

Hemodiyaliz Tedavisi Uygulananlarda Hepatit E İnfeksiyon Sıklığı

Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ (1), Dr. Muharrem COŞKUN (2), Dr. Hayri POLAT (2)

ÖZET

Hepatit E Virus (HEV) enterik yolla bulaşan non-A, non-B hepatitinin majör etkeni olan RNA virusudur. Hemodiyaliz (HD) tedavisi uygulananlarda, kan transfüzyonu yapılanlarda HEV serokonversiyonunun yüksek bulunması, anti HEV antikor pozitifliğinin Hepatit C virusu (HCV) serokonversiyonu ile korelasyon gösterdiğinin bildirilmesi, epidemiyolojileri farklı iki virusun ortak bulaşma yolu olabileceğini düşündürmüştür.

Bu nedenle, çalışmamızda düzenli HD tedavisi uygulanan, yaş ortalaması 34.2 ± 12.5 yıl olan 94; sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD) tedavisi uygulanan, yaş ortalaması 33. ± 12.8 yıl olan 21 hasta ile HD servisi çalışanlarından oluşan yaş ortalaması 28.8 ± 6.7 yıl olan 42, HD servisinde çalışmayan yaş ortalaması 32.9±12.5 yıl olan 107 sağlıklı bireyde HEV serokonversiyonu belirlendi. Ayrıca, HD uygulananlarda HCV ve Hepatit B virusuna (HBV) ait serolojik göstergeler, diyaliz süre, seans ve kan transfüzyon sayısı, böbrek hastalığının etiyolojik nedeni ile HEV serokonversiyonu ilişkisi araştırıldı.

Hemodiyaliz grubunda % 7.4, diyaliz servisi çalışanlarında % 7.1, diyaliz servisi çalışmayan sağlıklılarda % 6.4 oranında anti-HEV pozitifliği saptanırken SAPD grubunda HEV serokonversiyonu saptanmadı. HD grubunda, anti-HEV pozitif/negatif olanlar yaş, cins, HbsAg, anti-Hbc, anti-Hbs pozitifliği, diyaliz süre, seans ve kan transfüzyonu sayısı, böbrek hastalığının etiyolojik dağılımı bakımından farklıydı, anti-HEV pozitif hastalarda negatif olanlara göre HCV serokonversiyonu yüksek olmakla birlikte (% 85.7 ve % 62) istatistiksel fark bulunmadı.

Sonuçlarımız, hepatit E virus serokonversiyonuyla hemodiyaliz tedavisi, kan transfüzyonu ve anti-HCV pozitifliği arasında bir ilişki olmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Hepatit E, Hemodiyaliz, Hepatit C, Hepatit B.

SUMMARY

Hepatitis E virus (HEV) is, the major etiologic agent of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis RNA virus. Until the announce of the correlation between increased HEV seroconversion and positive anti-HEV antibody with the Hepatitis C seroconversion, in the patients who are blood transfused and in the hemodialysis (HD) treatment, it made a think that the two epidemiologically different virusus may have a common contamination way.

According to that we determined HEV seroconversion in 94 patients regularly in HD therapy with a mean age 34.2 12.5 years, 21 patients in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) therapy with a mean age 33,9 ± 12,8 years, 42 HD unit workers with a mean age 28,8 ± 6,7 years and 107 healthy persons who don't work in HD unit with a mean age 32,9±12,5 years in our study. Furthermore, in patients having HD therapy, the relationship of serologic signs of HCV and Hepatitis B virus (HBV), dialysis duration, seance and number of blood transfusion with the HEV seroconversion was investigated.

While positive anti HEV rates were detected as 7.4% in HD group, 7.1% in dialysis unit workers, 6.4% in healthy persons except HD workers, in CAPD patients group HEV seroconversion was not detected. In HD group, patients who are anti-HEV positive/negative showed no differences in case of age, gender, HbsAg, anti-Hbc, positive anti-Hbs, di-alysis duration, seance and number of blood transfusion, also the anti-HEV positive patients compared to negative ones HCV seroconversion was higher (85.7 % and 62 %), s-tatistically no difference observed.

