (iki katlı sivri uçlar) olarak alt bölümlere ayrılmaktadır. ORF2'nin N-terminal bölgesi, doğal T=3 yapı birleşimi için gereklidir; N-terminal bölgesinin kısaltılması veya yokluğu durumunda, doğal T=3 ikosahedral kapsid mimarisinin oluşumunu engelleyerek daha küçük T=1 virüs benzeri

partiküllerin oluşumuna yol açabilmektedir. C-terminal bölge, kapsid morfolojisini doğrudan belirleyici olmamakla birlikte, viral RNA'nın kapsid içine alınması (kapsülleme) ve virion stabilitesinin sağlanması açısından işlevsel katkı sunmaktadır (Guu vd., 2009; Shiota vd., 2013).



**Şekil 2:** Hepatit E Virüsü (HEV) Genomu ve Virion Yapısı (Shahini vd., 2024).

Şekil 2, Hepatit E virüsünün (HEV) genomik organizasyonunu ve virion yapısını göstermektedir. (A) Genomik Organizasyon: HEV genomu, 7,2 kb pozitif polariteli tek zincirli bir RNA molekülüdür. 5' ucunda bir metil guanozin başlığı (m7G), üç adet kısmen örtüşen açık okuma çerçevesi (ORF) ve 3' ucunda poliadenile (PolyA) kuyruk ile organize edilmiştir. ORF1, viral replikasyon için gerekli olan yapısal olmayan proteinler üretir. ORF2, virion kapsidini oluşturan viral proteinleri üretir. ORF3, virion salınımı ve patojenez için gerekli olan küçük, çok işlevli bir proteindir. (B) Virion organizasyonu: HEV virüsünün iki formu vardır: (1) ekzosomlara benzer bir dış zarı olan ve HEV ile enfekte olmuş hücrelerin kan dolaşımından ve hücre kültürü üst sıvısından izole edilmiş yarı zarflı virionlar (eHEV); (2) enfekte olmuş konakçıların dışkısında ve safirasında bulunan zarfsız virionlar (nHEV) (Shahini vd., 2024).

Hepatit E virionlarının birincil yapısal bileşeni olan ORF2 kapsid proteini, viral RNA'yı koruyan ve konak hücre ile etkileşerek virüsün hücresel giriş süreçlerine katkı sağlayan önemli bir yapısal proteindir. Yukarıda da belirtildiği gibi, ORF2, N-terminal sinyal peptidi ile birlikte kabuk (S), orta (M) ve çıkıntılı

(P) olmak üzere üç temel yapısal bölgeden oluşmaktadır. Bu bölgeler arasında özellikle P bölgesi, kapsid yüzeyinde yer alan ve konak hücre yüzey molekülleriyle etkileşime giren, aynı zamanda bağışıklık sistemi tarafından tanınan başlıca epitoplara içeren bölgedir ve HEV'nin türler arası geçiş kapasitesini etkileyen önemli yapısal unsurlardan biri olarak kabul edilmektedir (Guo vd., 2009; Yin & Feng, 2019; Lin & Zhang, 2021).

Kimerik virüslerle yapılan deneysel çalışmalar, ORF2 kapsid proteininin HEV'de konak türü spesifitesinin belirlenmesinde kritik bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Örneğin, genotip 1'e (HEV-1) ait ORF2 geninin, genotip 3 veya genotip 4 HEV genetik omurgalarına aktarılması durumunda, domuzlarda verimli viral replikasyonu desteklemediği gösterilmiştir. Benzer biçimde, genotip 3 HEV omurgasında genotip 1'e özgü P domainini taşıyan kimerik virüslerin, domuz hücrelerini enfekte edemediği bildirilmiştir. Bu bulgular, özellikle ORF2'nin P domaininin, HEV'nin konak uyumunu ve türler arası geçiş kapasitesini belirleyen başlıca moleküler yapısal unsurlardan biri olduğunu düşündürmektedir (Feagins vd., 2011; Brüggemann vd., 2025).

Ayrıca, genotip 1 (Sar-55) ve genotip 3 (Kernow-C1) HEV suşlarına ait ORF2 kapsid proteinleri arasında çok sayıda amino asit farklılığı bulunduğu ve bu dizisel farklılıkların, virüsün insan ve domuz hücrelerini enfekte etme yeteneklerindeki ayrımlara katkıda bulunabileceği öne sürülmektedir. Bu durum, kapsid proteinindeki yapısal varyasyonların HEV'nin konak tropizmi ve zoonotik potansiyeli üzerinde belirleyici bir etkisi olabileceğini desteklemektedir (Shukla vd., 2011; Brüggemann vd., 2025).

ORF2 kapsid proteininin özellikle çıkıntılı bölgesi (P domaini), virion yüzeyinde yer alması nedeniyle hem konak hücre ile etkileşim hem de antijenite açısından kritik bir bölge olarak değerlendirilir. Virus-benzeri partiküllerin (VLP) yüksek çözünürlüklü yapısal analizleri, kapsid proteininde S, P1 ve P2 gibi farklı yapısal alt bölümlerin bulunduğunu ve P2'nin yüzeye en fazla maruz kalan "sivri uç" benzeri çıkıntıları oluşturduğunu göstermiştir; bu mimari, kapsid-konak etkileşiminin P domaini üzerinden şekillenebileceğini düşündürür (Guo vd., 2009). Buna paralel olarak, P domainini temsil eden E2s bölgesine odaklanan çalışmalar, bu bölgenin virus-host etkileşimi için işlevsel önem taşıdığını ortaya koymuştur (Li vd., 2009). Güncel derlemeler de P domaininin, "bağlanma/ön-tutunma" gibi giriş basamaklarında rol oynayabildiğini ve ORF2'nin kapsid fonksiyonunun ötesinde çoklu işlevleri olduğunu vurgulayarak, P domainindeki dizisel/yapısal farklılıkların konak tropizmi ve zoonotik potansiyel üzerinde etkili olabileceğini düşüncesini desteklemektedir (Zhou vd., 2021; Brüggemann vd., 2025).

ORF2 kapsid proteininin çıkıntılı bölgesi (P domaini), virion yüzeyinde yer alması nedeniyle konak bağışıklık sistemi tarafından en kolay tanınan yapısal bölge olarak değerlendirilmektedir. Virus-benzeri partiküllerle (VLP) yapılan yapısal çalışmalar, P domaininin kapsidin en dışta kalan ve antijenik açıdan baskın bölgelerini oluşturduğunu ortaya koymuştur (Guu vd., 2009). Bu özellikleri nedeniyle P domaini, onaylı rekombinant HEV aşısı HEV-239 (Hecolin) için kritik bir antijenik bileşen olarak kullanılmaktadır (Li vd., 2015). Bununla birlikte, bu bölgenin bağışıklık sistemi tarafından yoğun şekilde hedeflenmesi, P domaininin antijenik varyasyona açık olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim ORF2 proteini üzerinde tanımlanan nötralizan epitopların önemli bir kısmının P domaini içerisinde yer aldığı ve farklı HEV genotipleri ile suşları arasında dizisel farklılıklar gösterebildiği bildirilmektedir. Bu durum, antijenik değişkenliğin HEV’de bağışıklık kaçışı ve viral adaptasyon süreçlerine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (Zhou vd., 2021). Ayrıca, kapsid proteinindeki bazı mutasyonların virion oluşumu ve enfeksiyöziteyi etkileyebileceği gösterilmiş olup, ORF2’nin viral yaşam döngüsünde çok yönlü bir rol üstlendiği anlaşılmaktadır (Van Tong vd., 2016; Wang & Meng, 2021). HEV’nin geniş genetik çeşitliliğine rağmen, ORF2 kapsid proteininin çıkıntılı bölgesi (P domaini), farklı genotipler arasında benzer bir üç boyutlu katlanma modeli sergilemektedir. Bu yapısal korunumun, HEV’nin genotipler arası antijenik farklılıklara karşın sınırlı serolojik çeşitlilik gösterdiği ve büyük ölçüde tek bir serotip olduğu görüşünü desteklediği düşünülmektedir (Wei vd., 2018). ORF2 proteininin özellikle P domaini aracılığıyla dimerik yapılar oluşturduğu, bu dimerizasyonun kapsid stabilitesini artırdığı ve kritik işlevsel bölgeleri proteazlara karşı koruyarak virion bütünlüğünü desteklediği gösterilmiştir. Bu yapısal özelliklerin, kapsidin hem konak hücre ile etkileşiminde hem de çevresel koşullara karşı dayanıklılığında önemli rol oynadığı anlaşılmaktadır (Wei vd., 2018).

ORF3 proteini, hepatit E virüsünün yaşam döngüsünde replikasyon sonrası evrelerde görev alan, küçük ve çok işlevli bir yardımcı proteindir. Deneysel çalışmalar, ORF3’ün viral genom replikasyonu için zorunlu olmadığını, buna karşın enfeksiyöz virionların hücre dışına salınması için gerekli olduğunu göstermiştir. ORF3’ün konak hücre membranlarıyla etkileşime girerek yarı-zarflı HEV partiküllerinin oluşumunu desteklediği ve ESCRT-ilişkili salınım mekanizmalarında rol oynadığı bildirilmektedir. Ayrıca ORF3’ün çeşitli hücrel sinyal yollarını modüle edebilmesi, enfekte hücrelerin hayatta kalmasını artırarak HEV’nin patogenezi ve viral yayılımına katkıda bulunan çok yönlü stratejik bir faktör olduğunu göstermektedir (Nagashima vd., 2014; Zhou vd., 2021; Jiao vd., 2024).

## 1.2. Virüsün Replikasyonu

Hepatit E virüsünün (HEV) replikasyon döngüsü, pozitif polariteli RNA virüslerinin genel özelliklerini taşımakla birlikte, özellikle ORF1 poliproteininin işlenmesi, virionun hücreye giriş basamakları ve soyulma (uncoating) mekanizmaları gibi kritik yönleri açısından hâlen tam olarak çözümlenmemiştir (Montpellier vd., 2017, Fu vd., 2025). Bununla birlikte, son yıllarda geliştirilen subgenomik replikon sistemleri ve iyileştirilen hücre kültürü modelleri, konakçı faktörler, replikasyon kompleksinin hücresel lokalizasyonu ve viral çoğalmanın ara basamakları hakkında önemli bilgiler sağlamıştır (Zhou vd., 2021; Shahini vd., 2024; Brüggemann vd., 2025).

Hepatit E virus enfeksiyonu, virionun hepatositlerin ve diğer konak hücrelerin yüzeyine tutunmasıyla başlar. Birçok virüste olduğu gibi, heparan sülfat proteoglikanlarının, HEV için ilk bağlanma basamağında rol oynadığı bildirilmektedir (Yin vd., 2016; Nimgaonkar vd., 2018). Bununla birlikte, HEV için özgün ve zorunlu bir hücre yüzeyi reseptörü henüz tanımlanmamıştır. Bunun yerine, glikozla düzenlenen protein 78 (GRP78), asialoglikoprotein reseptörü, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ve integrin beta-1 (ITGB1) gibi çeşitli hücresel faktörlerin, bağlanmayı kolaylaştırıcı veya endositozu uyaran yardımcı roller üstlenebileceği öne sürülmektedir (Nimgaonkar vd., 2018; Brüggemann vd., 2025; Fu vd., 2025).

Hepatit E virusu, iki farklı fiziksel formda bulunur: çevresel koşullara dirençli ve dışkı yoluyla saçılan zarfsız (nHEV) form ile, kanda dolaşan ve konak hücre membranından türeyen bir lipit zarf ile çevrili yarı zarflı (eHEV) form. Yarı zarflı partiküller, lipit zarf sayesinde nötralizan antikorlardan kısmen korunurken; zarfsız form dış ortamda stabilitesi ve bulaştırıcılık kapasitesi nedeniyle virüsün yayılımında temel rol oynar. Bu iki fiziksel formun hücre giriş mekanizmaları, hücresel duyarlılıkları ve enfektivite özellikleri birbirinden farklılık göstermektedir (Yin vd., 2016).

Yarı zarflı HEV partiküllerinin, klatrin- ve dinamin-bağımlı endositoz yoluyla hücreye girdiği ve bu süreçte Rab5 ve Rab7 gibi erken ve geç endozom belirteçlerinin rol oynadığı gösterilmiştir (Yin vd., 2016; Lin & Zhang, 2021). Zarfsız HEV'nin hücreye giriş mekanizması ise daha belirsizdir. Bazı çalışmalarda nHEV girişinin endositozdan bağımsız olabileceği ileri sürülmüşken, diğer çalışmalarda nHEV benzeri partiküllerin klatrin, DNМ-2 ve membran kolesterolüne bağlı olarak hücre içine alındıktan sonra Rab5 pozitif endozomal bölmelere yönlendirildiği ve lizozomal bölmelerde parçalandığı gösterilmiştir (Holla vd., 2015; Yin vd., 2016; Lin ve Zhang, 2021; Fu vd., 2025). Bu bulgular, nHEV girişinin ve hücre içi taşınmasının birden fazla mekanizma ile gerçekleşebileceğini düşündürmektedir.

Endositik girişin ardından, yarı zarflı HEV partiküllerinin lipid zarfı, endozom–lizozom yolunda gerçekleşen lipid yıkımı sonucu parçalanır ve kapsid proteini açığa çıkar. Bunu, mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamış olan soyulma (uncoating) süreci izler. Bu basamak, HEV replikasyon döngüsünün en az anlaşılan aşamalarından biri olarak kabul edilmektedir (Montpellier vd., 2017).

Soyulma sonrasında sitoplazmaya salınan pozitif polariteli HEV RNA'sı, konak hücresine ait translasyon mekanizmaları tarafından okunarak ORF1 poliproteinini sentezler. ORF1'den türetilen RNA-bağımlı RNA polimeraz (RdRp), önce tam uzunlukta negatif polariteli ara RNA'yı sentezler. Bu negatif RNA, hem progeni virionlarda paketlenen yeni genomik RNA'ların çoğaltılması hem de yaklaşık 2 kb uzunluğundaki subgenomik RNA'nın transkripsiyonu için şablon görevi görür (Zhou vd., 2021).

Subgenomik RNA'dan ORF2 kapsid proteini ve viral salınım için gerekli ORF3 proteini sentezlenir. Ayrıca negatif RNA şablonundan, yaklaşık 3,7 kb uzunluğunda alternatif bir subgenomik RNA'nın üretilebileceğine dair bulgular da bildirilmiştir (Fu vd., 2025).

Yeni sentezlenen ORF2 kapsid proteini, virion montajında görev alırken, ORF3 proteini replikasyon sonrası evrelerde kritik bir rol üstlenir. Kapsid proteini pORF2, endoplazmik retikulumda üç bölgede glikozilasyona uğrayarak enfeksiyöz virion oluşumu için gerekli yapısal olgunluğa erişir. pORF2'nin yalnızca kapsid oluşumu ve genom paketlenmesi ile sınırlı olmayan, Golgi, sitoplazma ve çekirdek lokalizasyonu ile ilişkili ek işlevlere de sahip olabileceği öne sürülmektedir (Surjit vd., 2007; Lenggenhager vd., 2017).

ORF3 proteininin viroporin aktivitesi, membran potansiyelini etkileyerek veziküler trafiği ve viral tomurcuklanmayı kolaylaştırabilir. Ayrıca ORF3 proteininin, ESCRT yolunun temel bileşenlerinden TSG101 ile etkileşmesi, yavru virionların multiveziküler cisimciklere (MVB) yönlendirilmesini ve bu yapıların plazma membranı ile füzyonu sonucu virionların hücre dışına salınmasını destekler (Zhou vd., 2021).

Yarı zarflı HEV partiküllerinin lipid zarfının trans-Golgi ağından köken aldığı ve bu sürecin ORF3 proteini ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Nagashima vd., 2014). Ayrıca ORF3 proteininin birden fazla izoform oluşturabildiği ve farklı işlevsel roller üstlenebildiği bildirilmektedir (Montpellier vd., 2017).

Hepatositlerin apikal yüzeyinden salınan eHEV partikülleri safra kanalına geçer ve burada lipid zarf, safra tuzlarının deterjan etkisiyle parçalanarak virionun zarfsız (nHEV) forma dönüşmesine neden olur. Bu süreç, dışkı ile atılan HEV'in neden zarfsız formda bulunduğunu açıklamaktadır. Buna karşılık, hepatositlerin bazolateral membranından salınan eHEV partikülleri, yarı zarflı yapılarıyla kana geçer ve nötralizan antikorlara karşı daha dirençli bir dolaşım formu oluşturur;

ancak bu formun hücre enfeksiyon verimliliği daha düşüktür (Nimgaonkar vd., 2018; Nagashima vd., 2014).

Hepatit E Virusunun hücre içi replikasyonu; çok işlevli viral proteinler, konak hücre membranlarıyla kurulan dinamik etkileşimler ve iki farklı fiziksel virion formunun varlığı nedeniyle oldukça karmaşık bir süreçtir. Özellikle hücreye giriş, soyulma ve ORF1 poliproteininin işlenmesi gibi basamaklar hâlen önemli açık sorular barındırmakta olup, bu alanlar HEV biyolojisinin anlaşılması ve antiviral stratejilerin geliştirilmesi açısından öncelikli araştırma konuları arasında yer almaktadır (Montpellier vd., 2017; Brüggemann vd., 2025).

#### **2.4. İnsan ve Hayvan Kökenli Suşlar Arasındaki Genetik Farklılıklar**

Hepatit E virüsü (HEV), hem insanlarda hem de çeşitli hayvan konaklarda enfeksiyon oluşturabilme kapasitesiyle dikkat çekmektedir. İnsan enfeksiyonlarından sorumlu hepevirüslerin büyük çoğunluğu *Paslahepevirus balayani* türü içerisinde sınıflandırılmaktadır ve bu tür, güncel sınıflandırmaya göre sekiz farklı genotip içermektedir (Purdy vd., 2022; Smith vd., 2020). Bu genotipler, konak özgülüğü, moleküler yapı ve epidemiyolojik özellikler bakımından belirgin farklılıklar göstermektedir (Songtanin vd., 2023; Smith vd., 2020).

Genotipler HEV-1 ve HEV-2 yalnızca insanlarda enfeksiyon oluşturmakta olup genellikle su kaynaklı salgınlarla ilişkilendirilmektedir (Songtanin vd., 2023; Letafati vd., 2024). Buna karşılık HEV-3 ve HEV-4 genotipleri zoonotik özellik taşımakta ve başta domuz, geyik ve tavşanlar olmak üzere çeşitli hayvan konaklarda dolaşım göstermektedir (Abravanel vd., 2012; Spahr vd., 2017; Songtanin vd., 2023). HEV-5, HEV-6, HEV-7 ve HEV-8 genotipleri ise ağırlıklı olarak hayvanlarda tanımlanmış olup, özellikle HEV-7'nin deve kaynaklı olduğu ve nadir insan enfeksiyonlarıyla ilişkilendirilebildiği bildirilmiştir (Songtanin vd., 2023; Letafati vd., 2024). Bu dağılım, HEV genotiplerinin konak adaptasyon mekanizmalarının evrimsel olarak farklılaştığını göstermektedir (Yadav & Kenney, 2024; Smith vd., 2020).

Zoonotik genotiplerde, özellikle HEV-3 ve HEV-4'te, konak içi quasispecies çeşitliliğinin daha yüksek olduğu; bunun viral adaptasyon kapasitesini artırarak türler arası geçiş potansiyeline katkı sağladığı bildirilmektedir (Smith vd., 2020; Yadav & Kenney, 2024). Bu bağlamda domuzlar, yüksek viral yük, geniş quasispecies spektrumu ve insanlarla yoğun temas nedeniyle birincil amplifikatör konak olarak değerlendirilmektedir (Meng, 2010; Abravanel vd., 2012; Spahr vd., 2017).

İnsan ve hayvan kökenli HEV suşları arasında özellikle ORF2 ve ORF3 bölgelerinde belirgin genetik varyasyonlar gözlemlenmektedir (Van Tong vd.,

2016; Pezzoni vd., 2021). ORF2 kapsid proteininin özellikle protruding (P) domaini, insan ve hayvan kökenli suşlar arasında en yüksek dizi değişkenliğini gösteren bölge olup, konak hücreye bağlanma, nötralizasyon epitoplarının dağılımı ve türler arası geçiş kapasitesinde kritik rol oynamaktadır (Guu vd., 2009; Smith vd., 2020; Zhou vd., 2021). Bu varyasyonlar, virüsün konak hücre reseptörleriyle etkileşimini ve immün sistemden kaçış yeteneğini doğrudan etkileyebilmektedir (Van Tong vd., 2016; Zhou vd., 2021).

ORF3 proteini ise konak hücre sinyal yollarıyla etkileşimi ve interferon yanıtının modülasyonu açısından önem taşımakta olup, bu işlevlerin genotipler arasında farklılık gösterebildiği bildirilmektedir (Nan vd., 2014; Yang & Nan, 2021; Jiao vd., 2024;). Bu durum, insan ve hayvan suşları arasındaki farkların yalnızca genetik dizilim düzeyinde değil, aynı zamanda fonksiyonel etkileşimler üzerinden de şekillendiğini ortaya koymaktadır (Brüggemann vd., 2024; Jiao vd., 2024).

ORF1 bölgesini oluşturan replikasyonla ilişkili proteinler (metiltransferaz, helikaz ve RNA'ya bağımlı RNA polimeraz), genotipler arasında farklı seçim baskılarına maruz kalmaktadır (Kenney & Meng, 2019; Karpe, 2024). Özellikle HEV-3 ve HEV-4 genotiplerinde, bazı genomik bölgelerde yüksek dN/dS oranları saptanmış ve bu durum pozitif seçim baskısının varlığına işaret etmiştir (Brayne vd., 2017; Baha vd., 2019). Hayvan kökenli HEV suşlarında rekombinasyon olaylarının daha sık gözlemlenmesi, viral çeşitliliğin artmasına ve evrimsel hızın yükselmesine katkı sağlamaktadır (Ikram vd., 2018; Baha vd., 2019).

Filogenetik analizler, insanlara özgü genotiplerin daha dar bir genetik varyasyon aralığına sahip olduğunu; buna karşılık zoonotik genotiplerin geniş konak yelpazesi nedeniyle daha yüksek genetik çeşitlilik sergilediğini ortaya koymaktadır (Abravanel vd., 2012; Smith vd., 2020). Ayrıca yarasalarda tanımlanan *Chirohepevirus* türleri, HEV'nin evrimsel kökenine dair önemli ipuçları sunmakta ve hayvan suşlarının genetik çeşitliliği, virüsün ekolojik adaptasyon kapasitesini yansıtmaktadır (Purdy vd., 2022; Wang vd., 2024).

Genel olarak, insan ve hayvan kökenli HEV suşları arasındaki genetik farklılıklar; virüsün konak adaptasyonu, zoonotik geçiş potansiyeli ve epidemiyolojik davranışı üzerinde doğrudan belirleyici rol oynamaktadır (Smith vd., 2020; Yadav & Kenney, 2024). Özellikle zoonotik genotiplerde gözlenen yüksek genetik çeşitlilik ve rekombinasyon eğilimi, HEV'nin dinamik evrimsel yapısını ortaya koymakta ve Tek Sağlık yaklaşımı çerçevesinde değerlendirilmesini zorunlu kılmaktadır (Spahr vd., 2017; Letafati vd., 2024).

## 2.5. Moleküler Evrim ve Adaptasyon Mekanizmaları

Hepatit E virüsü (HEV), dünya genelinde akut viral hepatitin önemli etkenlerinden biri olup, özellikle gelişmekte olan ülkelerde halk sağlığı açısından ciddi bir yük oluşturmaktadır (Primadharsini vd., 2021). HEV enfeksiyonları çoğu olguda asemptomatik veya kendini sınırlayan bir seyir izlese de, gebelerde ve immün sistemi baskılanmış bireylerde ağır klinik tablolar ve komplikasyonlar gelişebilmektedir (Brüggemann vd., 2024).

HEV, güncel sınıflandırmaya göre sekiz genotipe (HEV-1'den HEV-8'e) ayrılmakta olup bu genotipler, farklı konak türlerine ve coğrafi bölgelere adaptasyon göstermektedir (Baha vd., 2019). HEV-1 ve HEV-2 genotipleri yalnızca insanlarda enfeksiyon oluştururken, HEV-3, HEV-4 ve HEV-7 hem insan hem de hayvan konaklarda enfeksiyonlara neden olabilmektedir. Buna karşılık HEV-5, HEV-6 ve HEV-8 genotipleri güncel veriler ışığında yalnızca hayvanlarda tanımlanmıştır (Smith vd., 2020). Genotipler arası evrimsel farklılaşma, özellikle ORF2 bölgesindeki mutasyonlar ve rekombinasyon olaylarıyla ilişkilendirilmektedir (Primadharsini vd., 2021).

Zoonotik genotiplerde gözlenen bu genetik değişiklikler, virüsün konak hücre reseptörlerine bağlanma kapasitesini artırarak türler arası geçişi kolaylaştırmaktadır (Baha vd., 2019). Bu bağlamda domuz, geyik, tavşan ve sıçan gibi hayvan türleri, insanlara enfeksiyon bulaştırabilen doğal rezervuarlar olarak tanımlanmıştır (Smith vd., 2020). Konaklar arası geçiş sırasında özellikle kapsid proteininde meydana gelen adaptif mutasyonlar, virüsün yeni konak hücrelerine bağlanma ve enfekte etme yeteneğini artırmaktadır (Baha vd., 2019).

HEV'nin konak hücrelere bağlanmasında heparan sülfat proteoglikanlar ve çeşitli yardımcı reseptörlerin rol oynadığı bildirilmiş olup, bu moleküllere bağlanma afinitesindeki değişiklikler virüsün doku ve konak tropizmini belirleyici faktörler arasında yer almaktadır (Primadharsini vd., 2021). Moleküler evrim sürecinde pozitif seçim baskılarının özellikle ORF1 ve ORF2 bölgelerinde yoğunlaştığı gösterilmiştir (Baha vd., 2019). Metiltransferaz, helikaz ve RNA-bağımlı RNA polimeraz (RdRp) gibi replikasyonla ilişkili proteinler, konak savunma mekanizmalarını aşabilmek amacıyla sürekli bir evrimsel baskı altındadır (Smith vd., 2020).

ORF2 kapsid proteininde yer alan epitop bölgeleri, nötralizan antikorların temel hedefleri arasında yer aldığından, bu bölgelerdeki genetik varyasyonlar virüsün immün kaçış stratejilerinin önemli bir bileşenini oluşturmaktadır (Primadharsini vd., 2021; Brüggemann vd., 2024). Bu durum, özellikle zoonotik genotiplerde gözlenen yüksek genetik çeşitliliğin, virüsün farklı konaklarda dolaşımını sürdürebilmesine katkı sağladığını düşündürmektedir.

HEV enfeksiyonları çoğu zaman akut seyretmekle birlikte, immün sistemi baskılanmış bireylerde kronikleşme potansiyeline sahiptir. Organ nakli alıcıları ve HIV pozitif hastalarda kronik HEV enfeksiyonları bildirilmiş olup, bu olgularda viral persistansın moleküler temelleri araştırılmaktadır (Smith vd., 2020; Brüggemann vd., 2024). ORF3 proteininin konak hücre sinyal yollarını modüle ederek interferon yanıtını baskılayabildiği ve bu yolla viral persistensi kolaylaştırabileceği öne sürülmektedir (Primadharsini vd., 2021). Kronik enfeksiyonlarda viral genomda belirli mutasyonların (örneğin RdRp bölgesindeki G1634R değişimi) daha sık gözlemlendiği ve bu mutasyonların replikasyon verimliliğini artırabildiği bildirilmiştir (Brüggemann vd., 2024).

HEV'nin moleküler evrimini anlamada filogenetik analizler ve zaman ölçekli modeller önemli araçlar sunmaktadır. Bayesian filogenetik yaklaşımlar, virüsün evrimsel hızını, genotipler arası geçiş zamanlarını ve salgınların kökenini tahmin etmekte kullanılmaktadır (Baha vd., 2019; Smith vd., 2020). Bu analizler, özellikle gıda kaynaklı HEV bulaşlarının ve hayvan-insan arayüzündeki geçişlerin izlenmesi açısından halk sağlığına yönelik stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlamaktadır (Primadharsini vd., 2021; Brüggemann vd., 2024).

### **3. Sonuç**

Hepatit E virüsü (HEV), moleküler yapısı, genetik çeşitliliği ve geniş konak yelpazesıyla dikkat çeken hem insan sağlığını hem de veteriner hekimliği alanını doğrudan etkileyen önemli bir patojendir. Güncel virolojik ve filogenetik çalışmalar, virüsün yalnızca klasik insan genotipleriyle sınırlı olmadığını; domuz, geyik, tavşan, deve, sığan ve yarası gibi çok sayıda hayvan türünde dolaşan suşlarla birlikte oldukça dinamik bir evrimsel yapı sergilemektedir. Bu çeşitlilik, HEV'nin ekolojik adaptasyon kapasitesinin yüksek olduğunu ve insan-hayvan etkileşiminin yoğun olduğu bölgelerde zoonotik geçiş riskinin arttığını göstermektedir.

Virüsün genom organizasyonu, üç ana ORF bölgesinin farklı fonksiyonları ve özellikle ORF2 ile ORF3 proteininin çok katmanlı rolleri, HEV'nin hem bağışıklık sisteminden kaçışında hem de konakçı adaptasyonunda belirleyici mekanizmaları oluşturmaktadır. ORF2 kapsid proteinindeki yapısal alanların immün tanınma, konakçı reseptörlerine bağlanma ve virion stabilitesi üzerindeki etkileri; ORF3 fosfoproteininin hücre sinyal yollarını modüle eden ve viral salınımı kolaylaştıran viroporin benzeri özellikleri; HEV'nin hem akut hem de kronik enfeksiyon dinamiklerini şekillendirmektedir. Ek olarak, pozitif seçim baskılarının ORF1 ve ORF2 üzerinde yoğunlaşması, virüsün konak savunmalarını aşma yönünde sürekli bir evrimsel süreç içinde olduğunu kanıtlamaktadır.

İnsan ve hayvan kökenli suşlar arasındaki genetik farklılıkların anlaşılması, özellikle HEV-3 ve HEV-4 gibi zoonotik genotiplerin halk sağlığı üzerindeki etkisinin doğru değerlendirilmesi açısından kritik öneme sahiptir. Rekombinasyon olayları, poliprolin bölgedeki insersiyonlar, kapsid proteininde konak özgüllüğünü etkileyen aminoasit değişiklikleri ve bağışıklık kaçış epitoplarındaki mutasyonlar; virüsün türler arası geçiş kapasitesini artıran başlıca moleküler belirleyicilerdir. Bu nedenle, zoonotik HEV suşlarının düzenli olarak izlenmesi ve moleküler epidemiyoloji verilerinin güncel tutulması hem insan sağlığı hem de hayvan sağlığı açısından vazgeçilmezdir.

Sonuç olarak, Hepatit E virüsü giderek genişleyen bir ekolojik dağılıma, artan bir genetik çeşitliliğe ve kompleks bir adaptasyon stratejisine sahiptir. HEV'nin taksonomisi, moleküler yapısı ve evrimsel mekanizmalarına ilişkin bilgiler her geçen yıl gelişmekte ve bu gelişmeler hem tanısal yaklaşımların iyileştirilmesine hem de daha etkili kontrol stratejilerinin belirlenmesine katkı sağlamaktadır. Ancak virüsün giriş reseptörünün henüz tam olarak tanımlanamamış olması, ORF proteinlerinin tüm fonksiyonlarının aydınlatılmamış bulunması ve hayvan suşlarının gerçek zoonotik potansiyelinin hâlâ tam olarak anlaşılmamış olması, bilim dünyası için devam eden önemli bilgi boşluklarıdır. Bu nedenle HEV, gelecekte de Tek Sağlık (One Health) yaklaşımının merkezinde yer almayı sürdürecektir ve hem insan hem de hayvan sağlığı açısından araştırılmaya değer bir patojen olmaya devam edecektir.

