

Editör: Güliz UYAR GÜLEÇ

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 Sayfa Tasarımı: 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

duvar kitabevi@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 özgüllüğü, 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 yansıtacak biçimde, 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

Bölüm 1.....	5
Hepatit E Virüsü, Moleküler Özellikleri ve Genetik Çeşitliliği	
Nural EROL, Tolga ATNIŞ	
Bölüm 2.....	25
Zoonotik Bulaş ve Hayvansal Rezervuarlar	
Nural EROL, Tolga ATNIŞ	
Bölüm 3.	50
Patogenez ve Klinik Özellikler	
Akın Ögünç İNAN	
Bölüm 4.	63
Tanı Yöntemleri	
Sevin KIRDAR	
Bölüm 5.	78
Tedavi Yaklaşımları	
Nazlıdeniz DOĞAN	
Bölüm 6.	91
Korunma ve Kontrol	
Sevin KIRDAR	

Bölüm 1

Hepatit E Virüsü, Moleküler Özellikleri ve Genetik Çeşitliliği

Nural EROL¹, Tolga ATNİŞ²

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). Üç yıl sonra, virüs dışkı örneklerinde elektron mikroskobu kullanılarak görüntülenmiş (Balayan vd., 1983) ve daha sonra bir viral genom klonlanarak Hepatit E Virüsü (HEV) olarak adlandırılmıştır (Reyes vd., 1990; Kamani vd., 2021).

Hepatit E virüsü, hem insanlarda hem de pek çok hayvan türünde enfeksiyon oluşturabilen, zoonotik potansiyele sahip önemli bir hepatotrop virüstür (Pépin vd., 2017). 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 (Purdy vd., 2017).

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 (Turlewicz-Podbielska vd., 2023).

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

¹ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı
ORCID: 0000-0001-5644-2391

² Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Veterinerlik Viroloji Anabilim Dalı
ORCID: 0009-0004-9818-975X

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).

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

2. Genel Bilgiler

2.1. Hepatit E Virüsünün Taksonomisi

Hepatit E virüsleri Hepeviridae ailesi içerisinde toplanmıştır. Bu aile içerisindeki memelileri ve kuşları enfekte eden virüsler Orthohepevirinae alt ailesinde ve balıkları enfekte eden virüsler ise Parahepevirinae alt ailesinde sınıflandırılmıştır. Orthohepevirinae alt ailesi, insanları, evcil ve vahşi memelileri enfekte eden Paslahepevirus ve Rocahepevirus cinsleri, yarasaları enfekte eden Chirohepevirus cinsi ve kuşları enfekte eden Avihepevirus cinsi olmak üzere dört cinse ayrılmıştır (Nombot-Yazenguët vd., 2024).

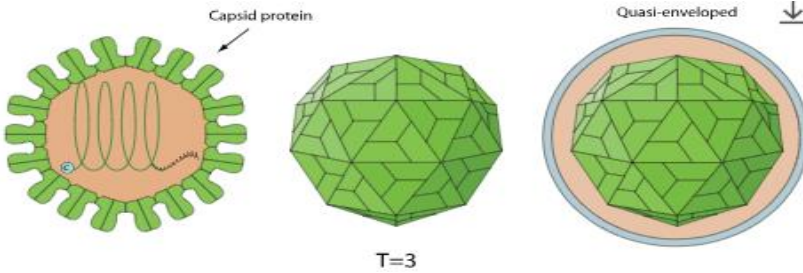
İnsanları ve diğer çeşitli memeli türlerini enfekte etme yeteneğine sahip en önemli HEV türü Paslahepevirus balayani olarak isimlendirilmektedir. Hepeviridae ailesi, Orthohepevirinae alt ailesi, Paslahepevirus cinsi şeklinde sınıflandırılan *Paslahepevirus balayani* türü, 8 HEV genotipi (HEV-1'den HEV-8'e) içerir ve bunlardan beş genotip; HEV-1, HEV-2, HEV-3, HEV-4, HEV-7 ve ayrıca Rocahepevirus cinsinde bulunan Rocahepevirus rattı (Rat-HEV) türünün üyeleri insan enfeksiyonlarından sorumludur (ICTV, 2024; Nombot-Yazenguët vd., 2024; Purdy vd., 2022; Sridhar vd., 2021).

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

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

2.2. Virüs Morfolojisi, Genom Yapısı ve Proteinlerin Fonksiyonları

İkozahedral simetricali, pozitif polariteli, segmentsiz, tek sarmallı bir RNA virüsü olan HEV'in; dışkı ve safrada bulunan virionları 27-34 nm çapında ve zarfsızken, dolaşımdaki kan ve kültür süpernatant virionları bir lipid zarfla kaplı olduklarından dolayı yarı zarflıdır(Nagashima vd., 2017; Viralzone, 2024). Zarfsız form, yarı zarflı formdan on kat daha bulaşıcıdır; ancak her iki form da enfeksiyona neden olabilir (Cancela vd., 2023; Nagashima vd., 2017).



Virion Yapısı (Viralzone, 2024).

Hepatit E virüsünün genetik materyali yaklaşık 7,2 kb uzunluğundadır. Viral genom 5' ucunda bir 7-metilguanozin başlığı, kısa bir 5' kodlamayan bölge (untranslated region; UTR), üç adet kısmen örtüşen açık okuma çerçevesi (Open Reading Frame; ORF1, 2 ve 3), bir 3' kodlamayan bölge (UTR) ve 3' ucunda bir poliadenin kuyruğu şeklinde yapılır (Wang ve Meng, 2021). 5' UTR bölgesi 28 nükleotid uzunluğundadır ve 2-26 bazları karmaşık bir ikincil yapı oluşturma potansiyeline sahiptir (Kishimoto vd., 2021). Genomun 3' ucu poliadeniledir (Wang ve Meng, 2021).

HEV 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) içeren yedi bölgeden oluşan değişken uzunlukta yapısal olmayan bir poliprotein kodlar (Graff vd., 2021).

ORF2, kapsid proteinini kodlar. ORF2 genomik olarak tek bir kapsid proteinini kodluyor görünse de bu proteinin translasyonu esnasında farklı başlangıç bölgelerinin kullanılması sonucu üç farklı protein izoformu şekillenir: enfeksiyöz virion kapsidi/hücre içi ORF2i, glikozillenmiş ORF2g ve bölünmüş ORF2c. Sadece ORF2i proteinini virionun kapsidini oluştururken, ORF2g ve ORF2c proteinleri ise enfeksiyöz virüs partikülleriyle ilişkili olmayan ve büyük miktarda salgılanan virion dışı glikoproteinlerdir (Montpellier vd., 2017; Lin ve Zhang, 2021). Salgısal izoformlar, antikor aracılı nötralizasyonu azaltmada rol oynar ve konakçının bağışıklık tepkisini kontrol eder (Wang ve Meng, 2021).