Our results have shown that there is no correlation between HEV seroconversion and the hemodialysis treatment, blood transfusion and positive anti-HCV.

Key Words: Hepatitis E, Hemodialysis, Hepatitis C, Hepatitis B.

A, non-B hepatitinin majör etkeni olup (1, 2), dışkı ile kontamine sularla geçen, akut viral hepatit tablosuna yol açan, morfolojik ve biyofiziksel özellikleri ile Caliciviridae ailesi içerisinde Heparnavirus cins grubunun tek üyesi olan tek sarmallı bir RNA virusudur (3). Gelişmekte olan ülkelerde, özellikle Güney ve Orta Asya, Kuzey ve Batı Afrika ile Orta Amerika ülkelerinde epidemilerle seyretmekte (4-6), gelişmiş ülkelerde ise sporadik olgular halinde gözlenmektedir (7, 8). Hamilelerde yüksek oranda fatal seyreden infeksiyonun, çoğu olguda sessiz olarak geçirildiği düşünülmektedir (9).

Halfon ve ark. (10) tarafından gerçekleştirilen çalışmada, HD uygulanan hastalarda normal popülasyondan daha yüksek oranda anti-HEV pozitifliğinin saptanması, Wang ve ark. (11) nın kan transfüzyonu yapılanlarda Hepatit E virusu için HEV serokonversiyonun yüksek olduğu bildirmeleri, fekal-oral yoldan başka bir bulaşma yolu olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca, anti-HEV antikor pozitifliğinin, Hepatit C virusu serokonversiyonu ile korelasyon gösterdiğinin saptanması (12), epidemiyolojileri tamamen farklı bu iki virusun ortak bir bulaşma yolu olabileceğini düşündürmüştür.

Bu çalışmada düzenli HD tedavisi, SAPD tedavisi uygulananlarda, HD servisi çalışanı ve hemodiyaliz servisi çalışanı olmayan sağlıklı kontrol grubunda anti-HEV antikor serokonversiyon sıklığını belirleyerek gruplar arasında farklılık olup olmadığını, eğer böyle bir farklılık varsa nedenlerini ortaya koymayı, ayrıca HD uygulananlarda anti-HEV antikor serokonversiyonunun Hepatit B ve C virusu infeksiyonlarına ait göstergeler başta olmak üzere diğer klinik ve laboratuvar parametreleriyle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, SSK İstanbul Eğitim Hastanesi'nde, HD tedavisi uygulananlar, SAPD tedavisi uygulananlar, diyaliz servisi çalışanı ve diyaliz servis çalışanı olmayan sağlıklı bireylerden oluşan dört grupta gerçekleştirildi. Ayrıntılı anamnez incelemesi ile sarılık geçirme, HEV infeksiyonunun endemik olduğu bölgelere seyahat, kan transfüzyonu uygulamaları, ikamet ettikleri bölgeler sorgulandı. Hasta gruplarında renal yetmezlik etiyojileri, diyaliz tedavisine başlama süreleri, haftalık diyaliz uygulanma seansları belirlendi. Tüm bireylerin rutin biyokimyasal incelemeleri, tam kan sayımları, transaminaz düzeyleri, Hepatit E, C ve B viruslarına yönelik serolojik göstergeleri araştırıldı.

Hemodiyaliz grubu düzenli HD tedavisi uygulanan, yaşları 19-72 yıl, diyalize başlama süreleri 5-191 ay arasında değişen, 38'i kadın (K), 56'sı erkek (E), toplam 94 hastadan, SAPD grubu düzenli SAPD tedavisi uygulanan, yaşları 21-73 yıl, diyaliz tedavisine başlama süreleri 9-93 ay arasında değişen, 7'si K, 14'ü E toplam 21 hastadan, diyaliz servisi çalışanlarından oluşan sağlıklı

grubu 5'i hekim, 25'i hemşire, 12'si hastabakıcı olan yaşları 21-54 yıl arasında değişen, 27'si K, 15 E toplam 42 sağlık personelinin, diyaliz servisi çalışanları dışındaki sağlıklı grubu yaşları 20-69 yıl arasında değişen 51'i K, 56'sı E 107 bireyden oluşmaktaydı.