## Kaynaklar

- Abravanel, F., Lhomme, S., El Costa, H., Schwartz, B., Peron, J. M., Kamar, N., & Izopet, J. (2012). Genotype 3 diversity and quantification of Hepatitis E virus RNA. *Journal of Clinical Microbiology*, 50(3), 897–902. <https://doi.org/10.1128/JCM.05942-11>
- Baha, S., Behloul, N., Liu, Z., Wei, W., Shi, R., & Meng, J. (2019). Comprehensive analysis of genetic and evolutionary features of the Hepatitis E virus. *BMC Genomics*, 20, Article 790. <https://doi.org/10.1186/s12864-019-6100-8>
- Balayan, M. S., Andjaparidze, A. G., Savinskaya, S. S., Ketiladze, E. S., Braginsky, D. M., Savinov, A. P., & Poleschuk, V. F. (1983). Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology*, 20(1), 23–31. <https://doi.org/10.1159/000149370>
- Brayne, A. B., O'Brien, A., & Dalton, H. R. (2017). Genotype-specific evolution of Hepatitis E virus. *Journal of Virology*, 91(9), e02241-16. <https://doi.org/10.1128/JVI.02241-16>
- Brüggemann, Y., Klöhn, M., Wedemeyer, H., & Steinmann, E. (2024). Hepatitis E virus: from innate sensing to adaptive immune responses. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. <https://doi.org/10.1038/s41575-024-00950-z>
- Brüggemann, Y., Frericks, N., Richter, E., Kinast, V., & Steinmann, E. (2025). How hepatitis E virus invades hepatocytes: The mystery of viral entry. *Trends in Microbiology*, 33(8), 866–874. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2025.03.015>
- Cancela, F., Noceti, O., Arbiza J., Mirazo, S.(2022). Structural aspects of hepatitis E virus. *Archives Virology* 167, 2457–2481 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00705-022-05575-8>
- De Sabato, L., Di Bartolo, I., Lapa, D., Capobianco Dondona, A., Ponterio, E., Ianiro, G., ... & Di Pasquale, A. (2020). Molecular characterization of HEV genotype 3 in Italy at the human/animal interface. *Frontiers in Microbiology*, 11, Article 137. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00137>
- EASL. (2018). EASL clinical practice guidelines on hepatitis E virus infection. *Journal of Hepatology*, 68(6), 1256–1271. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.005>
- Feagins, A. R., Córdoba, L., Sanford, B. J., Dryman, B. A., Huang, Y.-W., LeRoith, T., Emerson, S. U., & Meng, X.-J. (2011). Intergenotypic chimeric hepatitis E viruses containing genotype 4 human hepatitis E virus capsid gene in the backbone of genotype 3 swine hepatitis E virus are

- infectious in pigs. *Virus Research*, 160(1–2), 87–94. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2010.12.011>
- Fu R., Jordan P., Engels Z., Weihs J. A., Mürle J., Chi H., ..., & Thi V. L. D. (2025): Integrin beta 1 facilitates non-enveloped hepatitis E virus cell entry through the recycling endosome. *Nature Communications*. volume 16, 5403. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-61071-y>
- Guu, T. S. Y., Liu, Z., Ye, Q., Mata, D. A., Li, K., Yin, C., ... Tao, Y. J. (2009). Structure of the hepatitis E virus-like particle suggests mechanisms for virus assembly and receptor binding. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(31), 12992–12997. <https://doi.org/10.1073/pnas.0904848106>
- He, Q., Zhang, Y., Gong, W., Zeng, H., Wang, L. (2023). Genetic Evolution of Hepatitis E Virus. In: Wang, Y. (eds) Hepatitis E Virus. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol 1417. Springer, Singapore. [https://doi.org/10.1007/978-981-99-1304-6\\_5](https://doi.org/10.1007/978-981-99-1304-6_5)
- Holla, P., Ahmad, I., Ahmed, Z. & Jameel, S. Hepatitis E Virus Enters Liver Cells Through a Dynamin-2, Clathrin and Membrane Cholesterol-Dependent Pathway. *Traffic* 16, 398–416 (2015). <https://doi.org/10.1111/tra.12260>
- Ikram, A., Ahmad, T., & Khan, M. A. (2018). Genotype-specific acquisition, evolution and adaptation of characteristic mutations in Hepatitis E virus. *Virulence*, 9(1), 121–132. <https://doi.org/10.1080/21505594.2017.1358349>
- International Committee On Taxonomy Of Viruses. (ICTV)(2024). *Hepeviridae*. <https://ictv.global/taxonomy>.
- Jiao, F., Li, Y., & Meng, J. (2024). Multiple functions of Hepatitis E virus ORF3. *Microorganisms*, 12(7), Article 1405. <https://doi.org/10.3390/microorganisms12071405>
- Karpe, Y. A. (2024). Processing of the hepatitis E virus ORF1 nonstructural polyprotein. *Frontiers in Virology*, 3, 1327745. <https://doi.org/10.3389/fviro.2023.1327745>
- Kenney, S. P., & Meng, X. J. (2019). Hepatitis E Virus Genome Structure and Replication Strategy. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 9(1), a031724. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a031724>
- Khuroo, M. S. (1980). Study of non-A, non-B hepatitis epidemics in India. *American Journal of Medicine*, 68(6), 818–824. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(80\)90200-4](https://doi.org/10.1016/0002-9343(80)90200-4)
- Khuroo, M. S. (2023). Discovery of Hepatitis E and Its Impact on Global Health: A Journey of 44 Years about an Incredible Human-Interest Story. *Viruses*, 15(8), 1745. <https://doi.org/10.3390/v15081745>

- Lenggenhager, D., Gouttenoire, J., Malehmir, M., Bawohl, M., Honcharova-Biletska, H., Kreutzer, ..., & Weber, A. (2017). Visualization of hepatitis E virus RNA and proteins in the human liver. *Journal of hepatology*, 67(3), 471–479. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.04.002>
- Letafati, A., Taghiabadi, Z., Roushanzamir, M., Memarpour, B., Seyedi, S., Farahani, A. V., ... & Norouzi, M. (2024). From discovery to treatment: Tracing the path of Hepatitis E virus. *Virology Journal*, 21, Article 194. <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02470-3>
- Li, S., Tang, X., Seetharaman, J., Yang, C., Gu, Y., Zhang, J., ... Xia, N. (2009). Dimerization of hepatitis E virus capsid protein E2s domain is essential for virus–host interaction. *PLOS Pathogens*, 5(8), e1000537. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000537>
- Li, S.-W., Zhao, Q., Wu, T., Chen, S., Zhang, J., & Xia, N.-S. (2015). The development of a recombinant hepatitis E vaccine HEV 239. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 11(4), 908–914. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1008870>
- Li, L.-L., Ma, X.-H., Nan, X.-W., Wang, J.-L., Zhao, J., Sun, X.-M., Li, J.-S., Zheng, G.-S., & Duan, Z.-J. (2025). Diversity of Hepatitis E Viruses in Rats in Yunnan Province and the Inner Mongolia Autonomous Region of China. *Viruses*, 17(4), 490. <https://doi.org/10.3390/v17040490>
- Lin, S., & Zhang, Y.-J. (2021). Advances in hepatitis E virus biology and pathogenesis. *Viruses*, 13(2), 267. <https://doi.org/10.3390/v13020267>
- Lin, S., & Zhang, Y.-J. (2021). Advances in hepatitis E virus biology and pathogenesis. *Viruses*, 13(2), 267. <https://doi.org/10.3390/v13020267>
- Meng, X.-J. (2010). Hepatitis E virus: Animal reservoirs and zoonotic risk. *Veterinary Microbiology*, 140(3–4), 256–265. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.03.017>
- Meng, X.-J. (2023). Hepatitis E virus: Molecular biology and pathogenesis. In *Advances in Virus Research* (Vol. 115, pp. 1–42). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2023.01.001>
- Molinos-Albert, L. M., Baquero, E., Planchais, C., Doceul, V., El Costa, H., Mottez, E., Mallet, V., Pol, S., Albert, M. L., et al. Mouquet, H. (2025). Structural basis for hepatitis E virus neutralization by potent human antibodies. *Science Advances*, 11(19). <https://doi.org/10.1126/sciadv.adu8811>
- Montpellier M., Wychowski C, Sayed ., I.M., Meunier J.C, Saliou J.M., Ankavay M.,..., & Cocquerel L. (2017). Hepatitis E Virus Lifecycle and Identification of 3 Forms of the ORF2 Capsid Protein. *Gastroenterology* 154(1):211-223.e8. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.020>

- Nagashima, S., Takahashi, M., Jirintai, S., Tanaka, T., Nishizawa, T., & Okamoto, H. (2014). The membrane on the surface of hepatitis E virus particles is derived from intracellular membranes and contains trans-Golgi network protein 2. *Archives of Virology*, 159(5), 979–991. <https://doi.org/10.1007/s00705-013-1912-3>
- Nagashima, S., Enomoto, M., & Takeda, S. (2017). Characterization of the quasi-enveloped and non-enveloped forms of hepatitis E virus and their infectivity differences. *Journal of Virology*, 91(21), e00822-17. <https://doi.org/10.1128/JVI.00822-17>
- Nair, V. P., Anang, S., Subramani, C., Madhvi, A., Bakshi, K., Srivastava, A., ... & Surjit, M. (2016). Endoplasmic reticulum stress induced synthesis of a novel viral factor mediates efficient replication of genotype-1 Hepatitis E virus. *PLOS Pathogens*, 12(4), e1005521. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005521>
- Nan, Y., Ma, Z., Wang, R., Yu, Y., Kannan, H., Fredericksen, B., & Zhang, Y. J. (2014). Enhancement of interferon induction by ORF3 product of hepatitis E virus. *Journal of virology*, 88(15), 8696–8705. <https://doi.org/10.1128/JVI.01228-14>
- Nimgaonkar, Q. Ding, R.E. Schwartz, A. Ploss (2018). Hepatitis E virus: advances and challenges. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 15(2): 96–110. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.150>
- Pezzoni, G., Bortolami, A., Ianiro, G., Di Bartolo, I., & Ruggeri, F. M. (2021). Antigenic characterization of ORF2 and ORF3 proteins of Hepatitis E virus. *Viruses*, 13(7), Article 1385. <https://doi.org/10.3390/v13071385>
- Primadharsini, P. P., Nagashima, S., & Okamoto, H. (2021). Mechanism of cross-species transmission, adaptive evolution and pathogenesis of Hepatitis E virus. *Viruses*, 13(5), 909. <https://doi.org/10.3390/v13050909>
- Purdy, M. A., Drexler, J. F., Meng, X.-J., Norder, H., Okamoto, H., Van der Poel, W. H. M., ..., & Smith, D. B. (2022). ICTV virus taxonomy profile: Hepeviridae 2022. *Journal of General Virology*, 103, 001778. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001778>
- Shahini, E., Argentiero, A., Andriano, A., Losito, F., Maida, M., Facciorusso, A., ... & Villa, E. (2024). Hepatitis E virus: What more do we need to know? *Medicina*, 60(6), 998. <https://doi.org/10.3390/medicina60060998>
- Shiota, T., Li, T.-C., Yoshizaki, S., Kato, T., Wakita, T., & Ishii, K. (2013). The hepatitis E virus capsid C-terminal region is essential for the viral life cycle: Implication for viral genome encapsidation and particle stabilization. *Journal of Virology*, 87(10), 6031–6036. <https://doi.org/10.1128/JVI.00444-13>

- Shukla, P., Nguyen, H. T., Torian, U., Engle, R. E., Faulk, K., Dalton, H. R., Bendall, R. P., Keane, F. E., Purcell, R. H., & Emerson, S. U. (2011). Cross-species infections of cultured cells by hepatitis E virus and discovery of an infectious virus–host recombinant. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(6), 2438–2443. <https://doi.org/10.1073/pnas.1018878108>
- Smith, D. B., Simmonds, P., & Jameel, S. (2020). Molecular epidemiology and evolution of Hepatitis E virus. *Journal of General Virology*, 101(9), 913–924. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001453>
- Smith, D. B., Simmonds, P., Izopet, J., Oliveira-Filho, E. F., Ulrich, R. G., Johne, R., Koenig, M., Jameel, S., Harrison, T. J., Meng, X. J., Okamoto, H., & Purdy, M. A. (2020). Proposed reference sequences for hepatitis E virus subtypes. *Journal of General Virology*, 101(5), 465–469. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001435>
- Songtanin, B., Molehin, A. J., Brittan, K., Manatsathit, W., & Nugent, K. (2023). Hepatitis E Virus Infections: Epidemiology, Genetic Diversity, and Clinical Considerations. *Viruses*, 15(6), 1389. <https://doi.org/10.3390/v15061389>
- Spahr, C., Knauf-Witzens, T., Vahlenkamp, T., Ulrich, R. G., & Johne, R. (2017). Hepatitis E virus and related viruses in wild, domestic and zoo animals A review. *Zoonoses and Public Health*, 65(1), 11–29. <https://doi.org/10.1111/zph.12405>
- Surjit M, Jameel S. & Lal SK. (2007). Cytoplasmic localization of the ORF2 protein of hepatitis E virus is dependent on its ability to undergo retrotranslocation from the endoplasmic reticulum. *Journal of Virology*, 81, 3339–3345, <http://doi.org/10.1128/JVI.02039-06>
- Van Tong, H., Hoan, N. X., Wang, B., Wedemeyer, H., Bock, C.-T., & Velavan, T. P. (2016). Hepatitis E virus mutations: Functional and clinical relevance. *Reviews in Medical Virology*, 26, 31–42. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.07.039>
- ViralZone. (2024). Hepatitis E virus (HEV). *ExpASY Bioinformatics Resource Portal*. Retrieved October 25, 2025, from <https://viralzone.expasy.org/714>
- Wang, B., & Meng, X.-J. (2021). Structural and molecular biology of Hepatitis E virus. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 19, 1907–1916. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.03.038>
- Wang, B., & Meng, X.-J. (2021). Structural and molecular biology of hepatitis E virus. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 19, 1907–1916. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.03.038>

- Wang, B., Cronin, P., Mah, M. G., Yang, X.-L., & Su, Y. C. F. (2024). Genetic diversity and molecular evolution of Hepatitis E virus within the genus *Chirohepevirus* in bats. *Viruses*, *17*(3), Article 339. <https://doi.org/10.3390/v17030339>
- Wei, W., Behloul, N., Baha, S., Liu, Z., Aslam, M. S., & Meng, J. (2018). Dimerization: a structural feature for the protection of hepatitis E virus capsid protein against trypsinization. *Scientific Reports*, *8*, 1738. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20137-2>
- Yadav, K. K., & Kenney, S. P. (2024). Hepatitis E virus zoonotic axis. In S. Singh & A. K. Singh (Eds.), *Zoonoses: Infections Affecting Humans and Animals* (pp. 1–25). Springer. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-85877-3\\_60-1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-85877-3_60-1)
- Yang, Y.-L., & Nan, Y.-C. (2021). Open reading frame 3 protein of Hepatitis E virus: Multi-function protein with endless potential. *World Journal of Gastroenterology*, *27*(20), 2458–2473. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i20.2458>
- Yin, X., Ambardekar, C., Lu, Y., & Feng, Z. (2016). Distinct Entry Mechanisms for Nonenveloped and Quasi-Enveloped Hepatitis E Viruses. *Journal of virology*, *90*(8), 4232–4242. <https://doi.org/10.1128/JVI.02804-15>
- Yin, X., & Feng, Z. (2019). Hepatitis E virus entry. *Viruses*, *11*(10), 883. <https://doi.org/10.3390/v11100883>
- Yin, X., & Feng, Z. (2019). Hepatitis E virus entry. *Viruses*, *11*(10), 883. <https://doi.org/10.3390/v11100883>
- Zhou, Z., Xie, Y., Wu, C., & Nan, Y. (2021). The hepatitis E virus open reading frame 2 protein: Beyond viral capsid. *Frontiers in Microbiology*, *12*, 739124. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.739124>

# Bölüm 2

## Zoonotik Bulaş ve Hayvansal Rezervuarlar

Nural EROL<sup>3</sup>, Tolga ATNIŞ<sup>4</sup>

### 1. Giriş

Hepatit E virüsü (HEV), belirgin zoonotik potansiyele sahip, hepatotropik bir RNA virüsü olup, tüm dünyada hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde halk sağlığı açısından önem kazanmıştır. Klasik olarak fekal-oral yolla bulaşan bir patojen olarak tanımlansa da özellikle *Paslahepevirus balayani* türü içinde yer alan genotiplerin önemli bir bölümünün hayvan rezervuarlarına adapte olduğu ve insanlara zoonotik geçiş gösterebildiği bilinmektedir. Böylece HEV enfeksiyonları yalnızca su ve sanitasyon yetersizlikleriyle ilişkili bir enterik hastalık olmaktan çıkmış; aynı zamanda gıda güvenliği, veteriner sağlık, mesleki maruziyetler ve vahşi yaşam etkileşimleri ile ilişkili çok yönlü bir zoonoz olarak ele alınmaya başlanmıştır (Yugo & Meng, 2013; Kamani vd., 2021).

Bu kitap bölümünün amacı, “Tek Sağlık” yaklaşımı ile HEV’in zoonotik doğasını çok boyutlu bir biçimde ele alarak, hayvansal rezervuarlarını, gıda ve su kaynaklı bulaş yollarını, mesleki riskleri ve ilgili epidemiyolojik dinamikleri detaylı bir şekilde incelemektir. Bu doğrultuda HEV’in ekolojik özellikleri, konak çeşitliliği, çevresel direnç özellikleri ve insanlara geçiş mekanizmaları hakkında güncel bilimsel bilgiler bir araya getirilerek, zoonotik HEV enfeksiyonlarının kontrolü ve önlenmesi için gerekli olan temel kavramsal çerçevede sunulmuştur.

### 2. Genel Bilgiler

#### 2.1. HEV’in Başlıca Hayvansal Konak Türleri

Hepatit E virüsü, zoonotik geçiş kapasitesi yüksek olan, pozitif polariteli, tek sarmallı bir RNA virüsüdür ve *Hepeviridae* ailesinde yer almaktadır. Bu aile içerisinde yer alan *Orthohepevirinae* alt ailesi memeli ve kuşları enfekte eden HEV türlerini içermektedir. *Parahepevirinae* alt ailesi ise balıkları enfekte

---

<sup>3</sup> Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı

ORCID: 0000-0001-5644-2391

<sup>4</sup> Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Viroloji Anabilim Dalı

ORCID: 0009-0004-9818-975X

etmektedir (ICTV, 2024). İnsan HEV enfeksiyonlarının neredeyse tamamından sorumlu olan suşların yer aldığı, memeli türü *Paslahepevirus balayani* (eski adıyla *Orthohepevirus A*) türünün sekiz genotipi (HEV-1 ila HEV-8) tanımlanmıştır. Bu genotiplerden 5 tanesinin (HEV-1, HEV-2, HEV-3, HEV-4, HEV-7) insanları enfekte edebildiği bilinmektedir (Wang vd., 2024). Bunlardan HEV-1 ve HEV-2 yalnızca insanlarda enfeksiyon oluştururken; HEV-3, HEV-4 ve HEV-7 hem insan hem de hayvanlarda enfeksiyon oluşturma potansiyeline sahip zoonotik genotiplerdir. Bunun yanında HEV-8'in zoonotik özelliği henüz tam olarak belirlenmemiştir (bkz. Tablo1) (Meng, 2023; Smith vd., 2020).

Genotip HEV-3 ve HEV-4'ün oldukça geniş bir konakçı spektrumu olduğu bilinmektedir. Bu genotiplerin şimdiye kadar insan, domuz, yaban domuzu, geyik, tavşan, keçi, sığır, koyun, at, kedi, köpek, makak, mangust, sıçan, fare, yunus ve leoparlarda enfeksiyon oluşturabildiği ve dünya çapında yaygınlık gösterdiği bildirilmiştir (Spahr vd., 2017; Turlewicz-Podbielska vd., 2023). Domuzlar, HEV'nin en yaygın hayvan rezervuarı olarak tanımlanmakta ve hem endüstriyel çiftliklerde hem de serbest dolaşan yaban domuzlarında yüksek seroprevalans oranları bildirilmektedir (Pavio vd., 2010). Küresel düzeyde seroprevalans oranına göre evcil domuzların yaklaşık %60'ının ve yaban domuzlarının %27'sinin HEV enfeksiyonunu geçirdiği, HEV RNA pozitifliğine göre ise evcil domuzların yaklaşık %13'ünün ve yaban domuzlarının %9,5'i aktif olarak enfekte olduğu tahmin edilmektedir (Li vd., 2022). Geyik ve tavşan gibi av hayvanlarında da HEV RNA'sı tespit edilmiş olup, bu türler enfekte et ürünlerinin tüketimi yoluyla insanlara bulaşma potansiyeli taşımaktadır (Tei vd., 2003; Treagus vd., 2021). Tavşanlarda tanımlanan HEV varyantları, insanlara geçiş potansiyeli taşıyan rekombinant suşlar içermekte ve bu durum zoonotik geçişin moleküler temellerini anlamak açısından önem arz etmektedir (Wang vd., 2024). Ayrıca, keçi ve sığır gibi çiftlik hayvanlarında yapılan serolojik ve moleküler çalışmalar, bu türlerin de HEV için potansiyel rezervuar olabileceğini göstermektedir (Zahmanova vd., 2024).

Yarasalarda tanımlanan *Chirohepevirus* türleri, *Hepeviridae* ailesinin konak çeşitliliğinin beklenenden çok daha geniş olduğunu ortaya koymakta ve hepatit E virusunun evrimsel kökenine ilişkin önemli ipuçları sunmaktadır. Bu bulgular, HEV'nin çok eski bir evrimsel geçmişe sahip olduğunu ve zoonotik potansiyelinin geniş bir doğal rezervuar ağı içinde şekillendiğini düşündürmektedir (Drexler vd., 2012; Wang & Yang, 2022).

Bazı primat türlerinin (makaklar gibi) hem Genotip 3 hem de Genotip 4'e karşı yüksek duyarlılık göstermesi, bu hayvanları deneysel enfeksiyon modelleri ve doğal zoonotik döngü araştırmaları için kritik kılmaktadır. (Wang vd., 2016). Konak türlerinin çeşitliliği, HEV'nin genetik evriminde belirleyici bir rol

oynamaktadır (Yugo & Meng, 2013; Spahr vd., 2017). Bu çeşitlilik, HEV'nin farklı konak türlerine uyum sağlayabilen bir zoonotik patojen olduğunu ortaya koymakta ve virüsün bulaş yollarının karmaşıklığını artırmaktadır (Yugo & Meng, 2013).

Özellikle HEV-3 ve HEV-4 genotipleri, farklı hayvan türlerinde replikasyon gösterebilmekte ve bu durum virüsün genetik çeşitliliğini artırmaktadır. Rekombinasyon ve mutasyon gibi evrimsel mekanizmaların, HEV genotiplerinin adaptasyonu ve çeşitlenmesinde rol oynayabileceği bildirilmektedir (Ikram vd., 2018). Filogenetik analizler, HEV suşlarının konak türlerine göre belirgin şekilde ayrıştığını göstermektedir. İnsanlara özgü HEV-1 ve HEV-2 genotiplerinin görece daha sınırlı bir genetik çeşitlilik sergilediği; buna karşın zoonotik genotipler olan HEV-3 ve HEV-4'ün, farklı konaklarda dolaşımına bağlı olarak daha geniş bir genetik varyasyon aralığına sahip olduğu görülmektedir (Abravanel vd., 2012). Genotip HEV-5 ve HEV-6 Japonya'daki yaban domuzlarında saptanmıştır (Meng vd., 2012). Genotip HEV-7 Orta Doğu'daki dromedar develerinde tanımlanmıştır ve bu genotip ile enfekte olmuş bir insan vakası da tespit edilmiştir (Lee vd., 2016). Genotip HEV-8 ise Çin'deki baktriyan develerinde tespit edilmiş olup, insanlarda klinik enfeksiyon oluşturduğuna dair kesin kanıt yoktur (Woo vd., 2016; Sridhar vd., 2017; Tene vd., 2025). Ancak HEV-8 genotipinin insan hücrelerinde sınırlı düzeyde deneysel duyarlılık gösterebileceğine dair tartışmalı bulgular mevcuttur (Wang vd., 2024).

*Paslahepevirus* türlerinin, bugüne kadar bildirilen insan hepatit E enfeksiyonlarının çok büyük bir bölümünden sorumlu olduğu kabul edilmektedir. Bununla birlikte, son yıllarda *Rocahepevirus rattii* (Rat HEV; HEV-C1) kaynaklı insan enfeksiyonlarının Hong Kong'da ve Avrupa'da bildirildiği ve insidansın artabileceğine dair kanıtların ortaya çıktığı görülmektedir. Bu bulgular, sıçan HEV'sinin potansiyel olarak önemli bir zoonotik risk oluşturabileceğini düşündürmektedir (Sridhar vd., 2021; Porea vd., 2023; Gherlan, 2024, Dinkelborg vd., 2025). Sıçan HEV'i ile bildirilen insan enfeksiyonlarının çoğunluğunu HEV-C1 genotipi oluşturmaktadır. Genotip HEV-C2 ise ağırlıklı olarak etobur konaklarda (örneğin gelincikler ve vizonlar) tanımlanmakta olup, insana bulaş potansiyeli belirsizliğini korumaktadır (Tene vd., 2025). Dünya genelinde bildirilen sınırlı sayıda insan vakasına rağmen, sıçan HEV'sinin insanlara bulaşma yolları ve maruz kalma faktörleri hakkında bilgiler hâlen yetersizdir (Wang vd., 2020).

Tablo1: Hepatit E Virusu (*Paslahepevirus balayani*) genotipleri (Velavan vd., 2021)

Genotip	Konakçı/Kaynak	HEV Alt tipleri	Yayılma	Bulaşma	Tek sağlık ve toplum sağlığı üzerindeki etkisi	
HEV-1	İnsanlar, Rhesus maymunları gibi yüksek primatlar (Deneyssel); Şempanzeler (Doğal ve Deneyssel); atlarda şüpheli	HEV alt tipleri 1a-1g	Çoğunlukla kaynakları sınırlı ülkelerde	Fekal-oral	İnsanlarda daha büyük salgınlara neden olur	
			1a: Hindistan, Asya; 1b: Asya, Pakistan, Küba			
			1c: Asya, Özbekistan; 1d: Fas, Cezayir			
			1e: Afrika			
HEV-2	İnsanlar, Rhesus maymunları gibi yüksek primatlar (Deneyssel); Şempanzeler (Doğal ve Deneyssel)	HEV alt tipleri 2a ve 2b	Çoğunlukla kaynakları sınırlı ülkelerde	Fekal-oral	Afrika'daki insanlarda salgınlardan sorumlu	
			2a: Meksika			
			2b: Afrika			
HEV-3	İnsanlar, evcil domuzlar, yaban domuzları, geyikler ve diğer memeli hayvanlar: kemirgenler, tavşanlar, sığırlar, atlar, keçiler, koyunlar, köpekler, kediler, mangusta, şişe burunlu yunus	HEV alt tipleri 3a-3m, 3ra (tavşan) üç klada ayrılır:	Sanayileşmiş ülkelerde baskındır ancak aynı zamanda kaynak sınırlı ülkelerde de yaygındır	Zoonotik	Zoonoz, akut ve kronik enfeksiyon, karaciğer dışı bulgular	
			3.1: 3a, 3b, 3c, 3h, 3i, 3j 3k, 3l, 3m			3a: Asya, Avrupa; 3b: Asya, Kanada
			3.2: 3e, 3f, 3g			3c: Hollanda, Fransa, Almanya
			3.3: tavşan suşları 3ra			3d: Tayvan; 3e: Yunanistan, Fransa, İspanya, Almanya, İngiltere; 3f: Almanya,

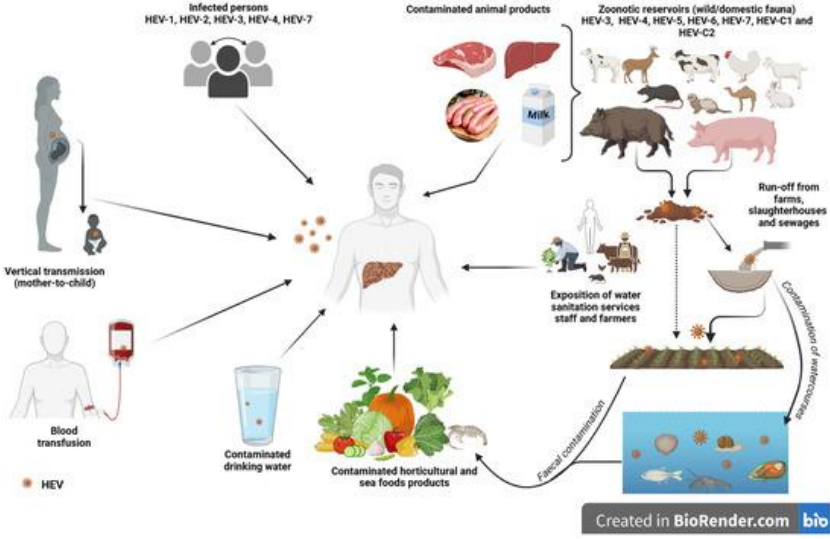
			İngiltere, Fransa, İspanya 3g: Kırgızistan; 3h: İtalya, Uruguay, Yeni Zelanda; 3i: Güney Amerika; 3j: Kanada, Avustralya, Meksika 3l ve 3s: İsviçre		
		3c, 3e ve 3f Avrupa'da baskındır			
HEV-4	İnsanlar ve memeliler: evcil domuzlar, yaban domuzu, sığır, keçi, koyun, geyik, leopar, kara ayı, yak. Kuşlarda şüpheli (taçlı turna, gümüş sülün)	HEV alt tipleri 4a-4i	Asya'da baskın, Avrupa'da dolaşımında 4a: Çin; 4b: Asya; 4c: Asya; 4d: Çin, İtalya 4e: Hindistan; 4f: Asya, Almanya; 4g: Çin	Zoonotik	Zoonoz, akut ve kronik enfeksiyon, daha sık fulminan hepatit
HEV-5	Yaban domuzu	HEV alt tipleri 5 ve 5a	Japonya	Tanımlanmamış	Zoonoz belirsiz
HEV-6	Yaban domuzu	HEV alt tipleri 6 and 6a	Japonya	Tanımlanmamış	Tanımlanmamış
HEV-7	Dromedary develeri, İnsanlar	HEV alt tipleri 7a (DcHEV-178C) ve 7 (DcHEV-180C)	Orta Doğu, Afrika, Suudi Arabistan	Zoonotik	Zoonoz
HEV-8	Bactrian develeri	HEV alt tipleri 8a (12XJ) and 8 (BcHEV-GP)	Çin	Tanımlanmamış	Tanımlanmamış

## 2.2. Hepatit E virüsünün bulaş yolları

HEV'in yayılımı, virüsün çevresel direnci ve geniş konakçı yelpazesi sayesinde birden fazla bulaş yoluyla gerçekleşebilmektedir (Doceul vd., 2016). Genel olarak, gelişmekte olan ülkelerde fekal-oral bulaş, sanayileşmiş ülkelerde ise zoonotik bulaş başlıca iki temel bulaşma yolu olarak kabul edilmektedir (Rein vd., 2012; Dalton vd., 2014). HEV'in bulaş yolları, klasik fekal-oral (Genotip 1 ve 2) ve zoonotik (Genotip 3, 4 ve 7) olarak ayrılmakla birlikte, kan transfüzyonu ve organ nakli ile bulaşma gibi parenteral yolların önemi, sanayileşmiş ülkelerde giderek artmaktadır. Fekal-oral bulaşmada en önemli kaynaklar kontamine gıdalar ile içme sularıdır. Zoonotik potansiyelin en büyük kaynağını ise çiğ veya az pişmiş et ve sakatat ürünleri oluşturur. Buna ek olarak kanalizasyon, mezbaha kaynaklı atıklar gibi doğrudan veya dolaylı tüm çevresel kontaminasyonlar da bulaşmada önemli rol oynar (Yugo & Meng, 2013).

Ancak, son yıllarda yapılan çalışmalar, HEV'in bulaş yelpazesinin fekal-oral ve zoonotik yollarla sınırlı olmadığını göstermiştir (Dalton vd., 2014). Anneden çocuğa vertikal bulaş (Kumar vd., 2004) ve kan donörlerinde HEV RNA pozitifliğinin gösterilmesiyle birlikte kan transfüzyonu yoluyla bulaş gibi ek iletim yolları literatürde sıkça bildirilmektedir (Tene vd., 2025). Buna karşın, insandan insana doğrudan temas yoluyla bulaş için güvenilir bir kanıt bulunmamaktadır. Kan yoluyla bulaş, özellikle Genotip 3 enfeksiyonlarında, viremi dönemindeki sağlıklı kan bağışçılarında immün sistemi baskılanmış alıcılara geçiş riski taşıdığı için klinik açıdan kritik öneme sahiptir (Kamar vd., 2012; EASL, 2018). Bu nedenle, bu bulaşma yolları da küresel salgın kontrol stratejilerinde göz ardı edilemeyecek düzeydedir (Kamar vd., 2012; EASL, 2018). Son yıllarda yapılan çalışmalar, bazı eklem bacaklı türlerinin (örneğin kene) HEV RNA'sı taşıyabildiğini ve potansiyel bir vektör rolünün olabileceğini düşündürmektedir, ancak bu yolla bulaş henüz kesin olarak kanıtlanmamıştır (Rivero-Juarez vd., 2021). Genotip 3 ve 4 ile ilişkili sporadik vakaların önemli bir kısmında spesifik bir bulaş kaynağının tespit edilememesi, henüz tanımlanmamış çevresel veya temas bazlı iletim yollarının varlığını işaret etmektedir (Dalton vd., 2014). Ayrıca, HEV enfeksiyonlarının cinsel yolla bulaş potansiyelinin, özellikle yüksek riskli gruplarda ve enfeksiyonun akut fazındaki bireylerde teorik olarak mevcut olduğu ve araştırılması gerektiği bildirilmektedir (Yadav vd., 2024).

**Şekil 1'de**, HEV'nin çevrede, insanlarda ve virüsün doğal rezervuarları olarak kabul edilen hayvanlarda dolaşımına ilişkin bugüne kadar bilinen ve muhtemel bulaşma yolları özetlenmiştir (Tene vd., 2025).



Şekil 1: Hepatit E virüsünün farklı bulaşma yolları (Tene vd., 2025).

### 2.2.1. Gıda Kaynaklı Bulaş

Hepatit E virüsü (HEV), zoonotik geçiş kapasitesi yüksek olan bir RNA virüsü olup, insanlara bulaşında gıda kaynaklı yollar önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle HEV-3 ve HEV-4 genotipleri, hayvansal gıdalar aracılığıyla insanlara geçiş gösterebilmekte ve bu durum hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde halk sağlığı açısından ciddi bir tehdit oluşturmaktadır (Yugo & Meng, 2013; Kamani vd., 2021). Gıda kaynaklı bulaş, çoğunlukla enfekte hayvanlardan elde edilen ürünlerin yeterince pişirilmeden tüketilmesiyle gerçekleşmekte olup, en yüksek risk grubunu domuz eti, domuz karaciğeri, çiğ süt, karaciğer bazlı ürünler ve av hayvanlarının etleri oluşturmaktadır (Pavlova vd., 2025). Zoonotik HEV enfeksiyonlarının büyük çoğunluğu, virüsün termal inaktivasyonunun sağlanamaması nedeniyle çiğ veya az pişmiş et ve et ürünleri tüketimine atfedilmektedir (Dalton vd., 2014; Yugo & Meng, 2013).

