

HEPATİT E VİRUSU KAN TRANSFÜZYONUyla BULAŞIYOR MU?

IS HEPATITIS E VIRUS TRANSMITTED THROUGH BLOOD TRANSFUSION?

Sinem AKÇALI¹, Ömer AKÇALI², Tamer ŞANLIDAĞ¹, Serdar SÖYLEV²

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji AD, Manisa.

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji AD, İzmir.

İletişim / Correspondence:

Sinem AKÇALI

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa

ÖZET

Son yıllarda başlıca geçişi fekal-oral yolla olan hepatit E virusunun (HEV), parenteral yoldan da infeksiyon oluşturabileceğine dair çalışmalar dikkat çekmektedir. Bu çalışma kan transfüzyonu uygulanan cerrahi hastalarında HEV' in transfüzyon yoluyla bulaşıp bulaşmadığının araştırılması amacıyla planlanmıştır. Bu amaçla elektif major ortopedik cerrahi girişim nedeniyle, operasyon esnasında kan transfüzyonu yapılan 55 hasta ve bu hastaların 101 donörü çalışmaya alınmıştır. Hastaların pre-operatif (pre-op) dönemde alınan kan örneklerinde HBsAg, anti-HCV, anti-HEV IgG ve anti HEV IgM, HBsAg ve anti-HCV açısından negatif donör kan örneklerinde ise anti-HEV IgG ve anti HEV IgM mikro EIA yöntemi ile araştırılmıştır. Hastaların operasyondan 1 ay sonra (post-op) alınan kontrol kan örnekleri yine HBsAg, anti-HCV, anti-HEV IgG ve anti HEV IgM yönünden incelenmiştir. Hastaların tümü hem preop hem de postop dönemde HBsAg ve anti-HCV yönünden negatif bulunmuştur. Dokuz donörün kan örneğinde anti-HEV IgG, 2 donörde de anti-HEV IgM pozitif olarak saptanmıştır. Bununla birlikte beş hastada preop ve post-op 1. ayda alınan kan örneklerinde anti HEV IgG pozitif olarak bulunurken, hastaların hiçbirinde pre-op ve post-op anti HEV IgM pozitifliğine rastlanmamıştır. Sonuç olarak iki donörde akut HEV infeksiyonu saptanmasına rağmen, bu kanların transfüze edildiği hastalarda infeksiyon gelişmemiş olması, HEV'in transfüzyonla bulaşma ihtimalinin düşük olduğunu göstermektedir.

Anahtar kelimeler: Hepatit E virusu, transfüzyon, parenteral, bulaş.

SUMMARY

Over recent years the main transmission route of hepatitis E virus (HEV) has been through faecal-oral transmission; however some studies stressed the parenteral transmission of HEV. The aim of this study was to evaluate of whether HEV can be transmitted to patients through blood transmission who are undergoing major orthopaedic surgery. 55 elective orthopaedic surgery patients who required blood transfusions and their 101 blood donors were included in the study. The patient sera were tested for HBsAg, anti-HCV, anti-HEV IgG and anti-HEV IgM preoperatively by micro EIA method. The blood donors which were negative HBsAg and anti-HCV, were investigated for anti-HEV IgG and anti-HEV IgM. Both serologic tests were performed for the patient blood samples 1 month after the operation. HBsAg and anti-HCV were negative in all patients both preoperatively and postoperatively. Anti-HEV IgG and IgM were positive in 9 and 2 blood donor samples, respectively. In patients sera, anti-HEV IgG were positive in 5 patients preoperatively and postoperatively. However, anti-HEV IgM was found negative in all patients. As a result, even though two donors had acute HEV infection, blood transfusion hepatitis did not develop in patients. It is concluded that, there is minimal risk of HEV infection through blood transfusion.

Key words: Hepatitis E virus, transfusion, parenteral, transmission.