Hastalarımıza HD tedavisi, Braun-Secura marka HD makinaları, 1.1 m² cuprophan membran, hallow fiber diyalizer, bikarbonat veya asetat tamponlu diyalizat kullanılarak, 250 ml/dk kan akım ve 500 ml/dk diyalizat akım hızıyla; SAPD tedavisi %1,36-2,27 Dekstroz içeren iki litrelik (Dianel-Baxter) periton diyaliz solüsyonları kullanılarak günde dört değişim şeklinde uygulanmaktaydı.

Çalışmaya alınan olguların sabah alınan açlık kan örnekleri (HD grubunda diyaliz öncesi) serumları ayrıldıktan sonra -20 C'lik derin dondurucuda saklandı. Anti-HEV antikorları International Immunodiagnosics USA kiti (kit HEV Chinese suşunun ORF2 ve ORF3'ten elde edilen esansiyel aminoasit sekanslarının, yüksek antijenik segmentlerinden oluşan sentetik HEV polipeptitlerinden oluşmaktadır), anti-HCV antikorları Clone System* s.p.A. kiti, HBsAg Murex*HBsAg kiti, anti-HBs antikorları Wellcozyme*-murex kiti kullanılarak sandwich ELISA, anti-HBc Wellcozyme*anti-HBc kiti kullanılarak kompetitif inhibisyon ELISA yöntemi ile incelendi.

İstatistik Yöntem: Hasta ve sağlıklı grupların verileri SPSS 8.0 programına yüklendi. Sonuçlar ortalama ve standart deviasyon (ort SD) olarak kaydedildi. Grupların parametrik verileri arasında farklılık Tek Yönlü ANOVA Post-Hoc Tukey Testi, kategorik verileri arasında farklılık Chi-Square Testi kullanılarak araştırıldı. Hemodiyaliz grubunda parametrik, nonparametrik veriler arası ilişki incelemesinde Pearson ve Spearman Korelasyon Analizi testleri kullanıldı. P< 0.05 olan değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

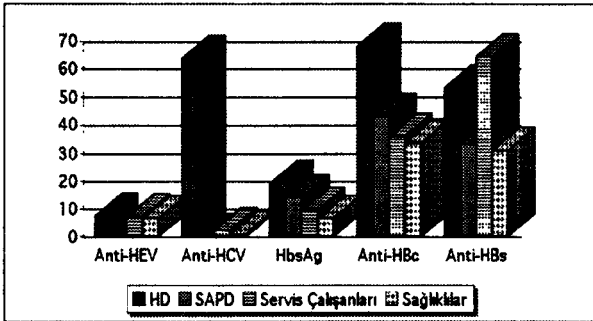
Çalışma grupları arasında yaş farkı bulunmadı. Diyaliz servisi çalışanlarından oluşan grupta kadın hastaların oranı cins dağılımı benzer olan diğer üç gruptan anlamlı yüksek bulundu (X²=8.253). SAPD grubundaki hiçbir hastada anti-HEV antikor saptanmazken, HD grubunda % 7.4, diyaliz servisi çalışanlarında % 7.1 ve sağlıklı bireylerde % 6.5 oranında HEV serokonversiyonu görüldü, ancak gruplar arasında istatistiksel anlamı olan fark bulunmadı (Tablo-I). HD hastalarında anti-HCV pozitifliği % 63.8, SAPD grubunda % 0, servis çalışanlarında % 2.3, sağlıklılarda % 0.9 oranında bulundu. HD grubundaki anti-HCV pozitifliği diğer gruplara göre ileri derecede anlamlı (P< 0.001) yüksek bulunurken, diğer gruplar arasında istatistiksel fark gözlenmedi. HBsAg seroprevalansı ve antiHBc antikor pozitifliği açısından da HD hastaları diğer üç gruptan daha yüksek

serokonversiyon sergilemekle beraber ($P<0.05$, $P<0.001$), diğer gruplar arasında bu parametreler açısından da istatistiksel bir farklılık gözlenmedi.