Gıda güvenliği açısından HEV riski, sadece doğrudan enfekte et tüketimiyle sınırlı değildir; aynı zamanda çevresel kontaminasyon yoluyla dolaylı bulaşma mekanizmalarını da içermektedir (Yugo & Meng, 2013). Hayvan dışkı veya atık su ile kirlenmiş sulama suyu kullanılarak yetiştirilen sebze ve meyveler, virüsün gıda zincirine girmesine yol açabilmektedir (Brassard vd., 2012). Avrupa’da yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, marketten alınan domuz karaciğeri örneklerinin %10–15’inde HEV RNA’sı tespit edilmiş olup, bu oran bazı bölgelerde %30’a kadar çıkabilmektedir. Domuz karaciğeri, HEV’nin en sık izole edildiği gıda maddesi olarak öne çıkmaktadır; karaciğerin az pişirilmiş

veya çiğ olarak tüketilmesi, enfeksiyon riskini belirgin şekilde artırmaktadır (EFSA, 2017). HEV, yüksek ısıya nispeten dirençli bir virüs olarak kabul edilmektedir; 56 °C'de 1 saatlik ısı işlem bile virüsün tam inaktivasyonu için yeterli olmayabilmektedir (Feagins vd., 2008). Gıda matrisinin karmaşık yapısı (yağ, protein içeriği), HEV'in termal inaktivasyonuna karşı koruyucu bir etki yaratarak, standart pişirme koşullarında bile virüsün bulaşıcı kalma olasılığını artırmaktadır. Bu durum, ev ve endüstriyel mutfaklarda uygulanan yaygın pişirme süre ve sıcaklıklarının (örneğin az pişmiş domuz eti) HEV riskini tamamen ortadan kaldırmadığı anlamına gelmektedir (Wenzel vd., 2011).

*Domuzlar ve Yaban Domuzları (HEV-3, HEV-4, HEV-5, HEV-6):* Domuzlar, HEV-3 ve HEV-4'ün ana ve belirgin rezervuarları olarak kabul edilir ve bu genotipler insan besin zincirinin tüm aşamalarında bulunmuştur (Dalton vd., 2014). Domuz popülasyonlarında HEV'e karşı yüksek seroprevalans oranları, virüsün çiftlik ortamında yaygın sirkülasyonunu doğrulamaktadır (Pavio vd., 2010). Domuzlardan insanlara bulaşmanın ana yolu az pişmiş veya pişmemiş domuz eti ürünleri ve sakatattır (Dalton vd., 2014). Özellikle karaciğerin yüksek viral yük taşıması, *figatelli* (çiğ karaciğer sucuğu), kıyma ve sosis gibi geleneksel gıdaları yüksek riskli hale getirmektedir (Renou vd., 2014; Pavlova vd., 2025). Avrupa'da tüketilen *Figatelli* gibi geleneksel çiğ karaciğer ürünleri, yüksek viral yüke sahip olmaları nedeniyle, HEV enfeksiyonlarının başlıca kaynağı olarak epidemiyolojik çalışmalarda defalarca doğrulanmıştır (Renou vd., 2014). Domuzlar enfekte olduklarında çoğunlukla asemptomatiktir; vireminin uzunluğu ve dışkı yoluyla yayılma hızı değişken olmakla birlikte, virüs ette kısmen bulunur ve dışkı ile safra yoluyla yayılabilmektedir (Meng vd., 1998; Dalton vd., 2014). Yapılan çalışmalarda, domuzların yalnızca küçük bir bölümünün kesim öncesinde viremik olduğu; buna karşın kesim, iç organların çıkarılması ve işleme aşamalarında çapraz kontaminasyon riskinin belirgin biçimde arttığı gösterilmiştir (García vd., 2020; Sooryanarain vd., 2020). Kesim sırasında enfekte karaciğerlerden çevreye yayılan HEV, bıçaklar, ekipmanlar ve yüzeyler aracılığıyla diğer karkasları kontamine edebilmekte ve zoonotik riski artırmaktadır. Deneysel olarak enfekte domuzlardan alınan burun ve rektal sürüntüler ile idrar örneklerinde HEV'nin tespit edilmesi, gıda kaynaklı bulaşmanın yanı sıra vücut salgılarıyla doğrudan temasın da potansiyel bir zoonotik bulaş yolu olabileceğini göstermektedir (Meng vd., 1998; Bouwknecht vd., 2009; Williams vd., 2001). Yaban domuzları ise serbest dolaşım ve avcılık uygulamaları nedeniyle insanlara bulaş açısından ek bir risk oluşturmaktadır (Pavio vd., 2010). Yaban domuzlarında tanımlanan HEV-5 ve HEV-6 genotiplerinin primat modellerinde enfeksiyon oluşturabilmesi, bu genotiplerin zoonotik potansiyeline işaret etmektedir (Meng vd., 2012; Li vd.,

2018). Gıda zincirinde birincil kontaminasyonun önlenmesi amacıyla, kesim öncesi ve sonrası izleme programlarının uygulanması zoonotik bulaş riskinin azaltılmasında önemli bir strateji olarak değerlendirilmektedir (Kamar vd., 2012; EFSA, 2017). Domuz çiftliklerinden kaynaklanan dışkıların çevresel sulara karışması, bu zoonotik HEV genotiplerinin çevrede yayılımına katkıda bulunarak dolaylı bir halk sağlığı riski oluşturabilir. Bu süreç, özellikle yüzey sularının ve sulama sularının kontaminasyonu yoluyla çevresel bulaşma döngüsünün önemli bir bileşeni olarak değerlendirilebilir (Yugo & Meng, 2013; Tene vd., 2025).

*Geviş Getirenler (Ruminant Ürünleri) (Sığır, Keçi, Koyun, Deve):* Evcil sığır, keçi ve koyun ürünlerinin tüketimiyle doğrudan ilişkilendirilmiş doğrulanmış insan HEV enfeksiyonları şu ana kadar bildirilmemiştir (Di Profio vd., 2022). Bununla birlikte, ruminantlara ait çiğ süt ve süt ürünleri ile az pişmiş karaciğerin tüketiminin, mevcut sınırlı veriler ışığında, HEV'in insanlara bulaşması açısından potansiyel bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulanmaktadır (El-Mokhtar vd., 2020; Di Profio vd., 2022). Keçi ve koyun sütünde HEV RNA'sının saptanması, özellikle geleneksel ve pastörize edilmemiş peynir üretiminde potansiyel bir risk oluşturabileceğini göstermektedir (Di Profio vd., 2022). Sığır, keçi ve koyun popülasyonlarında HEV'ye karşı antikor varlığının bildirilmiş olması, virüsün bu türlerde dolaşımında olduğunu düşündürmektedir (Spahr vd., 2017). Son yıllarda HEV'in inek ve keçi sütünde tespit edilmesi, kontamine sütün tüketimi yoluyla da bulaş olasılığını gündeme getirmiştir (Huang vd., 2016; Demirci vd., 2019). Deneysel çalışmalarda, HEV ile kontamine sütle beslenen primat modellerinde aktif enfeksiyonun geliştiği gösterilmiştir (Huang vd., 2016). Çin'de ineklerde bildirilen yüksek HEV-RNA prevalansı ile Avrupa ve Amerika'daki düşük oranlar arasındaki fark, hayvan yetiştirme sistemlerindeki farklılıklarla ilişkilendirilmektedir (Beichlein vd., 2017; Turlewicz-Podbielska vd., 2023). Öte yandan, develerde tanımlanan HEV-7 genotipinin, deve eti ve sütü tüketimini takiben bir karaciğer nakli hastasında kronik enfeksiyona yol açtığı gösterilmiş olması, bu türü kanıtlanmış bir zoonotik rezervuar hâline getirmektedir (Lee vd., 2016).

*Av Hayvanları ve Tavşanlar (Geyik, Tavşan):* Av hayvanları, özellikle yaban domuzu başta olmak üzere geyik ve tavşan gibi türler, hepatit E virüsü (HEV) açısından önemli zoonotik gıda kaynakları arasında yer almaktadır. Bu hayvanlarda HEV RNA ve/veya seropozitiflik saptanmış olup, özellikle az pişmiş veya çiğ av eti tüketiminin insan enfeksiyonlarıyla ilişkilendirilebileceği gösterilmiştir (Spahr vd., 2017; Di Profio vd., 2022). Bu hayvanların etlerinin

tüketilmesi, özellikle az pişmiş veya çiğ tüketim alışkanlıkları nedeniyle, enfeksiyon riskini artırmaktadır (Tei vd., 2003).

Geyik eti tüketimiyle ilişkili HEV enfeksiyonları ilk kez Japonya’da çiğ Sika geyiği eti tüketen bireylerde tanımlanmış; enfekte hastalardan elde edilen HEV dizilerinin, tüketilen et örnekleriyle %100 oranında örtüştüğü moleküler olarak doğrulanmıştır (Tei vd., 2003). Son yıllarda farklı ülkelerde geyik popülasyonlarında HEV RNA varlığının bildirilmesi, bu türlerin HEV açısından potansiyel rezervuarlar olarak değerlendirilmesine yol açmıştır (Spahr vd., 2017; Karlson vd., 2023).

Tavşanlar ise genotip 3’ün özgül bir soyuna ait olan tavşan HEV (HEV-3ra) ile enfekte olabilmektedir. Bu genotipe bağlı ilk insan enfeksiyonları Fransa’da, altta yatan karaciğer hastalığı bulunan bireylerde tanımlanmıştır (Abravanel vd., 2017). Ayrıca deneysel çalışmalar, tavşan HEV suşlarının domuzlara başarıyla aktarılabilirdiğini göstermiştir; bu bulgu, tavşan HEV’inin türler arası geçiş ve zoonotik potansiyelini desteklemektedir (Cossaboom vd., 2012).

*Kanatlılar (Avian HEV):* Kanatlılarda görülen Avian HEV, memelilerde enfeksiyona neden olan HEV genotiplerinden genetik ve antijenik açıdan belirgin şekilde farklıdır. Avian HEV’nin insanlara zoonotik geçişine veya gıda kaynaklı bulaşına dair bugüne kadar herhangi bir epidemiyolojik ya da deneysel kanıt bildirilmemiştir. Mevcut bilgiler doğrultusunda, kanatlı eti ve ürünlerinin HEV açısından doğrudan bir zoonotik risk oluşturmadığı kabul edilmektedir (Meng, 2010; Meng, 2013; Spahr vd., 2017).

*Deniz Ürünleri:* Kirilenmiş su kaynaklarından elde edilen çift kabuklu deniz ürünleri, HEV’nin gıda kaynaklı bulaşında önemli bir rol oynamaktadır. Çift kabuklu deniz ürünleri (istiridye, midye vb.), filtrasyon özellikleri nedeniyle virüsü biyo-birikim yoluyla dokularında yoğunlaştırabilmekte ve bu durum çiğ veya az pişmiş tüketen bireylerde enfeksiyon riskini artırabilmektedir (La Rosa vd., 2018; Said vd., 2009). Birleşik Krallık’ta yapılan bir çalışmada, kabuklu deniz ürünlerinde insan enfeksiyonlarıyla ilişkili HEV genotip 3 RNA’sının tespit edilmesi, deniz ürünlerinin potansiyel bir gıda kaynaklı bulaş yolu olabileceğini göstermiştir (Crossan vd., 2012). Ayrıca, bir yolcu gemisinde meydana gelen hepatit E salgınının, gemide tüketilen kabuklu deniz ürünleriyle ilişkili olabileceğinin ortaya konulması, kirilenmiş deniz ürünlerinin sporadik akut HEV vakalarında rol oynayabileceğine işaret etmektedir (Said vd., 2009). Deniz ürünlerindeki bu kirlilik, özellikle kanalizasyon sularının denizlere deşarj edilmesiyle oluşan çevresel yükün bir sonucudur (La Rosa vd., 2018). Bu denize bağlı çevresel kirliliği, HEV’nin insanlara döngüsel olarak geri dönmesinde önemli bir rol oynayabilmektedir (İppagunta vd., 2007).

*Kemirgenler (Sıçanlar - Rat-HEV):* Rocahepevirus ratti (Rat-HEV; Orthohepevirus C), son yıllarda insanlarda enfeksiyon ve semptomatik hastalık oluşturabildiği gösterilmiş, yeni ortaya çıkan bir zoonotik hepatit etkeni olarak değerlendirilmektedir. Rat-HEV ile ilişkili ilk doğrulanmış insan enfeksiyonu, 2017 yılında Hong Kong'da organ nakli yapılmış ve kronik hepatit gelişen bir hastada tanımlanmış; bunu Avrupa'da bildirilen ek olgular izlemiştir (Sridhar vd., 2018; Sridhar vd., 2021). Bu bulgular, Rat-HEV'in immünsüpre bireylerde klinik açıdan anlamlı bir patojen olabileceğini ortaya koymuştur.

Rat-HEV'in insanlara bulaşma yolları henüz tam olarak aydınlatılamamış olup, mevcut veriler çoğunlukla olgu bildirimleri ve moleküler epidemiyoloji çalışmalarına dayanmaktadır (Reuter vd., 2020; Wang vd., 2020). Reuter ve arkadaşları, Rat-HEV genomlarının filogenetik analizleriyle virüsün sıçan popülasyonlarında yaygın olarak dolaştığını ve bazı dizilerin kanalizasyonla temaslı çevresel örneklerle ilişkili bağlamlarda raporlandığını göstermiştir. Ancak bu bulgular, Rat-HEV için sistematik bir atık su sürveyansını değil, sınırlı ve dolaylı çevresel gözlemleri yansıtmaktadır (Reuter vd., 2020).

Kentsel alanlarda sıçan popülasyonlarının yoğunluğu, gıda ürünleri ve gıda hazırlama yüzeylerinin dışkı yoluyla kontaminasyonu açısından potansiyel bir maruziyet riskini gündeme getirmektedir. Bununla birlikte, bu tür çevresel veya gıda kaynaklı maruziyetlerin insan Rat-HEV enfeksiyonlarındaki gerçek katkısı henüz net olarak ortaya konulamamıştır ve büyük ölçüde teorik düzeyde değerlendirilmektedir (Wang vd., 2020). Benzer şekilde, kesim ve gıda işleme alanlarına kemirgenlerin girmesi hijyenik açıdan dolaylı bir kontaminasyon riski oluşturabilse de, Rat-HEV için bu yolun epidemiyolojik önemi şu aşamada kanıtlanmış değildir.

Genel olarak, Rat-HEV'in zoonotik potansiyeli insan olguları ile kesinleşmiş olmakla birlikte, bulaşma yolları ve çevresel/gıda zinciriyle ilişkisi konusunda önemli bilgi boşlukları bulunmaktadır. Bu nedenle Rat-HEV, özellikle One Health perspektifinde, kemirgen kontrolü, çevresel hijyen ve risk gruplarının izlenmesi açısından dikkatle değerlendirilmesi gereken gelişmekte olan bir zoonoz olarak kabul edilmektedir (Sridhar vd., 2018; Reuter vd., 2020; Wang vd., 2020).

### **2.2.2. Su Kaynaklı Bulaş**

**Hepatit E virüsü (HEV)**, fekal-oral yolla bulaşabilen bir virüs olup, özellikle HEV-1 ve HEV-2 genotipleri su kaynaklı salgımlarla ilişkilendirilmektedir (Yugo & Meng, 2013). HEV'nin çevresel bulaş kapasitesi, virüsün dış ortamda uzun süre canlı kalabilmesi ve düşük enfeksiyöz dozla hastalık oluşturabilmesi nedeniyle oldukça yüksektir (Takuissu vd., 2022).

Tarihsel olarak su kaynaklı salgınlar, sanitasyon koşullarının zayıf olduğu bölgelerde yaşayan insanlarda görülmüştür (Emerson & Purcell, 2003).

*Çevresel Bulaşma Kaynakları:* Kanalizasyon çamuru (biyo-katı madde) ve atık su arıtma tesislerinden çıkan arıtılmış suların, HEV RNA'sı içermesi nedeniyle, bu maddelerin tarım alanlarında gübre olarak kullanılması dolaylı bir su kirliliği döngüsü yaratmaktadır (Masclaux vd., 2013).

Genel olarak küresel HEV yaygınlığının, arıtılmamış atıksularda yaklaşık %15,14, arıtılmış atıksularda %3,81 ve yüzey sularında ise %7,46 olduğu tahmin edilmiştir. Bu sistematik incelemeye göre, bulunan en baskın genotipler HEV-3, ardından HEV-1 ve HEV-4'tür (Takuissu vd., 2022).

Kabuklu deniz ürünleri, sebze ve meyvelerde HEV bulunmasının, yüzey ve sulama suyunun hayvansal atıklarla kirlenmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Doceul vd., 2016). Kanada'da tarlada yetiştirilen çileklerde tespit edilen HEV-3'ün, yerel domuz HEV suşlarıyla %99 oranında nükleotid dizi benzerliği göstermesi, çevresel bulaşmanın yalnızca insan kaynaklı olmadığını, aynı zamanda zoonotik HEV-3 suşlarının hayvansal dışkıları yoluyla yüzey sularını kirleterek bitkisel ürünler aracılığıyla dolaylı bir gıda kaynaklı risk oluşturabileceğini güçlü şekilde desteklemektedir (Brassard vd., 2012; Masclaux vd., 2013; EFSA, 2017).

Gelişmekte olan ülkelerde suyun kirlenme mekanizmaları tekrarlayan bölgesel salgınlara yol açar (Rein vd., 2012; Yugo & Meng, 2013). Başlıca kontaminasyon mekanizmaları şiddetli muson yağmurları ve seller, içme suyu sağlayan sızdıran borular ve açık su kaynaklarına akan kanalizasyon sularındır (Khuroo vd., 2016). Şiddetli yağışlar veya sel baskınları gibi iklim olaylarının, hayvan çiftliklerindeki gübre depolama alanlarından ve septik tanklardan HEV'in yüzey sularına ani ve yüksek konsantrasyonlu bir şekilde yayılmasına neden olduğu gözlemlenmiştir (Khuroo vd., 2016).

Hem sanayileşmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde, lağım ve deniz sularının insan ve hayvan suşlarıyla yakından ilişkili olan bulaşıcı HEV suşları içerdiği gösterilmiştir (İppagunta vd., 2007; Yugo & Meng, 2013). Gelişmekte olan ülkelerde görülen genotip 1 ve 2'ye bağlı büyük salgınlar, genellikle tek bir ortak su kaynağının yoğun fekal kirlenmesi sonucu meydana gelmekte olup, az sayıda enfeksiyöz partikülün bile kitleleri enfekte edebildiği bilinmektedir (Rein vd., 2012).

HEV'in çevresel kontaminasyonunda sadece dışkı değil, aynı zamanda idrar yoluyla viral saçılımın da önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (Kamar vd., 2012; Takuissu vd., 2022). Kronik enfeksiyon taşıyan insan hastaların idrarında, dışkıya kıyasla daha yüksek ve uzun süreli viral RNA yükleri tespit edilebilmektedir (Kamar vd., 2012).

Su kaynaklı çevresel kirlilik yalnızca insan tüketimine yönelik gıdaları etkilemekle kalmamakta, aynı zamanda hayvan rezervuarlarına geri dönen döngüsel bir enfeksiyon dinamiği de oluşturmaktadır (Yugo & Meng, 2013). Mezbaha zeminleri, ekipmanlar ve özellikle yıkama ve soğutma aşamalarında kullanılan suların, karkaslar arasında çapraz kontaminasyona yol açarak HEV RNA'sının son ürünlere taşınmasında rol oynayabileceği bildirilmektedir (Yugo & Meng, 2013).

*Çevresel Stabilite:* HEV'nin çevresel stabilitesi, virüsün zarfsız yapısının dış ortam koşullarına karşı görece daha dirençli olmasıyla ilişkilidir. Özellikle HEV'nin termal ve fiziksel stabilitesinin yüksek olduğu, gıda ve çevresel matrisler içerisinde ısıya karşı direnç gösterebildiği bildirilmiştir (Feagins vd., 2008). Zarfsız yapısı sayesinde HEV, düşük sıcaklıklarda ve çeşitli çevresel koşullar altında yüzey ve yeraltı sularında uzun süre boyunca RNA stabilitesini ve potansiyel enfeksiyözülüğünü koruyabilmektedir (Yugo & Meng, 2013; Pavio vd., 2017). Ayrıca HEV'nin klor bazlı dezenfektanlara karşı kısmi direnç gösterebildiği, bu nedenle konvansiyonel su arıtma uygulamalarının virüsün tamamen inaktivasyonu açısından her zaman yeterli olmayabileceği bildirilmiştir (Takuissu vd., 2022). Bulaşıcı HEV partiküllerinin çevresel su kaynaklarında tespiti, yalnızca moleküler (PCR-temelli) yöntemler yeterli olmamakta; enfeksiyözülüğün doğrulanabilmesi için hücre kültürü temelli analizler de gerekmektedir. Bu da çevresel izlemi teknik olarak zorlaştırmaktadır (Takuissu vd., 2022).

### **2.3. Mesleki Maruziyet ve Risk Grupları**

Hepatit E virüsü (HEV), zoonotik geçiş kapasitesi yüksek bir patojen olup, enfekte hayvanlarla veya hayvansal ürünlerle doğrudan ya da dolaylı temas eden bireylerde enfeksiyon riskini belirgin şekilde artırmaktadır. Bu bağlamda, veteriner hekimler, çiftçiler, domuz yetiştiricileri, kasaplar, mezbaha çalışanları, hayvan nakliyecileri, avcılar ve laboratuvar personeli HEV açısından başlıca risk grupları arasında yer almaktadır (Meng vd., 2002; De Schryver vd., 2015; Pavio vd., 2017).

Domuz çiftliklerinde çalışan bireylerde yürütülen seroepidemiolojik çalışmalar, HEV'ye karşı antikor pozitifliğinin genel popülasyona kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Özellikle domuzlarla yoğun ve sürekli temasın olduğu meslek gruplarında HEV IgG seroprevalansının belirgin şekilde arttığı bildirilmiştir (Meng vd., 2002; De Schryver vd., 2015). Avrupa ve Asya'da yapılan çok sayıda çalışmada, domuz sektöründe çalışan bireylerin HEV açısından önemli bir risk grubunu oluşturduğu vurgulanmaktadır (Pavio vd., 2017).

Mesleki maruziyetin temel nedenleri arasında, enfekte hayvanların dışkı ve kanı ile temasın yanı sıra, kesim ve işleme süreçlerinde işlenmemiş hayvansal dokularla (özellikle karaciğer ve diğer iç organlar) doğrudan temas yer almaktadır. Bu işlemler sırasında kontamine yüzeyler, sıvı sıçramaları ve çevresel partiküller aracılığıyla dolaylı maruziyet meydana gelebilmekte; bu durum mezbaha ve çiftlik ortamlarında HEV'nin yayılımını kolaylaştırmaktadır (Bouwknegt vd., 2008; Widén vd., 2011).

Veteriner hekimler ve hayvan sağlığı personeli, domuz başta olmak üzere sığır, koyun ve tavşan gibi potansiyel HEV rezervuarı olabilecek türlerle çalışmaları nedeniyle mesleki maruziyet riski altındadır (Meng vd., 2002). Kapalı alanlarda yürütülen yoğun hayvancılık faaliyetleri sırasında, dışkı ve idrar kaynaklı çevresel kontaminasyonun artması, bu ortamlarda çalışan personelin maruziyet riskini daha da yükseltmektedir (De Schryver vd., 2015).

Kasaplar ve mezbaha çalışanlarında yapılan serolojik çalışmalar, hayvanların kesimi ve işlenmesi sırasında kan ve iç organlarla temas eden bireylerde, kontrol gruplarına kıyasla HEV'ye karşı daha yüksek seropozitiflik oranları bulunduğunu ortaya koymuştur (Widén vd., 2011; Teixeira vd., 2022). Avcılar ve doğa temelli meslek gruplarında çalışan bireyler de yaban domuzu ve geyik gibi HEV taşıyıcısı olabilecek hayvanlarla temas ettikleri için enfeksiyon riski taşımaktadır. Japonya ve Fransa'da bildirilen vakalarda, çiğ veya az pişmiş av eti tüketimi ve av hayvanlarının işlenmesiyle ilişkili sporadik HEV enfeksiyonları tanımlanmıştır (Tei vd., 2003; Renou vd., 2014).

Mesleki maruziyet sonucu gelişen HEV enfeksiyonlarının büyük çoğunluğu asemptomatik veya sublinik seyretmekle birlikte, özellikle immünsüprese bireylerde kronik enfeksiyon gelişme riski bulunmaktadır (Kamar vd., 2012). Bu nedenle, risk altındaki meslek gruplarının düzenli olarak izlenmesi halk sağlığı açısından önem taşımaktadır.

Mesleki maruziyetin önlenmesine yönelik temel stratejiler arasında kişisel koruyucu ekipman kullanımı, el hijyeninin sağlanması, iş kıyafetlerinin uygun şekilde dezenfekte edilmesi ve risk gruplarında periyodik serolojik taramaların uygulanması yer almaktadır (De Schryver vd., 2015). Günümüzde HEV için yaygın bir mesleki aşılama programı bulunmamakta olup, Çin'de lisanslanan HEV-239 (Hecolin) aşısının zoonotik genotiplere karşı koruyuculuğu sınırlı ve henüz yeterince net değildir (EASL, 2018; Velavan vd., 2021).

#### **2.4. Zoonotik Etkileşimler ve Tek sağlık yaklaşımı**

Hepatit E virüsünün (HEV) epidemiyolojisinde zoonotik döngü, yalnızca insanlara geçiş riski oluşturmakla kalmamakta; aynı zamanda farklı hayvan türleri arasında süreklilik gösteren bir enzootik dolaşım sağlayarak virüsün

ekolojik devamlılığını mümkün kılmaktadır. Zoonotik genotipler olan HEV-3 ve HEV-4, geniş konakçı spektrumları sayesinde evcil ve yabani hayvanlar arasında türler arası geçiş yapabilme kapasitesine sahiptir (Doceul et al., 2016; Pavio et al., 2017). Bu zoonotik etkileşimlerin merkezinde, hem doğal rezervuar hem de amplifikasyon konakçısı olarak domuzlar yer almaktadır (Pavio et al., 2015).

HEV'in türler arası bariyerleri aşabilme yeteneği, kapsid proteini ORF2'nin özellikle protruding (P) domaininin, farklı konak türlerine ait hücre yüzeyi molekülleriyle etkileşime girebilecek yapısal esnekliğe sahip olmasıyla ilişkilendirilmektedir (Wei vd., 2018). Evcil domuz popülasyonları, özellikle HEV-3 ve HEV-4 genotipleri için ana amplifikasyon kaynağı olup, virüsün çevresel sulara ve gıda zincirine sürekli olarak saçılmasına katkıda bulunmaktadır (Meng et al., 2002; Pavio et al., 2017).

Evcil ve yaban domuzlarından izole edilen HEV suşları arasında yüksek genetik benzerliklerin saptanması, bu iki popülasyon arasında sürekli bir bulaş döngüsünün varlığını göstermekte ve yaban hayatının evcil hayvan çiftlikleri için kalıcı bir enfeksiyon kaynağı olabileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde, geyik ve tavşan gibi vahşi memelilerin HEV için ek rezervuarlar oluşturduğu ve bu türlerin virüsün ekolojik dolaşımında rol oynadığı bildirilmektedir (Spahr et al., 2017).

Hayvan türleri arasındaki bulaşmada çevresel kontaminasyon önemli bir rol oynamaktadır. Domuz dışkısı ve idrarı ile kirlenen yüzey ve sulama suları, virüsün hem evcil hayvanlara hem de yaban hayatına aktarımını kolaylaştırabilmektedir (Velavan et al., 2021; Takuissu et al., 2022). Ruminantların ve yabani otçul türlerin, domuz gübreleriyle kirlenmiş meralarda otlaması veya kontamine sulardan içmesi yoluyla HEV ile karşılaşabileceği öne sürülmektedir (Di Profio et al., 2022).

DeneySEL çalışmalar, tavşan kaynaklı HEV-3ra suşlarının domuzlara aktarılabilirliğini göstermiş; bu bulgu virüsün farklı konak türleri arasında geçiş yaparak genetik çeşitliliğini artırma potansiyelini desteklemiştir (Cossaboom et al., 2012). Bu türler arası geçişlerin, özellikle farklı HEV genotiplerinin aynı ekosistem içerisinde dolaşımında olması durumunda, viral evrim ve adaptasyon süreçlerini hızlandırabileceği düşünülmektedir (Ikram et al., 2018).

Son yıllarda tanımlanan Rat-HEV (Rocahepevirus ratti) suşları, HEV'nin hayvan alemindeki konak adaptasyon kapasitesinin genişliğini ortaya koymaktadır. Bu virüslerin sıçanların yanı sıra gelincik ve vizon gibi etobur konaklarda da saptanması, türler arası geçiş potansiyelinin ekolojik düzeyde incelenmesi gerektiğini göstermektedir (Sridhar et al., 2021).

Bu karmaşık hayvan–çevre–hayvan döngüsü, HEV'nin eradikasyonunu pratik olarak imkânsız kılmakta ve kontrol stratejilerinin tek bir konak türüne odaklanmasının yetersiz kalacağını ortaya koymaktadır. Bu nedenle, insan, hayvan ve çevre sağlığını bütüncül biçimde ele alan Tek Sağlık (One Health) yaklaşımı, zoonotik HEV enfeksiyonlarının izlenmesi ve kontrolünde temel bir *strateji ve yol gösterici prensip* olarak kabul edilmektedir (Velavan et al., 2021; Tene vd., 2025).

### 3. Sonuç

Hepatit E virüsü (HEV), küresel ölçekte önemli bir halk sağlığı sorunu olarak ortaya çıkmış ve hem insan hem de hayvan popülasyonlarında sürdürülen çok yönlü bir dolaşıma sahiptir. Güncel veriler, HEV'in bulaş dinamiklerinin tek bir enfeksiyon modeliyle açıklanamayacağını; aksine, çevresel koşullar, hayvansal üretim sistemleri, gıda tüketim alışkanlıkları, mesleki maruziyetler ve sanitasyon düzeyi gibi birçok faktörün kesişiminde şekillendiğini göstermektedir. Bu nedenle HEV enfeksiyonlarının anlaşılması ve kontrolü, One Health (Tek Sağlık) yaklaşımının gerekliliğini açık bir şekilde ortaya koymaktadır.

Gelişmekte olan ülkelerde HEV-1 ve HEV-2 genotipleri hâlâ büyük su kaynaklı epidemilerin temel nedenidir. Kontamine içme suları, yetersiz sanitasyon altyapısı, sel ve muson dönemlerinde artan yüzey suyu kirlenmesi, bu genotiplerin yayılımını kolaylaştıran başlıca faktörlerdir. Buna karşın sanayileşmiş ülkelerde zoonotik genotipler olan HEV-3 ve HEV-4 yaygındır ve gıda kaynaklı bulaş, özellikle domuz eti, sakatat, av hayvanı etleri ve çiğ süt ürünleri enfeksiyonun ana yolunu oluşturmaktadır.

Hayvansal rezervuarların çeşitliliği, HEV ekolojisinin karmaşıklığını artırmaktadır. Domuzlar ve yaban domuzları, zoonotik döngünün merkezinde yer almakla birlikte, geyik, tavşan, sığır ve keçi gibi diğer türlerde de HEV dolaşımı gösterilmiştir. Develerde bulunan HEV-7 ve son yıllarda insan enfeksiyonlarına yol açtığı bildirilen Rat-HEV (Rocahepevirus ratti) gibi yeni türlerin ortaya çıkması, HEV'in türler arası geçiş potansiyelinin beklentilerin ötesinde olduğunu göstermektedir.

Ayrıca mesleki maruziyet, HEV enfeksiyonlarının önemli bir risk boyutunu oluşturmaktadır. Domuz çiftliği çalışanları, mezbaha personeli, veteriner hekimler, avcılar, doğa çalışanları, atık su tesisleri personeli ve laboratuvar çalışanları, genel popülasyona kıyasla daha yüksek seroprevalans oranlarına sahiptir. Bu durum, biyogüvenlik uygulamalarının ve koruyucu önlemlerin önemini artırmaktadır.

Sonuç olarak HEV'in küresel yayılımı, yalnızca insan sağlığı merkezli bir yaklaşımla açıklanamaz. Virüsün çevresel, hayvansal ve insan bileşenlerinin birbirini beslediği kompleks ekosistem içinde değerlendirildiğinde, sürdürülebilir kontrol stratejilerinin ancak entegre bir One Health (Tek Sağlık) yaklaşımı ile mümkün olabileceği anlaşılmaktadır. Su güvenliğinin iyileştirilmesi, gıda zincirinin her aşamasında hijyen önlemlerinin artırılması, hayvansal üretim sistemlerinde biyogüvenliğin güçlendirilmesi, mesleki risklerin azaltılması ve çevresel izleme çalışmalarının genişletilmesi, HEV kaynaklı hastalık yükünün azaltılmasında kritik rol oynamaktadır.