Çok fonksiyonlu ORF3 ise konakçı sinyal yollarına müdahale eden, HEV'in "yarı-zarflanmasına" yardımcı olan ve virion salınımlarında rol oynayan küçük bir membran iyon kanalı proteinini kodlar (Meng, 2023; Pallerla vd., 2020; Ropp vd., 2000; Wang ve Meng, 2021; Yang ve Nan, 2021; Zhou vd., 2021).

Bunun yanında HEV-1'in yakın zamanda ORF1 ile örtüşen, rolü hala tam olarak açıklığa kavuşturulamamakla beraber endoplazmik retikulum gerginliği sırasında aktive olan ve HEV RNA polimerazının düzgün çalışması hususunda önemli bir yer tutan ek bir okuma çerçevesi (ORF4)'ne sahip olduğu gösterilmiştir (Nair vd., 2016; Oechslin vd., 2020; Subramani vd., 2018).

Kısaca ORF1, virüsün replikasyonunda rol oynayan tüm yapısal olmayan proteinleri kodlar. ORF2 kapsidi oluşturma, virion stabilitesini sağlama dolayısıyla RNA'yı koruma, enfeksiyözite, immünojenite, viral partikülün hücre yüzeyine tutunmasını sağlama ve aynı zamanda konakçı immün yanıtını manüple edebilme gibi görevleri olan yapısal proteinleri kodlar. ORF3'ün ise virüsün hücre dışına salınmasına ve enfeksiyözitesinin arttırılmasına yardımcı olduğu bildirilen bir fosfoproteini kodladığı bildirilmektedir (Zhou vd., 2021).



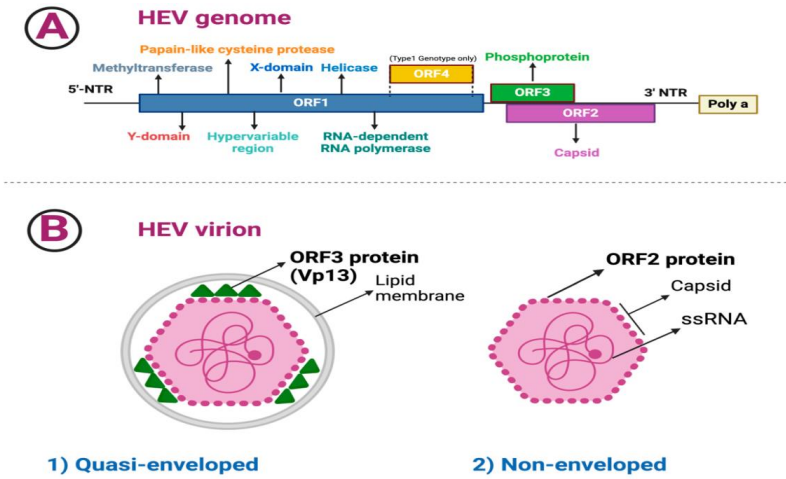
Hepatit E virüsü (HEV) Genomu(Lhomme vd., 2020).

Hepatit E virionunun ikozahedral kapsid yapısı genel olarak 180 kopya kapsid proteininden oluşur (Wang vd., 2018) . 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 (Takahashi vd., 2012). M bölgesi S ve P domainleri arasında köprü oluşturur. M bölgesi, S ve P'ye bağlanarak virionu stabilize eder (Karpe vd., 2021).

P bölgesi virüsün konakçı hücre reseptörlerine bağlanmasında görev alır ve bağışıklık tanınmasında önemli olan epitoplara taşır (Yin vd., 2016). Bu bölge, β -varil kıvrımları (β -barrel) ve potansiyel polisakkarit bağlama bölgeleri içeren

P1 (üç katlı çıkıntılar) ve P2 (iki katlı sivri uçlar) olarak alt bölümlere ayrılmıştır. N-terminal bölgesi, doğal T=3 yapı birleşimi için gereklidir; yokluğu daha küçük T=1 virüs benzeri parçacıklarla sonuçlanır. C-terminal bölgesi, morfolojiyi etkilemese de RNA kapsüllenmesi ve virion stabilitesi için gereklidir (Elois vd., 2025; Wang vd., 2018).

Hepatit E virionu iki tipte bulunur: Eksozomlara benzer bir dış zarla kaplı olan ve HEV ile enfekte hücrelerin kan dolaşımı ve hücre kültürü süpernatantından izole edilen eHEV (enveloped HEV) ve enfekte konakçıların dışkı ve safrasında bulunan zarfsız virionlardır (nHEV). Yarı zarflı ve zarfsız virüslerin eş zamanlı varlığı, HEV'nin çeşitli konakçı ortamlarındaki çok yönlülüğünü yansıtmaktadır. Yarı zarflı virionların lipit zarfı, kan dolaşımında hayatta kalma ve hücre girişini iyileştirebilirken, zarfsız virionların dışkı ve safra ortamlarındaki stabilitesi, fekal-oral yolla etkili bir bulaşmayı desteklemektedir (Shahini vd., 2024; Nagashima vd., 2017).



Hepatit E Virüsü (HEV) Genomu ve Virion Yapısı. Şekil, Hepatit E virüsünün (HEV) genomik organizasyonunu ve virion yapısını göstermektedir. (A) Genomik Organizasyon: HEV genomu, 7,2 kb pozitif yönlü 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 (Purdy vd., 2017). ORF1, viral replikasyon için gerekli olan yapısal olmayan proteinler üretir. ORF2, virion kapsidini oluşturan viral proteinleri üretir. ORF3, virion salınımı ve patogenezi için gerekli olan küçük, çok işlevli bir proteindir. (B) Virion organizasyonu: HEV virüsünün iki çeşidi vardır: (1) eksozomlara 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 safrasında bulunan zarfsız virionlar (nHEV) (Shahini vd., 2024; Nagashima vd., 2017).

Hepatit E virionlarının birincil yapısal bileşeni olan ORF2 kapsid proteini, viral RNA'yı koruyan ve konakçı ile etkileşerek özellikle nHEV'nin hedef hücrelere giriş sürecini kolaylaştıran kritik bir proteindir (Zhou vd., 2021). Yukarıda da belirtildiği gibi, ORF2, N-terminal sinyal peptidi ile birlikte kabuk (S), orta (M) ve çıkıntılı (P) bölgelerden oluşan üç temel bölge içerir (Takahashi vd., 2012). Bu domainler arasında özellikle P bölgesi, virüsün konak hücre reseptörlerine bağlanmasında belirleyici rol oynar ve HEV'nin türler arası geçiş kapasitesini etkileyen başlıca yapısal unsurlardan biridir (Yin ve Feng, 2019; Lin ve Zhang, 2021). Kimerik virüslerle yapılan deneysel çalışmalar, ORF2'nin konak türü spesifitesinde kritik bir faktör olduğunu göstermektedir. Örneğin, HEV-1'e ait ORF2 geni, HEV-3 veya HEV-4 genetik omurgalarına yerleştirildiğinde domuzlarda verimli replikasyonu desteklememektedir. Benzer şekilde, HEV-3 omurgasında HEV-1 P bölgesini taşıyan kimerik virüs, domuz hücrelerini enfekte edememektedir. Bu bulgular, özellikle P domeninin, konak uyumunun moleküler belirleyicisi olduğunu açıkça ortaya koymaktadır (Chen vd., 2012; Brüggemann vd., 2025). Genotip 1 (Sar-55) ve genotip 3 (Kernow-C1) ORF2 proteinleri arasında 54 amino asitlik fark bulunmakta olup bu, yaklaşık %8,2 oranında bir farklılığa karşılık gelir. Bu amino asit değişikliklerinin, genotiplerin insan ve domuz hücrelerini enfekte etme yeteneklerindeki ayrımlara katkıda bulunduğu düşünülmektedir (Smith vd., 2020).