	Sağlıklı Grubu (n:107)	Hemodiyaliz Grubu (n:94)	SAPD Grubu (n:21)	Servis Çalışanları (n:42)	
Yaş Yıl	33±12	34±12	34±12	29±12	P=0.097
Cins K/E	51/56	38/56	7/14	27/15	$X^2=8.253$
Anti-HEV(+)	7 (% 6.5)	7 (% 7.4)	0	3 (% 7.1)	$X^2=1.625$
Anti-HCV(+)	1 (% 0.9)	60 (% 64)	0	1 (% 2.3)	$X^2=132.7$
HBsAg (+)	7 (% 6.5)	18 (% 19)	3 (% 14)	4 (% 9.5)	$X^2=7.850$
Anti-HBc (+)	36 (% 34)	64 (% 68)	9 (% 43)	15 (% 36)	$X^2=26.88$
Anti-HBe (+)	33 (%31)	50 (%53)	7 (%33)	27 (%64)	$X^2=7.570$

Tablo 1:Grupların Demografik ve laboratuvar verileri

Anti-HBs antikorları yönünden gruplar karşılaştırıldığında servis çalışanlarında serokonversiyon bu açıdan fark sergilemeyen diğer üç gruba göre yüksek saptandı ($P<0.05$). Çalışma gruplarının hepatit marker göstergelerinin % dağılımı Grafik-I’de gösterilmiştir.



Grafik I: Çalışma gruplarının hepatit marker serolojilerinin % dağılımı.

Hemodiyaliz tedavisi uygulananların verilerinin incelenmesinde, anti-HEV pozitif ve negatif bulunan olgular yaş, cins, anamnez incelemesinde sarılık, HEV enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelere seyahat etme, diyaliz tedavisine başlama süresi, haftalık diyaliz seans, kan transfüzyonu uygulanma sayısı, transaminaz düzeyi, böbrek hastalığının etiyolojik nedeni açısından farklılık bulundu (Tablo-II).

	Anti-HEV (+) (n:7)	Anti-HEV (-) (n:87)	P
Yaş (yıl)	37 ± 16	34 ± 12	AD
Cins K/E	4/3	34/53	AD
Diyaliz süresi (ay)	38 ± 29	49 ± 37	AD
Haftada Seans 1/2/3	%14 %29 %57	%11 %7 %72	AD
Kan Transfüzyonu1/2/3	%0 %28.5 %71.5	%8 %39 %55	AD
ALT U/L	42 ± 31	43 ± 44	AD
Anti-HCV (+)	6 (% 86)	54 (% 62)	AD
HBsAg (+)	0	18 (% 21)	AD
Anti-HBc (+)	5 (% 71)	59 (% 68)	AD
Anti-HBe (+)	4 (% 57)	46 (% 53)	AD

AD: Anlamli Değil.

Tablo II: HD tedavi grubunda Anti-HEV +/- olanların demografik ve laboratuvar verileri

İstatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte anti-HEV pozitif olanlarda anti-HCV pozitifliği daha yüksek oranda (% 85.7 - % 62) gözlendi. HD grubunda anti-HEV pozitif hiçbir hastada HBsAg serokonversiyonu saptanmazken, Anti-HEV negatif olgularda % 20.7 oranında HBsAg pozitifliği gözlendi. Anti-HEV pozitif olguların % 28.5'ine 1-3 ünite, % 71.5'ine 3 ünitenin üzerinde kan transfüzyonu yapılmıştı. HEV serokonversiyonu gözlenmeyen olguların % 8'ine hiç transfüzyon yapılmadığı, % 36.8'ine 1-3 ünite, % 55.2'sine 3 ünitenin üzerinde kan transfüzyonu uygulandığı saptandı.