## Kaynaklar

- Abravanel, F., Lhomme, S., El Costa, H., Schwartz, B., Peron, J. M., Kamar, N., & Izopet, J. (2012). Genotype 3 diversity and quantification of hepatitis E virus RNA. *Journal of Clinical Microbiology*, 50(3), 897–902. <https://doi.org/10.1128/JCM.05942-11>
- Abravanel, F., Lhomme, S., Lemoine, A., Miedougé, M., Rostaing, L., Izopet, J., & Kamar, N. (2017). Rabbit hepatitis E virus infection in patients with liver cirrhosis, France. *Emerging Infectious Diseases*, 23(10), 1690–1693. <https://doi.org/10.3201/eid2307.170318>
- Beichlein, M., Schemmerer, M., Jilg, W., & Wenzel, J. J. (2017). No evidence for zoonotic hepatitis E virus infection through dairy milk in Germany. *Hepatology*, 65(2), 738–739. <https://doi.org/10.1002/hep.28863>
- Bouwknegt, M., Frankena, K., Rutjes, S. A., Wellenberg, G. J., de Roda Husman, A. M., van der Poel, W. H. M., & de Jong, M. C. M. (2009). Estimation of hepatitis E virus transmission among pigs due to contact-exposure. *Veterinary Research*, 40(3), 30. <https://doi.org/10.1051/vetres:2008017>
- Brassard, J., Gagné, M. J., Dubé, É., & Côté, C. (2012). Detection of hepatitis E virus RNA in ready-to-eat strawberries. *Applied and Environmental Microbiology*, 78(14), 4812–4814.
- Crossan, C., Baker, P. J., Craft, J., Takeuchi, Y., Dalton, H. R., & Scobie, L. (2012). Hepatitis E virus genotype 3 in shellfish, United Kingdom. *Emerging Infectious Diseases*, 18(12), 2085–2087. <https://doi.org/10.3201/eid1812.120924>
- Cossaboom, C. M., Huang, F., Wang, L., Guenette, D. K., & Meng, X. J. (2012). Cross-species infection of pigs with a novel rabbit, but not rat, strain of hepatitis E virus isolated in the United States. *Journal of General Virology*, 93(Pt 8), 1687–1695. <https://doi.org/10.1099/vir.0.041509-0>
- Dalton, H. R., Bendall, R., Ijaz, S., & Banks, M. (2014). Hepatitis E An emerging infection in developed countries. *The Lancet Infectious Diseases*, 14(8), 647–658. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(08\)70255-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(08)70255-X)
- Demirci, M., Yıldız, A., & Albayrak, H. (2019). Detection of hepatitis E virus RNA in raw milk samples from cows and goats in Turkey. *Food and Environmental Virology*, 11(2), 178–183. <https://doi.org/10.1007/s12560-019-09384-6>
- Di Profio, F., Sarchese, V., Palombieri, A., Fruci, P., Lanave, G., Robetto, S., Martella, V., & Di Martino, B. (2022). Current Knowledge of Hepatitis E

- Virus (HEV) Epidemiology in Ruminants. *Pathogens*, 11(10), 1124. <https://doi.org/10.3390/pathogens11101124>
- De Schryver, A., Schrijver, K., François, G., Hambach, R., van Sprundel, M., & Tabibi, R. (2015). Hepatitis E virus infection: An emerging occupational risk? *Occupational and Environmental Medicine*, 72(9), 667–672. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqv154>
- Dinkelborg, K., Lhomme, S., & Gömer, A. (2025). Rat hepatitis E virus An emerging challenge in human hepatitis. *Journal of Hepatology*, 82(2), 241–253.
- Doceul, V., Bagdassarian, E., Demange, A., & Pavio, N. (2016). Zoonotic hepatitis E virus Classification, animal reservoirs and transmission routes. *Viruses*, 8(10), 270. <https://doi.org/10.3390/v8100270>
- Drexler, J. F., Seelen, A., Corman, V. M., Tateno, A. F., Cottontail, V., Melim Zerbini, R., ... Drosten, C. (2012). Bats worldwide carry hepatitis E virus-related viruses that form a putative novel genus within the family Hepeviridae. *Journal of Virology*, 86(17), 9134–9147. <https://doi.org/10.1128/JVI.00800-12>
- EASL (European Association for the Study of the Liver). (2018). EASL clinical practice guidelines on hepatitis E virus infection. *Journal of Hepatology*, 68(6), 1256–1271. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.005>
- EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). (2017). Scientific opinion on the public health risks associated with hepatitis E virus (HEV) as a food-borne pathogen. *EFSA Journal*, 15(7), 4886. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4886>
- El-Mokhtar, M. A., Elkhawaga, O. A. A., & Sayed, I. M. (2020). Assessment of hepatitis E virus (HEV) in edible goat products points to a risk for human infection in Upper Egypt. *International Journal of Food Microbiology*, 330, 108784. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2020.108784>
- Emerson, S. U., & Purcell, R. H. (2003). Hepatitis E virus. *Reviews in Medical Virology*, 13(3), 145–154. <https://doi.org/10.1002/rmv.384>
- Feagins, A. R., Opriessnig, T., Guenette, D. K., Halbur, P. G., & Meng, X. J. (2008). Detection and characterization of infectious hepatitis E virus from commercial pig livers sold in local grocery stores in the USA. *Journal of General Virology*, 89(Pt 4), 912–917. <https://doi.org/10.1099/vir.0.82613-0>
- García, N., Hernández, M., Gutiérrez-Boada, M., Valero, A., Navarro, A., Muñoz-Chimeno, M., Fernández-Manzano, A., Escobar, F. M., Martínez, I., Bárcena, C., González, S., Avellón, A., Eiros, J. M., Fongaro, G.,

- Domínguez, L., Goyache, J., & Rodríguez-Lázaro, D. (2020). *Occurrence of hepatitis E virus in pigs and pork cuts and organs at the time of slaughter, Spain, 2017. Frontiers in Microbiology, 10*, 2990. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02990>
- Gherlan, G. S. (2024). *Rocahepevirus ratti* An underrecognised cause of acute hepatitis. *World Journal of Hepatology, 16*(8), 1084–1090. <https://doi.org/10.4254/wjh.v16.i8.1084>
- Huang, F., Li, Y., Yu, W., Jing, S., Wang, J., Long, F., He, Z., Yang, C., Bi, Y., Cao, W., Liu, C., Hua, X., & Pan, Q. (2016). Excretion of infectious hepatitis E virus into milk in cows imposes high risks of zoonosis. *Hepatology (Baltimore, Md.), 64*(2), 350–359. <https://doi.org/10.1002/hep.28668>
- ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses). (2024). *Taxonomy release*. Erişim adresi: <https://ictv.global/taxonomy/>
- Ikram, A., Ahmad, T., & Khan, M. A. (2018). Genotype-specific acquisition, evolution and adaptation of characteristic mutations in hepatitis E virus. *Virulence, 9*(1), 121–132. <https://doi.org/10.1080/21505594.2017.1358349>
- İppagunta, S. K., Naik, S., & Aggarwal, R. (2007). Presence of hepatitis E virus in sewage in India Potential for waterborne outbreaks. *Journal of Medical Virology, 79*(4), 589–596. <https://doi.org/10.1002/jmv.21017>
- Kamar, N., Bendall, R., Legrand-Abravanel, F., Xia, N.-S., Ijaz, S., Izopet, J., & Dalton, H. R. (2012). Hepatitis E. *The Lancet, 379*(9835), 2477–2488. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61849-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61849-7)
- Kamani, L., Padhani, Z. A., & Das, J. K. (2021). Hepatitis E Genotypes, strategies to prevent and manage, and the existing knowledge gaps. *JGH Open, 5*(10), 1127–1134. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12646>
- Karlsen, A. A., Kichatova, V. S., Kyuregyan, K. K., & Mikhailov, M. I. (2023). Phylodynamic Analysis Suggests That Deer Species May Be a True Reservoir for Hepatitis E Virus Genotypes 3 and 4. *Microorganisms, 11*(2), 375. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020375>
- Khuroo, N. S., Sharma, S. A., & Khuroo, M. S. (2016). Hepatitis E An emerging disease. *Indian Journal of Gastroenterology, 35*(4), 225–234. <https://doi.org/10.1111/jvh.12445>
- Kumar, A., P. N., & M. S. (2004). Hepatitis E in pregnancy. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics, 85*(3), 240–244. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2003.11.018>
- La Rosa, G., Proroga, Y. T. R., De Medici, D., Capuano, F., Iaconelli, M., Della Libera, S., & Suffredini, E. (2018). First detection of hepatitis E virus in

- shellfish and in seawater from production areas in southern Italy. *Food and Environmental Virology*, 10(2), 127–131. <https://doi.org/10.1007/s12560-017-9319-z>
- Lee, G. H., Tan, B. H., Teo, E. C. Y., Lim, S. G., Dan, Y. Y., Wee, A., & Purdy, M. A. (2016). Chronic infection with camelid hepatitis E virus in a liver transplant recipient who regularly consumes camel meat and milk. *Gastroenterology*, 150(2), 355–357.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.10.048>
- Li, T. C., Bai, H., Yoshizaki, S., Ami, Y., Suzaki, Y., Doan, Y. H., Takahashi, K., Mishiro, S., Takeda, N., & Wakita, T. (2018). Genotype 5 Hepatitis E Virus Produced by a Reverse Genetics System Has the Potential for Zoonotic Infection. *Hepatology communications*, 3(1), 160–172. <https://doi.org/10.1002/hep4.1288>
- Li, P., Ji, Y., Li, Y., Ma, Z., & Pan, Q. (2022). Estimating the global prevalence of hepatitis E virus in swine and pork products. *One Health*, 14, 100362. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2021.100362>
- Masclaux, F. G., Hotz, P., Friedli, D., Savova-Bianchi, D., & Oppliger, A. (2013). High occurrence of hepatitis E virus in samples from wastewater treatment plants in Switzerland. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 216(5), 561–568. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2013.05.050>
- Meng, X. J. (1998). Genetic and experimental evidence for cross-species infection by swine hepatitis E virus. *Journal of Virology*, 72(12), 9714–9721. <https://doi.org/10.1128/JVI.72.12.9714-9721.1998>
- Meng, X. J. (2002). Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries. *Journal of Clinical Microbiology*, 40(1), 117–122. <https://doi.org/10.1128/JCM.40.1.117-122.2002>
- Meng, X.-J. (2010). Hepatitis E virus: Animal reservoirs and zoonotic risk. *Veterinary Microbiology*, 140(3–4), 256–265. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2009.03.017>
- Meng, X. J. (2012). Discovery of novel hepatitis E virus genotype 5 and 6 in wild boar in Japan. *Emerging Infectious Diseases*, 18(9), 1546–1548. <https://doi.org/10.3201/eid1809.120531>
- Meng, X.-J. (2013). Zoonotic and foodborne transmission of hepatitis E virus. *Seminars in Liver Disease*, 33(1), 41–49. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1338113>

- Meng, X. J. (2023). Hepatitis E virus Molecular biology and pathogenesis. In J. M. S. & K. J. (Eds.), *Advances in Virus Research* (Vol. 115, pp. 1–42). Academic Press.
- Pavio, N., Meng, X. J., Renou, C., & Zoonotic HEV Working Group. (2010). Zoonotic hepatitis E animal reservoirs and emerging risks. *Veterinary Research*, 41(6), 46. <https://doi.org/10.1051/vetres/2010018>
- Pavio, N., Meng, X.-J., & Doceul, V. (2015). Zoonotic origin of hepatitis E. *Current Opinion in Virology*, 10, 34–41. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2014.12.006>
- Pavio, N., Doceul, V., Bagdassarian, E., & John, R. (2017). Recent knowledge on hepatitis E virus in *Suidae* reservoirs and transmission routes to human. *Veterinary Research*, 48, 78. <https://doi.org/10.1186/s13567-017-0483-9>
- Pavlova, A., Kocikova, B., Dolinska, M. U., & Jackova, A. (2025). Hepatitis E virus in the role of an emerging food-borne pathogen. *Microorganisms*, 13(4), Article 885. <https://doi.org/10.3390/microorganisms13040885>
- Peralta, B., Napp, S., & Boadella, M. (2021). Hepatitis E virus infection in wildlife A global perspective. *Transboundary and Emerging Diseases*, 68(5), 2391–2403. <https://doi.org/10.1111/tbed.14088>
- Porea, D., Raileanu, C., Crivei, L. A., Gotu, V., Savuta, G., & Pavio, N. (2023). First detection of hepatitis E virus (*Rocahepevirus ratti* Genotype C1) in synanthropic Norway rats (*Rattus norvegicus*) in Romania. *Viruses*, 15(6), 1337. <https://doi.org/10.3390/v15061337>
- Rein, D. B., Stevens, G. A., Theaker, J., Wittenborn, J. S., & Wiersma, S. T. (2012). The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology*, 55(4), 988–997. <https://doi.org/10.1002/hep.25505>
- Renou, C., Roque-Afonso, A. M., & Pavio, N. (2014). Foodborne transmission of hepatitis E virus from raw pork liver sausage, France. *Emerging Infectious Diseases*, 20(11), 1945–1947. <https://doi.org/10.3201/eid2011.140791>
- Reuter, G., Boros, Á., & Pankovics, P. (2020). Review of hepatitis E virus in rats Evident risk of species *Orthohepevirus C* to human zoonotic infection and disease. *Viruses*, 12(10), 1148. <https://doi.org/10.3390/v12101148>
- Rivero-Juarez A, Risalde MA, Gortázar C, Lopez-Lopez P, Barasona JA, Frias M, Caballero-Gomez J, de la Fuente J and Rivero A (2021) Detection of Hepatitis E Virus in *Hyalomma lusitanicum* Ticks Feeding on Wild Boars. *Front. Microbiol.* 12:692147. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.692147>

- Said, M. A., L. B. M., F. M., P. K., & E. H. (2009). Hepatitis E Outbreak on Cruise Ship. *Emerging Infectious Diseases*, 15(11), 1738–1744. <https://doi.org/10.3201/eid1511.091094>
- Smith, D. B., Izopet, J., Nicot, F., Simmonds, P., Jameel, S., Meng, X. J., Norder, H., Okamoto, H., van der Poel, W. H. M., Reuter, G., & Purdy, M. A. (2020). Update: proposed reference sequences for subtypes of hepatitis E virus (species Orthohepevirus A). *The Journal of general virology*, 101(7), 692–698. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001435>
- Song, J., K. T., & H. Y. (2010). Hepatitis E virus genotype 3 in oysters from Korea Potential for foodborne transmission. *Journal of Clinical Virology*, 48(4), 302–304. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2010.05.006>
- Sooryanarain, H., Heffron, C. L., Hill, D. E., Fredericks, J., Rosenthal, B. M., Werre, S. R., McKenzie, J., Hesse, R. A., & Meng, X.-J. (2020). Hepatitis E virus in pigs from slaughterhouses, United States, 2017–2019. *Emerging Infectious Diseases*, 26(2), 354–357. <https://doi.org/10.3201/eid2602.191348>
- Spahr, C., Knauf-Witzens, T., Vahlenkamp, T., Ulrich, R. G., & Johne, R. (2017). Hepatitis E virus and related viruses in wild, domestic and zoo animals A review. *Zoonoses and Public Health*, 65(1), 11–29. <https://doi.org/10.1111/zph.12405>
- Sridhar, S., Yip, C. C. Y., Wu, S., Cai, J. P., Zhang, A. J., Leung, K. H., & Yuen, K. Y. (2018). Rat hepatitis E virus as cause of persistent hepatitis after liver transplant. *Emerging Infectious Diseases*, 24(12), 2241–2250. <https://doi.org/10.3201/eid2412.180937>
- Sridhar, S., Yip, C. C. Y., Wu, S., Chew, N. F. S., Leung, K. H., Chan, J. F. W., & Yuen, K. Y. (2021). Transmission of rat hepatitis E virus infection to humans in Hong Kong A clinical and epidemiological analysis. *Hepatology*, 73(1), 10–22. <https://doi.org/10.1002/hep.31138>
- Sridhar, S., Teng, J. L. L., Chiu, T. H., Lau, S. K. P., & Woo, P. C. Y. (2017). Hepatitis E Virus Genotypes and Evolution: Emergence of Camel Hepatitis E Variants. *International journal of molecular sciences*, 18(4), 869. <https://doi.org/10.3390/ijms18040869>
- Takuissu, G. R., Kenmoe, S., Ndip, L., Ebogo-Belobo, J. T., Kengne-Ndé, C., Mbagha, D. S., ..., & La Rosa, G. (2022). Hepatitis E virus in water environments A systematic review and meta-analysis. *Food and Environmental Virology*, 14, 223–235. <https://doi.org/10.1007/s12560-022-09530-3>

- Tei, S., Kitajima, N., Takahashi, K., & Mishiro, S. (2003). Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *The Lancet*, 362(9381), 371–373. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14025-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14025-1)
- Teixeira, J., Mesquita, J. R., Pereira, S. S., vd. (2022). Prevalence of hepatitis E virus antibodies in workers occupationally exposed to swine in Portugal. *Med Microbiol Immunol.* 2017; 206(1):77-81. <http://doi.org/10.1007/s00430-016-0484-8>
- Tene, N., N. G., & T. S. (2025). Zoonotic Hepatitis E Virus Epidemiology, Animal Reservoirs, and Control Strategies. *World's Veterinary Journal*, 15(1), 182–193. <https://doi.org/10.3390/pathogens14070704>
- Treagus, S., T., & M. S. (2021). The epidemiology of hepatitis E virus in wild and domestic rabbits A systematic review. *Zoonoses and Public Health*, 68(2), 101–110. <https://doi.org/10.1111/zph.12781>
- Turlewicz-Podbielska, H., Augustyniak, A., Wojciechowski, J., & Pomorska-Mól, M. (2023a). Hepatitis E virus in livestock—Update on its epidemiology and risk of infection to humans. *Animals*, 13(20), 3239. <https://doi.org/10.3390/ani13203239>
- Velavan, T. P., Pallerla, S. R., Johne, R., Todt, D., Steinmann, E., Schemmerer, M., & Bock, C. T. (2021). Hepatitis E An update on One Health and clinical medicine. *Liver International*, 41(7), 1462–1473. <https://doi.org/10.1111/liv.14912>
- Wang, L., Zhang, Y., Gong, W., Song, W., & Wang, L. (2016). Hepatitis E Virus in 3 Types of Laboratory Animals, China, 2012–2015. *Emerging Infectious Diseases*, 22(12), 2157–2159. <https://doi.org/10.3201/eid2212.160131>
- Wang, B., Harms, D., Yang, X.-L., & Bock, C.-T. (2020). Orthohepevirus C: An expanding species of emerging hepatitis E virus variants. *Pathogens*, 9(2), 154. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030154>
- Wang, B., & Yang, X.-L. (2022). Chirohepevirus from bats: Insights into hepatitis E virus diversity and evolution. *Viruses*, 14(5), 905. <https://doi.org/10.3390/v14050905>
- Wang, Z., Zhang, J., & Li, M. (2024). HEV genotypes 5-8 defined solely in animals and the zoonotic potential of HEV-7 (camel). *Virology Journal*, 21(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02316-2>
- Wei, W., Behloul, N., Baha, S., Liu, Z., Aslam, M. S., & Meng, J. (2018). Dimerization: A structural feature for the protection of hepatitis E virus capsid protein against trypsinization. *Scientific Reports*, 8, 1738. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20137-2>

- Wenzel, J. J., Preiss, J., Schemmerer, M., Huber, B., & Jilg, W. (2011). Detection of hepatitis E virus in raw pork liver Implications for food safety. *Journal of Clinical Virology*, 52(3), 254–257. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.08.006>
- WHO (World Health Organization). (2023). *Guidelines on water quality and viral pathogens*. World Health Organization.
- Widén, F., Sundqvist, L., Matyi-Tóth, A., Metreveli, G., Belák, S., Hallgren, G., & Norder, H. (2011). Molecular epidemiology of hepatitis E virus in humans, pigs and wild boars in Sweden. *Epidemiology and Infection*, 139(3), 361–371. <https://doi.org/10.1017/S0950268810001342>
- Williams, C. L., Kasorndorkbua, C., & Meng, X. J. (2001). Evidence of extrahepatic sites of replication of the hepatitis E virus in a swine model. *Journal of Clinical Microbiology*, 39(9), 3040–3046. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.9.3040-3046.2001>
- Woo, P. C. Y., L. S., & T. J. (2016). New hepatitis E virus genotype in Bactrian camels, Xinjiang, China, 2013. *Emerging Infectious Diseases*, 22(12), 2219–2221. <https://doi.org/10.3201/eid2212.160979>
- Yadav, K. K., Boley, P. A., Laocharoensuk, T., Khatiwada, S., Lee, C. M., Bhandari, M., Moore, L., Hanson, J., & Kenney, S. P. (2024). Infectious hepatitis E virus is associated with the mature sperm head. *PLOS Pathogens*, 20(5), Article e1012240. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1012240>
- Yugo, D. M., & Meng, X. J. (2013). Hepatitis E virus Foodborne, waterborne and zoonotic transmission. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 10(10), 4507–4533. <https://doi.org/10.3390/ijerph10104507>
- Zahmanova, G., Takova, K., Lukov, G. L., & Andonov, A. (2024a). Hepatitis E virus in domestic ruminants and virus excretion in milk—A potential source of zoonotic HEV infection. *Viruses*, 16(5), 684. <https://doi.org/10.3390/v16050684>

# Bölüm 3

## Patogenez ve Klinik Özellikler

Akın Ögünç İNAN<sup>5</sup>

### 1. Giriş

Hepatit E virüsü (HEV) çoğunlukla akut hepatite yol açan bir etken olup, esas olarak fekal–oral yolla, özellikle de kontamine içme suları aracılığıyla bulaşır. Küresel olarak her yıl yaklaşık 20 milyon kişinin HEV ile enfekte olduğu, bunların yaklaşık 3,3 milyonunda semptomatik akut hepatit E tablosu geliştiği tahmin edilmektedir. DSÖ verilerine göre 2015 yılında hepatit E, tüm viral hepatitlere bağlı ölümlerin yaklaşık %3,3'üne karşılık gelecek şekilde, yaklaşık 44.000 ölümden sorumlu tutulmaktadır. Klinik olarak hepatit E genellikle kendini sınırlayan, hafif-orta şiddette seyreden bir enfeksiyon olmakla birlikte, bazı olgularda ağır karaciğer hasarı ve akut karaciğer yetmezliğine ilerleme görülebilmektedir (DSÖ, 2017). Daha önceki bölümlerde de ayrıntılı olarak ele alındığı gibi, HEV genotip 1 (HEV1) ve genotip 2 (HEV2), başlıca gelişmekte olan ülkelerde görülmekte olup yalnızca insanlarda enfeksiyon yapar. Buna karşılık HEV3 ve HEV4 başta olmak üzere diğer bazı genotipler hem insanlarda hem çeşitli hayvan türlerinde saptanmış, özellikle domuz önemli bir rezervuar olarak tanımlanmıştır. Enfeksiyonların büyük kısmını belirti vermeden seyrederek; ancak semptomatik olgularda akut hepatit tablosu gelişebilir ve altta kronik karaciğer hastalığı bulunan kişilerde ya da gelişmekte olan ülkelerdeki gebelerde ağır, hatta yaşamı tehdit eden formlara dönüşebilir. Ayrıca HEV enfeksiyonu karaciğer dışı tutulumlarla ilişkili klinik bulguları tetikleyebildiği gibi, immünsüpresif hastalarda kronik enfeksiyon gelişmesine de yol açabilmektedir (Lhomme vd., 2016). Virüsün patogenezi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, son yıllarda yürütülen çalışmalar bu süreçte rol oynayan mekanizmalar hakkında önemli ölçüde bilgi sağlamıştır.

Hepatit E virüs enfeksiyonunun asemptomatik olgulardan fulminan hepatite kadar geniş bir dağılım gösteren klinik yelpazesi, patogenez mekanizmalarıyla yakından ilişkili olup bu bölümde, temel patogenetik süreçler ayrıntılı biçimde ele alınmakta; akut ve kronik hepatit E'nin klinik karakteristikleri, hastalığın

---

<sup>5</sup> ORCID: 0009-0003-0148-5775

Kurum: Soma devlet hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği/ Manisa  
Mail: akin.inan@windowslive.com

seyrini etkileyen viral ve konak faktörleriyle birlikte değerlendirilmektedir. Gebelikte görülen HEV enfeksiyonunun kendine özgü yüksek morbidite ve mortalite riski, hormonal ve immünolojik değişikliklerle ilişkili mekanizmalar çerçevesinde incelenmekte; bu hasta grubunda ortaya çıkan ağır seyirli tabloların ayırıcı özellikleri vurgulanmaktadır. Ayrıca HEV'nin yalnızca hepatotrop bir virüs olmadığı gerçeğinden hareketle, nörolojik, hematolojik, pankreatik ve renal sistemleri etkileyebilen ekstrahepatik komplikasyonlara ilişkin güncel bilgiler kapsamlı şekilde sunulmaktadır. Bu bölüm, HEV enfeksiyonunun çok boyutlu klinik görünümünü, altta yatan biyolojik süreçlerle bütünleştirerek değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

## **2. Genel Bilgiler**

### **2.1. Patogenez**

HEV'in başlıca çoğaldığı hücre tipi hepatositlerdir; ancak virüsün yalnız karaciğerle sınırlı olmadığı, monositler ile dalak, lenf düğümleri ve ince bağırsak gibi diğer dokularda da replikasyon gösterebildiği ortaya konmuştur (Sayed vd., 2020). Fekal-oral yol ile bulaşan virüsün karaciğere ulaşmadan önce de replike olmasının patogenezi anlamada önemli bir rolü olduğu ortaya konmuştur. Domuzların ince bağırsağında, lenf düğümlerinde, kolonda ve karaciğerinde virüs replikasyonunu gösteren negatif HEV RNA zincirleri tespit edilmiştir (Williams vd., 2001).

Sonrasında HEV, hepatositlerin sitoplazmasında çoğalarak replikasyonunu gerçekleştirir ve ardından hem kana hem de safra kanallarına salınır. Virüsün karaciğerde oluşturduğu hasarın, doğrudan sitopatik etkiden çok, sitotoksik T lenfositler ve doğal öldürücü (NK) hücreler aracılığıyla gelişen immün yanıt sonucunda meydana geldiği düşünülmektedir, çünkü HEV'in sitopatik bir virüs olmadığı bilinmektedir. Enfeksiyon sonrası oluşan virionlar dışkı yoluyla atılır (Lhomme vd., 2016).

### **2.2. Klinik**

#### **2.2.1. Akut hepatit**

Akut hepatit E genellikle kendini sınırlayan bir hastalık olup, HEV enfeksiyonunun klinik seyri çoğu vakada 4–6 hafta içinde tamamlanır. Bununla birlikte, bağışıklık sistemi normal olan bazı bireylerde viremi süresi beklenenden daha uzun sürebilir. Akut hepatit E'nin erken dönem belirtileri arasında kas ve eklem ağrısı, halsizlik ve bulantı sayılabilir. Bazı hastalarda sarılık, ciltte kaşıntı, açık renkli dışkı ve koyu renkli idrar gibi semptomlar gelişir; bu tabloya karaciğer transaminazlarında, bilirubin, alkalen fosfataz ve  $\gamma$ -glutamil transferaz düzeylerinde artış eşlik eder. Tipik bir akut hepatit E

olgusunda alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinin yaklaşık 1500 IU/L'ye kadar yükseldiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, bazı hastalarda viremi döneminde bile ALT düzeyleri yalnızca hafif artış gösterebilir veya tamamen normal sınırlarda seyredebilir. Akut hepatit E olgularının yaklaşık %40'ında sarılık geliştiği bildirilmektedir (Wang, 2016). Kronik karaciğer hastalığı bulunan bireylerde veya gebelerde gelişen akut HEV enfeksiyonu genellikle ağır klinik seyir gösterir. Bu hastalarda koagülasyon bozuklukları, belirgin sarılık, hepatik ensefalopati ve assit gibi bulgular sık görülür ve tablo bazen fulminan karaciğer yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Gebelerde gözlenen bu şiddetli klinik tablonun, gebelik süresince meydana gelen fizyolojik hormonal değişiklikler ve buna eşlik eden immün sistem yanıtındaki farklılaşmalarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Ramos vd., 2008). Akut HEV enfeksiyonu geçiren gebelerde görülen yüksek mortalite oranının, progesteron reseptör ekspresyonundaki azalmayla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu durum, gebelikteki hormonal değişimlerin bağışıklık yanıtı üzerindeki düzenleyici etkilerinin bozulmasına ve enfeksiyonun daha ağır seyretmesine katkı sağlayabilir (Bose vd., 2011). Fulminan hepatit E olgularında viral yükün yükselmesi ve HEV'e özgü IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  üreten CD4<sup>+</sup> T hücre yanıtlarının zayıf kalması, immün sistemin viral replikasyonu yeterince baskılayamamasına ve buna bağlı olarak daha ağır karaciğer hasarı gelişmesine yol açabilmektedir (Srivastava vd., 2011).

### **2.2.2. Kronik hepatit**

Kronik HEV enfeksiyonu, enfeksiyondan sonra en az 6 ay boyunca serumda HEV RNA'sının kalıcılığı ile tanımlanmıştır. Kronik hepatit E, özellikle immünsüpresif bireylerde gözlenen, genellikle HEV genotip 3 kaynaklı bir enfeksiyondur ve klinik olarak sinsi seyirli olabilir. Bu hastalarda klinik belirtiler çoğu kez silik olup, yalnızca alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinde hafif-orta artış (çoğunlukla 100–200 IU/L aralığında) ile kendini gösterir; buna karşın hepatositlerde kronik inflamasyon ve fibroz gelişir ve tedavi edilmezse yaklaşık %10 hastada iki yıl içinde siroz gelişebilir.

Kronik hepatit E ilk olarak solid organ transplantı yapılan hastalarda bildirilmiştir (Kamar vd., 2008). İmmünsüpresif tedavi altındaki non-Hodgkin lenfoma ve HIV ile enfekte hastalarda da kalıcı viremi ve ilerleyici karaciğer hastalığı ile birlikte bildirilmiştir; bu olguların tamamında HEV genotip 3 saptanmış, böylece bu genotipin özellikle immün yetmezliği olan bireylerde persistan enfeksiyon geliştirme eğilimiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Dalton et al., 2009a). Önceden yalnızca genotip 3 ile ilişkili olduğu düşünülen kronik hepatit E olgularına ek olarak, immünsüpresif tedavi gören hematolojik

malig niteli bir çocuk hastada HEV genotip 4d'nin uzun süreli viremi ve karaciğer enzim yüksekliğiyle seyrettiği bildirilmiş; bu bulgu, genotip 4'ün de uygun konak koşullarında kalıcı enfeksiyon oluşturabileceğini göstermiştir (Geng vd., 2014).

HEV genotip 1 ve 2 ile enfekte hastalarda bugüne kadar kronik hepatit E geliştiğine dair doğrulanmış bir olgu bildirilmemiştir. Bu nedenle, kronikleşmenin yalnızca immün baskılanmış bireylerde genotip 3 (ve nadiren genotip 4) ile ilişkili olduğu, genotip 1 ve 2'nin ise akut ve kendini sınırlayan enfeksiyonlar oluşturduğu kabul edilmektedir. Yapılan bir çalışmada; solid organ transplant hastalarında anti-HEV IgG seroprevalansı %11–12 bandında olduğu, HEV RNA pozitifliği %2 civarında olduğu; RNA pozitif olguların yaklaşık üçte ikisi kronikleştiği gösterilmiştir. Klinik seyirin diğer hepatitlerden daha hızlı fibroz/siroz gelişimine gidebildiği vurgulanmıştır (Zhou vd., 2013). HIV enfeksiyonu ile koinfekte olan bir hastada HEV genotip 3'ün en az 24 ay boyunca serum ve dışkıda kalıcılığını koruduğu ve bununla ilişkili siroz geliştiği bildirilmiştir; bu bulgu, HIV pozitif bireylerde immün yetersizlik düzeyinin kronikleşme sürecinde belirleyici bir rol oynayabileceğini göstermektedir (Dalton vd., 2009b).

Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda kronik HEV enfeksiyonunun kronik hepatite ve ilerleyici karaciğer fibrozuna yol açtığı ve karaciğer sirozuyla sonuçlandığı gösterilmiştir (Perkins, 2007). Kronik HEV enfeksiyonu genellikle belirgin klinik bulgularla seyretmez; hastaların büyük bir kısmı asemptomatiktir. Nadir olgularda halsizlik, karın ağrısı, ateş, sarılık veya asit gibi nonspesifik semptomlar gözlenebilir. Bu sessiz seyir, enfeksiyonun çoğu kez rutin laboratuvar testlerinde saptanan karaciğer enzim yüksekliği dışında klinik belirti vermemesi nedeniyle tanının gecikmesine yol açabilir. Enfeksiyonun ilerleyen dönemlerinde hepatik fibroz, siroz, ensefalopati ve nadiren nörolojik komplikasyonlar (Guillain–Barré sendromu, ataksi, poliradikülopati gibi) gözlenebilir; bu bulgular, HEV'in doğrudan nörotropik etkisini de düşündürmektedir (Scobie & Dalton, 2013).

### **2.2.3. Gebelerde hepatit E**

Klinik çalışmaların ve gelişmekte olan ülkelerden bildirilen olgu serilerinin büyük çoğunluğuna göre, HEV enfeksiyonu gebelerde hem yüksek insidans hem de mortalite oranlarıyla ilişkilidir. Özellikle fulminan hepatit gelişimi, bu yüksek ölüm oranlarının başlıca nedenini oluşturmaktadır. Bu durumun, gebelikteki immün yanıtın baskılanması ve hormonal değişikliklerin karaciğer üzerindeki etkileriyle ilişkili olabileceği düşünülmektedir (Nimnganokar vd., 2018).

Khuroo ve arkadaşlarının yürüttüğü prospektif saha çalışmasına göre, 208 gebe kadının 36'sında (%17,3) hepatit E enfeksiyonu gelişmiştir; buna karşılık 3350 gebe olmayan kadının yalnızca %2,1'inde ve 3822 erkeğin %2,8'inde enfeksiyon saptanmıştır. Hepatit E tanısı alan 36 gebe kadının 8'inde (%22,2) fulminan hepatik yetmezlik gelişmiştir; buna karşın, enfekte olan gebe olmayan kadınlarda hiçbir fulminan hepatit vakası görülmemiştir. Bu bulgular, gebelikte HEV enfeksiyonunun hem daha yüksek oranda ortaya çıktığını hem de daha ağır seyir gösterdiğini ortaya koymaktadır (Khuroo vd., 1981).

Khuroo ve arkadaşlarının çalışmasında, gebelikte Hepatit E enfeksiyonunun özellikle ikinci ve üçüncü trimesterlerde çok daha ağır seyrettiğini açık biçimde göstermektedir. Çalışmada fulminan hepatik yetmezlik oranı, birinci trimesterde %30,8 iken ikinci trimesterde %66,7'ye, üçüncü trimesterde ise %62,2'ye yükselmiştir. HEV enfeksiyonu özellikle gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde yüksek fulminan seyir riski, yaygın dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) ve yüksek maternal mortalite ile karakterize olduğu vurgulanmıştır (Khuroo & Kamili, 2003). HEV gebelikte özellikle 3.trimesterde %30 a kadar mortal seyretmektedir.