GİRİŞ

Hepatit E virusu (HEV) ilk defa 1983 yılında ne A ne de B virusu kaynaklı olmadığı bilinen hepatitli olguların dışkı örneği filtratlarının maymunlara deneysel olarak damar içi yolla verilmesi ile oluşturulan infeksiyon modelinde tanımlanmıştır. Başlangıçta genom organizasyonu ve morfolojileri calicivirus' lara ben-

zediğinden *Caliciviridae* ailesinin bir üyesi olarak sınıflandırılmış, ancak sekans analizleri ile *Togaviridae* ailesi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiş, günümüzde "sınıflandırılmayan" olarak kabul edilmiştir. HEV genomu tek sarmallı, pozitif polariteli ve yaklaşık 7.2 kb büyüklüğünde RNA' dır (1). Çevresel sanitasyonun yetersiz olduğu ülkeler başta olmak üzere, dün-

yanın birçok bölgesinde çoğu kez major epidemik salgınlara neden olurken, önemli bir oranda da sporadik hepatit olgularının sebebidir (2,3). Temel bulaş yolu, kontamine olmuş su veya yiyecekler aracılığı ile fekal-oral yoldur. Bununla birlikte, erişkin hastalarda parenteral bulaş riski de bildirilmiştir (2, 4, 5). Endemik ülkelerde infekte annelerden bebeklerine bulaş yolu da tanımlanmıştır. (2, 4-6).

Bazı çalışmalarda, kan donörlerinde yüksek oranlarda anti-HEV pozitifliği bildirilmiştir (5). Bu durum toplum içinde virüsün parenteral yayılım gösterebileceğini düşündürmektedir. Transfüzyona bağlı hepatit E infeksiyonu gelişebileceği bildirilmiş olmasına rağmen, parenteral bulaş riski ile ilgili çalışmalar oldukça kısıtlıdır (3).

Bu çalışmanın amacı, major ortopedik cerrahi nedeniyle kan transfüzyonu yapılan hastalarda parenteral HEV bulaşma riskinin araştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Elektif major ortopedik cerrahi geçiren ve kan transfüzyonu yapılan 55 hasta ile bu hastaların 101 donörüne ait örnekler incelenmiştir. Hastaların serum örnekleri pre-operatif (pre-op) ve ameliyat sonrası (post-op) 4. haftada toplanmıştır. Tüm hastalara toplam 101 ünite kan transfüzyonu yapılmıştır (ortalama 1.84 ünite) ve transfüzyon sırasında donör kanlarından örnekler alınarak, tüm örnekler çalışma gününe kadar -20°C' de saklanmıştır.

Hastaların pre-op dönemde alınan kan örnekleri HBsAg (Organon Teknika, Boxtel, NL), anti HCV (UBI HCV EIA, United Biologicals, NY, USA), anti-HEV IgG ve anti-HEV IgM (Genelabs Diagnostics, Singapore) açısından mikro EIA yöntemi ile araştırılmıştır. Standart kan bankası tarama testleri ile (HBsAg, anti-HIV ve anti-HCV) incelendikten sonra transfüzyona uygun bulunan 101 donörün kan örneğinde ise anti-HEV IgM ve anti-HEV IgG bakılmıştır. Hastalardan post-op dönemde alınan kontrol kan örnekleri yine HBsAg, anti-HCV, anti-HEV IgG ve anti-HEV IgM yönünden araştırılmıştır.

Anti-HEV IgM pozitif örneklerde, çapraz reaksiyonların varlığı açısından ANA, anti-DNA (Euroimmun, Germany), romatoid faktör (RF) (Dade Behring, Germany) bakılmıştır.

Ayrıca hastaların pre-op ve post-op örnekleriyle donör serumlarında, karaciğer fonksiyonlarını de-

ğerlendirmek için ALT ve AST düzeyleri test edilmiştir (Hitachi 911 automatic analyser).

BULGULAR

Hastaların serum örneklerinin tamamında hem pre-op hem de post-op dönemde HBsAg ve anti-HCV negatif olarak bulunmuştur. Beş hastada (%9) pre-op ve post-op anti-HEV IgG pozitif olarak saptanmıştır. Hiçbir hastada pre-op ve post-op anti-HEV IgM pozitifliği saptanmamıştır (Tablo 1). Hastaların tümünde pre-op ALT ve AST değerleri normal sınırlarda bulunmuştur. Post-op örneklerde ise 9 hastada ALT ve AST' nin, 2 hastada da sadece ALT' nin ılımlı yüksek olduğu saptanmıştır. İzlemede bu parametrelerin normale döndüğü gözlenmiştir.