TARTIŞMA

Hepatit E enfeksiyonu, sanitasyon koşullarının kötü olduğu gelişmekte olan ülkelerde, özellikle Güney-Orta Asya ile Kuzey Afrika ülkelerinde epidemilerle seyrederken (4-6), gelişmiş ülkelerde sporadik olgular şeklinde gözlenmekte, bu ülkelerdeki anti-HEV antikor pozitifliği % 0.7 - 5.2 arasında bildirilmektedir (7, 12, 13). Ülkemizde sağlıklı bireylerde yapılan taramalarda Güneydoğu Anadolu Bölgesinde % 29'a ulaşan anti-HEV pozitifliği saptanmakla birlikte (14) diğer bölgelerimizde anti-HEV antikor prevalansı % 5-6 olarak bildirilmektedir (15, 16). Çalışmamıza alınan HD servisi çalışanı olmayan sağlıklı bireylerde saptanan % 6.5 oranındaki anti-HEV antikor prevalansı hastalığın endemilerle seyretmediği ülkelerinin sonuçlarına uygun bulunmuştur.

Hemodiyaliz tedavisi uygulanan hastalarda anti-HEV antikor prevalansını araştırmak amacıyla, yurt dışında yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Fransa'da gerçekleştirilen çalışmada, HD uygulananlarda % 10.8 oranında anti-HEV antikorlarına rastlanılmış ve bu değer normal popülasyondan anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (10). Buna karşın İtalya'da gerçekleştirilen çalışmada (17) % 3, İsveç'de gerçekleştirilen çalışmada (18) % 6, Yunanistan'da gerçekleştirilen çalışmada (19) % 6.4 oranında ve sağlıklı popülasyondan farklı anti HEV serokonversiyonu bulunmuştur. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda HD uygulanan hastalarda, anti-HEV antikor prevalansı % 0 ile % 13.9 oranında bildirilmiş ve bu oranlar sağlıklı bireylerdeki serokonversiyondan istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (20-22). Çalışmamızda da HD tedavisi uygulananlarda saptanan % 7.4'lük anti-HEV serokonversiyonu, HD servisi çalışanı olmayan sağlıklı grubumuzdaki % 6.5 oranından istatistiksel farklı bulunmadı. Hastalarımızda, Fabrizi ve ark. (17) nın bulgularına benzer şekilde anti-HEV serokonversiyonu ile ortalama diyaliz süreleri, haftalık diyaliz uygulama seans sayıları arasında ilişki saptanmadı. Gerek HD uygulanan popülasyonda anti-HEV serokonversiyonun sağlıklı po-

pülasyondan farklı olmaması, gerekse serokonversiyonun diyaliz süre ve sayısı ile ilişkili olmaması HD tedavisinin HEV infeksiyonu için risk oluşturmadığını ortaya koymuştur. Çalışmamıza alınan diyaliz servisi çalışanı olan ve olmayan sağlıklı bireylerde HD grubuna yakın antikor serokonversiyonu gözlenirken SAPD tedavisi uyguladığımız hastalarımızın hiç birinde anti-HEV antikor pozitifliği saptanmamıştır. İnfeksiyon riskini en aza indirmek amacıyla, sosyo-kültürel düzeyi yüksek hastalarda tercih edilen SAPD tedavisi gören grupta anti-HEV serokonversiyonu bulunmaması buna karşı diğer üç gruptan anti-HEV serokonversiyonu gösteren toplam 17 olgunun, kötü sanitasyon ve hijyen koşulları olan semtlerde yaşamaları, hastalığın bulaşmasında fekal-oral yolun önemini göstermektedir (23).

Erkeklerde Anti-HEV serokonversiyonunun yüksek olduğunu bildiren çalışmalara karşın (24), çalışmamızda Anti-HEV antikorları pozitif 17 olgunun % 53'ünün kadın, % 47'sinin erkek, HD grubundaki 7 olgunun 4'ünün kadın, 3'ünün erkek olması anti-HEV antikorlarına iki cinsde eşit rastlanıldığı bildiren literatür bilgileriyle uyumludur (15, 19).