Gebelikte HEV enfeksiyonunun ağır seyri büyük ölçüde HEV genotip 1 enfeksiyonlarına özgü bir olgudur. HEV-1, özellikle Asya ve Afrika'da su kaynaklı salgınlara yol açmakta ve gebelerde %20–30'lara varan mortalite oranlarıyla seyretmektedir. Buna karşın, genotip 2 enfeksiyonları daha ılımlı, genotip 3 ve 4 enfeksiyonları ise çoğunlukla zoonotik kaynaklı olup gebelerde fulminan hepatit gelişimine nadiren yol açmaktadır. HEV-1'in gebelikteki yüksek ölüm oranlarıyla ilişkisi, hem viral faktörler (örneğin yalnızca bu genotipte bulunan ORF4 proteini) hem de gebeliğe özgü hormonal ve immün değişikliklerin birlikte etkisine bağlanmaktadır (Capai vd., 2018). HEV enfeksiyonunun diğer viral hepatitlerle birlikte görülmesi, mortalite oranlarını artırabilmektedir. Özellikle kronik karaciğer hastalığı bulunan, örneğin kronik hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu taşıyan bireylerde, HEV süperenfeksiyonu sıklıkla karaciğer yetmezliğine ilerlemekte ve ciddi klinik sonuçlara yol açabilmektedir. Aslam ve arkadaşlarının olgu bildiriminde de, kronik HBV enfeksiyonu bulunan bir hastada akut HEV süperenfeksiyonu sonrası HBV reaktivasyonu ve karaciğer fonksiyonlarında belirgin bozulma gözlenmiştir. Bu durum, HEV enfeksiyonunun yalnızca yeni bir hepatit tablosu oluşturmakla kalmayıp, mevcut kronik HBV enfeksiyonunun alevlenmesine ve daha ağır hepatik hasara neden olabileceğini göstermektedir. Özellikle gebelik veya immün sistemin baskılandığı durumlarda, bu iki virüsün birlikte enfeksiyonu, fulminan hepatik yetmezlik ve yüksek mortalite riski ile ilişkilidir (Aslam vd., 2018). Kronik hepatit C enfeksiyonu taşıyan gebelerde yapılan araştırmalar,

anti-HEV IgG seropozitivitesinin anlamlı biçimde artmış olduğunu ve bunun karaciğer biyokimyasal parametrelerinde belirgin bozulma ile birlikte seyrettiğini ortaya koymuştur. Özellikle HCV pozitif gebelerde HEV maruziyet oranının üç kat daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Bu durum, HEV ve HCV koinfeksiyonunun hepatoselüler hasarı derinleştirerek karaciğer yetmezliği gelişme riskini artırabileceğini düşündürmektedir. Elde edilen bulgular, gebelikte bu iki viral enfeksiyonun birlikte görülmesinin karaciğer fonksiyonları üzerinde sinerjik ve olumsuz bir etki oluşturduğunu vurgulamaktadır (Gad vd., 2011).

Başlangıçta, HEV enfeksiyonu geçiren gebelerdeki klinik bulgular, gebe olmayan kadınlardakinden belirgin bir fark göstermemektedir. Ancak gebelik sırasında enfeksiyon geliştiğinde, akut karaciğer yetmezliği kısa sürede ortaya çıkabilir. Bu dönemde fulminan hepatik yetmezliğe bağlı olarak serebral ödem, DIC ve ensefalopati gibi komplikasyonların daha yüksek oranda görüldüğü bildirilmiştir. Bu hastalarda hepatik ensefalopati, en sık ölüm nedenidir. Maternal mortalitenin yanı sıra, özellikle gebeliğin üçüncü trimesterinde fetal mortalite de artmakta; ayrıca erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve ölü doğum gibi olumsuz obstetrik sonuçlar da gözlenebilmektedir (Wu et al., 2020).

### ***2.2.3.1. Gebelikte HEV enfeksiyonuna bağlı ciddi karaciğer hasarında altta yatan mekanizmalar***

Gebelikte Hepatit E virüsünün ağır seyretmesinin temelinde, gebelikle ilişkili fizyolojik immün modülasyon, hormonal değişiklikler ve metabolik-fonksiyonel bozuklukların birleşik etkisi bulunmaktadır. Bu dönemde hücresel bağışıklığın doğal olarak baskılanması, CD4/CD8 oranının düşmesi ve T ile B lenfosit fonksiyonlarının zayıflaması, HEV'in hepatositlerde daha yoğun replike olmasına zemin hazırlamaktadır. Artan östrojen, progesteron ve hCG düzeylerinin NF- $\kappa$ B yolunu baskılayarak antiviral yanıtı azaltması, viral çoğalmayı ve hepatoselüler duyarlılığı daha da artırır. Gebelikte belirginleşen Th2 ağırlıklı sitokin profili ile IL-4, IL-10 ve TGF- $\beta$  gibi immünsüpresif mediyatörlerin yükselmesi; buna karşılık antiviral etkili IFN- $\alpha$ , CCL7 ve benzeri sitokinlerin azalması, immün dengesizliği derinleştirir ve hepatik hasarı hızlandırır. Bu ortamda TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IFN- $\gamma$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi nekroz ve inflamasyonun şiddetlenmesine katkıda bulunur. Ayrıca enfeksiyon sırasında antioksidan savunmayı sağlayan glutatyon düzeylerinin azalması, oksidatif stres artışına ve hepatosit hasarının genişlemesine neden olmaktadır. ORF3 proteininin fibrinojen metabolizmasını bozmasıyla gelişen koagülasyon bozuklukları, DIC ve masif hepatik yetmezliğe giden süreci hızlandırmaktadır. Beslenme yetersizlikleri, özellikle folat ve çinko eksiklikleri

ile düşük sosyoekonomik koşullara bağlı mikronutrient açıkları da hem antiviral yanıtı zayıflatmakta hem de karaciğer hasarının derinleşmesine katkıda bulunmaktadır. Bu çok yönlü mekanizmalar neticesinde gebelik, özellikle HEV genotip 1 enfeksiyonlarında, fulminan hepatik yetmezlik ve yüksek mortalite açısından son derece duyarlı bir fizyolojik dönem hâline gelmektedir (Pérez-Gracia vd., 2017).

### **2.3. Ekstrahepatik komplikasyonlar**

#### **2.3.1. Nörolojik komplikasyonlar**

Hepatit E’de nörolojik komplikasyonlar nadiren karşımıza çıkar. Vaka raporlarında Guillain-Barré sendromu, Bell felci, nevraljik amiyotrofi, akut transversmiyelit, akut meningoensefalit tanımlanmıştır. Ayrıca virüsün direk nörotropik olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur. Kamar ve arkadaşları, böbrek nakli yapılan ve kronik hepatit E enfeksiyonu bulunan bir hastada periferik sinir tutulumuna bağlı proksimal kas güçsüzlüğü geliştiğini; bunun da ekstremitte eklemlerini ve santral sinir sistemini etkileyerek bilateral piramidal sendrom ile sonuçlandığını bildirmiştir. Hastanın hem serumunda hem de beyin-omurilik sıvısında HEV RNA’nın saptanmış olması, bu olgudaki nörolojik hasarın nörotropik bir HEV varyantının ortaya çıkışıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (Kamar vd., 2010).

Hepatit E’nin nörolojik belirtilerle başvuran hastalarda tanınması çoğu zaman güçtür; çünkü bu olgularda hepatit tablosu genellikle hafif seyretmekte, sarılık görülmemekte ve başvuru geç dönemde olduğunda karaciğer fonksiyon testleri tamamen normal olabilmektedir. Nörolojik bulguların HEV enfeksiyonunun hangi evresinde ortaya çıktığı da kesin olarak bilinmemektedir. Ancak karaciğer enzimlerindeki değişiklikler ile viremi veya serolojik yanıtın varlığı dikkate alındığında, HEV ile ilişkili immün aracılı nörolojik semptomların enfeksiyonu takiben genellikle yaklaşık 2–4 hafta sonra ortaya çıktığı düşünülmektedir (Dalton vd., 2016).

#### **2.3.2. Hemoliz**

Hepatit E ile birlikte görülen hemoliz , G6PD eksikliği olan bireylerde hepatositlerin viral hasara daha duyarlı olması ve oksidan yük altında eritrosit parçalanmasının kolaylaşması, HEV enfeksiyonunun seyrini ağırlaştırarak mortalite riskini artırmaktadır (Au vd., 2011). Hemoliz ile eşzamanlı gelişen hepatit E olguları genellikle anemik görünüm ve sarılık ile başvurur; bu hastalarda koyu renkli idrar, ateş ve hepatosplenomegali görülebilir ve ağır olgularda üşüme–titreme atakları ortaya çıkabilir.

### **2.3.3. Trombositopeni**

Hepatit E'nin trombositopeni ile birlikteliği olgu raporları ile bildirilmiştir (Bo vd., 2007; Colson vd., 2008; Woolson vd., 2014). Bu olguların çoğunda belirgin klinik belirtiler bulunmamaktadır. Karaciğer fonksiyonlarının düzelmesiyle birlikte kemik iliği baskılanması giderek azalmış ve sonunda tamamen kaybolmuş, trombosit sayısı ise kademeli olarak normal düzeylere dönmüştür. HEV'in trombositopeniye neden olduğunun doğrulanması ise ancak diğer trombositopeni etkenlerinin dışlanmasıyla mümkündür.

### **2.3.4. Akut pankreatit**

Hepatit E ilişkili akut pankreatit vakaları bildirilmiştir (Bhagat vd., 2008; Jaroszewicz vd., 2005; Sudhamshu vd., 2011) HEV enfeksiyonu sonrası gelişen akut pankreatit genellikle genç hastalarda görülür ve klinik bulgular çoğunlukla hepatit seyrinin ikinci ya da üçüncü haftasında ortaya çıkan sarılığı takip eder. Bu hastalarda tipik olarak üst batında belirgin ağrıya ek olarak bilirubin ve serum amilaz düzeylerinde artış izlenir. Hepatit E ile ilişkili akut pankreatit olgularının yaklaşık üçte birinde intraabdominal sıvı koleksiyonları gibi pankreatite özgü komplikasyonlar rapor edilmiştir. Ancak bu tablo çoğu hastada ciddi bir seyir göstermez ve genellikle ek bir müdahale gerekmeksizin kendiliğinden gerileme eğilimindedir. Patogenez net anlaşılmamış olsa da iki süreç öne çıkmaktadır; hepatite bağlı sistemik inflamasyonun Oddi sfinkterinde fonksiyonel tıkanmaya yol açarak pankreas kanal basıncını artırması ve pankreatik inflamasyona neden olması ile virüsün pankreas asiner hücrelerinde doğrudan sitopatik etki göstermesi. Bildirilen olguların neredeyse tamamının genotip 1 ile ilişkili olması, bu genotipin akut pankreatit gelişimi açısından daha belirgin bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Deniel vd., 2011).

### **2.3.5. Nefrit**

Hem akut hem de kronik hepatit E böbrek yetersizliğine yol açabilmekle birlikte, renal tutulum özellikle kronik enfeksiyonlarda daha sık görülür.

Böbrek tutulumu; glomerülo nefrit, kriyoglobulinemi ve kreatinin klirensinde azalma gibi çeşitli klinik bulgularla ortaya çıkabilir. HEV'in tüm alt tipleri glomerüler hastalığa neden olabilmekte olup, patolojik incelemelerde proliferatif membranöz nefrit ve membranoproliferatif glomerülo nefrit gibi yapısal değişiklikler tanımlanmıştır (Kamar vd., 2012). HEV enfeksiyonuna bağlı böbrek hasarının patolojik mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsa da kriyoglobulinemi renal tutulumun gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Virüs temizlendiğinde kreatinin klirensinde artış, proteinüride azalma

görülmekte ve glomerülonefrit tablosu genellikle belirgin şekilde düzelmektedir.

### **2.3.6. Aplastik anemi**

2012 yılında ilk hepatit E ilişkili aplastik anemi vakası tanımlanmış ve mortalitesinin %85 olduğu vurgulanmıştır (Shah vd., 2012). HEV'e bağlı aplastik anemi, primer aplastik anemiden farklı bir klinik tabloyla ortaya çıkar; pancitopeni genellikle HEV enfeksiyonundan 2–3 ay sonra gelişir ve hastalarda ateş, anemi, kanama eğilimi gibi belirtiler görülür. Lenf nodu büyümesi veya hepatosplenomegali ise bu olgularda nadiren saptanır. Tedavide immün baskılayıcılar kullanılabilir de, bu durum için en etkili tedavi seçenekleri kemik iliği nakli ve kök hücre transplantasyonudur (Rauff vd., 2011).

### **3. Sonuç**

Hepatit E virüsü, çoğu olguda kendini sınırlayan akut hepatit tablosuna yol açsa da patogenezi ve klinik spektrumu oldukça geniştir. Viral replikasyonun yalnızca hepatositlerle sınırlı olmaması, immün yanıtın niteliği, gebelik gibi fizyolojik bağışıklık değişiklikleri ve immünsüpresif durumlar, enfeksiyonun seyrini belirleyen temel faktörlerdir. HEV'in neden olduğu karaciğer hasarının büyük ölçüde hücrel immün yanıt aracılığıyla gelişmesi; fulminan hepatit, kronik enfeksiyon, ekstrahepatik nörolojik tutulum, nefrit, akut pankreatit, hemoliz ve aplastik anemi gibi çeşitli komplikasyonların ortaya çıkmasını açıklamaktadır. Özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda ve HEV genotip 1 ile enfekte gebelerde enfeksiyonun ağır seyretmesi, hem viral faktörlerin hem de konağa özgü immün–hormonal değişikliklerin kritik rol oynadığını göstermektedir. Tüm bu veriler, HEV enfeksiyonunun yalnızca akut hepatit etkeni olarak değerlendirilmesinin yetersiz olduğunu; patogenezinin çok boyutlu, klinik sonuçlarının ise geniş bir spektrumda değerlendirilmeyi gerektirdiğini ortaya koymaktadır.

## Kaynaklar

- Aslam, A., Susheela, A., Iriana, S., Chan, S. S., & Lau, D. (2018). Acute hepatitis E superinfection leading to chronic hepatitis B reactivation. *BMJ Case Reports*, 2018(Cmv), 1–4. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-223616>
- Au, W.Y., Ngai, C.W., Chan, W.M., Leung, R.Y.Y., & Chan, S.C. (2011). Hemolysis and methemoglobinemia due to hepatitis E virus infection in a patient with G6PD deficiency. *Annals of Hematology*, 90(10), 1237–1238. <https://doi.org/10.1007/s00277-011-1167-6>
- Bhagat, S., Wadhawan, M., Sud, R., & Arora, A. (2008). Hepatitis viruses causing pancreatitis and hepatitis: A case series and review of literature. *Pancreas*, 36(4), 424–427. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31815d9d53>
- Bo, S., Itraconazole-related, G.C., & X-ray, C. (2007). Itraconazole-enhanced vindesine neurotoxicity in adult acute lymphoblastic leukaemia. *Acute immune thrombocytopenia associated with Hepatitis E in an adult. Massive retroperitoneal hematoma with secondary hemothorax complicating bone marrow trephine America*, 942–946. <https://doi.org/10.1002/ajh>
- Bose, P.D., Das, B.C., Kumar, A., Gondal, R., Kumar, D., & Kar, P. (2011). High viral load and deregulation of the progesterone receptor signaling pathway: Association with Hepatitis E-related poor pregnancy outcome. *Journal of Hepatology*, 54(6), 1107–1113. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.08.037>
- Capai, L., Charrel, R., & Falchi, A. (2018). Hepatitis E in high-income countries: What do we know? and what are the knowledge gaps? *Viruses*, 10(6), 1–23. <https://doi.org/10.3390/v10060285>
- Colson, P., Payraudeau, E., Leonnet, C., De Montigny, S., Villeneuve, L., Motte, A., & Tamalet, C. (2008). Severe thrombocytopenia associated with acute hepatitis E virus infection. *Journal of Clinical Microbiology*, 46(7), 2450–2452. <https://doi.org/10.1128/JCM.02295-07>
- Dalton, H.R., Bendall, R.P., Keane, F.E., Tedder, R.S., & Ijaz, S. (2009a). Persistent carriage of Hepatitis E Virus in patients with HIV infection. *New England Journal of Medicine*, 361(10), 1025–1027. <https://doi.org/10.1056/nejmc0903778>
- Dalton, H.R., Kamar, N., Van Eijk, J.J.J., Mclean, B.N., Cintas, P., Bendall, R.P., & Jacobs, B.C. (2016). Hepatitis E virus and neurological injury. *Nature Reviews Neurology*, 12(2), 77–85. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.234>

- Deniel, C., Coton, T., Brardjanian, S., Guisset, M., Nicand, E., & Simon, F. (2011). Acute pancreatitis: A rare complication of acute hepatitis E. *Journal of Clinical Virology*, 51(3), 202–204. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.04.009>
- Gad, Y.Z., Mousa, N., Shams, M., & Elewa, A. (2011). Seroprevalence of subclinical HEV infection in asymptomatic, apparently healthy pregnant women in Dakahlya Governorate, Egypt. *Asian Journal of Transfusion Science*, 5(2), 136–139. <https://doi.org/10.4103/0973-6247.83238>
- Geng, Y., Zhang, H., Huang, W., Harrison, T.J., Geng, K., Li, Z., & Wang, Y. (2014). Persistent Hepatitis E Virus Genotype 4 infection in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Hepatitis Monthly*, 14(1), 10–13. <https://doi.org/10.5812/hepatmon.15618>
- Global Hepatitis Report (2017). Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Jaroszewicz, J., Flisiak, R., Kalinowska, A., Wierzbicka, I., & Prokopowicz, D. (2005). Acute hepatitis E complicated by acute pancreatitis: A case report and literature review. *Pancreas*, 30(4), 382–384. <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000160962.06333.17>
- Kamar, N., Izopet, J., Cintas, P., Garrouste, C., Uro-Coste, E., Cointault, O., & Rostaing, L. (2010). Hepatitis E virus-induced neurological symptoms in a kidney-transplant patient with chronic hepatitis: Case report. *American Journal of Transplantation*, 10(5), 1321–1324. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2010.03068.x>
- Kamar, N., Selves, J., Mansuy, J.-M., Ouezzani, L., Péron, J.-M., Guitard, J., Cointault, O., Esposito, L., Abravanel, F., Danjoux, M., Durand, D., Vinel, J.-P., Izopet, J., & Rostaing, L. (2008). Hepatitis E Virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *New England Journal of Medicine*, 358(8), 811–817. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0706992>
- Kamar, N., Weclawiak, H., Guilbeau-Frugier, C., Legrand-Abravanel, F., Cointault, O., Ribes, D., Esposito, L., Cardeau-Desangles, I., Guitard, J., Sallusto, F., Muscari, F., Peron, J. M., Alric, L., Izopet, J., & Rostaing, L. (2012). Hepatitis E virus and the kidney in solid-organ transplant patients. *Transplantation*, 93(6), 617–623. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318245f14c>
- Khuroo, M.S., & Kamili, S. (2003). Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. *Journal of Viral Hepatitis*, 10(1), 61–69. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2893.2003.00398.x>
- Khuroo, M.S., Teli, M.R., Skidmore, S., Sofi, M.A., & Khuroo, M.I. (1981). Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *The American*

- Journal of Medicine*, 70(2), 252–255. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(81\)90758-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(81)90758-0)
- Lhomme, S., Marion, O., Abravanel, F., Chapuy-Regaud, S., Kamar, N., & Izopet, J. (2016). Hepatitis E pathogenesis. *Viruses*, 8(8), 1–18. <https://doi.org/10.3390/v8080212>
- Lhomme, S., Marion, O., Abravanel, F., Izopet, J., & Kamar, N. (n.d.). HEV. *Journal of Clinical Microbiology*, jcm-09-00331.pdf
- Nimgaonkar, I., Ding, Q., Schwartz, R.E., & Ploss, A. (2018). Hepatitis E virus: Advances and challenges. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 15(2), 96–110. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.150>
- Pérez-Gracia, M.T., Suay-García, B., & Mateos-Lindemann, M. L. (2017). Hepatitis E and pregnancy: Current state. *Reviews in Medical Virology*, 27(3), 1–8. <https://doi.org/10.1002/rmv.1929>
- Perkins, J. D. (2007). Techniques to ensure adequate portal flow in the presence of splenorenal shunts. *Liver Transplantation*, 13(5), 767–768. <https://doi.org/10.1002/lt>
- Ramos, N.T., Bullard, C.D., & Barnum, R.S. (2008). Bone, 23(1), 1–7. Hepatitis. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01840.x>
- Rauff, B., Idrees, M., Shah, S.A.R., Butt, S., Butt, A.M., Ali, L., Hussain, A., Irshad-Ur-Rehman, & Ali, M. (2011). Hepatitis-associated aplastic anemia: A review. *Virology Journal*, 8(1), 87. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-8-87>
- Sayed, I.M., Seddik, M.I., Gaber, M.A., Saber, S.H., Mandour, S.A., & El-Mokhtar, M.A. (2020). Replication of hepatitis E virus (HEV) in primary human-derived monocytes and macrophages in vitro. *Vaccines*, 8(2), 1–15. <https://doi.org/10.3390/vaccines8020239>
- Scobie, L., & Dalton, H.R. (2013). Hepatitis E: Source and route of infection, clinical manifestations and new developments. *Journal of Viral Hepatitis*, 20(1), 1–11. <https://doi.org/10.1111/jvh.12024>
- Shah, S.A.R., Lal, A., Idrees, M., Hussain, A., Jeet, C., Malik, F.A., Iqbal, Z., & Rehman, H. ur. (2012). Hepatitis E virus-associated aplastic anaemia: The first case of its kind. *Journal of Clinical Virology*, 54(1), 96–97. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2012.02.002>
- Srivastava, R., Aggarwal, R., Sachdeva, S., Alam, M.I., Jameel, S., & Naik, S. (2011). Adaptive immune responses during acute uncomplicated and fulminant hepatitis E. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 26(2), 306–311. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06356.x>

- Sudhamshu, K.C., Khadka, S., Sharma, D., & Chataut, S.P. (2011). Acute pancreatitis in acute viral hepatitis. *Journal of the Nepal Medical Association*, 51(1), 7–10. <https://doi.org/10.31729/jnma.20>
- Wang, Y. (2016). *Advances in Experimental Medicine and Biology: Hepatitis E Virus*.
- Williams, T.P.E., Kasorndorkbua, C., Halbur, P.G., Haqshenas, G., Guenette, D.K., Toth, T.E., & Meng, X.J. (2001). Evidence of extrahepatic sites of replication of the Hepatitis E virus in a swine model. *Journal of Clinical Microbiology*, 39(9), 3040–3046. <https://doi.org/10.1128/JCM.39.9.3040>
- Woolson, K.L., Forbes, A., Vine, L., Beynon, L., McElhinney, L., Panayi, V., Hunter, J.G., Madden, R.G., Glasgow, T., Kotecha, A., Dalton, H.C., Mihailescu, L., Warshow, U., Hussaini, H.S., Palmer, J., Mclean, B.N., Haywood, B., Bendall, R.P., & Dalton, H.R. (2014). Extra-hepatic manifestations of autochthonous hepatitis E infection. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 40(11–12), 1282–1291. <https://doi.org/10.1111/apt.12986>
- Wu, C., Wu, X., & Xia, J. (2020). Hepatitis E virus infection during pregnancy. *Virology Journal*, 17(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01343-9>
- Zhou, X., de Man, R. A., de Knegt, R. J., Metselaar, H. J., Peppelenbosch, M. P., & Pan, Q. (2013). Epidemiology and management of chronic hepatitis E infection in solid organ transplantation: A comprehensive literature review. *Reviews in Medical Virology*, 23(5), 295–304. <https://doi.org/10.1002/rmv.1751>

# Bölüm 4

## Tanı Yöntemleri

Sevin KIRDAR<sup>6</sup>

### TANI YÖNTEMLERİ

#### 1. Giriş

Hepatit E virüsü (HEV), *Hepeviridae* ailesi *Orthohepevirus* cinsinde yer alan pozitif tek zincirli, ikozahedral kapsidli, yarı zarflı bir RNA virüsüdür. Akut viral hepatitin nedenlerinden biri olan Hepatit E virüsü, sekiz farklı HEV genotipinden oluşur. Genotip 1 ve 2 yalnızca insanları enfekte ederken, genotip 3, 4 ve 7 hem insanları hem de hayvanları, geriye kalan genotip 5, 6 ve 8 ise hayvanları enfekte edebilir. Bağışıklık sistemi normal bireyler kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyon geçirirken, bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde kronik hepatit gelişebilir. Gebe kadınlarda HEV enfeksiyonuna bağlı ciddi hastalık ve ölüm görülebilir (Letafati A vd., 2024).

Hepatit E virüs enfeksiyonunun tanısı doğrudan ve dolaylı tanı yöntemleri olmak üzere iki ana yaklaşımla yapılabilir: Doğrudan tanı yöntemlerinde virüsün kendisi tespit edilir. İmmün-elektron mikroskopisi ile doğrudan viral partiküller gösterebilir, ancak rutin tanı testi değildir. Laboratuvar tanıda kullanılan en yaygın yöntem nükleik asit amplifikasyon teknikleri (NAT), özellikle RT-PCR'dır. NAT testleri kan, dışkı veya karaciğer biyopsisi örneklerinde HEV RNA'sını belirler. Konağın bağışık yanıtını belirleyen dolaylı tanı yöntemlerinde ise serumda IgM ve IgG anti-HEV antikorlarını belirleyen serolojik testler kullanılır. IgM antikorlarının varlığı akut enfeksiyonu gösterir ve sarılık başladıktan dört gün sonra tespit edilebilir hale gelir (Mirazo S vd., 2014). Anti-HEV IgG antikorları geçirilmiş ya da kronik enfeksiyon göstergesidir. Enzim immünolojik testler, anti-HEV antikorları ya da HEV kapsid antijeninin tespitinde kullanılır. Akut HEV enfeksiyonunu doğrulamak için "altın standart" yöntem, serum ve dışkı gibi biyolojik örneklerde HEV RNA'sının belirlenmesidir. HEV RNA'nın belirlenmesinde NAT testleri kullanılmaktadır. Bununla birlikte, HEV RNA'sını belirlemede kullanılan moleküler testlerin tanısallığı, klinik örneklerin hastalığın erken döneminde alınması, zamanında taşınması ve uygun laboratuvar

---

<sup>6</sup> ORCID: 0000-0002-4511-578X

Aydın Adnan Menederes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

koşullarında işlenmesi gibi faktörlerden önemli ölçüde etkilenmektedir(Letafati vd., 2024).

Bu bölümde, HEV enfeksiyonu olan hastaların kan, dışkı ve diğer vücut sıvılarında HEV'e karşı gelişen IgA, IgM ve IgG yapısındaki antikorları ve HEV antijenini belirleyen enzim immün ve immünokromatografik yöntemlerin kullanıldığı serolojik testler ile akut HEV enfeksiyonunu doğrulamak için "altın standart" yöntem olan serum ve dışkı gibi biyolojik örneklerde HEV RNA'sını tespit eden nükleik asit testleri güncel literatür kapsamında değerlendirilecektir.

## **2.Genel Bilgiler**

Hepatit E virüs (HEV) enfeksiyonunun tanısı, klinik, epidemiyolojik ve laboratuvar verilerine dayanarak yapılır. Akut hepatit tablosu ile başvuran hastalarda HEV'nün, hepatit A, B, C, D ve diğer viral etkenlerden ayırt edilmesi tanı açısından kritik öneme sahiptir. Hepatit E virüs enfeksiyonunda klinik bulguların çoğu zaman nonspesifik olması nedeniyle virüsü belirlemek için, hastaların kan, dışkı ve diğer vücut sıvılarında HEV antijeni ve HEV'e karşı gelişen IgA, IgM ve IgG yapısındaki antikorları belirleyen serolojik testler ile virüsün RNA'sını tespit eden nükleik asit testleri kullanılmaktadır(Zhaove& Wang, 2023). Ayrıca virüsün zoonotik bulaş olasılığı, immüsuprese bireylerde kronik seyir ve kan yoluyla bulaş potansiyeli, tanı yöntemlerinin doğru seçilmesini ve yorumlanmasını gerektirir (Aslan ve Balaban, 2020; Zahmanova vd., 2023).

### **2.1. Serolojik testler**

Hepatit E virüs enfeksiyonunun serolojik değerlendirilmesinde anti-HEV IgM ve IgG antikorları belirlenir. Bu amaçla en sık kullanılan serolojik yöntem enzim bağlı immünosorbent analiz (ELISA) yöntemidir. ELISA testleri yanısıra hızlı immünokromatografik testler de kullanılmaktadır. Anti-HEV IgM antikorları akut HEV enfeksiyonun göstergesi olup enfeksiyondan 2–4 hafta sonra ortaya çıkar, yaklaşık 3–4 ay boyunca pozitif kalır ve daha sonra hızla düşer. Anti-HEV IgG, enfeksiyondan daha geç dönemde saptanır. HEV IgG seviyeleri semptomların başlangıcından sonra artar, yaklaşık 4 haftada zirveye ulaşır ve bir yıldan uzun süre yüksek seviyede kalır (Talapko vd., 2021; Aslan ve Balaban, 2020; Letafati A vd., 2024). Anti-HEV IgM ve düşük aviditeli IgG antikorları hastalığın akut fazında saptanmakta olup bu dönem genellikle 3–6 ay sürmekte ve primer enfeksiyonu yansıtmaktadır. Anti-HEV IgG ise birkaç yıl boyunca pozitif kalabilmektedir. HEV IgG antikorları yaşam boyu bağışıklık sağlayamaz ve serum antikor seviyeleri zamanla düşebilir. Bu nedenle akut enfeksiyon tanısı; anti-HEV IgM, düşük aviditeli IgG, HEV antijeni ve HEV

RNA varlığına dayanırken, epidemiyolojik değerlendirmeler esas olarak anti-HEV IgG seroprevalansına dayandırılmaktadır (Zhao ve Wang, 2023). Anti-HEV antikorlarını belirleyen serolojik testler genotip 1'e ait rekombianat ORF2 ve /veya ORF3 kapsid proteinlerine karşı gelişen antikorları belirler. Antikor belirleyen testlerin ticari kitler arasındaki standardizasyon eksikliği ve uyumsuzluk, bu testlerin güvenilirliğini sınırlandırmaktadır. Bazı HEV RNA pozitif hastalarda her iki antikorun da negatif olabilmesi ve antikor düzeylerinin zamanla azalması tanısal ve epidemiyolojik kullanımını kısıtlamaktadır (Aggarwal vd., 2013). Mevcut ticari anti-HEV antikor ELISA testlerinin duyarlılıkları ve özgüllükleri farklılık gösterebilmektedir. Drobeniuc ve arkadaşlarının altı farklı anti-HEV antikor testini inceleyen araştırmasında her bir testin duyarlılığı %72 ile %98 arasında değişirken, özgüllüğü %78.2 ile %95.6 arasında değiştiği ve testler arasında uyum farklılıkları olduğu bildirilmiştir (Drobeniuc ve diğerleri, 2010). Abranavel ve arkadaşları, akut fazda bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda iki ticari anti-HEV IgG ve IgM testinin performansını değerlendirdilerinde HEV-IgM ELISA test duyarlılıklarını immünsüprese hastalarda %85 ile %87.5, immünkompetan hastalarda her iki testte %97.7 olarak, özgüllüklerini ise %99.6 ve %100 olarak belirlemişlerdir. HEV-IgG ELISA test duyarlılıklarını ise immünokompetan hastalarda %81.8 ile %93.2, immün süprese hastalarda her iki testte %15 ve %45 olarak, özgüllüklerini ise %97.8 ve %89.5 olarak belirlemişlerdir. (Abranavel vd., 2013). Ticari IgG testlerinin tespit limitleri 0,25–2,5 WHO birimi/ml arasında değişmekte olup, daha düşük tespit limitine sahip kitler seroprevalansın daha doğru tahmin edilmesini sağlar (Kar P, vd., 2020). Mirzaev ve ark.ları HEV enfeksiyonunun tanısında ticari antikor testlerinin performansını PZR yöntemiyle karşılaştırarak duyarlılık ve özgüllüklerini araştırdıkları metanaliz çalışmalarında 21 çalışmadan 8054 kan örneğini değerlendirilmiş ve IgM antikor testleri, %83 genel duyarlılık ve %98 özgüllük, IgG testlerinin ise %74 duyarlılık ve %89 özgüllük gösterdiğini bildirmişlerdir. Test protein genotipi HEV genotipi ile uyumlu olduğunda, test duyarlılığının arttmasının dikkat çekici olduğunu belirtmişlerdir. Araştırmacılar bu meta-analiz ile antikor analizlerinin PCR'nin mümkün olmadığı durumlarda HEV enfeksiyonunu tespit etmede iyi bir duyarlılığa ve yüksek özgüllüğe sahip olduğunu doğrulayarak, pratik bir tanı aracı olarak potansiyellerini vurgulamışlardır (Mirzaev vd., 2025).

Hepatit E virüs IgM antikorlarını tespit eden hızlı immünokromatografik testler ELISA testlerinden teknik olarak daha basit ve daha ucuz testlerdir. Bu testler oldukça hassas ve özgül olup ELISA testlerine göre daha yüksek bir duyarlılık gösterdiği bildirilmektedir (Talapko vd.,2021, Al-Sadeq, vd., 2018).

İmmünokromatografik bir test ile Nepal ve Endonezya'da yapılan bir çalışmada (Genotip1) elde edilen verilere göre %93 duyarlılık ve %99,7 özgüllüğe sahip olduğu, Fransa'da yapılan bir çalışmada genotip 3 enfeksiyonun baskın olduğu hastalarla yapılan başka bir çalışmada ise immünokromatografik test sırasıyla %82 ve %100 duyarlılık ve özgüllük göstermiştir (Legrand-Abravanel vd., 2009; Myint vd., 2005).