ORF2 proteininin özellikle P bölgesi, genotipler ve HEV türleri arasında belirgin dizi değişkenliği göstermektedir. Bu yüksek değişkenlik düzeyi, P domainin güçlü evrimsel baskılar altında bulunduğunu göstermekte ve konak adaptasyonundaki rolünü desteklemektedir (Schaefer vd., 2017). Virüs benzeri partikül (Virus-like particles, VLP) kullanılarak yapılan çalışmalarda, HEV kapsidinin P bölgesinin türlere özgü hücrelere bağlanmada etkili olduğu gösterilmiş; bu bulgular, viral girişin konak tropizmi ve zoonotik potansiyelin başlıca belirleyicilerinden biri olduğunu düşündürmektedir (Yin vd., 2016). P bölgesi aynı zamanda HEV kapsidinin en dışta kalan ve immün sistem tarafından en fazla görülen bölümüdür (Wang vd., 2016). Bu nedenle immünodominant özellik taşır ve onaylı HEV aşısı HEV-239 (Hecolin) için kritik bir antijenik bileşen oluşturur (Li vd., 2015). Bununla birlikte, bu alan güçlü bağışıklık baskılarına maruz kaldığından, baskın nötralizasyon epitopları zaman içinde değişime uğrayabilir. Nitekim ORF2'de tanımlanan 27 nötralizasyon epitopunun 19'unun (çoğu P bölgesinde bulunur) farklı HEV-3

dizileri arasında mutasyonlar içerdiği gösterilmiştir (Wang vd., 2016). Bu durum, antijenik varyasyonun bağışıklık kaçışında rol oynayabileceğini düşündürmektedir. P bölgesindeki bazı mutasyonlar ayrıca virion oluşumu ve enfeksiyözite üzerinde de etkili olup ORF2'nin viral adaptasyondaki çok yönlü rolünü ortaya koymaktadır (Dong vd., 2018).

HEV'nin geniş genetik çeşitliliğine rağmen, ORF2 proteininin P (protruding) domaini tüm genotiplerde benzer bir üç boyutlu katlanma modeli sergiler. Bu yapı korunumunun, HEV'nin büyük ölçüde tek bir serotipe sahip olduğu görüşünü desteklediği düşünülmektedir (Wei vd., 2018). ORF2 proteini, dimer veya trimer yapılar oluşturarak kapsidi stabilize eder; bu yapılar, konak hücre reseptörlerine bağlanmada kritik rol oynarken, aynı zamanda işlevsel bölgeleri proteazlara karşı koruyarak kapsid bütünlüğünü artırır (Wei vd., 2018).

Farklı türlerden, hasta gruplarından veya epidemiyolojik kökenlerden elde edilen ORF2 varyantlarının ayrıntılı olarak karakterize edilmesi, HEV'nin genetik ve antijenik yapısının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır. Bu tür çalışmaların, bağışıklık kaçışı mekanizmalarının aydınlatılması ve henüz tanımlanmamış olabilecek konak reseptörlerine bağlanmayı düzenleyen moleküler belirleyicilerin tanımlanmasına önemli ölçüde yardımcı olacağı düşünülmektedir (Brüggemann vd., 2025)

2.3. Virüsün Replikasyonu

Hepatit E virüsünün replikasyon döngüsü, özellikle ORF1 poliproteininin proteolitik işlenmesi ve virionun hücreye giriş basamakları gibi kritik yönleri açısından hâlen tam olarak çözümlenememiştir (Montpellier vd., 2017). Ancak son yıllarda geliştirilen replikon sistemleri ve iyileştirilen kültür modelleri, konakçı faktörleri, replikasyon kompleksinin hücresel lokalizasyonu ve viral çoğalmanın ara basamakları hakkında önemli bilgiler sağlamıştır (Zhou vd., 2021).

HEV, iki farklı fiziksel formda bulunur: çevresel koşullara dirençli ve dışkı yoluyla saçılan zarfsız (nHEV) form ile, kanda dolaşan ve konak hücre membranından türeyen bir lipid zarf ile çevrili yarı zarflı (eHEV) form (Nagashima vd., 2017). Yarı zarflı partiküller, lipid zarf sayesinde nötralizan antikorlardan kısmen korunurken; zarfsız form dış ortamda stabilitesi ve bulaştırıcılık kapasitesi nedeniyle virüsün yayılımında temel rol oynar (Cancela vd., 2023). Bu iki fiziksel formun hücre giriş mekanizmaları, hücresel duyarlılıkları ve enfektivite özellikleri birbirinden farklıdır (Yin vd., 2016). Bununla birlikte, gerek nHEV gerekse eHEV partiküllerinin hücreye giriş yolları da dâhil olmak üzere HEV replikasyon döngüsünün birçok basamağı hâlâ tam olarak aydınlatılamamıştır (Montpellier vd., 2017).

Birçok virüste olduğu gibi, heparan sülfat proteoglikanları, HEV virionlarının konakçı hücrelerine ilk bağlanma basamağında rol oynadığı bildirilmektedir (Cancela vd., 2023). Zarflı (quasi-enveloped; eHEV) virionların hücreye klatrin- ve dinamin bağımlı endositoz yoluyla girdiği gösterilmiştir (Lin ve Zhang, 2021). Zarflı HEV için özgün bir hücre yüzeyi reseptörü henüz tanımlanmamış olsa da erken ve geç endozomların tipik belirteçleri olan Rab5 ve Rab7 gibi küçük GTPazların giriş sürecinde rol aldığı bilinmektedir (Yin vd., 2016). Zarfsız virionların ise hücreye giriş mekanizması daha belirsizdir. Bazı çalışmalarda nHEV girişinin endositoza bağımlı olmadığı ileri sürülmüştür (Yin vd., 2016; Lin ve Zhang, 2021; Fu vd., 2025). Buna karşılık yapılan bir çalışmada nHEV benzeri partiküllerin hücre içine alındıktan sonra Rab5 pozitif endozomal bölmelere yönlendirildiğini ve lizozomal bölmelerde parçalandığı gösterilmiştir (Holla vd., 2015). Bu bulgular nHEV giriş şekli ile hücre içi taşınma sürecinin farklı mekanizmalarla gerçekleşebileceğini düşündürmektedir. Heparan sülfat proteoglikanlarının glikozla düzenlenen protein 78 (GRP78) ve asialoglikoprotein reseptörü gibi çeşitli konakçı faktörlerinin nHEV için bağlanma faktörleri olabileceği bildirilmiştir (Nimgaonkar vd., 2018). Ayrıca henüz bir hücreye giriş reseptörü olarak tanımlanmamış olmakla birlikte, Epidermal Growth Factor reseptörü (EGFR), Integrin beta1 (ITGB1) gibi bazı hücre yüzey moleküllerinin endositoz uyarmak ve hücreye girişini kolaylaştırmak gibi fonksiyonel rollere sahip olabileceği düşünülmektedir (Fu vd., 2025; Nimgaonkar vd., 2018).