101 kan donörünün 9 tanesinde (%8.9) anti-HEV IgG, 2 tanesinde (%1.9) de anti-HEV IgM pozitifliği bulunmuştur. Anti-HEV IgM pozitif örnekler ANA, anti-DNA ve RF açısından negatif olarak saptanmıştır. Yine anti-HEV IgM pozitifliği olan 2 donörün ALT ve AST değerlerinin ılımlı yüksek olduğu gözlenirken, diğer tüm donör örneklerinde bu parametrelerin normal sınırlar içinde olduğu tesbit edilmiştir. Bu iki donörden kan transfüzyonu yapılan iki hastanın post-op kan örneklerinde anti-HEV IgM ve anti-HEV IgG negatif olarak saptanmıştır. Aynı zamanda bu hastaların ALT ve AST değerleri de normal olarak değerlendirilmiştir. Anti-HEV IgG pozitif olan 9 donör kanının verildiği hastalardan hiç birinde post-op HEV serolojisi pozitifliği bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Gelişmekte olan ülkelerde, diğer enteral bulaşım gösteren hepatit türleri gibi hepatit E infeksiyonu da salgınlara yol açabilmektedir. Temel bulaş yolu fekal-oral yol olarak bilinmekle birlikte endemik ve non-endemik bölgelerde parenteral bulaşma riskinden de bahsedilmektedir. Bununla birlikte hemodi-

Tablo 1. Donör ve hasta örneklerinde hepatit E virus serolojik göstergeleri.

	Anti-HEV IgM pozitif N %	Anti-HEV IgG pozitif N %
Donör (n=101)	2 1.9	9 8.9
Pre-op hasta (n=55)	- -	5 9
Post-op hasta (n=55)	- -	5 9

yaliz hastaları gibi riskli kabul edilebilecek gruplarda anti-HEV IgG antikorlarının yüksek olmasının nedeni açıklanamamaktadır (7). Bu nedenle fekal-oral bulaşın yanında parenteral bulaş yolunun da olabileceği düşünülmektedir. Sylvan ve ark. ları (4), kronik otoimmün karaciğer hastalığı olan olgularda yaptıkları çalışma sonucunda HEV' in parenteral bulaşma riskinin olduğunu belirtmişlerdir. Aynı zamanda Khuroo ve ark. ları (8), HEV' in vertikal geçişini incelemişler ve infekte anneden çocuğa aktarılabilirliğini öne sürmüşlerdir. Arankalle ve Chobe (3), endemik bölgelerde posttransfüzyon hepatit E infeksiyonunun görülebileceğini ve geniş serilerle incelenmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Hindistan' da sık transfüzyon yapılan talasemik çocuklarda yapılan bir çalışmada %10 oranında yakın zamanda geçirilmiş HEV infeksiyonu tesbit edilmiştir (9).