Anti-HEV antikorları yanısıra viral antijenleri belirleyen serolojik testler de vardır. HEV antijeni akut HEV enfeksiyonunun erken evresinde kanda saptanabilir ve viremi ile korelasyon gösterir. Kanda veya serumda viral antijenleri belirlemede kullanılan ELISA ve immünokromatografik testleri mevcuttur. ELISA testleri immünokromatografik testlere göre daha yaygın olarak kullanılır. (Talapko vd., 2021; Aslan ve Balaban, 2020, Kar vd., 2020). Ancak, ribavirin tedavisi sonrasında HEV RNA'sını temizledikten sonra HEV antijeni aylarca saptanabilmesi bu antijenlerin bulaşıcı virionları göstermediğini, dolayısıyla tanısal değerinin belirsiz olduğunu düşündürmektedir (Aslan ve Balaban, 2020).

Nitrosellüloz striplerden oluşan immünblot testleri anti-HEV IgG antikorları için doğrulama test olarak kullanılır (Talapko vd.,2021). İmmünblot testleri, nitrosellüloz şeritler üzerine kaplanan saflaştırılmış rekombinan HEV antijenleri O2N, O2C ve O2M kapsid proteinleri ve ORF3 bazlıO3 proteininden oluşur. İmmünblot testlerinin yorumu, hastanın serumu ve antikor konjugatı ile gerçekleştirilen bir inkübasyonun ardından nitrosellüloz şeritlerinde oluşan renkli bantların değerlendirilmesi ile yapılır. Bantlardaki renk yoğunluğu, bağlı antikor miktarına göre değişir (Al-Sadeq vd.,2018).

Serolojik testleri kendi aralarında karşılaştırıldığında IgM ve IgG anti-HEV antikorlarını belirleyen ELISA testlerinin avantajları; hızlı, kolay uygulanabilir ve moleküler testlere göre daha ucuz olması, yüksek duyarlılık, düşük özgüllük göstermesi, epidemiyolojik araştırmalarda kullanılabilirlerdir. Dezavantajları ise duyarlılık ve özgüllükte farklılıklar ile çapraz reaksiyon veren antikorlar yoluyla yanlış pozitif sonuçlar gösterebilmesidir. ELISA yöntemi ile çalışılan viral kapsid antijen ve fosfolipoprotein testlerinin PCR'a göre teknik olarak uygulanması daha kolay olmasına karşın antijenlerin serokonversiyonla hızla kaybolması ile düşük duyarlılıkta sonuçlar elde edilebilmektedir. Hızlı immünokromatografik testler ise PCR ile karşılaştırılabilir duyarlılık gösterebilir. Ayrıca ELISA testinden daha basit, hızlı ve hasta başında uygulanabilme özelliği bulunmaktadır. Testin dezavantajı Genotip 3 dışındaki HEV genotiplerinin saptanmasında duyarlılığının düşük olmasıdır (Tablo 1) (Talapko vd., 2021).

**Tablo.1** Serolojik ve Nükleik Asit Testleri, Testlerin Avantaj ve Dezavantajları (Talapko vd., 2021).

	Yöntem	Tespit Edilen Molekül Türü	Avantajları	Dezavantajları
<b>Serolojik Testler</b>	Enzim İmmünassay Testi (ELISA)	IgM ve IgG Anti-HEV Antikorları	Moleküler testlerden daha ucuz, yüksek duyarlılık, epidemiyolojik Araştırmalar için uygun olması	Test sonuçlarda tutarsızlıklar, duyarlılık, özgüllük farklılıkları, çapraz antikorlar nedeniyle pozitif sonuçların görülmesi
		Viral Kapsid Antijeni Ve Fosfoprotein	Teknik olarak PZR'den daha kolay olması	Antijenler serokonversiyonla hızla kaybolması, düşük duyarlılık, gerçek zamanlı PZR'den daha az duyarlılık
	İmmünokromatografik Testler	IgM Anti-HEV Antikorları ve Kapsid Antijeni	PZR ile karşılaştırılabilir duyarlılıkta, ELISA'dan daha hızlı ve kolay olması	Genotip 3 dışındaki diğer genotiplerin tespitinde düşük duyarlılık
<b>Nükleik Asit Testleri</b>	Reverz Transkripsiyon PZR (RT-PZR)	ORF2 Bölgesi	Yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermesi, HEV genotiplerinin belirlenmesi	Semptomlardan önce düşük HEV RNA düzeyleri, kısa viremi dönemi
	Nested PCR	ORF2 Bölgesi	Genotip için yüksek özgüllük ve duyarlılık göstermesi	Kontaminasyon riski
	Gerçek Zamanlı PCR (qPCR)	ORF2 Ve ORF3 Bölgesi	Yüksek özgüllük ve duyarlılık, nPCR'den daha duyarlı, kantifikasyon	Eğitilmiş personel gerektirmesi, primer bölgesinde polimorfizmler, yanlış negatif sonuçlar
	Döngü Aracılı İzotermal Amplifikasyon Testi (LAMP)	ORF3 Bölgesi	Hızlı olması, özel ekipmana gerek olmaması, yüksek duyarlılık göstermesi	Sadece genotip 1 ve 4 ile çalışmalar olması, diğer genotipler için verilerin olmaması

	Genotiplendirme	ORF1 Ve ORF2 Bölgesi	Dizi analizi ile Filogenetik Ağaç oluşturma	Standardizasyon eksikliği, yüksek maliyet, primer bölgesinde polimorfizmler , yanlış negatif sonuçlar
--	-----------------	-------------------------	---	---

Hepatit E virüs enfeksiyonunun tanısında önerilen algoritmada Anti-HEV IgM (ya da IgG) serolojik testleri ile HEV RNA testi birlikte kullanılması önerilmektedir. Akut enfeksiyonun başlangıcında negatif PZR sonuçları görülebilir. Bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde serolojik testlerde yalnızca negatif sonuçlar gözlemlenebilir bu nedenle PZR sonuçları tanı için daha fazla öneme sahiptir. HEV RNA testi özellikle solid organ ve hematopoetik kök hücre alıcıları gibi hastalarda kronik HEV enfeksiyonu için tanı belirteci olarak kabul edilmektedir (Aslan ve Balaban, 2020).

Serolojik testlerin duyarlılığının ve özgüllüğünün kullanılan kite, genotipe ve bölgesel suş farklılıklarına göre değişkenlik gösterebilmesi nedeniyle test sonuçları, klinik tablo ve epidemiyolojik öyküyle birlikte değerlendirilmelidir. Özellikle **immün yetmezliği olan hastalarda, serokonversiyonun gecikmesi** nedeniyle HEV antikorlarının saptanması kesin tanı koymada yetersiz kalabilir. Bu nedenle, HEV enfeksiyonunun doğrulanması giderek daha fazla **moleküler tanı yöntemlerine** dayandırılmaktadır.

## 2.2. Nükleik Asit Testleri

Hepatit E virüs enfeksiyonunun tanısında kan veya dışkı örneklerinde HEV RNA'yı saptayan nükleik asit testleri kullanılmaktadır. HEV RNA, enfeksiyonda ilk semptomlar ortaya çıkmadan kısa bir süre önce ve semptomlar ile birlikte üç hafta sonra kanda ve dışkıda tespit edilebilir. Nükleik asit testleri ELISA'ya kıyasla daha yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahiptir. (Talapko vd., 2021). Serolojik testlerin immün yetmezlikli bireylerde (kemik iliği veya solid organ nakli alıcıları, hematolojik malignite ya da HIV enfeksiyonu olan hastalar) sıklıkla negatif sonuç vermesi nedeniyle HEV RNA tespiti özellikle bu gruplarda önem kazanmaktadır.

Nükleik asit testi (NAT), HEV enfeksiyonunun tanısında altın standart yöntemdir. Nükleik asit testleri, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve onun çeşitli türevlerine dayanır. En sık kullanılan nükleik asit testleri arasında ters transkripsiyon PZR (RT-PZR), gerçek zamanlı PZR (qPZR), nested PZR (nPZR), multipleks PCR ve döngü aracılı izotermal amplifikasyon (LAMP) yer

almaktadır. HEV genom dizi analizi genotiplerin belirlenmesinde kullanılmaktadır. (Talapko vd., 2021).

Nükleik asit testlerinde HEV RNA'nın insanlarda enfeksiyon oluşturan dört ana HEV genotipinde genomun korunan ORF2/ORF3 bölgeleri belirlenmeye çalışılır. Gerçek zamanlı PZR, klasik PZR ile aynı prensibe göre çalışır, ancak daha yüksek özgüllük ve duyarlılık gösterir ve nükleik asit miktarının ölçülmesi ve kantitatif analizinin yapılmasına olanak sağlar (Jothikumar vd., 2022, Al-Sadeq vd., 2018; Talapko vd., 2021). Ancak bu bölgelerdeki polimorfizmler veya primer/prob dizaynındaki yetersizlikler yanlış negatif sonuçlara yol açabilmektedir (Aslan ve Balaban, 2020).

Hepatit E RNA'sını belirlemede kullanılan izotermal amplifikasyon testlerinden bir tanesi "Halka aracılı izotermal amplifikasyon (LAMP, loop-mediated isothermal amplification) testi, diğeri transkripsiyon aracılı amplifikasyon (TMA) testidir (Lan vd., 2009). LAMP testi, hedef dizinin sekiz farklı bölgesini tanıyan altı adet primer kullanır ve HEV RNA'sının tek adımda, tek tüpte, izotermal koşullarda çoğaltılmasını sağlar. **LAMP testi izotermal bir amplifikasyon yöntemidir**; reaksiyon sabit bir sıcaklıkta (60–65 °C) gerçekleştirilir. LAMP testi, gerçek zamanlı PCR'a göre daha hızlıdır ve özel bir ekipman gerektirmez, bu nedenle kaynakların kısıtlı olduğu bölgelerde kullanım için uygundur. **LAMP testi nested PZR testi ile karşılaştırıldığında LAMP testinin duyarlılığının ve özgüllüğünün daha yüksek olduğu belirlenmiştir** (Lan vd., 2009).

Tek tüpte gerçekleşen nükleik asit amplifikasyon sistemi olan transkripsiyon aracılı amplifikasyon (TMA) testinde RNA polimeraz ve ters transkriptaz olmak üzere iki enzim kullanılır. Transkripsiyon aracılı amplifikasyon temelli "Procleix testi" kalitatif bir test olup kullanımı kolay, hızlı sonuç alma süresi ve kontaminasyon riski olmadan HEV RNA için tanısal tarama için geliştirilen bir testdir. Araştırmacılar bu TMA testinin sadece kanda değil dışkı örneklerinde de HEV tespiti için kullanılabileceğini bildirmişlerdir (Abravanel vd., 2018).

Yapılan çalışmalarda, kalıcı HEV enfeksiyonunun doğrulanabilmesi için kan ve organ bağışlarında HEV RNA'nın belirlenmesinin gerekli olduğunu bildirilmiştir (Al-Sadeq, 2018). Günümüzde immün yetmezlikli hastalarda, HEV RNA'nın kandaki düzeylerinin belirlenmesi kalıcı enfeksiyonun doğrulanmasında altın standart yöntem olarak kabul edilmesine karşın (Pischke vd., 2010), kan bağıışı veya transfüzyon öncesinde HEV RNA yönünden tarama yapılması özellikle endemik bölgelerde hâlâ tartışmalıdır (Pawlotsky JM, 2014). Kan tranfüzyonu ile ilişkili HEV vakalarının sayısının artması ve bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda hastalığın ciddiyeti nedeniyle, birçok ülke kan

bileşenleri aracılığıyla bulaşma riskini azaltmak için kan bağışlarında HEV-RNA taramasını uygulamaya koyulmasını benimsemiştir. Japonya ve Birleşik Krallık, İrlanda, Hollanda, İspanya'nın Katalonya bölgesi ve Almanya'daki bazı kan bankaları gibi birkaç Avrupa ülkesi, HEV RNA testini uygulamaya koymuştur. Bazıları evrensel bir tarama yaklaşımı benimserken, diğerleri belirli risk altındaki alıcıları hedefleyen seçici bir tarama prosedürü benimsemiştir; diğerleri ise testleri ülkenin belirli bölgeleriyle sınırlamıştır (Niederhauser vd., 2024).

**Dünya Sağlık Örgütü**, NAT tabanlı testlerin değişken duyarlılığı nedeniyle insanlarda enfeksiyona yol açan dört HEV genotipinin tanısına yönelik **standart bir protokol** geliştirmiştir (Baylis vd., 2013; Pallerla vd.,2020). Bu protokolde ilk olarak **anti-HEV IgM antikorlarının varlığının** araştırılması önerilmektedir, test pozitif belirlenirse enfeksiyonun **akut ya da yakın zamanda geçirilmiş** olduğu düşünülür ve **HEV RNA'nın saptanmasına yönelik moleküler test** ile desteklenir. Akut enfeksiyonun başlangıcında negatif PZR sonuçları görülebilir. İmmün yetmezlikli hastalarda, pozitif bir test sonucu HEV enfeksiyonunu doğrular, bu kişilerde serolojik testlerde yalancı negatif sonuçlar gözlenebilmesi nedeniyle PZR sonuçları tanı için daha fazla öneme sahiptir. Özellikle solid organ ve hematopoetik kök hücre alıcıları gibi hastalarda kronik HEV enfeksiyonu için tanı belirteci olarak kabul edildiği bildirilmektedir (Aslan ve Balaban, 2020). **Serolojik ve moleküler testlerin birlikte uygulanması**, testin **özelliklerini ve duyarlılığını artırarak** HEV enfeksiyonunun özellikle **asemptomatik kan ve organ donörlerinde**, ayrıca **gebe kadınlarda doğru ve zamanında tanı konmasını sağlayabilir** (Talapko vd., 2021).

Hepatit E virüsünün (HEV) genotiplendirmesinde, kullanılan dizileme yöntemine bağlı olarak viral genomun farklı bölgelerine odaklanılmaktadır. Genotiplendirme, zoonotik suşların (örneğin genotip 3 ve 4) insanlar, hayvanlar ve çevresel kaynaklar arasındaki ilişkisini ortaya koymada kilit rol oynar. Filogenetik analizler, olası bulaş zincirlerinin aydınlatılmasına, salgın izlemeye ve virüsün evrimsel dinamiklerinin anlaşılmasına katkı sağlayabilir.

Polimeraz zincir reaksiyonu ile çoğaltılan HEV genom bölgeleri (özellikle ORF1, ORF2 ve ORF3), Sanger sekanslama ya da Yeni Nesil Dizileme (Next-Generation Sequencing, NGS) yöntemleriyle analiz edilerek genotip ve alt tip tayini yapılabilmektedir. **Sanger sekanslama yöntemi**, virüs genomunun kısa, değişken bölgelerinin dizilenmesine dayanır. Dizilemede en sık kullanılan bölgeler arasında **ORF1, ORF2 ve ORF2/ORF3 örtüşen bölge** yer alır. Özellikle **ORF2 (kapsid geni)**, genotiplendirme ve filogenetik analizlerde en yaygın olarak kullanılan bölgedir; bu bölgede genellikle 145–350 baz çifti

uzunluğundaki fragmanlar dizilenir. **ORF1** bölgesindeki RNA polimeraz genine ait yaklaşık 300–400 bp'lik kısımlar da genotip ayırımı için kullanılmaktadır (Lhomme vd., 2019). Bazı araştırmalarda, **ORF2/ORF3 örtüşen bölge** daha iyi amplifikasyon başarısı sağladığından tercih edilmektedir. HEV RNA'sının genotiplendirilmesi, genellikle HEV RNA'nın ters transkripsiyonu ile başlar, ardından spesifik bir bölgenin nested PCR ile çoğaltılmasını ve amplifiye edilen genom bölgesinin Sanger sekanslamasını içeren bir süreçten oluşur. (Al-Sadeq vd., 2018; Sebastian vd., 2019).

Yeni nesil dizileme yöntemleri ile **HEV genomunun tümünün (yaklaşık 7.2 kb)** dizilmesi mümkün hale gelmiştir. Bu yöntemler, yalnızca genotiplendirme değil, aynı örnek içinde birden fazla varyantın (quasispecies) tespitine olanak vererek HEV'in konak içi genetik çeşitliliğini ortaya koyar. Bu da özellikle kronik HEV enfeksiyonlarında veya immünsupresif bireylerde virüsün adaptif mutasyonlarını incelemeye önemlidir. Tam genom dizilemesi, Sanger yönteminden **daha yüksek çözünürlük ve doğruluk** sağlar. Sanger dizilemenin, frekansı %20'nin altında olan minör varyantları saptayamadığı gösterilmiştir. Bu nedenle Papp ve arkadaşları, çok düşük frekanslarda ortaya çıkan rekombinasyon olayları ve tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) de dahil olmak üzere HEV türümsülerinin heterojenliğini yakalayabilmek amacıyla, uzun menzilli PCR (long-range PCR, lrPCR) ile HEV'nin neredeyse tam uzunluktaki genomunun amplifikasyonuna dayanan ve bunu takiben yeni nesil dizileme (NGS) ile üçüncü nesil dizileme yöntemlerinin kullanıldığı, HEV genotip 3 için yeni dizileme yaklaşımları geliştirmişlerdir. Araştırmacılar lrPCR'ın Illumina ve ONT teknolojileriyle tüm genom dizilemesini kolaylaştıran bir yöntem olduğunu gösterdiklerini ancak, HEV örneklerinde insersiyon veya mutasyon taraması için tercih edilen yöntemin, HVR ve RdRp bölgesinin ampikon tabanlı derin dizileme olduğunu bildirmişlerdir (Papp vd., 2022; Lhomme vd., 2019).

Son yıllarda Yeni Nesil Dizileme giderek daha ulaşılabilir ve uygun maliyetli hale gelmiştir. Sanger dizi analizinin klinik örneklerde HEV'in ORF2 bölgesinin kullanılarak yapılması, epidemiyolojik çalışmalarda ve salgın araştırmalarında elde edilen verileri kısıtlamaktadır. (Davis vd., 2021). **Hepatit E virüs genomunun ORF1, ORF2 ve ORF3** bölgelerinde meydana gelen mutasyonları belirlemede **tam HEV genomunun** elde edilmesi ile kapsamlı moleküler tanımlanması için büyük önem taşır. *Tam HEV genom* dizileme yöntemi, **kan transfüzyonu yoluyla bulaş** gibi yeniden önem kazanan **bulaş yollarını** ortaya çıkarmış ve **gıda kaynaklı salgınların izlenmesi ve kontrolü** açısından önemli katkılar sunmuştur (Laugel vd., 2021).

O'Keefe ve ark. ları Avustralya'da akut HEV enfeksiyonlarındaki salgın araştırmalarında tam genom analizinin yararlılığını araştırmışlar, 51 (14 HEV-1, 35 HEV-3, 2 HEV-4) rnekten 40'ında tam genom analizi ve sanger dizilemesini karşılaştırmışlardır. Çalışmada tam genom analizi ile ORF2-490bp'nin yüksek genotip uyumu gösterdiğini, ancak HEV genotip 3 örneklerinin %97'sinin her iki yöntemle de bilinen bir alt genotipe sınıflandırılmadığını bildirmişlerdir. (O'Keefe vd., 2025). Veneri ve ark.ise İtalyada nadir görülen HEV genotip 4' atık sularında ONT ve İllumina olmak üzere iki farklı yeni nesil dizileme (NGS) yöntemi ile araştırdıkları çalışmalarında ONT (uzun okuma) yönteminin daha üstün performans gösterdiğini bildirmişlerdir (Veneri vd., 2024). Bununla birlikte, özellikle klinik örneklerde düşük viral yük, konak kaynaklı mikrobiyal arka plan ve viral trmslerin varlığı gibi faktörler NGS'nin uygulamasında önemli sınırlılıklar oluşturmaktadır (Melchert vd., 2023; Hakze-van der vd., 2024).

Hepatit E virüsü, virüsün tespitinde altın standart yöntem olmasına rağmen uygun hücre kültürü sistemlerinin yokluğu nedeniyle yeterince incelenememiştir. Bu nedenle HEV enfeksiyonunun patogenezi ve HEV yaşam döngüsünün temel adımları yeterince anlaşılmamıştır (Fu vd., 2019). Hepatit E virüsünün **in vitro replikasyon verimliliği düşük ve konak hücreye özgüllüğü yüksektir.** HEV'in hücre kültürlerinde üretilmesi zordur, ancak son yıllarda bazı hücre hatlarında başarılı çoğalma elde edilmiştir. En sık kullanılan sistemler arasında A549 (insan akciğer epitelyal hücreleri) ve Huh-7 ya da Huh-7.5 (insan hepatoma hücreleri) hatları yer alır. Bu hücreler özellikle genotip 3 ve 4 suşlarının replikasyonu için uygundur. PLC/PRF/5 ve HepG2/C3A hücreleri de hepatosit benzeri yapıları sayesinde HEV retiminde kullanılabilir, ancak replikasyon verimi genellikle daha dşktir. PK-15 (domuz böbreği) hücre hattı, özellikle domuz kaynaklı HEV izolatlarının çoğaltılmasında tercih edilir (Meister vd., 2019). Spesifik hücre hatlarının alt klonlarının seçimi, organ kaynaklı birincil hücrelerin kullanımını, kök hücre tabanlı modeller ve polarize hücre modelleri gibi HEV hücre kültürü sistemlerindeki gelişmeler ile HEV'nin in vitro replikasyonuna ilişkin bilgi birikimi artmaktadır (Dao Thi vd., 2019; Wu vd., 2020; Meister vd., 2019; Yadav ve Kenney, 2021).

Son zamanlarda hücre kültür sistemleri yanısıra, kk hayvan modelleri de geliştirilmiştir. Bu modeller arasında, doğal konaklarında insan dışı hepevirslerin kullanıldığı temsilci modeller ile insan hepatositleriyle nakledilmiş kimerik karaciğere sahip immün yetmezlikli farelerin insan HEV ile enfekte edildiği sistemler bulunmaktadır. Bu yeni modeller, daha önce kullanılan insan dışı primat modellerine göre önemli avantajlar sunmakta olup

patojenite, türler arası geçiş, viral replikasyon mekanizmaları ile aşı ve antiviral geliştirme çalışmalarına büyük katkı sağlamaktadır (Li vd., 2019).

### **3. Sonuç**

HEV tanısında serolojik ve moleküler yöntemlerin birlikte kullanılması enfeksiyonun doğru saptanması açısından önemlidir. EASL, HEV enfeksiyonunun viral hepatitlerin önemli bir nedeni olarak değerlendirilmesini ve özellikle ilaç kaynaklı karaciğer hasarının ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulmasını önermektedir. Endemik bölgelere seyahat edenler, hamileler, malignite veya immünsüpresif tedavi görenler gibi yüksek riskli gruplarda HEV testleri önerilmektedir (Kar & Karna, 2020).

Akut HEV enfeksiyonu için anti-HEV IgM, geçirilmiş enfeksiyon için anti-HEV IgG kullanılmasına rağmen, immünsüprese bireylerde serokonversiyon gecikmesi veya yokluğu nedeniyle serolojik testlerin güvenilirliği sınırlıdır; bu nedenle HEV RNA'nın RT-PCR ile saptanması tanıda altın standarttır. Viral kapsid antijeninin erken ve düşük maliyetle tespit edilebilmesi, antijen testlerini kan taramaları için potansiyel olarak değerli kılmaktadır (Nagoba & Rayate, 2024).

Genotipler arası varyasyon ve test standardizasyon eksikliği hâlâ önemli bir sorundur. Gelecekte tam genomu ortaya koyabilen, hızlı ve genotip ayırabilen moleküler sistemler ile saha koşullarına uygun testlerin geliştirilmesi ve uluslararası standardizasyon kritik önemdedir. Yapay zekâ destekli analizlerin tanı sürecinin hız ve doğruluğunu artırması da beklenmektedir (Guo vd., 2020).

## Kaynaklar

- Abravanel, F., Lhomme, S., Chapuy-Regaud, S., Mansuy, J. M., Boineau, J., Sauné, K., & Izopet, J. (2018). A fully automated system using transcription-mediated amplification for the molecular diagnosis of hepatitis E virus in human blood and faeces. *Journal of Clinical Virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 105, 109–111.
- Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Lhomme S, Miedougé M, Peron J-M, Alric L, & Rostaing L. (2013). Performance of anti-HEV assays for diagnosing acute hepatitis E in immunocompromised patients. *J Clin Virol*, 58(4):624–628.
- Aggarwal D, R. Diagnosis of hepatitis E. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(1):24–33.
- Al-Sadeq, D. W., Majdalawieh, A. F., Mesleh, A. G., Abdalla, O. M., & Nasrallah, G. K. (2018). Laboratory challenges in the diagnosis of hepatitis E virus. *Journal of Medical Microbiology*, 67(4), 466–480.
- Aslan, A. T., & Balaban, H. Y. (2020). Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment. *World Journal of Gastroenterology*, 26(37), 5543–5560.
- Baylis, S. A., Blümel, J., Mizusawa, S., Matsubayashi, K., Sakata, H., Okada, Y., & HEV Collaborative Study Group. (2013). World Health Organization International Standard to harmonize assays for detection of hepatitis E virus RNA. *Emerging infectious diseases*, 19(5), 729.
- Dao Thi, V. L., Wu, X., Belote, R. L., Andreo, U., Takacs, C. N., Fernandez, J. P., Vale-Silva, L. A., Prallet, S., Decker, C. C., Fu, R. M., Qu, B., Uryu, K., Molina, H., Saeed, M., Steinmann, E., Urban, S., Singaraja, R. R., Schneider, W. M., Simon, S. M., & Rice, C. M. (2020). Stem cell-derived polarized hepatocytes. *Nature communications*, 11(1), 1677.
- Davis CA, Haywood B, Vattipally S, Filibe AS, AlSaeed M, Smollet K, & Baylis SA. (2021). *Hepatitis E virus: Whole genome sequencing as a new tool for understanding HEV epidemiology and phenotype J Clin Virol*, 139:104738.
- Drobeniuc, J., Meng, J., Reuter, G., Greene-Montfort, T., Khudyakova, N., Dimitrova, Z., & Teo, C. G. (2010). Serologic assays specific to immunoglobulin M antibodies against hepatitis E virus: pangenotypic evaluation of performances. *Clinical Infectious Diseases*, 51(3), e24–e27.
- EASL (2018). Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol*, 68(6):1256–1271.

- Fu, R. M., Decker, C. C., & Dao Thi, V. L. (2019). Cell culture models for hepatitis E virus. *Viruses*, 11(7), 608.
- Guo Y, Feng Y, Qu F, Zhang L, Yan B, & Lv J. (2020). Prediction of hepatitis E using machine learning models. *PLoS One*, 15:e0237750
- Hakze-van der Honing, R. W., Franz, E., van der Poel, W. H., & Coipan, C. E. (2024). Utility of various genome lengths in diversity and evolution analyses of Hepatitis E virus. *Virus Research*, 347, 199429.
- Kar P. & Karna R. (2020) A review of diagnosis and management of hepatitis E. *Curr Treat Options Infect Dis*, 12(3):310–320.
- Lan, X., Yang, B., Li, B. Y., Yin, X. P., Li, X. R., & Liu, J. X. (2009). Reverse transcription-loop-mediated isothermal amplification assay for rapid detection of hepatitis E virus. *J Clin Microbiol*, 47(7), 2304–2306.
- Laugel E, Hartard C, Jeulin H, Berger S, Venard V. (2021). Full-length genome sequencing of RNA viruses—How the approach can enlighten us on hepatitis C and hepatitis E viruses. *Rev Med Virol*, 31:e2197.
- Lefati A, Taghiabadi Z, Roushanzamir M, Memarpour B, Seyedi S, Farahani AV, & Norouzi M (2024). From discovery to treatment: tracing the path of hepatitis E virüs. *Virology Journal*, 21:194.
- Legrand-Abravanel F, Thevenet I, Mansuy J-M, Saune K, Vischi F, & Peron J-M. (2009). *Good performance of immunoglobulin M assays in diagnosing genotype 3 hepatitis E virus infections. Clin Vaccine Immunol*. 2009;16(5):772–774.
- Li C.T., & Wakita T. (2019). Small animal models of hepatitis E virüs infection. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 1;9(8):a032581.
- Lhomme S, Legrand-Abravanel F, Kamar N, & Izopet J.(2019). Screening, diagnosis and risks associated with Hepatitis E virus infection *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 1-16.
- Melchert, J., Radbruch, H., Hanitsch, L. G., Baylis, S. A., Beheim-Schwarzbach, J., & Corman, V. M. (2023). Whole genome sequencing reveals insights into hepatitis E virus genome diversity, and virus compartmentalization in chronic hepatitis E. *Journal of Clinical Virology*, 168, 105583.
- Meister, T. L., Bruening, J., Todt, D., & Steinmann, E. (2019). Cell culture systems for the study of hepatitis E virus. *Antiviral research*, 163, 34–49.
- Mirazo, S., Ramos, N., Mainardi, V., Gerona, S., & Arbiza, J. (2014). Transmission, diagnosis, and management of hepatitis E: an update. *Hepatic Medicine: evidence and research*, 6, 45–59.
- Mirzaev, U. K., Yoshinaga, Y., Baynazarov, M., Ouoba, S., Ko, K., Phyo, Z., Chhiong, C., Akuffo, G. A., Sugiyama, A., Akita, T., Takahashi, K.,

- Fukuma, S., & Tanaka, J. (2025). Diagnostic accuracy of hepatitis E virus antibody tests: A comprehensive meta-analysis. *Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology*, 55(3), 346–362.
- Myint KSA, Guan M, Chen HY, Lu Y, Anderson D, Howard T (2005). Evaluation of a new rapid immunochromatographic assay for serodiagnosis of acute hepatitis E infection. *Amn J Trop Med Hyg*, 73(5):942–946.
- Nagoba BS, & Rayate A,(2024) Hepatitis E virüs infections. *World J Virol*, 13(2):90951.
- Niederhauser C, Gowland P, Widmer N, Amar EL Dusouqui S, Mattle-Greminger M, &Gottschalk J.(2024). Prevalence of Acute Hepatitis E Virus Infections in Swiss Blood Donors 2018–2020. *Viruses*, 16(5), 744.
- O’Keefe J, Ammar A, Steinig E, Savic I, Arnott A, & Chibo D (2025). Investigating Hepatitis E Resurgence in Australia using Whole Genome Sequencing. [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=5236679](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=5236679).
- Pallerla, S.R.; Harms, D.; Johne, R.; Todt, D.; Steinmann, E.; Schemmerer, M.; Wenzel, J.J.; Hofmann, J.; Shih, J.W.K.; & Wedemeyer, H (2020). Hepatitis E Virus Infection: Circulation, Molecular Epidemiology, and Impact on Global Health. *Pathogens*, 9, 856.
- Papp CP, Biedermann P, Harms D, Wang B, Kebelmann M, Choi M, &Helmuth J (2022). Advanced sequencing approaches detected insertions of viral and human origin in the viral genome of chronic hepatitis E virus patients. *Scientific Reports*, 12:1720.
- Pawlotsky JM (2014). Hepatitis E screening for blood donations: an urgent need? *Lancet*, 384:1729–1730.)
- Pischke S, Suneetha PV, Baechlein C, Barg-Hock H, & Heim A (2010). Hepatitis E virus infection as a cause of graft hepatitis in liver transplant recipients. *Liver Transpl*, 16:74–82.
- Sakata H, Matsubayashi K, Takeda H, Sato S, & Kato T (2008). A nationwide survey for hepatitis E virus prevalence in Japanese blood donors with elevated alanine aminotransferase. *Transfusion*, 48:2568–2576.
- Talapko, J., Meštrović, T., Pustijanac, E., & Škrlec, I. (2021). Towards the Improved Accuracy of Hepatitis E Diagnosis in Vulnerable and Target Groups: A Global Perspective on the Current State of Knowledge and the Implications for Practice. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 9(2), 133.
- Veneri C, Brantner D, Mancini P, Ferraro G, M. Iaconelli, C. & Del Giudice. (2024).Detection and full genomic sequencing of rare hepatitis E virus

genotype 4d in Italian wastewater, undetected by clinical surveillance. *Science of The Total Environment*, 913, 2024, 169698.

- Yadav, K.K., & Kenney, S.P. (2021). Hepatitis E virus immunopathogenesis. *Pathogens*, 10(9), 1180.
- Wazeer, A., Waheed, U., Saba, N., Akram, S., Ahmad, B., & Mahmood, R. T (2023). Emerging enigmatic Hepatitis E virus: Molecular biology, epidemiology, diagnosis and management in pregnancy. *Journal of The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Pakistan*, 13(1), 55-61.
- Zahmanova G, Takova K., Tonova V., Koynarski T., Lukov L L., Minkov I., & Andonov, A. P(2023). The re-emergence of hepatitis E virus in Europe and vaccine development. *Viruses*, 15(7), 1558.
- Zhao, C., & Wang, Y. (2023). Laboratory Diagnosis of HEV Infection. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1417, 199–213.

# Bölüm 5

## Tedavi Yaklaşımları

Nazlıdeniz DOĞAN<sup>7</sup>

### 1. Giriş

Hepatit E virüsü (HEV), hem sporadik akut hepatit olgularına hem de geniş çaplı epidemilere yol açabilen önemli bir halk sağlığı sorunudur (Romanò vd., 2013). Bununla birlikte, hastalığın özgül olmayan klinik belirtiler göstermesi ve çoğunlukla kendini sınırlayan bir seyir izlemesi, tanının gözden kaçmasına neden olabilmektedir (Girish vd., 2025). Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, her yıl dünya genelinde yaklaşık 20 milyon kişi HEV ile enfekte olmakta ve bunun yaklaşık 3,3 milyonu semptomatik hepatit E olgusu olarak seyretmektedir (Tene vd., 2025).

Hepatit E virüsünün keşfi 1978'de Hindistan'ın Keşmir kentinde meydana gelen hepatit salgınına kadar uzanmaktadır (Khuroo, 1980). Bu tarihten sonra Asya ve Afrika'nın çeşitli bölgelerinde binlerce kişiyi etkileyen çok sayıda salgın bildirilmiştir. Başlangıçta virüsün yalnızca fekal-oral yolla bulaştığı ve gelişmekte olan ülkelerde sınırlı olarak görüldüğü düşünülürken, son yıllarda sanayileşmiş ülkelerde de yerel HEV vakalarının bildirilmesi bu görüşü değiştirmiştir. Böylece HEV'in hem düşük hem de yüksek gelirli coğrafyalarda endemik olarak yayılım gösterdiği anlaşılmıştır (Raji vd., 2022).