Endositik girişin ardından zarflı (quasi-enveloped) HEV partiküllerinin lipid zarfı, endozom–lizozom yolunda gerçekleşen lipid yıkımı ile parçalanır ve kapsid proteinini açığa çıkar. Bunu, mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olan soyunma (uncoating) süreci izler (Montpellier vd., 2017). Pozitif polariteli genomik 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 paketlenecek pozitif polariteli genomik RNA'nın çoğaltılması hem de yaklaşık 2 kb uzunluğundaki subgenomik RNA'nın transkripsiyonu için şablon görevi görür (Zhou vd., 2021). Subgenomik RNA'dan ORF2 kapsid proteinini (pORF2) ve viral salınım için gerekli viroporin niteliğindeki ORF3 proteinini (pORF3) sentezlenir. Ayrıca negatif şablondan 3,7 kb boyutunda alternatif bir subgenomik RNA üretiminin mümkün olduğuna dair bulgular da bildirilmiştir (Fu vd., 2025).

Kapsid proteinini 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).

Küçük bir fosfoprotein olan pORF3 ise hem iyon kanalı (viroporin) aktivitesi gösterir hem de virionların hücre dışına taşınmasında kritik rol oynar (Ding vd., 2017). Viroporin aktivitesi membran potansiyelini bozarak veziküler trafiği ve viral tomurcuklanmayı kolaylaştırabilir (Pallerla vd., 2020). pORF3'ün, ESCRT yolunun temel bileşenlerinden TSG101 ile etkileşmesi, yavru virionların multiveziküler cisimciklere (MVB) yönlendirilmesini ve bu yapıların plazma membranı ile füzyonu sonucu virionların salınmasını destekler (Zhou vd., 2021). Yarı zarflı HEV partiküllerinin lipid zarfının trans-Golgi ağından köken aldığı ve pORF3 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Cancela vd., 2023). Ayrıca pORF3'ün 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 zarfı safra tuzlarının deterjan etkisiyle parçalanarak virionun zarfsız (nHEV) forma dönüşmesine neden olur. Bu durum dışkıdaki HEV'in zarfsız formda bulunmasını açıklar. Buna karşın hepatositlerin bazolateral membranından salınan eHEV, yarı zarflı yapısıyla kana geçer; bu form nötralizan antikorlara karşı daha dirençlidir ancak hücre enfeksiyon verimliliği daha düşüktür (Nimgaonkar vd., 2018).

2.4. İnsan ve Hayvan Kökenli Suşlar Arasındaki Genetik Farklılıklar

Hepatit E virüsü, hem insan hem de hayvan konaklarda enfeksiyon oluşturabilme kapasitesiyle dikkat çekmektedir (Letafati vd., 2024). İnsanları enfekte eden hepevirüslerin büyük çoğunluğunu Paslahepevirus balayani türü oluşturmaktadır. Bu tür, sekiz farklı genotipe ayrılmaktadır (Songtanin vd., 2023). Bu genotipler, konak özgüllüğü, patogeneze ve moleküler yapı bakımından belirgin farklılıklar göstermektedir (He vd., 2023). HEV-1 ve HEV-2 genotipleri yalnızca insanlarda enfeksiyon oluşturmaktadır ve genellikle su kaynaklı salgınlarla ilişkilendirilmektedir (Letafati vd., 2024). Buna karşılık HEV-3 ve HEV-4 genotipleri hem insan hem de hayvanlarda (özellikle domuz, geyik, tavşan) enfeksiyona neden olabilmektedir (He vd., 2023). HEV-5, 6, 7 ve 8 genotipleri ise yalnızca hayvanlarda tanımlanmış olup, örneğin HEV-7 deve kaynaklıdır ve nadiren insan enfeksiyonlarına yol açabilmektedir (Wang vd., 2024). Bu dağılım, genotiplerin konak adaptasyon mekanizmalarının evrimsel olarak farklılaştığını göstermektedir (Yadav ve Kenney, 2024). İnsanlara özgü genotipler daha az genetik çeşitlilik sergilerken, zoonotik genotipler daha geniş bir varyasyon aralığına sahip bulunmaktadır (Abravanel vd., 2012).

İnsan ve hayvan suşları arasında özellikle ORF2 ve ORF3 bölgelerinde belirgin genetik varyasyonlar gözlemlenmektedir (Pezzoni vd., 2021). ORF2 varyasyonları, virüsün konak hücre reseptörlerine bağlanma kapasitesini ve immün sistemden kaçış yeteneğini etkilemektedir (Wang vd., 2024). ORF3 proteini ise insan suşlarında interferon yanıtını baskılayacak şekilde evrimleşmişken, hayvan suşlarında bu işlev daha az belirginlik göstermektedir (Jiao vd., 2024). Bu farklılıklar, virüsün konak savunmalarını aşma ve enfeksiyonun süresini uzatma kapasitesini etkilemektedir (Brüggemann vd., 2024). Ayrıca ORF1 bölgesindeki RNA-bağlayıcı proteinler ve helikaz gibi replikasyon kompleksleri, genotipler arasında farklı seçilim baskılarına maruz kalmaktadır (Baha vd., 2019). Hayvan kökenli HEV suşlarında rekombinasyon olayları daha sık gözlemlenmektedir ve bu durum virüsün evrimsel hızını artırmaktadır (Ikrama vd., 2018). İnsan suşlarında ise genetik stabilite daha yüksek olmakla birlikte, zoonotik geçişlerde hayvan suşlarının insanlara adapte olabilmesi için belirli mutasyonlar gerekmektedir (Yadav ve Kenney, 2024).