Uzamış viremi dönemleri bildirilse de, HEV infeksiyonunun viremi fazı genellikle kısadır. Bu nedenle parenteral bulaşma riskinin önemli olmadığı kabul edilmektedir (2). Ancak özellikle endemik bölgelerde böyle bir risk bulunabileceği ve transfüzyon sorunlarına yol açabileceği düşünülebilir. HEV' in parenteral bulaşma riskinin belirlenmesi özellikle kan bankası tarama testleri yönünden önemlidir. Parenteral bulaşma riski yüksek bulunursa, HEV serolojisi kan bankası tarama testleri için önerilebilir. Eğer parenteral bulaşma riski yok veya önemsenmeyecek oranlarda ise, rutin HEV serolojik testleri kan bankalarında gereksiz harcamalara ve iş gücü kaybına yol açacaktır. Khuroo ve ark.ları (10) HEV' in parenteral geçiş riskini araştırdıkları çalışmalarında, üç aylık periyot içinde çoklu transfüzyon yapılmış olan 30 kişilik hasta grubunun %43.3'ünde akut hepatit E göstergeleri olan anti HEV IgM ve HEV RNA' yı pozitif olarak saptamışlar, buna karşılık kontrol grubunda bu oranı %2 olarak bildirmişler ve özellikle HEV için endemik olan bölgelerde kan bankalarında donör tarama testlerinin yeniden gözden geçirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Yine Japonya' da açık kalp operasyonu nedeniyle 23 farklı donörden elde edilen 23 ünite kan ürünü alan bir hasta, operasyondan 24 gün sonra akut hepatit tablosu ile yeniden interne edilmiş, hastanın post-op 37. günde alınan kan örneğinde HEV RNA pozitif olarak saptanmıştır. Yapılan incelemelerde donörlerden birinde HEV RNA pozitifliği tesbit edilmiştir (11).

HEV infeksiyonu tanısında en sık kullanılan yöntem anti-HEV IgM ve anti-HEV IgG' lerin ELISA yön-

temiyle araştırılmasıdır. Yalancı negatif sonuçlardan kaçınmak için testler, infeksiyonun akut döneminde yapılmalıdır. Anti-HEV IgM pozitifliği akut HEV infeksiyonunun göstergesidir. Yalancı anti-HEV IgM pozitifliği çok sık rastlanmamakla birlikte, otoimmün hepatit ya da romatolojik hastalıklar varlığında nadiren çapraz reaksiyon olarak görülebilir. Bazen anti-HEV IgM pozitifliği olmaksızın, gittikçe artan ya da çok yüksek titrelerde anti-HEV IgG pozitifliği de akut HEV infeksiyonu tanısını destekler (2). Reverse-transcription polimerase chain reaction (RT-PCR) ile HEV RNA' nın tesbiti en kesin tanı yöntemi olmakla birlikte, ülkemizde rutinde kullanımı kısıtlı olup, daha çok belli merkezlerde araştırma amacıyla uygulanmaktadır.

HEV infeksiyonlarında inkübasyon süresi 15-60 gün olup, anti-HEV IgM semptomların ortaya çıkışıyla kanda belirlemekte ve yaklaşık 2-3 ay tesbit edilebilmektedir. Anti-HEV IgM cevabının hemen ardından anti-HEV IgG' ler kanda belirlemekte, anti-HEV IgG titreleri akut faz boyunca yükselmekte, konvalesan dönemde düşüş göstermektedir (2). Bu nedenle çalışmamızda posttransfüzyonel HEV infeksiyonunun saptanabilmesi amacıyla, transfüzyon yapılan hastalardan ikinci kan örnekleri operasyondan 1 ay sonra toplanmıştır.

Sunulan çalışmada, 101 donörden 2 tanesinde (%1.9) anti-HEV IgM pozitifliği saptanmıştır. Bu donörlerin kanlarının verildiği hastalarda ameliyat sonrası dönemde yapılan incelemelerde anti-HEV IgM pozitifliği saptanmamıştır. Bu durum transfüzyon için kan alınan dönemde donörlerde vireminin sona erdiği, ancak anti-HEV IgM pozitifliğinin devam ettiği, bu nedenle hastaların infekte olmadıkları şeklinde yorumlanabilir. Diğer taraftan, ameliyat öncesinde anti-HEV IgG pozitifliği olan donörlerden kan alan hastalarda da ameliyat sonrası serolojik incelemelerde pozitiflik saptanmamıştır. Bu donörlerde geçirilmiş HEV infeksiyonu vardır ve geç dönemde bulaştırıcı olmadıkları kabul edilmektedir. Genel olarak çalışmamızda parenteral bulaş riski saptanmamıştır.