Hepatit E virüsü, çapı yaklaşık 27–34 nm olan, ikozahedral kapsid yapısına sahip, zarfsız, pozitif polariteli tek zincirli bir RNA virüsüdür ve *Hepeviridae* familyasında *Hepevirus* cinsine aittir (Willauer & Sherman, 2023). HEV'in sekiz genotipi tanımlanmış olup bunlardan dördü insanlar için patojeniktir (HEV genotip 1–4). Bu genotiplerin ikisi (HEV1 ve HEV2) zorunlu insan patojeni iken; HEV3 ve HEV4 çeşitli hayvan türlerinde endemik olup insanlarda zoonotik enfeksiyonlara neden olmaktadır (Webb & Dalton, 2019).

HEV bulaşının birincil yolu fekal-oral yoldur ve kontamine içme suyu veya çiğ/az pişmiş hayvansal gıdaların tüketimi ile gerçekleşir (Shahini vd., 2024). HEV-1 ve HEV-2 genellikle sanitasyonun yetersiz olduğu bölgelerde kontamine su aracılığıyla insandan insana bulaşırken; HEV-3 ve HEV-4

---

<sup>7</sup> ORCID: 0009-0009-4510-7585

Kurum: Dr. Yusuf Azizoğlu Silvan Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği/ Diyarbakır

zoonotik geçişle ilişkili olup daha çok gelişmiş ülkelerde sporadik olgular şeklinde görülmektedir (Kamar vd., 2014a).

HEV enfeksiyonları, kendi kendini sınırlayan akut hepatitten; kronik karaciğer hastalığı olan bireylerde akut alevlenmeye, kronik hepatite, siroza ve karaciğer yetmezliğine kadar değişebilen geniş bir klinik spektrum gösterebilir (Aslan & Balaban, 2020).

HEV enfeksiyonu genellikle akut ve kendi kendini sınırlayan bir klinik seyir gösterse de; gebelik, kronik karaciğer hastalığı, solid organ nakli ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu gibi yüksek riskli gruplarda daha ciddi seyredebilir. Özellikle solid organ nakli alıcılarında ve CD4+ T hücre sayısı <200 hücre/mm<sup>3</sup> olan HIV pozitif bireylerde enfeksiyon kronikleşme eğilimindedir (Yaqoobi vd., 2024a). Ayrıca akut pankreatit, böbrek yetmezliği ile Guillain-Barré sendromu, nevraljik amiyotrofi ve ensefalit gibi nörolojik bulgular dahil olmak üzere çeşitli karaciğer dışı komplikasyonlar da gelişebilir (Doceul vd., 2016).

HEV enfeksiyonunun kuluçka süresi genellikle 2–6 hafta arasında değişmektedir. Tanı anında HEV RNA ve anti-HEV IgM tespit edilebilir ve bunu anti-HEV IgG antikorlarının gelişimi izler. Akut HEV enfeksiyonunun tanısında serum anti-HEV IgM pozitifliği önemli bir belirteçdir. Anti-HEV IgM antikorları yaklaşık 3–4 ay pozitif kalırken, anti-HEV IgG antikorları nispeten uzun süreli olup kesin süresi net olmamakla birlikte yıllarca saptanabilir. HEV RNA, maruziyetten yaklaşık 3 hafta sonra kanda tespit edilebilir ve viral saçılım dışkıda ortalama 4–6 hafta devam eder (Abravanel vd., 2014; Wen vd., 2015).

Bu bölümde, akut ve kronik HEV enfeksiyonunda tedavi yaklaşımlarının yanı sıra, gebeler ve immünsüpresif hastalar gibi özel hasta gruplarında gelişen HEV enfeksiyonunda kullanılabilecek tedavi seçenekleri güncel veriler ışığında ele alınacaktır. Ayrıca, ribavirin dışındaki yeni antiviral ajanlara yönelik araştırmalar, deneysel tedavi stratejileri ve gelecekte klinik uygulamaya girmesi beklenen terapötik yaklaşımlar da kapsamlı şekilde değerlendirilecektir.

## **2. Genel Bilgiler**

### **2.1. Akut HEV Enfeksiyonunda Tedavi**

Genel olarak, akut HEV enfeksiyonu asemptomatik veya hafif semptomatik seyreder. Genellikle kendiliğinden iyileşebildiğinden, çoğu hastaya özel bir tedavi gerekmez (Letafati vd., 2024). Semptomatik olgularda klinik tablo; anikterik, ikterik, fulminan ya da kolestatik özellikte akut hepatit biçimlerinde ortaya çıkabilir. İkterik hepatit, HEV ile enfekte hastaların yaklaşık %5–30'unda izlenmektedir. Hastalarda hafif ateş, iştahsızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, pruritus, döküntü, artralji ve sarılık gibi belirtiler görülebilir. Bu

semptomlar çoğunlukla diğer hepatit etkenlerinden ayırt edilemez ve tipik olarak 1–6 hafta devam eder (Pérez-Gracia vd., 2014; Takakusagi vd., 2023).

Akut hepatit E enfeksiyonu sırasında altta yatan ciddi bir komorbiditesi olmayan hastalarda, karaciğer enzimlerinin ve karaciğer fonksiyon testlerinin düzenli takibi genellikle yeterlidir (Dalton vd., 2018). Hastalığın büyük çoğunlukla tedavisiz iyileşmesi nedeniyle ilk yaklaşım; istirahat, yeterli beslenme ve semptomların hafifletilmesine yönelik destek tedavileridir. Safra stazına bağlı yakınmaları azaltmak amacıyla glisirizik asit, S-adenosilmetionin veya ursodeoksikolik asit gibi ajanların kullanılabileceği bildirilmiştir (Luo vd., 2024).

Bununla birlikte, özellikle kronik karaciğer hastalığı bulunan kişilerde akut HEV enfeksiyonu daha ağır seyredebilir ve hızla karaciğer yetmezliğine ilerleyebilir. Şiddetli klinik tablolar için sınırlı sayıda vaka bildirilmiş olsa da, ribavirin tedavisinin karaciğer enzimlerinde hızlı düzelme sağladığı ve HEV RNA'nın birkaç gün içinde saptanamaz düzeye indiği gösterilmiştir (Péron vd., 2011; Shrestha vd., 2017)

## **2.2. Kronik HEV enfeksiyonlarında tedavi**

Kronik HEV enfeksiyonu, viral replikasyonun altı ay boyunca devam etmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Ancak solid organ nakli alıcılarında spontan viral klirensin çoğunlukla enfeksiyonu izleyen ilk üç ay içinde gerçekleştiği görülmüş olup, bu nedenle üç aydan uzun süren vireminin kronik enfeksiyon olarak değerlendirilerek tedavi planlamasına geçilmesi gerektiği ortaya konmuştur (Kamar vd., 2008, 2013). Kronik HEV enfeksiyonu en sık bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde, özellikle de organ nakli yapılan hastalarda ortaya çıkar. Ayrıca HIV ile yaşayan kişilerde, kemoterapi alan malignite hastalarında, romatizmal hastalığı bulunan bireylerde ve COVID-19 enfeksiyonu geçirenlerde de kronikleşme bildirilmiştir (Luo vd., 2024).

Kronik HEV vakalarının çoğundan HEV-3 ve HEV-4 genotipleri sorumludur (Ma vd., 2022). Kronik HEV enfeksiyonu ilk kez 2008 yılında Kamar ve arkadaşlarının organ nakli alıcılarında yaptığı bir çalışmada gösterilmiş ve HEV-3'ün kronik hastalık oluşturabileceği bildirilmiştir (Kamar vd., 2008). İmmünsüprese hastalarda humoral yanıtın yetersizliği nedeniyle anti-HEV antikorları tespit edilemeyebilir; bu nedenle kronik enfeksiyon tanısında kan ya da dışkı örneklerinde HEV RNA'nın nükleik asit amplifikasyon yöntemleriyle gösterilmesi en güvenilir yaklaşımdır (Ma vd., 2022).

Kronik HEV enfeksiyonu için, özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde, birincil tedavi yaklaşımı mümkün olduğunda bağışıklık sistemini

baskılayan ajanların azaltılmasıdır (Kim vd., 2025). HEV için onaylanmış spesifik antiviral ilaç bulunmamakla birlikte, pegile interferon alfa-2a ve ribavirin geniş spektrumlu antiviraller olarak kullanılmaktadır (Velavan vd., 2021). Ancak akut karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda en etkili tedavi karaciğer transplantasyonudur (Malik vd., 2023).

### **2.2.1. Ribavirin kullanımı**

Ribavirin, guanozin analogu bir ilaç olup viral RNA sentezini baskılayarak etkilgösterir Songtanin vd., 2023). Kronik hepatit E tedavisinde immün yetmezliği olan hastalar için ilk tercih edilen ilaçtır. Ancak teratojenik etkileri ve yan etki profili kullanımını sınırlamakta, bu durum HEV tedavisini zorlaştırmaktadır (Gu vd., 2024).

Ribavirin; dozla ilişkili anemi, öksürük ve cilt reaksiyonlarına yol açabileceğinden hemogloblin düzeyi ve böbrek fonksiyonlarına göre doz ayarlaması yapılmalıdır (Kamar vd., 2004).

### **2.2.2. Pegile interferon tedavisi**

Pegile interferon, güçlü immün uyarıcı etkileri nedeniyle kronik hepatit B ve C tedavisinde kullanılan bir ajandır. Ancak solid organ nakli hastalarında akut rejeksiyon riskini artırabileceği için kronik HEV tedavisinde kullanımını sınırlıdır (Fabrizi vd., 2006; Roche vd., 2008). Bu nedenle interferon- $\alpha$ , yalnızca karaciğer nakli yapılmış bireylerde ve bazı HIV pozitif hastalarda tercih edilebilmekte, diğer solid organ nakilli hastalarda ise rejeksiyon riski nedeniyle önerilmemektedir (Gabrielli vd., 2023).

## **2.3. Özel Popülasyonlarda HEV Enfeksiyonu**

### **2.3.1. Gebelerde HEV tedavisi**

Gebelik sırasında HEV enfeksiyonunun klinik belirtileri genel popülasyondakine benzer olup çoğu asemptomatiktir. Ancak fizyolojik ve immünolojik değişiklikler nedeniyle HEV ile enfekte gebe kadınlarda, özellikle gebeliğin geç dönemlerinde karaciğer yetmezliği gelişme riski vardır (Shalimar vd., 2017). Genel popülasyonda mortalite %0,5–4 arasında iken, gebeliğin son trimesterindeki kadınlarda bu oran %30'a kadar çıkabilmektedir (Tene vd., 2025). Ayrıca, HEV enfekte annelerden bebeklerine vertikal olarak bulaşabilir ve önemli perinatal morbidite ve mortaliteye neden olabilir (Khuroo vd., 2009). Gebelikte HEV enfeksiyonu, fulminan seyir izleyerek fulminan karaciğer yetmezliği, membran rüptürü, spontan düşüklükler ve ölü doğumlara neden olabilir (Pérez-Gracia, 2017).

Hepatit E virüsü enfeksiyonu olan hastalarda maternal mortalitenin nedenibirçok çalışmanın ve tartışmanın konusu olmuştur. Gebelikte T hücre aktivitesi azalır, ilk 20 haftada sitokin üretiminde azalma olur, Th2 yanıtı baskılanır ve plasentadaki immünolojik değişiklikler antijen sunumunu azaltır. Gebelik sürecinde progesteron, östrojen ve insan koryonik gonadotropin düzeylerinin belirgin şekilde yükselmesi, fetüsü maternal immün yanıtı korumaya yönelik doğal bir mekanizma oluşturur. Ancak bu hormonlardaki artış, hücrel immünitenin bir miktar baskılanmasına neden olarak annenin enfeksiyonlara karşı geliştirdiği savunma yanıtını zayıflatabilir (Kamar vd., 2014a; Wu vd., 2020).

Ribavirin, hayvanlardaki embriyosidal ve teratojenik etkileri nedeniyle ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından Gebelik Kategorisi X'te sınıflandırılmıştır (Sinclair vd., 2017). Bu nedenle, ribavirin hamile kadınlarda kullanılması önerilmez. IFN- $\alpha$ , hayvanlardaki düşük yapıcı etkisi ve yan etkileri dikkate alınarak FDA tarafından Gebelik Kategorisi C'de sınıflandırılmıştır ve gebelikte önerilmemektedir. Bu nedenle, HEV enfeksiyonu olan hamile kadınlara yalnızca destekleyici bakım sağlanır (Spera vd., 2016).

### **2.3.2. Solid Organ Nakil Alıcılarında HEV Enfeksiyonu**

Kronik HEV enfeksiyonu olan transplant alıcılarında immünsupresif ilaçların dozunun azaltılması, hastaların yaklaşık üçte birinde viral klirens sağlanabilen ilk basamak tedavi seçeneğidir. Ancak bu durum tüm transplant hastalarında mümkün olmayıp özellikle kalp, akciğer veya pankreas transplant hastalarında akut rejeksiyon riskini artırabilir (Felden vd., 2019).

Kronik enfeksiyonlu solid organ nakli hastalarında, tedaviye ilk yaklaşım, özellikle T hücresi fonksiyonunu etkileyen ilaçlar olmak üzere immünosüpresif tedaviyi azaltmayı içerir. HEV başarıyla temizlenemezse, bir sonraki adım tek tedavi olarak ribavirinin uygulanmasıdır (Kamar vd., 2014b).

Solid organ nakil alıcılarında ribavirinin etkinliğinin değerlendirildiği geniş çaplı retrospektif çok merkezli bir çalışmada toplamda 59 hasta dahil edilmiş, 3 aylık süre boyunca 600 mg ribavirin tedavisi uygulanmıştır. Tedavi sonrasında hastaların %95'inde HEV klirensinin sağlandığı ve %78'inde ise tedavinin kesilmesinden sonra en az 6 ay sonra serum HEV RNA'nın saptanamaz olması olarak tanımlanan kalıcı virolojik yanıt görülmüştür. Ribavirin tedavisinin kesilmesinden sonra 10 hastada HEV replikasyonun tekrarladığı görülmüş ve bu hastaların 4'ünde daha uzun süre tedavi ile kalıcı virolojik yanıt sağlanmıştır (Kamar vd., 2014).

Üç karaciğer nakli hastasında ve daha önce böbrek allotransplantasyonu almış bir hemodiyaliz hastasında 3 aylık pegile interferon tedavisi (135

µg/hafta) kullanılmıştır. Dört hastadan üçünde kalıcı virolojik yanıt elde edilmiştir (Kamar vd., 2010; Kamar vd., 2010). Bununla birlikte, böbrek, pankreas, kalp veya akciğer nakli geçirmiş bireylerde interferon kullanımı akut red riskini arttırdığı için önerilmez (Letafati vd., 2024).

Bu ön gözlemleri doğrulamak için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

### **2.3.3. HIV Pozitif Konaklarda HEV Enfeksiyonu**

Kronik HEV enfeksiyonu, HIV enfeksiyonu olan bağışıklık sistemi baskılanmış bireylerde de tanımlanmıştır. HIV pozitif kohortlarda anti-HEV IgG seroprevalansı %1,5 ile %11,2 arasında değişmektedir (Kamar, Dalton, vd., 2014a). HEV enfeksiyonu CD4+T hücre sayısı <200 hücre/mm<sup>3</sup> olan HIV pozitif hastalarda kronikleşebilmektedir ve bu durum gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir (Yaqoobi vd., 2024b).

Yalnızca birkaç yayınlanmış çalışmada, HIV/HEV koenfekte hastaların antiviral tedavi gördüğü birkaç vaka tanımlanmıştır. Toplam beş hasta antiviral tedavi almıştır. Bir hasta 3 ay boyunca ribavirin monoterapisi, iki hasta ise 6 ay boyunca ribavirin monoterapisi almıştır. Bir hastaya 6 ay boyunca pegile interferon monoterapisi uygulanmış ve ardından 3 ay boyunca pegile interferon ve ribavirin ile kombine tedavi uygulanmıştır. Bir hastaya 6 ay boyunca pegile interferon monoterapisi uygulanmıştır. 6 ay boyunca ribavirin monoterapisi alan hasta hariç, diğer tüm hastalarda kalıcı viral yanıt elde edilmiştir (Belei vd., 2021).

### **2.3.4. Hematolojik Hasta**

Takrolimus (FK-506 veya fujimisin) gibi immünoşüpresif ilaçlarla kemoterapi, HEV enfeksiyonlu bireylerde kronikleşmenin gelişimi için ana öngörücü faktör olarak kabul edilmektedir (Parvez, 2013). İn vitro veriler, immünoşüpresif ilaçların çoğunun, yani siklosporin A, takrolimus, sirolimus ve everolimusun HEV replikasyonunu artırdığını göstermiştir. Sadece mikofenolik asit, in vitro HEV replikasyonunu azaltabilir (Wang vd., 2014).

İn vitro ve in vivo verilere dayanarak, immünoşüpresif tedavide bir azaltma, T hücresi yanıtını artırarak HEV temizliğine olanak sağlayabileceğinden birinci basamak tedavi seçeneği gibi görünmektedir. Ancak immünoşüpresif tedavinin azaltılmasına rağmen hastaların üçte ikisi viremik kalmaktadır ve immünoşüpresanlar tüm transplant hastalarında azaltılmadığı için etkili bir antiviral tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır. Organ nakil hastalarına benzer şekilde, hematoloji hastaları da pegile interferon veya ribavirin ile başarıyla tedavi edilmiştir (Kamar vd., 2016).

#### 2.4. Yeni antiviral ajanlara yönelik araştırmalar

Ribavirin dirençli enfeksiyonlarda HEV tedavisi zorlu olabilir. *İn vitro* çalışmalara dayanarak, sofosbuvir, ribavirin dirençli HEV için tek başına veya ribavirin ile sinerjik olarak bir tedavi olarak düşünölmüştür (Damiris vd., 2022).

Nökleotid NS5B RNA'ya bağımlı RNA polimeraz inhibitörü oral ön ilaç sofosbuvir, HCV enfeksiyonunun tedavisinde oldukça etkili bir ajan olarak iyi bilinmektedir. Son zamanlarda, mevcut tedavi seçeneklerinin son derece sınırlı olduğu kronik HEV enfeksiyonu için bu ajanın potansiyel kullanımına olan ilgi artmaktadır (Lampejo, 2022).

Sofosbuvirin etkinliğinin, ribavirin ile kombinasyon halinde kullanıldığında akut HEV'de viral temizliğe yol açtığı ve böbrek nakli sonrası bir bireyde refrakter HEV'nin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (Biliotti vd., 2018).

2020 yılında Cornberg ve arkadaşlarının yapmış olduğu monoterapide sofosbuvirin antiviral etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren bir pilot çalışmada 24 haftalık tedaviden sonra HEV RNA'nın önemli ölçüde azalmadığı gösterilmiştir (Cornberg vd., 2020). *İn vitro* deneyler, sofosbuvirin HEV replikasyonuna karşı etkinliğini göstermiştir, ancak insanlarda kullanımına dair herhangi bir rapor bulunmamaktadır (Shrestha vd., 2017). Sofosbuvir'in diğer ilaçlarla birlikte değerlendirildiği daha ileri çalışmalar yapılmalıdır.

*Aglaiafoveolata*'dan elde edilen doğal bir bileşik olan silvestrol, DEAD-box RNA helikaz ökaryotik başlatma faktörü 4A'nın (eIF4A) bir inhibitörü olarak tanımlanmıştir, *in vitro* bir pangenotipik HEV replikasyon inhibitörü olarak doğerulanmıştir ve ribavirin ile sinerjistik etkiler göstermiştir. *In vivo* deneyler, tedaviden sonra fare dışkısndaki HEV RNA seviyelerinde hızlı bir azalma olduğunu göstermiştir (Todt vd., 2018).

Makrolid antibiyotik azitromisin, güçlü bir HEV inhibitörü olarak tanımlanmıştir. Azitromisin, genotip 1 ve 3 suşları içeren çoklu hücre kültürü modellerinde HEV replikasyonunu ve viral protein ekspresyonunu inhibe eder. Kolay erişilebilirliği ve güvenliği nedeniyle azitromisin, özellikle kaynakların sınırlı olduğu bölgelerde HEV enfeksiyonu için tedavi seçeneği olarak umut vaat etmektedir (Miao vd., 2021).

Başka bir çalışmada, bir polimeraz inhibitörü olan favipiravirin, sofosbuvir ile kombinasyon halinde kullanıldığında HEV'e karşı etkili olduğu ve HEV RNA kopyalarını yaklaşık %90 oranında inhibe ettiği gösterilmiştir (Hooda vd., 2023).

Vidofludimus kalsiyum, otoimmün hastalıkları veya SARS-CoV-2 enfeksiyonunu tedavi etmek için faz 3 aşamasında olan yeni nesil dihidroorotat dehidrogenaz inhibitörüdür. Pirazofurin, seçici olarak üridin monofosfat

sentetazını hedef alır. Anti-HEV etkileri, çeşitli hücre kültürü modelleri ve ribavirin tedavisi başarısızlığıyla ilişkili HEV suşları ile insan karaciğer organoidleri modellerinde daha ayrıntılı olarak araştırılmıştır. Her iki ilaç da HEV replikasyonunu etkili bir şekilde baskıladı, IFN- $\alpha$ 'nın HEV'e karşı antiviral etkilerini arttırdığı ve ribavirin tedavisinin başarısızlığıyla ilişkili HEV mutantlarını başarıyla inhibe ettiği gösterilmiştir (Guo vd., 2024).

Ritonavir, kültür hücrelerinde HEV internalizasyonunu güçlü bir şekilde inhibe ettiğini göstermiştir. Ribavirin ile kombinasyonu, ribavirin monoterapisiyle gösterilene kıyasla HEV replikasyonunu inhibe etme etkinliğini önemli ölçüde artırmış ve viral klirensle sonuçlanmıştır. Mevcut bulgular, kronik hepatit E için potansiyel yeni bir tedavi stratejisi olarak HEV yaşam döngüsünün farklı aşamalarını (internalizasyon ve RNA replikasyonu) bloke eden ilaçlar kullanan kombinasyon tedavisinin avantajları hakkında fikir vermektedir (Primadharsini vd., 2022).

Ribavirinin etkisiz olduğu vakalar için alternatif tedaviler bulma çabaları devam etmektedir.

### 3. Sonuç

Hepatit E virüsü (HEV), hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde giderek daha fazla tanımlanan, küresel çapta önemli bir enfeksiyon etkenidir. HEV'in genellikle kendi kendini sınırlayan bir seyir göstermesine rağmen, özellikle gebeler, kronik karaciğer hastalığı olanlar, solid organ nakli alıcıları, HIV pozitif bireyler ve kemoterapi alan hastalar gibi bağışıklık sistemi baskılanmış popülasyonlarda ağır klinik sonuçlara yol açabildiği bilinmektedir. Akut enfeksiyon olgularının çoğu asemptomatik veya hafif seyirli olduğundan destek tedavisi genellikle yeterlidir. Ancak ağır hepatit, fulminan karaciğer yetmezliği veya kronik karaciğer hastalığı olan bireylerde akut HEV enfeksiyonu yaşamı tehdit edebilir. Gebelik özellikle riskli bir dönem olup, özellikle üçüncü trimesterde maternal mortalite belirgin şekilde artar ve HEV'in vertikal bulaş potansiyeli ciddi neonatal sonuçlara yol açabilir. Gebelerde ribavirin ve interferon gibi antiviral ajanların teratojenik ve potansiyel zararlı etkileri nedeniyle antiviral tedavi önerilmemektedir.

Kronik HEV enfeksiyonu esas olarak immünosüpresif tedavi gören veya bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda ortaya çıkar. Solid organ nakli alıcılarında, immünsüpresyonun azaltılması ilk basamak yaklaşım olup hastaların yaklaşık üçte birinde kendiliğinden viral klirens gözlenebilir. Viral persistanlık devam eden olgularda ribavirin birinci basamak antiviral tedavi olarak kabul edilmektedir ve birçok çalışmada yüksek oranlarda kalıcı virolojik yanıt sağladığı bildirilmiştir. Pegile interferon tedavisi yalnızca karaciğer nakli

veya seçilmiş HIV pozitif bireylerde uygulanabilmekte, diğer organ nakli hastalarında akut red riski nedeniyle tercih edilmemektedir. Hematolojik malignitesi olan veya kemoterapi alan hastalarda da immünsüpresyon düzeyi kronikleşme için belirleyicidir ve ribavirin/pegile interferon tedavileri seçilmiş olgularda başarılı sonuçlar verebilmektedir.

Ribavirin direnci, tedavinin yetersizliği veya tolere edilememesi durumunda alternatif antiviral ajanlara duyulan ihtiyaç giderek artmaktadır. Sofosbuvir, favipiravir, silvestrol, azitromisin, vidofludimus kalsiyum ve pirazofurin gibi yeni moleküller HEV replikasyonunu çeşitli mekanizmalarla inhibe etme potansiyeli nedeniyle umut vadetmektedir. Bu ajanların bazıları in vitro modellerde ribavirin ile sinerjik etki göstermiş ve özellikle ribavirin başarısızlığı görülen HEV mutantlarına karşı etkinlik bildirilmiştir. HEV yaşam döngüsünün farklı aşamalarını hedefleyen kombinasyon tedavileri, kronik ve dirençli enfeksiyonların tedavisinde gelecek vadeden stratejiler olarak görülmektedir. Buna rağmen, bu yeni ajanların insanlar üzerindeki etkinliği ve güvenliğiyle ilgili veriler halen sınırlıdır. Sonuç olarak, HEV enfeksiyonlarının yönetimi klinik bağlama, konağın immün durumuna ve hastalığın şiddetine göre değişkenlik göstermekte olup güncel literatür antiviral tedavi alanında yeni ve daha etkili seçeneklere ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

## Kaynakça

- Abravanel, F., Lhomme, S., Chapuy-Regaud, S., Mansuy, J.-M., Muscari, F., Sallusto, F., Rostaing, L., Kamar, N., & Izopet, J. (2014). Hepatitis E virus reinfections in solid-organ-transplant recipients can evolve into chronic infections. *The Journal of Infectious Diseases*, 209(12), 1900–1906.
- Aslan, A.T., & Balaban, H.Y. (2020). Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment. *World Journal of Gastroenterology*, 26(37), 5543–5560.
- Belei, O., Ancusa, O., Mara, A., Olariu, L., et al. (2021). Current paradigm of Hepatitis E virus among pediatric and adult patients. *Frontiers in Pediatrics*, 9, 721918.
- Biliotti, E., Franchi, C., Spaziante, M., et al. (2018). Autochthonous acute hepatitis E: Treatment with sofosbuvir and ribavirin. *Infection*, 46(5), 725–727.
- Cornberg, M., Pischke, S., Müller, T., et al. (2020). Sofosbuvir monotherapy fails to achieve HEV RNA elimination in chronic hepatitis E. *Journal of Hepatology*, 73(3), 696–699.
- Dalton, H. R., Kamar, N., Baylis, S. A., et al. (2018). EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *Journal of Hepatology*, 68(6), 1256–1271.
- Damiris, K., Meybodi, M. A., Niazi, M., & Pirsopoulos, N. (2022). Hepatitis E in immunocompromised individuals. *World Journal of Hepatology*, 14(3), 482–494.
- Doceul, V., Bagdassarian, E., Demange, A., & Pavio, N. (2016). Zoonotic Hepatitis E virus: Classification, animal reservoirs and transmission routes. *Viruses*, 8(10), 270.
- Fabrizi, F., Lunghi, G., Dixit, V., & Martin, P. (2006). Meta-analysis: Antiviral therapy of HCV-related liver disease in renal transplant patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 24(10), 1413–1422.
- Gabrielli, F., Alberti, F., Russo, C., et al. (2023). Treatment options for Hepatitis A and E. *Viruses*, 15(5), 1080.
- Girish, V., Grant, L. M., Sharma, B., et al. (2025). Hepatitis E. In StatPearls.
- Gu, T., Zheng, C.-Y., Deng, Y.-Q., et al. (2024). Systematic evaluation of guidelines for HEV. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 12(8), 739.
- Guo, H., Liu, D., Liu, K., et al. (2024). Drug repurposing identifies novel HEV inhibitors. *Virologica Sinica*, 39(1), 123–133.

- Hooda, P., Al-Dosari, M., Sinha, N., et al. (2023). Inhibition of HEV replication by FDA-approved RdRp inhibitors. *ACS Omega*, 8(44), 41570–41578.
- Kamar, N., Abravanel, F., Garrouste, C., et al. (2010). Peg-IFN for chronic HEV in haemodialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 25(8), 2792–2795.
- Kamar, N., Chatelut, E., Manolis, E., et al. (2004). Ribavirin pharmacokinetics in renal and liver transplant patients. *American Journal of Kidney Diseases*, 43(1), 140–146.
- Kamar, N., Dalton, H. R., Abravanel, F., & Izopet, J. (2014a). Hepatitis E virus infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 27(1), 116–138.
- Kamar, N., Izopet, J., Tripon, S., et al. (2014). Ribavirin for chronic HEV in transplant recipients. *NEJM*, 370(12), 1111–1120.
- Kamar, N., Lhomme, S., Abravanel, F., et al. (2016). Treatment of HEV infection in SOT recipients. *Viruses*, 8(8), 222.
- Kamar, N., Rostaing, L., Abravanel, F., et al. (2010). Pegylated interferon-alpha after liver transplantation. *Clinical Infectious Diseases*, 50(5), e30–e33.
- Kamar, N., Rostaing, L., Legrand-Abravanel, F., & Izopet, J. (2013). Definition of HEV in transplant recipients. *American Journal of Transplantation*, 13(7), 1935–1936.
- Kamar, N., Selves, J., Mansuy, J.-M., et al. (2008). HEV and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *NEJM*, 358(8), 811–817.
- Khuroo, M. S. (1980). Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis. *American Journal of Medicine*, 68(6), 818–824.
- Khuroo, M. S., Kamili, S., & Khuroo, M. S. (2009). Vertical HEV transmission in neonates. *Journal of Viral Hepatitis*, 16(7), 519–523.
- Kim, S. B., Agampodi, S., Saluja, T., et al. (2025). Hepatitis E vaccine landscape update. *Expert Review of Vaccines*, 24(1), 818–833.
- Lampejo, T. (2022). Sofosbuvir in HEV infection: Review. *JCEH*, 12(4), 1225–1237.
- Letafati, A., Taghiabadi, Z., Roushanzamir, M., et al. (2024). From discovery to treatment: HEV. *Virology Journal*, 21, 194.
- Luo, Q., Chen, J., Zhang, Y., et al. (2024). Clinical manifestations, treatment, and prevention of HEV. *Liver Research*, 8(1), 11–21.
- Ma, Z., Man, R., Kamar, N., & Pan, Q. (2022). Chronic hepatitis E: Advancing research. *Journal of Hepatology*, 77, 1109–1123.
- Malik, H., Malik, H., Uderani, M., et al. (2023). Fulminant HAV–HEV coinfection. *Cureus*, 15(4), e38101.
- Miao, Z., Zhang, R., Yu, P., et al. (2021). Azithromycin inhibits HEV in vitro. *IJAA*, 58(3), 106383.

- Parvez, M. K. (2013). Chronic HEV infection: Risks and controls. *Intervirology*, 56(4), 213–216.
- Pérez-Gracia, M. T., Suay, B., & Mateos-Lindemann, M. L. (2014). Hepatitis E: An emerging disease. *Infection, Genetics and Evolution*, 22, 40–59.
- Pérez-Gracia, M. T., Suay-García, B., & Mateos-Lindemann, M. L. (2017). HEV and pregnancy: Current state. *Reviews in Medical Virology*, 27(3), e1929.
- Péron, J. M., Dalton, H., Izopet, J., & Kamar, N. (2011). Acute autochthonous HEV in chronic liver disease. *J Hepatology*, 54(6), 1323–1324.
- Primadharsini, P. P., Nagashima, S., Takahashi, M., et al. (2022). Ritonavir blocks HEV internalization. *Viruses*, 14(11), 2440.
- Raji, Y. E., Toung, O. P., Taib, N. M., & Sekawi, Z. B. (2022). HEV: An emerging pathogen. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(1), 499–512.
- Roche, B., Sebagh, M., Canfora, M. L., et al. (2008). HCV therapy in liver transplant recipients. *Liver Transplantation*, 14(12), 1766–1777.
- Romanò, L., Paladini, S., & Zanetti, A. R. (2013). Hepatitis E: A puzzling disease. *Annali di Igiene*, 25(3), 169–180.
- Shahini, E., Argentiero, A., Andriano, A., et al. (2024). Hepatitis E virus: What more do we need to know? *Medicina*, 60(6), 998.
- Shalimar, K., Kedia, S., Gunjan, D., et al. (2017). Acute liver failure due to HEV. *Digestive Diseases and Sciences*, 62(4), 1058–1066.
- Shrestha, A., Gupta, B. P., & Lama, T. K. (2017). Treatment of acute and chronic HEV. *Euroasian J Hepato-Gastroenterology*, 7(1), 73–77.
- Sinclair, S. M., Jones, J. K., Miller, R. K., et al. (2017). Ribavirin pregnancy registry. *Drug Safety*, 40(12), 1205–1218.
- Songtanin, B., Molehin, A. J., Brittan, K., et al. (2023). HEV infections: Epidemiology and diversity. *Viruses*, 15(6), 1389.
- Spera, A. M., Eldin, T. K., Tosone, G., & Orlando, R. (2016). Antiviral therapy for HCV in pregnancy/lactation. *World Journal of Hepatology*, 8(12), 557–565.
- Takakusagi, S., Kakizaki, S., & Takagi, H. (2023). Diagnosis, pathophysiology and treatment of chronic HEV. *Microorganisms*, 11(5), 1303.
- Tene, S. D., Diouara, A. A. M., Sané, S., & Coundoul, S. (2025). HEV under One Health approach. *Pathogens*, 14(7), 704.
- Todt, D., Moeller, N., Praditya, D., et al. (2018). Silvestrol inhibits HEV replication. *Antiviral Research*, 157, 151–158.
- Velavan, T. P., Pallerla, S. R., Johne, R., et al. (2021). Hepatitis E: One Health update. *Liver International*, 41(7), 1462–1472.