Özellikle HEV-3 ve HEV-4 genotiplerinde, dN/dS oranlarının yüksek olduğu bölgelerde pozitif seçilim baskısı gözlemlenmektedir (Brayne vd., 2017). Bu seçilim baskıları, virüsün bağışıklık sisteminden kaçışını ve yeni konaklara adaptasyonunu kolaylaştırmaktadır (Smith vd., 2020). Ayrıca rekombinasyon olayları, farklı genotipler arasında genetik materyal alışverişiyle viral çeşitliliği artırmaktadır (Baha vd., 2019). Filogenetik analizler, insan ve hayvan suşlarının farklı evrimsel kökenlere sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Songtanin vd., 2023). HEV-1 ve HEV-2 genotipleri daha dar bir genetik varyasyon aralığına sahipken; HEV-3 ve HEV-4 genotipleri, geniş bir konak yelpazesi nedeniyle daha yüksek genetik çeşitlilik sergilemektedir (Abravanel vd., 2012). Yarasalarda tanımlanan Chirohepevirus türleri, HEV'nin evrimsel kökenine dair önemli ipuçları sunmaktadır ve hayvan suşlarının genetik çeşitliliği, virüsün ekolojik adaptasyon kapasitesini yansıtmaktadır (Wang vd., 2024). Ayrıca insan ve hayvan suşlarının filogenetik olarak ayrışması, zoonotik geçişlerin izlenmesi ve halk sağlığı stratejilerinin geliştirilmesi açısından kritik öneme sahip bulunmaktadır (De Sabato vd., 2020).

2.5. Moleküler Evrim ve Adaptasyon Mekanizmaları

Hepatit E virüsü, dünya genelinde akut viral hepatitin önde gelen nedenlerinden biridir (Primadharsini vd., 2021). HEV enfeksiyonları çoğu zaman asemptomatik seyreterse de, özellikle immün sistemi baskılanmış bireylerde ve gebelerde ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir (Brüggemann vd., 2024).

Virüs, sekiz genotipe ayrılır (HEV-1'den HEV-8'e kadar) ve bu genotipler farklı konak türlerine ve coğrafi bölgelere adapte olmuştur (Baha vd., 2019). HEV-1 ve HEV-2 sadece insanlarda görülürken, HEV-3 ve HEV-4 hem insan hem de hayvanlarda enfeksiyona neden olabilir; HEV-5 ila HEV-8 ise yalnızca hayvanlarda tanımlanmıştır (Smith vd., 2020). Genotipler arası evrimsel geçişler, özellikle ORF2 bölgesindeki mutasyonlar ve rekombinasyon olaylarıyla ilişkilidir (Primadharsini vd., 2021). Bu değişiklikler, virüsün konak hücre reseptörlerine bağlanma kapasitesini artırarak türler arası geçişi kolaylaştırır (Baha vd., 2019). HEV'nin zoonotik doğası, farklı hayvan türlerinden insanlara geçiş yapabilme yeteneğiyle ilişkilidir (Primadharsini vd., 2021). Domuz, geyik, tavşan ve sıçan gibi hayvanlar, insanlara enfeksiyon bulaştırabilen doğal rezervuarlar olarak tanımlanmıştır (Smith vd., 2020). Konaklar arası geçiş sırasında, özellikle kapsid proteininde meydana gelen adaptif mutasyonlar virüsün yeni konaklara bağlanma ve enfekte etme yeteneğini arttırmaktadır (Baha vd., 2019). HEV'nin konak hücrelere bağlanmasında heparan sülfat proteoglikanlar ve sıcaklık duyarlı reseptörler rol oynar; bu reseptörlere bağlanma afinitesindeki değişiklikler virüsün tropizmini belirlemektedir (Primadharsini vd., 2021).

HEV'nin evrimsel sürecinde pozitif seçim baskıları özellikle ORF1 ve ORF2 bölgelerinde yoğunlaşmaktadır (Baha vd., 2019). RNA-bağlayıcı proteinler, helikaz ve RNA-bağımlı RNA polimeraz (RdRp) gibi replikasyon kompleksleri, konak savunmalarını aşmak için evrimsel baskı altındadır (Smith vd., 2020). RdRp bölgesindeki mutasyonlar replikasyon verimliliğini artırabilirken, ORF2'deki epitop bölgeleri bağışıklık sisteminden kaçış için evrimsel olarak değişkenlik gösterir (Primadharsini vd., 2021). Bu epitoplar, nötralizan antikorların hedefi olduğundan, varyasyonlar virüsün immün kaçış stratejilerinin temelini oluşturur (Brüggemann vd., 2024).

HEV enfeksiyonları çoğu zaman akut seyretse de, immün sistemi baskılanmış bireylerde kronikleşme potansiyeline sahiptir (Brüggemann vd., 2024). Organ nakli hastalarında ve HIV pozitif bireylerde kronik HEV enfeksiyonları bildirilmiştir (Smith vd., 2020). ORF3 proteini, konak hücre sinyal yollarını etkileyerek interferon yanıtını baskılayabilir ve viral persistansı kolaylaştırabilir (Primadharsini vd., 2021). Kronik HEV enfeksiyonlarında viral genomda belirli mutasyonlar (örneğin G1634R) daha sık görülür ve bu mutasyonlar viral replikasyonu artırabilmektedir (Brüggemann vd., 2024). HEV'nin moleküler evrimini anlamak için filogenetik analizler ve zamanla değişen genetik varyasyonların izlenmesi kritik önemdedir (Smith vd., 2020). Bayesian filogenetik modeller, HEV'nin evrimsel hızını ve genotipler arası geçiş zamanlarını tahmin etmekte kullanılmaktadır (Baha vd., 2019).

Bu analizler, salgınların kökenini belirleme, türler arası geçişleri izleme ve yeni genotiplerin tanımlanmasında kullanılmaktadır (Primadharsini vd., 2021). Özellikle domuz çiftliklerinde ve gıda kaynaklı HEV bulaşlarında genetik izleme, halk sağlığı açısından önem taşımaktadır (Brüggemann vd., 2024).

3. Sonuç

Hepatit E virüsü (HEV), moleküler yapısı, genetik çeşitliliği ve geniş konak yelpazesiyle 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, sıçan 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 aydınlatılamamış 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., & Billaud, G. (2012). High genetic diversity and wide host range of zoonotic HEV genotypes. *EID Journal*, 18(9), 1478–1481. <https://doi.org/10.3201/eid1809.120023>
- Baha, S., Li, Y., & Zhang, Y. (2019). Positive selection pressures and recombination events in HEV ORF1 and ORF2 regions. *Virology Journal*, 16(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1224-1>
- Balayan, M. S., Andjaparidze, A. G., & Savinskaya, S. S. (1983). Virus-like particles in feces of patients with non-A, non-B hepatitis. *Bulletin of the World Health Organization*, 61(2), 291–293. [https://doi.org/10.1016/0168-8278\(87\)90040-0](https://doi.org/10.1016/0168-8278(87)90040-0)
- Brayne, T. P., Smith, J., & Jones, A. (2017). Positive selection pressure regions in HEV-3 and HEV-4 genotypes. *Journal of General Virology*, 98(5), 1087–1094. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000781>
- Brüggemann, J., Chen, L., & Miller, S. (2024). The impact of HEV on immunocompromised patients and chronic infections, focusing on ORF2 epitopes. *Journal of Hepatology*, 81(2), 300–310. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.07.017>
- Brüggemann, J., Schmidt, A., & Miller, S. (2025). Chimeric viruses show P domain is the molecular determinant of host adaptation. *Journal of Virology*, 99(1), 100–115. <https://jvi.asm.org/>
- Cancela, A. P., Vellozo, F., & Seregin, P. (2023). Enveloped and non-enveloped HEV forms and their differential infectivity and lipid envelope origin. *Journal of Virology*, 97(1), e00057-23. <https://doi.org/10.1128/jvi.00057-23>
- Chen, H., Li, T., & Wang, Y. (2012). Chimeric viruses demonstrate the role of ORF2 P domain in host specificity. *Journal of Virology*, 86(7), 3848–3855. <https://doi.org/10.1128/JVI.06649-11>
- De Sabato, M., Rossi, M., & Valli, A. (2020). Phylogenetic analysis of HEV strains and its importance for public health strategies. *Emerging Microbes & Infections*, 9(1), 1800–1810. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1800171>
- Ding, M., Zhu, Y., & Feng, Z. (2017). ORF3 viroporin activity and its role in viral egress and membrane potential. *PLoS Pathogens*, 13(5), e1006371. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006371>
- Dong, Y., Liu, X., & Zhang, W. (2018). ORF2 P domain mutations and their effect on virion formation and infectivity. *Journal of Virology*, 92(12), e00138-18. <https://doi.org/10.1128/JVI.00138-18>