Halfon ve ark (10), HD tedavisi uygulanan ve anti-HEV antikorları pozitif olan olgularda anti-HCV serokonversiyonunun yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Sağlıklı bireylerde Pisanti ve ark. (12) tarafından gerçekleştirilen çalışmada ise anti-HCV antikorları pozitif bireylerde % 27 oranında olduğu görülen anti-HEV prevalansı, anti-HCV antikorları negatif olgularda % 2 olarak saptanmıştır. Thomas ve ark. (16) ülkemizde gerçekleştirdikleri çalışmada ise anti-HCV antikorları saptanan bireylerde anti-HEV antikor prevalansı % 37.5 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda, istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte anti-HEV serokonversiyonu gözlediğimiz HD tedavisi uygulanan hastalarımızda anti-HCV antikorlarını, anti-HEV negatif olan olgulardan daha yüksek oranda (% 85.7 - % 62) bulduk. Anti-HEV antikorunu pozitif bulduğumuz 17 olgunun sadece birinde (HD servis çalışanı olmayan sağlıklı grupta) aynı zamanda anti-HCV antikorlarını da saptadık. Hepatit E ve C virusları arasındaki ilişkiyi tam olarak ortaya koyabilmek, ortak bir bulaşma yolu varsa bunu gösterebilmek için daha geniş serileri içeren çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Güntümüze kadar gerçekleştirilen çalışmaların sonuçlarına uygun şekilde, çalışmamızda da HEV antikor serokonversiyonu ile Hepatit B virusu serolojik göstergeleri arasında ilişki gözlemedik (17).

Wang ve ark. (11) kan transfüzyonu uygulanmış bireylerde HEV antikorlarına daha sık rastlandığı bildirilmekle beraber anti-HEV serokonversiyonu gözlediğimiz olguların sadece birinde (HD servis çalışanı olmayan sağlıklı grupta) kan transfüzyonu öyküsü olduğunu ve Fabrizi (17) ve Psychogiou (19) nun çalışmalarına benzer şekilde HD hastalarında HEV serokonversiyonun kan

transfüzyonu ile ilişkisinin olmadığını gözledik. Ancak hastalarımız için HEV infeksiyonu-kan transfüzyonu ilişkisi açısından önemli bir nokta HEV'nun semptomlar başlamadan hemen önceki dönemden, semptomlar başladıktan 3 hafta sonraya kadar kanda gösterilebilmesi ve 112 güne kadar uzamış viremi gösteren olguların bildirilmiş olmasıdır (25). Bu dönemdeki asemptomatik bir donörden alınacak serolojik kontrolleri yapılmamış kan, hastalığın yayılmasında etken olabilir ve buda hastalığın endemik olduğu Hindistan gibi ülkelere böbrek transplantasyonu için giden hastalarımız için risk oluşturabilir.

Anti-HEV serokonversiyonu gözlediğimiz 17 olgunun hiç birinin endemik bölgelere seyahat etmemesi ve bu bölgelerden gelmiş bireylerle temas öykülerinin olmaması, olgularımızın endemik kaynaklardan bağımsız olarak oluştuğunu ortaya koymaktadır.

Bulgularımız, anti HEV serokonversiyonu açısından hemodiyaliz ve sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan son dönem böbrek yetmezlikli hastalar ile sağlıklı grup arasında farklılık bulunmadığını, hemodiyaliz tedavisi görenlerde anti HEV antikor sıklığı ile Hepatit B ve C virus serokonversiyonu, diyaliz süresi, kan transfüzyonu arasında ilişki bulunmadığını ve hemodiyaliz tedavisinin Hepatit E Virus infeksiyonu için risk faktörü olmadığını ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

- 1- **Arankalle VA, Sergei AT, Mandeep SC, et al.:** Age-specific prevalence of antibodies to hepatitis A and E viruses in Pune, India, 1982 and 1992. *J Infect Dis* 1995; 171: 147-150
- 2- **Khurooms, Kamili S, Dar MY, Jameel S:** Hepatitis E and long-term antibody status. *Lancet* 1993; 341: 1355
- 3- **Riddell MA, Li F, Anderson DA:** Identification of immunodominant and conformational epitopes in the capsid protein of hepatitis E virus by using monoclonal antibodies. *J Virology* 2000; 74: 8011-8017
- 4- **Velazquez O, Stetler HC, Avila C, et al.:** Epidemic transmission of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis in Mexico, 1986,1987: *JAMA* 1990; 263: 3281-3286
- 5- **Khuroo MS, Rustgi VK, Dawson GJ, et al.:** Spectrum of hepatitis E infection in India. *J Med Virol* 1994; 43: 281-286
- 6- **Arankalle VA, Chope LP, Jha J, et al.:** Etiology of acute sporadic non-A, non-B viral hepatitis in India. *J Med Virol* 1993; 40: 121-125
- 7- **Lavanchy D, Morel B, Frei PC:** Seroprevalance