- von Felden, J., Alric, L., Pischke, S., et al. (2019). The burden of hepatitis E among patients with haematological malignancies. *Journal of Hepatology*, 71(3), 465–472.
- Wang, Y., Zhou, X., Debing, Y., et al. (2014). Calcineurin inhibitors stimulate HEV replication. *Gastroenterology*, 146(7), 1775–1783.
- Webb, G. W., & Dalton, H. R. (2019). Hepatitis E: Emerging threat. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 6, 2049936119837162.
- Wen, G.-P., Tang, Z.-M., Yang, F., et al. (2015). Antigen detection method for acute HEV. *JCM*, 53(3), 782–788.
- Willauer, A. N., & Sherman, K. E. (2023). Hepatitis E: Has anything changed? *Current Opinion in Gastroenterology*, 39(3), 169–174.
- Wu, C., Wu, X., & Xia, J. (2020). HEV infection during pregnancy. *Virology Journal*, 17, 73
- Yaqoobi, H., Önlü, Y., Çabalak, M., & Demir, T. (2024). HEV seroprevalence in HIV-positive patients. *Viral Hepatitis Journal*.

# Bölüm 6

## Korunma ve Kontrol

Sevin KIRDAR<sup>8</sup>

### 1.Giriş

Viral hepatit E, hepatit E virüsü (HEV) ile oluşturulan önemli bir küresel halk sağlık sorunudur. Gelişmekte olan ülkelerin yanısıra yüksek gelirli bölgelerde de HEV enfeksiyonu vakalarında artış gözlenmekte, bu artış özellikle enfekte hayvanlardan elde edilen çiğ veya az pişmiş gıda ürünlerinin tüketimi ile ilişkilendirilmektedir (Tene vd., 2025). Gıda kaynaklı bir patojen olarak giderek daha fazla önem kazanan HEV, gıda üretiminde kullanılan hayvanlarda, et, sakatat, işlenmiş et ürünlerinde, süt ve kabuklu deniz ürünlerinde tespit edilebilmektedir (Van der Poel WH, 2014).

İnsan vakaları ile HEV ile kontamine et ve et ürünlerinin tüketimi arasında doğrudan epidemiyolojik ilişkiler gösterilmiştir. HEV'in neden olduğu enfeksiyon çoğunlukla akut ve kendiliğinden sınırlı seyrederken, bazı hassas gruplarda ciddi klinik tablolar gelişebilir. Bu nedenle, HEV'nin etkin inaktivasyonu ve riskli tüketici gruplarının korunması, gıda kaynaklı salgınların önlenmesi açısından kritik öneme sahiptir; bu önlemler hem insan ve hayvan sağlığı hem de gıda ve çevre güvenliğine de katkı sağlar (Pavlova vd., 2025).

Hepatit E virüsü enfeksiyonu; özellikle hamile kadınlar, bağışıklık sistemi baskılanmış bireyler, kronik karaciğer hastalığı olan hastalar ve yaşlılar olmak üzere, farklı demografik gruplarda ciddi bir sağlık riski oluşturmaktadır. Virüsten korunmada onay almış tek aşı olan HEV-239, yalnızca Çin'de son 10 yıldır temin edilebilmektedir. Aşı geliştirmede karşılaşılan zorluklar arasında genotip dağılımlarındaki farklılıklar, bulaş yolları, yüksek risk grupları ve hassas popülasyonlardaki bağışıklık yanıtları yer almaktadır. Günümüzde geliştirilen aşı adayları, koruyucu antikör yanıtlarını indükleyerek bağışıklık sistemini güçlendirmeye odaklanmaktadır (Wang vd., 2025).

Zoonotik özelliği ile hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde giderek artan bir halk sağlığı sorunu olmaya devam eden HEV için etkin bir antiviral tedavi seçeneğinin bulunmaması nedeniyle korunma ve kontrol stratejileri önem

---

<sup>8</sup> ORCID: 0000-0002-4511-578X

Aydın Adnan Menederes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

kazanmaktadır. Bu bölümde hepatit E virüsüne karşı korunma ve kontrol yöntemleri güncel literatür kapsamında değerlendirilecektir.

## **2. Genel bilgiler**

Hepatit E virüsünün yayılımında birden fazla bulaşma yolu rol oynamaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde başlıca bulaş yolu dışkı-ağız yolu iken, gelişmiş ülkelerde zoonotik yol ön plana çıkmaktadır. Özellikle az pişmiş veya çiğ et ürünleri, kabuklu deniz ürünleri, domuz eti ve domuz karaciğeri tüketimi yoluyla bireyler HEV'e maruz kalabilmektedir. Sıçanlar, küçük ruminantlar ve diğer çiftlik hayvanları HEV için önemli rezervuarlar arasında yer almaktadır. Ayrıca temizlik işçileri, mezbaha çalışanları, çiftçiler ve veteriner hekimler mesleki maruziyet nedeniyle artmış enfeksiyon riski altındadır (Tene vd., 2025). HEV enfeksiyonlarının önlenmesi, temiz içme suyuna erişimin sağlanması, insan atıklarının uygun şekilde yönetilmesi, kişisel hijyen uygulamaları ve aşılama yoluyla bağışıklığın oluşturulması gibi yaklaşımlarla mümkün olabilir (Lefati vd., 2024). Virüse karşı etkin bir antiviral tedavi seçeneğinin olmaması korunma ve kontrol stratejilerinin önemini artırmaktadır. Bu nedenle korunma ve kontrol stratejilerinin enfeksiyonun bulaş zincirinin kırılmasına, gıda güvenliğinin sağlanmasına ve toplum bilincinin artırılmasına odaklanılmasını gerekli kılmaktadır.

### **2.1. Bulaşmanın Önlenmesi**

Hepatit E virüsü fekal-oral, gıda kaynaklı ve zoonotik yolla geçiş gösterdiği için korunma önlemleri çok yönlü bir yaklaşımı gerektirir. HEV enfeksiyonunun önlenmesi için su kaynaklarının korunması ve insan dışkısının uygun şekilde uzaklaştırılması son derece önemlidir. HEV ile ilişkili salgınlarda içme ve kullanma sularının kaynatılması, klorlama veya filtrasyon işlemleriyle virüs inaktivasyonu gibi temel unsurlar yer almaktadır. Atık su sistemlerinin iyileştirilmesi ve kanalizasyon sistemlerinin teknik kontrolü fekal kontaminasyonun önlenmesi açısından önemli katkı sağlar. Sel, taşkın ya da bir doğal afet sonrasında HEV ile kirlenen su kaynaklarının kullanımı ile HEV salgınlara neden olabileceği gözönünde bulundurularak acil durum planları oluşturulmalıdır (Lefati vd., 2024). Dünya Sağlık Örgütü, HEV salgınlığının önlenmesinde özellikle HEV-1'in su yoluyla bulaşını engellemek amacıyla WASH (su, sanitasyon ve hijyen) ilkelerinin uygulanmasını önermektedir (WHO, 2014).

Gıda kaynaklı salgınlarda domuz, yaban domuzu, geyik, keçi ve sığır gibi hayvanlarda HEV'nün varlığı gösterilmiştir. Bu nedenle bu hayvanlara ait karaciğer ve et ürünlerinin iyice pişirilmeden tüketilmesi bulaş açısından risklidir. HEV'in başlıca hepatositlerde çoğalması nedeniyle karaciğer özellikle

rezervuar hayvan türlerinde önemli bir enfeksiyon kaynağı olabilir. Ayrıca enfekte hayvanların kaslarda, kanda, böbrekte, dalakta ve kalpte de virüs saptanmıştır. Gıda kaynaklı HEV enfeksiyonunun insanlarda oluşturabileceği risk, kesilen hayvanların enfeksiyon durumuna bağlı olup; kesim yaşı, genetik geçmişi, hijyen önlemlerinin eksikliği ve içme suyu kaynakları gibi çok sayıda risk faktörlerine bağlıdır (Pavlova vd., 2025). Çiğ veya az pişmiş domuz, yaban domuzu ve geyik etlerinin tüketimi ile HEV bulaşı arasındaki ilişki birçok çalışmada ortaya konmuştur (Di Bartolo vd., 2012; Renou vd., 2014). Domuz karaciğeri dokusunda HEV RNA yaygınlığı dünya çapında Kuzey ve Güney Amerika, Asya ve Afrika gibi ülkelerde %0,3-30,8 oranlarında gösterilmiştir. Buna karşılık evcil geviş getiren hayvanların karaciğer dokusunda HEV RNA nadir olarak belirlenmiştir. (Pavlova vd., 2025).

Hepatit E virüsünün çevresel birikiminin en fazla olduğu alanlar çiftlikler ve mezbahalardır. Özellikle HEV genotip 3 ve 4 için önemli rezervuarlar olan domuz çiftliklerinde düzenli sürveyans programlarının yürütülmesi gerekmektedir. Enfekte hayvanların kesim öncesi tespit edilmesi ve kesim yerlerinin hijyenin sağlanması büyük önem taşımaktadır. Kesim yerlerinde ve süt endüstrisinde çalışan bireylerde HEV, çiftlik ve mezbahalarda uzun süre stabil kalır; HEV genotip 3'ün ahşap, metal ve plastik gibi farklı yüzeylerde yüksek düzeyde stabilite gösterdiği, virüsün çoğu yüzeyde 8 haftaya kadar saptanabildiği bildirilmiştir (Wolff vd.,2022). Bu durum, kesim hattının tamamının ve çalışanların ellerinin kontamine olabilmesine yol açmaktadır (Berto vd.,2012). Bu nedenle çiftlik ve mezbahalarda yüksek hijyen standartlarının uygulanması ve etkili dezenfektanların kullanılması temel önleyici tedbirlerdir. HEV'nin alkol bazlı el dezenfektanlarına karşı dirençli olduğu gösterilmiş; kuaterner amonyum bileşikleri, oksijen radikalleri ve perasetik asit bazlı dezenfektanların daha etkili olduğu bildirilmiştir (Behrendt vd., 2022; Pavlova vd., 2025).

Son yıllarda, HEV'nin süt yoluyla bulaşma potansiyeline ilişkin çalışmalar artmıştır. Akut enfeksiyon döneminde anne sütünde HEV varlığı gösterilmiş (Rivero-Juarez, 2016). Birleşik Arap Emirlikleri'nde deve sütü tüketiminden sonra olası süt yoluyla HEV bulaşı rapor edilmiştir (Lee vd., 2016). Giderek artan sayıda çalışmada inek, koyun ve keçi sütlerinde HEV RNA varlığı çeşitli ülkelerde, Türkiye de dâhil olmak üzere bildirilmiştir (Pavlova vd., 2025). Pastörizasyon her zaman yeterli olmayabilirken, sütün 100 °C'de üç dakika kaynatılması tam inaktivasyon sağlamaktadır (Huang vd., 2016). Bu nedenle pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketimi enfeksiyon riski oluşturabilmektedir (Sakaridis vd., 2022)

Virüsle kontamine deniz ortamları, kabuklu deniz hayvanlarının sindirim dokularında HEV birikimine yol açarak insanlara bulaş riskini artırmaktadır (Crossan vd., 2012). Et, et ürünleri, süt ve kabuklu deniz ürünleri gibi gıda ürünlerinde HEV'nin canlılığını devam ettirmesi ile ilgili veriler sınırlı olmakla birlikte, gıda ürünlerindeki HEV'nin bulaşıcılığı ve tüketicilere bulaşması tam olarak anlaşılammıştır. Virüsün bazı gıda işleme yöntemlerine direnç gösterebildiği bildirilmiştir (Wolff vd., 2020). HEV ile kontamine domuz karaciğeri homojenatlarının 56 °C'de 1 saat boyunca inkübe edildiği deneylerde virüs inaktive edilememiştir (Feagins vd., 2008). HEV'nin tam inaktivasyonu için 71 °C'de 20 dakika veya 95 °C'de 10 dakika ısıtma daha güvenilir yöntemler olarak kabul edilmektedir (Barnaud, 2012; Haase vd., 2025). Bu nedenle tüketicilerin uygun pişirme süreleri konusunda bilgilendirilmesi büyük önem taşımaktadır (Kanda & Okamoto, 2025).

Hepatit E virüsünün çevresel birikiminin en yoğun olduğu alanlar çiftlikler ve mezbahalardır. Zoonotik geçişin önlenmesi amacıyla, özellikle HEV genotip 3 ve 4 için önemli rezervuar alanları olan domuz çiftliklerinde düzenli HEV sürveyans programları yürütülmesi gerekmektedir. Enfekte hayvanların kesim öncesi tespit edilmesi ve kesim yerlerinde hijyenin sağlanması büyük önem taşımaktadır. Kesim yerlerinde ve süt endüstrisinde çalışan bireylerde HEV'nin çiftlik ve mezbaha ortamlarında uzun süre stabil kalabildiği; özellikle HEV genotip 3'ün ahşap, metal ve plastik gibi farklı yüzeylerde yüksek düzeyde stabilite gösterdiği ve virüsün çoğu yüzeyde sekiz haftaya kadar saptanabildiği bildirilmiştir (Wolff vd.,2022). Enfekte hayvanlar ile bunlara ait et ve sakatatları, tüm kesim hattını HEV ile kontamine olmasına neden olabilmektedir. HEV'nin farklı kesim hattı yüzeylerinde saptanmış olması nedeniyle, işçilerin ellerinde de bulunabileceği gösterilmiştir (Berto vd., 2012). Bu yüzden çiftlik ve mezbahaların tüm alanlarında yüksek hijyen standartlarının uygulanması ve etkili dezenfektanların kullanımı temel önleyici tedbirlerdir. Yapılan çalışmalar, HEV'nin alkol ve alkol bazlı el dezenfektanlarına karşı belirgin bir stabiliteye sahip olduğunu ortaya koymuştur (Behrendt vd., 2022). kватerner amonyum bileşikleri, oksijen radikalleri ve perasetik asit bazlı dezenfektanların daha etkili olduğu bildirilmektedir (Pavlova vd., 2025).

HEV enfeksiyonu su ve gıda yoluyla bulaştığından, yüksek endemik bölgelerde önleyici stratejiler su ve gıda kontaminasyonunun engellenmesi ile içme suyu kalitesinin (klorlama ve sanitasyon) iyileştirilmesine odaklanmaktayken; düşük endemik bölgelerde güvenli gıda işleme ve yeterli pişirme, bulaşmanın önlenmesinde temel unsurlar olarak öne çıkmaktadır (Dalton vd., 2018; Kar & Karna, 2020). Domuz bakıcıları ve veterinerler, hayvanlarla temas sonrası uygun hijyen önlemlerini almalı, ayrıca yaban

domuzu ve geyik rezervuarların izlenmesi ve insanlara yönelik maruziyet yolları belirlenmesi önem taşımaktadır (Pavio vd., 2010). Kronik HEV açısından riskli hastalara enfeksiyon yolları ve korunma konusunda eğitim verilmeli; örneğin kök hücre ve organ nakli alıcılarına az veya kötü pişmiş domuz eti ve ürünleri tüketmenin risklerin bildirilmesi gerekmektedir. HEV enfeksiyonu riskini en aza indirmek için tüketicilerin, özellikle domuz, yaban domuzu ve geyik eti ürünleri olmak üzere, et ve sakatatı iyice pişirerek tüketilmesi önerilmelidir (Donnelly vd., 2017).

Tüm dünyada HEV akut viral hepatitin önde gelen nedenlerinden biri olup çoğu olguda kendini sınırlamakla birlikte, gebeler ve immün yetmezliği olan bireylerde ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir (Dharmendrasinh vd., 2025). HEV'in epidemiyolojisi, prevalans, bulaşma yolları ve klinik şiddet açısından popülasyonlar arasında farklılık göstermesi, bölgesel ve risk temelli aşılama stratejileri gerekli olduğunu ortaya koymaktadır. Günümüzde yalnızca Çin'de ruhsatlı olan HEV 239 (Hecolin®) rekombinant aşısı, ORF2 kapsid proteininin 368–606 aminoasitlik p239 bölgesini içerir, E. coli ekspresyon sistemi ile üretilir ve 0., 1. ve 6. aylarda üç doz uygulanarak %94–100 koruyuculuk sağlar; bağışıklık en az beş yıl sürer ve aşı iyi tolere edilir, ancak DSÖ onayının bulunmaması küresel kullanımını sınırlandırmaktadır (Li vd., 2015; Wang vd., 2025).

Farklı platformlara dayalı deneysel HEV aşı adayları geliştirilmekte olup, ORF2 ve ORF3'ü hedefleyen rekombinant protein, DNA ve virüs benzeri partikül (VLP) aşuları prelinik ve klinik aşamalarda değerlendirilmektedir. Ayrıca immünoinformatik yaklaşımlar ile ORF1–3 bölgelerinden korunmuş ve antijenik epitoplar tanımlanmış; mRNA, nanoparçacık ve kombine aşı stratejileri üzerinde çalışmalar sürdürülmektedir. Özellikle gebelerde güvenli ve etkili aşı geliştirilmesine odaklanan bu araştırmalar, HEV kontrolünde küresel ölçekte uzun süreli koruma sağlayabilecek aşılardan umut vaat etmektedir (Rao vd., 2025).

ORF2 kapsid proteininin farklı uzunluklarından türetilen HEV 239 ve üç deneysel aşı adayı (rHEV 56 kDa, Lipo-NE-P ve p179), HEV-1 ve HEV-4'ün yaygın olduğu bölgelerde güvenlik, immünojenite ve etkinlik açısından değerlendirilmiştir. Pakistan kaynaklı HEV-1 suşundan geliştirilen rHEV 56 kDa aşısı, Faz II randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada %95,5 etkinlik göstermesine karşın ticari nedenlerle ilerletilememiştir (Shrestha vd., 2007). Çin'de geliştirilen p179 aşısı Faz I çalışmalarda ümit verici immün yanıtlar ortaya koymuş olup değerlendirme süreci devam etmektedir (Cao vd., 2017). Hindistan'da Faz II randomize plasebo kontrollü çalışmaları yürütülen Lipo-NE-P aşısı ise üç doz intramusküler uygulanmaktadır (Dudman vd., 2025).

Jotautis ve ark.'nın meta-analizine göre, HEV239 aşısı doğurganlık çağındaki kadınlarda etkili olup, gebeliğe yakın dönemde potansiyel düşük riskleri nedeniyle dikkatle uygulanmalıdır. Gebelerde, çocuklarda ve immünsuprese bireylerde kullanım belirsizlikleri sürmekte olup, ek çalışmalara ihtiyaç vardır. HEV ilişkili maternal mortalite riski özellikle ikinci ve üçüncü trimesterde yüksektir. Doğurganlık çağındaki kadınlar için önerilen aşılama stratejileri gebelik öncesi veya erken gebelikte uygulanması yönündedir, ancak riskli bireylerin tanımlanmasındaki güçlükler ve olası fetal etkiler, dikkatli bir risk-yarar analizini gerekli kılmaktadır (Jotautis & Sarantaki, 2025).

Günümüzde uygulanabilen **HEV 239 (Hecolin®) aşısı**, enfeksiyonun önlenmesinde yüksek düzeyde etkinlik göstermiş ve DSÖ tarafından tanımlanan klinik veri eksikliklerinin giderilmesine yönelik önemli ilerlemeler sunmuştur. Aşının yalnızca **16 yaş ve üzeri bireylerde** kullanımına onay verilmiş olması, uygulama kapsamını sınırlayan önemli bir kısıtlılık olarak değerlendirilmektedir (Kim vd., 2025).

Düşük ve orta gelirli ülkelerde yürütülen seroepidemiolojik çalışmalar, HEV enfeksiyonunun **erken yaşlarda yaygın olarak edinildiğini** ortaya koymaktadır. **15 yaş altı çocuklarda bildirilen yüksek seroprevalans oranları ile Güney Sudan'daki Bentiu salgınında olguların büyük bölümünün pediatrik yaş grubunda görülmesi**, aşılama programlarının **daha genç yaş gruplarını da kapsayacak şekilde genişletilmesinin gerekliliğini** vurgulamaktadır (Ciglencecki vd., 2022; Kim vd., 2025). Bununla birlikte, **ileri evre karaciğer hastalığı bulunan bireyler ve transplantasyon sonrası immünsupresyon altındaki hastalar** gibi yüksek riskli popülasyonlarda, **aşıların güvenliği, immünojenitesi ve koruyucu etkinliğinin** değerlendirilmesine yönelik ileri klinik çalışmalara ihtiyaç vardır. **Protein alt birimi ve mRNA temelli aşı platformlarının** değerlendirilmesi, küresel HEV aşı geliştirme stratejilerinin güçlendirilmesi açısından önem taşımaktadır (Kim vd., 2025).

HEV enfeksiyonunun önlenmesi; güvenli su temini, iyi pişmiş hayvansal ürünlerin tüketimi, sanitasyonun iyileştirilmesi ve aşılama gibi bulaşma yollarını hedefleyen önlemlere dayanmaktadır (Liang vd., 2022). “Tek Sağlık” yaklaşımı, insan-hayvan-çevre etkileşimleri bağlamında HEV bulaşını bütüncül olarak ele almakta; HEV-3'ün yüzey ve içme sularında saptanması, su kaynaklı bulaşım önemini ortaya koymaktadır (Treagus vd., 2021; Salvador vd., 2020). Bu çerçevede, mezbahalar çevresindeki çevresel kontaminasyon ve yüksek riskli meslek gruplarında hijyen ve koruyucu önlemler kritik olup, disiplinler arası iş birliği HEV'nin yayılımının sınırlandırılmasında temel bir yaklaşımdır (Prpić & Baymakova, 2023; Tene vd., 2025).

### 3. Sonuç

Gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde, akut ve kronik HEV yükünü azaltmaya yönelik düzenleyici ve koruyucu önlemlerde ilerleme kaydedilmiştir. Ancak önleyici stratejiler, coğrafi bölge, baskın genotip ve bulaşma yollarına göre farklılık göstermektedir. Endemik olmayan bölgelerde zoonotik bulaşma baskındır ve gıda güvenliğine odaklanmayı gerektirir. Hijyen ve sanitasyon eksikliğine bağlı salgınlarda temiz içme suyu, kişisel hijyen ve sanitasyon için etkili önlemler olarak öne çıkmaktadır. HEV'in yüksek sıcaklıkta pişirme, sebze/meyvelerin klorla yıkanması ve suyun dezenfeksiyonu ile inaktive edilebildiği gösterilmiştir (Kamani vd., 2021; Melgaco vd., 2018). Toplum genelinde el yıkama, eldiven kullanımı ile sağlık çalışanlarının biyogüvenlik önlemleri ve aşılama stratejileri ile HEV enfeksiyon yükü azaltılabilir. Küresel salgınlarda aşılama yaş aralığının genişletilmesi, acil durum stratejileri ve lojistik konular hâlen çözüm beklemektedir; hamileler, kronik karaciğer hastaları ve <16 yaş çocuklarda aşı güvenliği ve etkinliği için ek klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır (Huang vd., 2024).

Son 20 yılda yayınlanan çalışmalar ile HEV'e ilişkin bilgi birikimi önemli ölçüde artırmış olsa da, insanlarda, hayvanlarda ve hayvansal ürünlerde yetersiz sürveyans nedeniyle gerçek prevalans hâlen tam olarak bilinmemektedir. HEV'nin bulaş yolları, çevresel kalıcılığı, biyolojisi, replikasyonu ve patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, virüsün çevresel ve zoonotik döngüsünün kontrolüne katkı sağlayacaktır. Bu çerçevede, toplum, bilim insanları, hekimler ve veteriner hekimler arasındaki disiplinler arası iş birliği, HEV'ye bağlı gıda kaynaklı salgınlara önlenmesinde kritik öneme sahiptir.

## Kaynaklar

- Barnaud E. Rogée, S, Garry P, Rose N, & Pavio N. (2012). Thermal inactivation of infectious hepatitis E virus in experimentally contaminated food. *Appl. Environ. Microbiol.* 78, 5153–5159.
- Behrendt, P., Friesland, M., Wißmann, J. E., Kinast, V., Stahl, Y., Praditya, D. & Steinmann, E. (2022). Hepatitis E virus is highly resistant to alcohol-based disinfectants. *Journal of Hepatology*, 76(5), 1062-1069.
- Berto, A., Martelli, F., Grierson, S., & Banks, M. (2012). Hepatitis E virus in pork food chain, United Kingdom, 2009-2010. *Emerging infectious diseases*, 18(8), 1358–1360.
- Borel, F., Konstantinova, P., & Jansen, P.L. (2012). Diagnostic and therapeutic potential of miRNA signatures in patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 56(6), 1371-1383.
- Boxman, I.L.A.; Jansen, C.C.C.; Hagele, G.; Zwartkruis-Nahuis, A.; Cremer, J.; Vennema, H.; & Tijmsma, A.S.L. (2017). Porcine blood used as ingredient in meat productions may serve as a vehicle for hepatitis E virus transmission. *Int. J. Food Microbiol*, 257, 225–231.
- Cao Y.F. Tao H. Hu Y.M, Shi C, Wu Q, Liang Q, & Chi CP. (2017). A phase I randomized open-label clinical study to evaluate the safety and tolerability of a novel recombinant hepatitis E vaccine. *Vaccine*, 35, 5073-5080.
- Ciglenecki I, Rumunu J, & Wamala JF, et al. (2022). The first reactive vaccination campaign against hepatitis E. *Lancet Infect Dis*, 22 (8):1110–1111.
- Crossan, C.; Baker, P.J, Craft, J.; Takeuchi, Y.; Dalton, H.R. & Scobie, L. (2012). Hepatitis E virus genotype 3 in shellfish, United Kingdom. *Emerg. Infect. Dis*, 18, 2085–2087.
- Dalton HR, & Izopet J. (2018). Transmission and Epidemiology of Hepatitis E Virus Genotype 3 and 4 Infections. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 8(11):a032144.
- Di Bartolo, I., Diez-Valcarce, M., Vasickova, P., Kralik, P., Hernandez, M., Angeloni, G., Ostanello, F., Bouwknecht, M., Rodríguez-Lázaro, D., Pavlik, I., & Ruggeri, F. M. (2012). Hepatitis E virus in pork production chain in Czech Republic, Italy, and Spain, 2010. *Emerging infectious diseases*, 18(8), 1282–1289.
- Donnelly, M.C. ; Scobie, L.; Crossan, C.L.; Dalton, H.; Hayes, P.C.; & Simpson, K. J. (2017). Review article: hepatitis E—a concise review of virology, epidemiology, clinical presentation and therapy. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 46, no(2):126-141.

- Dharmendrasinh F. R ., .Patel SK, & Pandya H A. (2025). Designing a potential universal multi-epitope vaccine candidate against Hepatitis E Virus. *Next Research*, 2(2):100365.
- Dudman S, Zerja A, Hasanoglu I, Ruta S, van Welzen B, Nicolini LA, & et al. (2025). Global vaccination against hepatitis E virus: position paper from the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Viral Hepatitis Study Group. *Clin Microb Inf*, 201-210.
- Feagins, A.R.; Opriessnig, T.; Guenette, D.K.; Halbur, P.G.; & Meng, X.J. (2008). Inactivation of infectious hepatitis E virus present in commercial pig livers sold in local grocery stores in the United States. *Int. J. Food Microbiol*, 123, 32–37.
- Haase, J. A., Schlienkamp, S., Ring, J. J., & Steinmann, E. (2025). Transmission patterns of hepatitis E virus. *Current opinion in virology*, 70, 101451.
- Huang, F.; Li, Y.; Yu, W.; Jing, S.; Wang, J.; Long, F.; & He, Z. et al. (2016). Excretion of Infectious Hepatitis E Virus into Milk in Cows Imposes High Risks of Zoonosis. *Hepatology*, 64, 350.
- Huang X, Lu J, Liao M, Huang Y, Wu T & Xia N. (2024). Progress and Challenges to Hepatitis E vaccine Development. *Vaccines (Basel)*12(7):719.
- Johne, R., Trojnar, E., Filter, M., & Hofmann, J. (2016). Thermal stability of hepatitis E virus as estimated by a cell culture method. *Applied and Environmental Microbiology*, 82(14), 4225-4231.
- Jotautis V. & Sarantaki A. (2025). Evaluating the efficacy and safety of hepatitis E vaccination in reproductive-age women: a systematic review and meta-analysis. *Vaccines (Basel)*, 13(1):53.
- Kamani L, Padhani ZA, & Das JK. (2021) Hepatitis E: Genotypes, strategies to prevent and manage, and the existing knowledge gaps. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 5; 1127–1134.
- Kanda T, & Okamoto H. (2025). Thermal inactivation of Hepatitis E virus: A Narrative Review. *Viruses*, 17(5):702.
- Kar, P., & Karna, R. (2020). A review of the diagnosis and management of hepatitis E. *Current Treatment Options in Infectious Diseases*, 12, 310-320.
- Kim SB, Agampodi S, Saluja T, Sahatrabuddhe S, Kim HS, Kim JH, & Lynch JA. (2025). Hepatitis E vaccine landscape update 2025. *Expert Rev Vac*, 24(1):818-833.

- Melgaco JG, Gardinali NR, Mello VM, Leal M, Lewis-Ximenez LL&Pinto MA. (2018) *BioMed Research International*. doi.org/10.1155/2018/5769201.
- Lee, G. H., Tan, B. H., Teo, E. C. Y., Lim, S. G., Dan, Y. Y., Wee, A., & Teo, C. G. (2016). Chronic infection with camelid hepatitis E virus in a liver transplant recipient who regularly consumes camel meat and milk. *Gastroenterology*, 150(2), 355-357.
- Lefati A, Taghiabadi Z, Roushanzamir M, Memarpour B, Seyedi S, Farahani AV, &Norouzi M (2024). From discovery to treatment: tracing the path of hepatitis E virüs. *Virology Journal*, 21:194.
- Liang, Z., Wang, L., & Wang, L. (2022). Updates on hepatitis E virus. *Chinese Medical Journal*, 135(10), 1231-1233.
- Li S, Zhao Q, Wu Ting, Chen S, Zhang J, & Xia N. (2015). The development of a recombinant hepatitis E vaccine HEV 239. *Hum Vaccin Immunother*, 11(4):908–914.
- Pavio N, Meng XJ , & Renou C. (2010). Zoonotic hepatitis E: animal reservoirs and emerging risks. *Vet Res*, 41(6):46.
- Pavlova, A.; Kocikova, B.; Dolinska, M.U.; & Jackova, A. (2025). Hepatitis E Virus in the Role of an Emerging Food-Borne Pathogen. *Microorganisms*, 13, 885.
- Prpić, J., & Baymakova, M. (2023). Hepatitis E virus (HEV) infection among humans and animals:epidemiology, clinical characteristics, treatment,and prevention. *Pathogens*, 12(7), 931.
- Rao, D. F., Patel, S. K., & Pandya, H. A. (2025). Designing a Potential Universal Multi-Epitope Vaccine Candidate Against Hepatitis E Virus. *Next Research*, 100365.
- Renou, C.; Roque-Afonso, A.M.; & Pavio, N. (2014). Foodborne transmission of hepatitis E virus from raw pork liver sausage, France. *Emerg. Infect. Dis*, 20, 1945–1947.
- Rivero-Juarez, A.; Frias, M.; Rodriguez-Cano, D.; Cuenca-López, F.; & (2016). Rivero, A. Isolation of hepatitis E virus from breast milk during acute infection. *Clin. Infect. Dis*, 62, 1464.
- Salvador, D.; Neto, C.; Benoliel, M.J.; & Caeiro, M.F. (2020). Assessment of the Presence of Hepatitis E Virus in Surface Water and Drinking Water in Portugal. *Microorganisms*, 8, 761.
- Sakaridis, I., Psomas, E., Karatzia, M. A., & Samouris, G. (2022). Hygiene and Safety of Hard Cheese Made from Raw Cows' Milk. *Veterinary sciences*, 9(10), 569.

- Schleicher, R. L., McCoy, L. F., Powers, C. D., Sternberg, M. R., & Pfeiffer, C. M. (2013). Serum concentrations of an aflatoxin-albumin adduct in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999–2000. *Clinica Chimica Acta*, 423, 46-50.
- Shrestha M, Scott RM, & Joshi DM et al. (2007). Safety and efficacy of a recombinant hepatitis E vaccine. *N Engl J Med*, 356: 895-903.
- Talapko J, Mestrovic T, Pustijanac E, & Skrlec I (2021). Towards the Improved Accuracy of Hepatitis E Diagnosis in Vulnerable and Target Groups: A Global Perspective on the Current State of Knowledge and the Implications for Practice. *Healthcare*, 9, 133.
- Tene S D, Diouara A A M, Sané S, & Coundoul S. (2025). Hepatitis E Virus (HEV) Infection in the Context of the One Health Approach: A Systematic Review. *Pathogens*, 14, 704.
- Treagus, S.; Wright, C.; Baker-Austin, C.; Longdon, B.; & Lowther, J. (2021). The Foodborne Transmission of Hepatitis E Virus to Humans. *Food Environ. Virol*, 13, 127–145.
- Van der Poel WH.(2014). Food and environmental routes of hepatitis E virus transmission. *Curr Opin Virol*, 4:91-96.
- Wang M, Binwei D, Liu M, Zhang Y, Li G, & Ouyan Y. (2025). Vaccination Strategies and Research Gaps in Hepatitis E Virus for Special Populations. *Vaccines (Basel)* 13(6):621.
- World Health Organization: Waterborne Outbreaks of Hepatitis E: Recognition, Investigation and Control; 2014. <https://iris.who.int>.
- Wolff, A.; Günther, T.; & Johne, R. (2022). Stability of Hepatitis E Virus After Drying on Different Surfaces. *Food Environ. Virol*, 14, 138–148.
- Wolff, A., Günther, T., Albert, T., Schilling-Loeffler, K., Gadicherla, A. K., & Johne, R. (2020). Stability of hepatitis E virus at different pH values. *International Journal of Food Microbiology*, 325, 108625.