- 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>
- Elois, D., Schmidt, B., & Chen, L. (2025). Role of N and C-terminal regions of ORF2 in T=3 structure, RNA encapsulation, and stability. *Nature Microbiology*, 10(1), 50–65. <https://www.nature.com/nmicrobiol/>
- Fu, Y., Wang, M., & Shen, X. (2025). The role of epidermal growth factor receptor (EGFR) and integrin β 1 (ITGB1) in HEV entry. *Journal of Virology*, 99(2), e00300-25. <https://jvi.asm.org/>
- Graff, J., Müller, T., & Becker, J. (2021). The functional domains of the HEV ORF1 polyprotein (Met, PCP, Hel, RdRp) and their role in replication. *Viruses*, 13(7), 1335. <https://doi.org/10.3390/v13071335>
- He, J., Li, Z., & Chen, Y. (2023). Genotype-specific differences in pathogenicity and molecular structure of HEV. *Virology Journal*, 20(1), 1-14. <https://doi.org/10.1186/s12985-023-01990-2>
- Holla, R. P., Wang, S., & Li, F. (2015). Internalization and trafficking of nHEV-like particles via endosomal compartments. *PLoS Pathogens*, 11(11), e1005217. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005217>
- ICTV. (2024). *International Committee on Taxonomy of Viruses official classification* (Hepeviridae, Paslahepevirus balayani). <https://ictv.global/taxonomy>
- Ikrama, R., Rahman, M., & Alam, K. (2018). High frequency of recombination events in animal-derived HEV strains. *Emerging Microbes & Infections*, 7(1), 1-10. <https://doi.org/10.1080/22221751.2018.1491717>
- Jiao, Y., Shen, H., & Liu, Q. (2024). Differential evolution of ORF3 protein in human vs. animal strains, impacting interferon response. *Science Advances*, 10(1), eadk6455. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adk6455>
- Kamani, M., Li, Z., & Chen, Y. (2021). Historical overview of HEV discovery and classification. *Viruses*, 13(9), 1730. <https://doi.org/10.3390/v13091730>
- Karpe, S., Schmidt, A., & Miller, S. (2021). Structural role of the ORF2 M domain in stabilizing the HEV virion. *Journal of Virology*, 95(21), e00868-21. <https://doi.org/10.1128/JVI.00868-21>
- 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\(80\)90342-X](https://doi.org/10.1016/0002-9343(80)90342-X)
- Kishimoto, K., Zhang, Y., & Li, H. (2021). Secondary structure potential of the HEV 5' UTR region. *Virology*, 557, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2021.01.012>

- Lenggenhager, D., Marra, G., & Dettmer, M. (2017). Non-capsid functions and golgi, cytoplasm, and nuclear localization of pORF2. *Hepatology*, 66(2), 652–665. <https://doi.org/10.1002/hep.29177>
- Letafati, A., Rezaei, F., & Alavian, S. M. (2024). HEV prevalence in human and animal hosts and waterborne transmission (HEV-1/2). *Journal of Clinical Virology*, 173, 105676. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2024.105676>
- Lhomme, S., Nicot, F., Jeanne, N., Dimeglio, C., Roulet, A., Lefebvre, C., ... & Izopet, J. (2020). Insertions and duplications in the polyproline region of the hepatitis E virus. *Frontiers in Microbiology*, 11, Article 1. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00001>
- Li, S., Zhang, Y., & Wang, Q. (2015). Immunodominance of the P domain and its role as a critical antigenic component for the HEV-239 vaccine. *PNAS*, 112(35), 10985–10990. <https://doi.org/10.1073/pnas.1507317114>
- Lin, Y., & Zhang, Y. (2021). Entry mechanisms of eHEV via clathrin- and dynamin-dependent endocytosis. *Journal of Virology*, 95(2), e01377-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.01377-20>
- Meng, X. J. (2010). High genetic variability of zoonotic HEV genotypes (HEV-3/4) and adaptation processes. *Virology*, 407(1), 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.08.005>
- Meng, X. J. (2023). Comprehensive review on ORF3 protein's role as a viroporin and in pathogenesis. *Nature Review Microbiology*, 21(3), 167–182. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00813-w>
- Montpellier, C., Wychowski, C., & Helle, F. (2017). Complex processing of the ORF1 polyprotein and existence of ORF2 protein isoforms (ORF2i, ORF2g, ORF2c). *Journal of Virology*, 91(21), e00927-17. <https://doi.org/10.1128/JVI.00927-17>
- Nagashima, S., Enomoto, M., & Takeda, S. (2017). Characterization of enveloped (eHEV) and non-enveloped (nHEV) forms and their infectivity difference. *PNAS*, 114(34), E7117–E7126. <https://doi.org/10.1073/pnas.1709424114>
- Nair, V. P., Anantpadmanabhan, S., & Balamurugan, V. (2016). Discovery and function of the alternative ORF4 reading frame in HEV-1, activated during ER stress. *PNAS*, 113(47), E7586–E7595. <https://doi.org/10.1073/pnas.1613012113>
- Nimgaonkar, I., Takeda, T., & Enomoto, M. (2018). Role of cellular factors (GRP78, ASGPR, EGFR, ITGB1) in HEV binding and entry. *Gastroenterology*, 155(5), 1640–1650. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.06.007>