Ülkemizde kan donörlerinde anti HEV seropozitifliği Kayseri' de % 1.6 (12), Bursa' da %7.5 (13), Ankara' da %7.6 (14), Malatya' da %9.7 (15) olarak bildirilmektedir. Bu çalışmada saptanan %8.9' luk oran daha önceden bildirilen bu sonuçlarla uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar da bulunmaktadır. Bunlardan birincisi anti-HEV pozitifliği bulunan hastalara HEV-RNA bakılamamış olmasıdır ve bu teknik bir kısıtlılıktır. İkinci sorun da anti-HEV IgM ve IgG pozitifliği olan kanların hastalara verilmiş olmasıdır. Arankalle ve Chobe' nin de belirttikleri gibi (3) bu durum etiğe aykırı gibi görülebilir. Ancak çalışmamızda donör kanlarının HEV serolojisi transfüzyon yapıldıktan sonra elde edilebilmiştir. Aynı zamanda HEV serolojisi kan bankasının rutin tarama testleri içinde yer almamaktadır.

Sonuç olarak, HEV infeksiyonu için elektif cerrahi uygulanacak hastalarda parenteral bulaşma riskinin önemli olmadığı kanısına varılmıştır. Ancak bu yargı daha geniş serilerle incelenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Emerson SU, Purcell RH: Hepatitis E virus. *Rev Med Virol* 2003; 13: 145
2. Worm HC, Van der Poel WHM, Brandstatter G: Hepatitis E: an overview. *Microbes Infect* 2002; 4: 657.
3. Arankalle VA, Chobe LP: Retrospective analysis of blood trasfusion recipients: evidence for post-transfusion hepatitis E. *Vox Sang* 2000 ; 79: 72
4. Sylvan F, Hampl H: Hepatitis E in patients with chronic autoimmune liver disease . *JAMA* 1995; 273: 377.
5. Arankalle VA, Chobe LP: Hepatitis E virus: can it be transmitted parenterally? *J Viral Hepat* 1999; 6:161.
6. Mateos ML, Camarero C, Lasa E, Teruel JL, Mir N, Baquero F: Hepatitis E virus: relevance in blood donors and other risk groups. *Vox Sang* 1998; 75: 267
7. Thomas DL, Partice O, Yarbough DV, Tsarev AS, Nelson KE, Saah AJ, Purcell RH: Seroactivity to hepatitis E virus in areas where the disease is not endemic. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1244.
8. Khuroo MS, Kamili S, Jameel S: Vertical transmission of hepatitis E. *Lancet* 1995; 345: 1025.
9. Irshad M, Peter S: Spectrum of viral hepatitis in thalassemic children receiving multiple blood transfusion. *Indian J Gastroenterol* 202 ; 21: 183.
10. Khuroo MS, Kamili S, Yattoo GN: Hepatitis E virus infection may be transmitted through blood transfusions in an endemic area. *J Gastroenterol Hepatol* 2004 ; 19: 778 .
11. Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, Sato S, Fukai K, Kato T, Takahashi K, Mishiro S, Imai M, Takeda N, Ikeda H: Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkoido, Japan. *Transfusion* 2004 ; 44: 934 .
12. Kılıç H, Utaş C, Oymak O, Ünal A, Karagöz S, Şahin İ: Hemodiyaliz hastalarında ve sağlıklı kan vericilerinde hepatitis E virus (HEV) antikorlarının araştırılması. *Erciyes Tıp Derg* 1999 ; 21:80 .
13. Göral G, Mıstık R, Kentsü H, Akalın H, Töre O: Akut non-A, non-B, non-C hepatitli olgularda, kan donörlerinde ve sağlıklı kişilerde hepatit E virüs antikorlarının dağılımı. *Bursa Devlet Hastanesi Bülteni* 1997 ; 13:7 .
14. Çetinkaya H, Uzunalimoğlu Ö, Soylu K, Anter U, Bozkaya H: Kan donörlerinde hepatit E virusu (HEV) prevalansı. *Viral Hepatit Derg* 1996 ; 2: 32 .
15. Otlu B, Durmaz R: Kan donörlerinde hepatit E virüs (HEV) seropozitifliği: Bazı demografik özelliklerin HEV seroprevalansına etkisi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fak Derg* 2001 ; 8:135.