- of hepatitis E virus in Switzerland. *Lancet* 1994; 344: 747-748
- 8- **Vandenvelde C, Heyvaert F, Maes F, et al.:** Hepatitis E virus infection in Belgian Soldiers. *Lancet* 1994; 344: 747
- 9- **Renius JF, Leikin EL:** Viral hepatitis in pregnancy. *Clin Liver Dis* 1999; 3; 115-130
- 10- **Halfon P, Ouzan D, Chanas M, et al.:** High prevalence of hepatitis E virus antibody in hemodialysis patients. *Lancet* 1994; 344: 746
- 11- **Wang CH, Flehmig B, Moeckli R:** Transmission of hepatitis E virus by transfusion? *Lancet* 1993; 341: 825-826
- 12- **Psanti FA, Coppala A, Galli CA:** Association between hepatitis C and E viruses in Southern Italy. *Lancet* 1994; 344: 746-747
- 13- **Zannetti AR, Schlauder GG, Romano L, et al.:** Identification of a novel variant of hepatitis E virus in Italy. *J Med Virol* 1999; 57: 356-360
- 14- **Aydın K, Köksal İ, Çaylan R, Ayaz C, Usta T, Günel A.** Doğu Karadeniz ve Güneydoğu Anadolu bölgelerinde çeşitli gruplarda Hepatit E virus seropozitifliğinin karşılaştırılması. *Viral Hepatit Der* 1999; 5: 79-83
- 15- **Badur S, Yenen OŞ, Yüksel D, Işık NA:** Çeşitli gruplarda ve normal popülasyonda E hepatiti seroprevalansı. *Klimik Derg* 1995; 1: 10-12
- 16- **Thomas DL, Mahley RW, Badur S, et al.:** Epidemiology of hepatitis E virus infection in Turkey. *Lancet* 1993; 341: 1561-1562
- 17- **Fabrizi F, Lunghi G, Bacchini G, Corti M, Pagano A, Locatelli F:** Hepatitis E virus infection in haemodialysis patients: a seroepidemiological survey. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 133-136
- 18- **Sylvan SP, Jacobson JH, Christenson B:** Prevalence of antibodies to hepatitis E virus among hemodialysis patients in Sweden. *J Med Virol.* 1998; 54: 38-43
- 19- **Psichogiou M, Vaindirli E, Tzalg E, et al.:** Hepatitis E virus (HEV) infection in haemodialysis patients. The Multicentre Haemodialysis Cohort Study on Viral Hepatitis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1093-1095
- 20- **Tuğrul S, Süleymanlar İ, Gültekin M ve ark.:** Hemodiyaliz hastalarında hepatit E virus Mikrobiyoloji Bülteni 1996; 30: 227-232
- 21- **Cengiz K, Özyılkan E, Coşar A, Günaydın M:** Seroprevalence of hepatitis E in hemodialysis patients in Turkey. *Nephron* 1996; 74: 730
- 22- **Bozfakioğlu S, Türkoğlu S, Türkmen A, et al.:** XII., Ulusal Böbrek Hastalıkları, Diyaliz Transplantasyon Kongresi 3-7 Ekim 1995, Abant, S: 50
- 23- **Rivera M, Mateos MC, Tervel JL, Marcen R, Ortuna J:** Hepatitis E viruz markers in a peritoneal dialysis population. *Perit Dial Int* 2000; 20: 576-577
- 24- **Balayan MS:** Epidemiology of hepatitis E virus infection. *J Viral Hepatit* 1997; 4: 155-165
- 25- Nanda SK, Ansari IH; Acharya SK, et al.:** Protracted viremia during acute sporadic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 1995; 108: 225-230
-