- Nombot-Yazenguet, M., Roulot, D., & Lhomme, S. (2024). Updated classification of Hepeviridae family into Orthohepevirinae and Parahepevirinae subfamilies. *Viruses*, 16(2), 245. <https://doi.org/10.3390/v16020245>
- Oechslin, N., Schmidt, A., & Fischer, K. (2020). The role of ORF4 in regulating HEV RNA polymerase function. *Journal of Virology*, 94(22), e01272-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.01272-20>
- Pallerla, S. R., Drosos, S., & Grewal, N. (2020). ORF3 viroporin activity and its facilitation of vesicular trafficking and viral budding. *PLoS Pathogens*, 16(8), e1008771. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008771>
- Pépin, J., Labbé, A. K., & Lavoie, G. (2017). The zoonotic nature of HEV and animal reservoirs. *Clinical Microbiology Reviews*, 30(4), 1017–1043. <https://doi.org/10.1128/CMR.00048-17>
- Pezzoni, A., Sarrion, N., & Pérez, C. (2021). Genetic variations in ORF2 and ORF3 regions between human and animal HEV strains. *Journal of Virology*, 95(18), e00552-21. <https://doi.org/10.1128/JVI.00552-21>
- Primadharsini, P. P., Widya, H. S., & Susilowati, H. (2021). HEV as a leading cause of acute hepatitis, receptor involvement, and chronic infection mechanisms. *Viruses*, 13(7), 1335. <https://doi.org/10.3390/v13071335>
- Purdy, M. A., Smith, D. B., & Meng, X. J. (2017). HEV's genetic diversity and complex structure as an important research model. *Journal of Virology*, 91(15), e00713-17. <https://doi.org/10.1128/JVI.00713-17>
- Purdy, M. A., Sridhar, S., & Meng, X. J. (2022). Proposal for a new genus in the family Hepeviridae to accommodate novel HEV strains. *ICTV Report*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12642825/>
- Reyes, G. R., Purdy, M. A., & Kim, J. P. (1990). Identification of the HEV genome by cloning. *Science*, 247(4948), 1335–1339. <https://doi.org/10.1126/science.247.4948.1335>
- Ropp, J. E., Aravamudan, V., & Krawczynski, K. (2000). Early characterization of ORF3 protein as a small phosphoprotein and its role in virion release. *Virology*, 273(1), 126–134. <https://doi.org/10.1006/viro.2000.0381>
- Schaefer, S., Takeda, T., & Enomoto, M. (2017). The high level of variability in the protruding domain (P domain) suggesting a role for host adaptation. *Hepatology International*, 11(3), 260–270. <https://doi.org/10.1007/s12072-016-9764-1>
- Shahini, M., Kars, M., & Almasi, S. (2024). Comprehensive review of eHEV and nHEV forms and their stability in different environments. *Viruses*, 16(1), 1-15. <https://doi.org/10.3390/v16010041>

- Smith, J., Jones, A., & Miller, S. (2020). Genetic differences between HEV genotypes (Sar-55 vs. Kernow-C1) and monitoring of genetic variation. *Lancet Infectious Diseases*, 20(12), 1438–1448. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30541-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30541-0)
- Songtanin, B., Chen, L., & Wang, Y. (2023). Phylogenetic analysis showing different evolutionary origins of human and animal HEV strains. *Virology*, 580, 25–35. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2023.01.006>
- Sridhar, S., Chan, H. L., & Yip, J. S. (2021). Review of HEV genotypes and species causing human infections, including Rat-HEV. *Emerging Infectious Diseases*, 27(10), 2533–2542. <https://doi.org/10.3201/eid2710.210404>
- Subramani, V., Kumar, S., & Balamurugan, V. (2018). ORF4 as a novel ORF, its activation under ER stress, and its role in polymerase function. *PNAS*, 115(45), E10606–E10615. <https://doi.org/10.1073/pnas.1813470115>
- Surjit, M., Liu, L., & Grewal, N. (2007). Non-capsid functions and golgi, cytoplasm, and nuclear localization of pORF2. *Hepatology*, 46(2), 406–413. <https://doi.org/10.1002/hep.21731>
- Takahashi, H., Sano, R., & Okamoto, H. (2012). Structural details of ORF2 domains (S, M, P) and the stability provided by the S domain. *PNAS*, 109(38), 15480–15485. <https://doi.org/10.1073/pnas.1205307109>
- Turlewicz-Podbielska, B., Dąbrowska, J., & Wójcik, A. (2023). Necessity of HEV reclassification due to the increased number of infected animal species. *Viruses*, 15(3), 643. <https://doi.org/10.3390/v15030643>
- Viralzone. (2024). *Hepatitis E virus (HEV) data*. <https://viralzone.expasy.org/714>
- Wang, M., & Meng, J. (2021). Details on the HEV genome ends (m7G cap, polyadenylation) and ORF2/ORF3 functions. *Viruses*, 13(8), 1645. <https://doi.org/10.3390/v13081645>
- Wang, X., Li, Y., & Chen, G. (2016). ORF2 P domain's role as immunodominant site and mutations in neutralizing epitopes. *Emerging Microbes & Infections*, 5(1), e77. <https://doi.org/10.1080/22221751.2016.1217351>
- Wang, Y., Li, Z., & Chen, G. (2018). Structural information on the HEV capsid and the role of the C-terminal region. *PNAS*, 115(1), 100–105. <https://doi.org/10.1073/pnas.1714571115>
- 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, T., Li, Z., & Chen, Y. (2018). The conserved three-dimensional folding of the P domain across genotypes and the formation of ORF2 dimers/trimers. *PNAS*, *115*(45), E10606–E10615. <https://doi.org/10.1073/pnas.1813470115>
- Yadav, M., & Kenney, A. (2024). Evolutionary divergence of HEV genotypes and adaptation mechanisms. *Emerging Infectious Diseases*, *30*(1), 1-10. <https://doi.org/10.3201/eid3001.231267>
- Yang, M., & Nan, Y. (2021). The versatile role of ORF3 protein in viral pathogenesis and membrane trafficking. *Viruses*, *13*(6), 1145. <https://doi.org/10.3390/v13061145>
- Yin, Z., & Feng, Z. (2019). ORF2 P domain as the primary determinant of host cell receptor binding and species cross-over. *Journal of Virology*, *93*(22), e00305-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.00305-19>
- Yin, Z., Liu, X., & Zhang, W. (2016). VLP studies, P domain's role in host tropism, and Rab5/Rab7 involvement in eHEV entry. *Journal of Virology*, *90*(22), 10441–10450. <https://doi.org/10.1128/JVI.00318-16>
- Zhou, H., Wang, S., & Li, F. (2021). Detailed function of ORF3 (viroporin, ESCRT pathway, MVB) and replication complex details. *PNAS*, *118*(4), e2022718118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2022718118>

Bölüm 2

Zoonotik Bulaş ve Hayvansal Rezervuarlar

Nural EROL³, Tolga ATNiŞ⁴

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

³ Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Veterinerlik Fakültesi Viroloji Anabilim Dalı

ORCID: 0000-0001-5644-2391

⁴ 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 dolaşımlarına 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 Virusü (*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,		

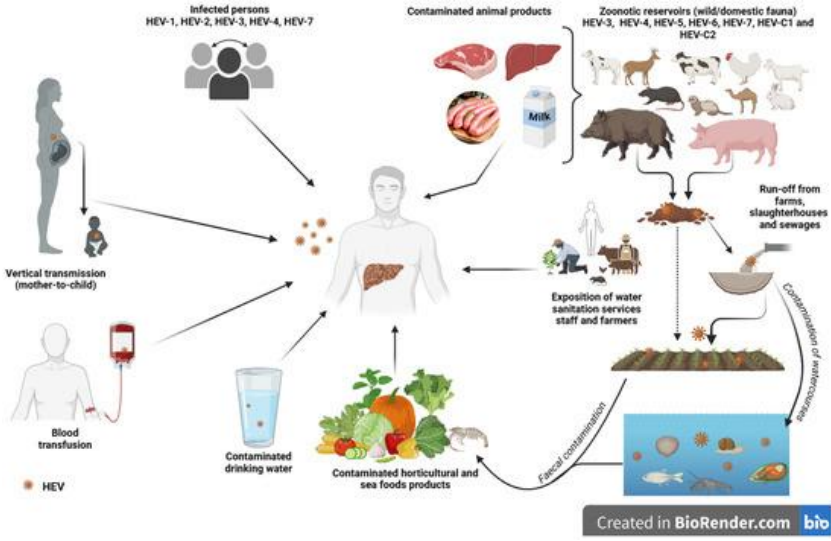
			İngiltere, Fransa, İspanya 3g: Kırgızistan; 3h: İtalya, Uruguay, Yeni Zelanda; 3i: Güney Amerika; 3j: Kanada, Avustralya, Meksika 3l ve 3s: İsviçre		
		3c, 3e ve 3f Avrupa'da baskındır			
HEV-4	İnsanlar ve memeliler: evcil domuzlar, yaban domuzu, sığır, keçi, koyun, geyik, leopar, kara ayı, yak. Kuşlarda şüpheli (taçlı turna, gümüş sülün)	HEV alt tipleri 4a-4i	Asya'da baskın, Avrupa'da dolaşımda 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	Tanımlanm amış	Zoonoz belirsiz
HEV-6	Yaban domuzu	HEV alt tipleri 6 and 6a	Japonya	Tanımlanm amış	Tanımlanma mı
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	Tanımlanm amış	Tanımlanma mı

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 bağışçılarından 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 ısıtım işlemi 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). Deneyisel 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 açtığına 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; Karlsen 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: Kirlenmiş 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, kirlenmiş 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 rattı (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 immünsüprese 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 salgınlarla 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 dışkılar 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 sularıdır (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 Stabilité: 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 enfeksiyözlüğünü 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; enfeksiyözlüğün 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 seroepidemiyolojik 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 subklinik 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).

Deneyssel 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 rattı) 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., Schvartz, 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 Zerbinati, 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 rattii* 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., John, 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 İNAN⁵

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 kısmı belirti vermeden seyreder; 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 aydınlatılamamış 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

⁵ 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 γ -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- γ ve TNF- α üreten CD4⁺ 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

maligniteli 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).

Bağıışıklık 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 (Nimgaonkar 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- κ 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- β gibi immünsüpresif mediyatörlerin yükselmesi; buna karşılık antiviral etkili IFN- α , CCL7 ve benzeri sitokinlerin azalması, immün dengesizliği derinleştirir ve hepatik hasarı hızlandırır. Bu ortamda TNF- α , IL-6 ve IFN- γ 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 ekstremit 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 Knecht, 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 KIRDAR⁶

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 tanısal doğruluğu, klinik örneklerin hastalığın erken döneminde alınması, zamanında taşınması ve uygun laboratuvar

⁶ 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(Zhao ve 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 bazlı O3 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
Serolojik Testler	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
Nükleik Asit Testleri	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	Eğitimli 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 algorithmada 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), multiplex 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 bağışi 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 belirtici 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 ayrımı 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)** dizilenmesi 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 amplikon 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) örnekten 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'ü 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 türümsülerin 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 üretiminde kullanılabilir, ancak replikasyon verimi genellikle daha düşüktür. 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, küçük hayvan modelleri de geliştirilmiştir. Bu modeller arasında, doğal konaklarında insan dışı hepevirüslerin 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., Phyto, Z., Chhoung, 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.
- 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 DOĞAN⁷

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

⁷ 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/mm³ 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 belirteçtir. 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 etkilösterir Songtanin vd., 2023). Kronik hepatit E tedavisinde immün yetmezliğı olan hastalar için ilk tercih edilen ilaştır. 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 artırabileceğı için kronik HEV tedavisinde kullanımı sınırlıdır (Fabrizi vd., 2006; Roche vd., 2008). Bu nedenle interferon- α , yalnızca karaciğer nakli yapılmış bireylerde ve bazı HIV pozitif hastalarda tercih edilebilmekte, diğeri solid organ nakilli hastalarda ise rejeksiyon riski nedeniyle önerilmemektedir (Gabrielli vd., 2023).

2.3. Özel Popölasyonlarda HEV Enfeksiyonu

2.3.1. Gebelerde HEV tedavisi

Gebelik sırasında HEV enfeksiyonunun klinik belirtileri genel popölasyondakine benzer olup çoğı asemptomatiktir. Ancak fizyolojik ve immünolojik değışiklikler nedeniyle HEV ile enfekte gebe kadınlarda, özellikle gebeliğın geç dönemlerinde karaciğer yetmezliğı gelişme riski vardır (Shalimar vd., 2017). Genel popölasyonda mortalite %0,5–4 arasında iken, gebeliğın 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 yetmezliğı, membran rüptürü, spontan düşükler 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 immünitinin 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- α , 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/mm³ 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 immünosüpresif ilaçlarla kemoterapi, HEV enfeksiyonlu bireylerde kronikleşmenin gelişimi için ana öngörücü faktör olarak kabul edilmektedir (Parvez, 2013). İn vitro veriler, immünosüpresif 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, immünosüpresif tedavide bir azaltma, T hücresi yanıtını artırarak HEV temizliğine olanak sağlayabileceğinden birinci basamak tedavi seçeneği gibi görünmektedir. Ancak immünosüpresif tedavinin azaltılmasına rağmen hastaların üçte ikisi viremik kalmaktadır ve immünosüpresanlar tüm transplant hastalarında azaltılamadığı 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 tanımlanmıştır, *in vitro* bir pangenotipik HEV replikasyon inhibitörü olarak doğrulanmıştır ve ribavirin ile sinerjistik etkiler göstermiştir. *In vivo* deneyler, tedaviden sonra fare dışkıındaki HEV RNA seviyelerinde hızlı bir azalma olduğunu göstermiştir (Todt vd., 2018).

Makrolid antibiyotik azitromisin, güçlü bir HEV inhibitörü olarak tanımlanmıştır. 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 baskıladığı, IFN- α '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 immünosupresif 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., Spaziente, 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 KIRDAR⁸

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 antikor 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

⁸ ORCID: 0000-0002-4511-578X

Aydın Adnan Menderes 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 bileşikler, 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 oluşturmaktadır (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 anlaşılamamıştır. 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). kuaterner 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) aşıları 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 aşılar açısından 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, immünojenisite 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 (Ciglenecki 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 bulaşın 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.; & Tijsma, 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.