

DOĞU KARADENİZ VE GÜNEYDOĞU ANADOLU BÖLGELERİNDE ÇEŞİTLİ GRUPLARDA HEPATİT E VİRUS SEROPOZİTİFLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Kemalettin AYDIN*, İftihar KÖKSAL*, Rahmet ÇAYLAN*, Celal AYAZ**, Tahsin USTA**, Ahmet GÜNEL***

ÖZET

Enterik yoldan bulaşan non-A, non-B hepatitlerinden (ET-NANBH) sorumlu tutulan etken hepatit E virusudur (HEV). HEV özellikle gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere dünyanın birçok yerinde su kaynaklı epidemilere neden olabilmektedir. Ülkemiz bu salgınların görüldüğü ülkelerden bazılarında doğu ve güneydoğusunda komşudur ve bu ülkelerle coğrafik olarak benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda birbirinden oldukça farklı iki bölge olan; Karadeniz Bölgesi ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'ndeki HEV seropozitifliğini tesbit etmek amacıyla akut hastalığı olmayan değişik gruplardan sağlanan serum örneklerinde ELISA yöntemi ile HEV antikorları araştırıldı.

Diyarbakır yöresinden sağlanan serum örneklerinde, anti HEV seropozitifliği, çocukluk yaş grubunda %26.6, hamilelerde %16.6, akut gastroenterit ve/veya parazitozitlerde %44, sağlıklı erişkinlerde %30, akut NANBH'lilerde %73.5 olarak değerlendirilirken, Trabzon yöresinden sağlanan serum örneklerinde, çocukluk yaş grubunda %0, hamilelerde %4.5, akut gastroenterit ve/veya parazitozitlerde %4.3, sağlıklı erişkinlerde %3.2 olarak belirlenmiştir. Ortalama olarak Diyarbakır yöresinde %29, Trabzon yöresinde %3'lük seropozitiflik oranları tesbit edilmiş olup bu sonuçlar bölgeler arası farklılığı açık bir şekilde ortaya koymaktadır.

Anahtar kelimeler: Hepatit E virus, seroprevalans

SUMMARY

HEPATITIS E VIRUS SEROPOSITIVITY IN VARIOUS POPULATIONS IN EASTERN BLACKSEA AND SOUTH EASTERN ANATOLIA REGIONS

Hepatitis E virus (HEV) is the causative agent of enterically transmitted form of non -A, non - B hepatitis (ET-NANBH). Water-borne epidemics of HEV is recognized world-wide but seem to occur principally in developing countries. Such epidemics have been reported in the neighbouring countries to the east and south-east of Turkey. The geographic characteristics of these regions show similarities its neighbours. In our study we compared the rate of HEV seropositivity in two distinct geographic regions of Turkey, the Black Sea Region and the South-Eastern Anatolia.

In the sera samples collected from different groups without acute illness ELISA method was used to the presence of anti HEV. The results are as follows: Sera samples collected from Diyarbakır showed anti-HEV seropositivity in 26.6% of pediatric age group, 16.6% in pregnant, 44% in patients with acute gastroenteritis and parasitosis, 30% in health adults and 73.5% in patients with acute NANBH. Sera samples collected from Trabzon however displayed anti HEV seropositivity in: 0% of the pediatric age group, 4.5% of pregnant, 4.3% in patients with acute gastroenteritis and parasitosis and 3.2% in healthy adults. The mean seropositivity rates were 29% and 3% in Diyarbakır and Trabzon respectively, indicating the significant interregional difference. Determinations of such profiles of the remaining regions may assist in predicting the prevalence of hepatitis E in our country.

Key words: Hepatitis E virus, seroprevalence

Giriş

Tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olan viral hepatitlerin klasik etyolojik ajanlarına son yıllarda kullanıma giren polimerase chain reaction (PCR) ve diğer serolojik tanı yöntemleri

* Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Trabzon

** Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, Diyarbakır

*** 1 nolu Sağlık Ocağı, Bağlar semti, Diyarbakır

ile tanımlanan yeni etyolojik ajanlar ilave olmuştur. Bugün viral hepatitlerin etyolojik ajanları A'dan G'ye kadar uzanmaktadır. Bu yeni tanımlanan etyolojik ajanlardan birinin de hepatit E virusü (HEV) olduğu klonlama çalışmaları ile ortaya konulmuştur (1,2). Hepatit E' ye ait dünyadaki ilk yayınlar, özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük, altyapı tesisleri yetersiz, şehir içme suyunun kanalizasyon şebekesiyle kontaminasyonu önlenemeyen Hindistan ve Hindistan yarımadası ülkelerinden bildirilmiştir(3-5). Daha sonra buna benzer vakalar, Orta Asya Türk Cumhuriyetlerinden, Ortadoğu ve Kuzey Afrika ülkelerinden, özellikle, sınır geçişi yaparak komşu ülkeye sığınan insanların barındıkları kamplardan bildirilmiştir(6-9). Bunların haricinde Meksika'dan da su kanalizasyon şebekesi yeterli olmayan iki köyden hepatit E salgını bildirilmiştir(10). Sosyoekonomik düzeyi yüksek, altyapı tesisleri yeterli gelişmiş ülkelerden bildirilen sporadik vakaların çoğu, endemik bölgelere seyahat öyküsü içermektedir(11,12).

Ülkemizin Doğu ve Güneydoğu sınırları hepatit E'nin endemik olduğu Ortadoğu ve Kafkas ülkelerine komşudur veya yakındır. Bu komşuluğun yanısıra sınır ticareti, göçler ve diğer birçok nedenle bu ülkelere giriş çıkışlar oldukça fazladır. Bu bölgelerimizde nüfus artış hızı yüksek olup alt yapı genellikle yetersizdir. Karadeniz Bölgesi ise Güneydoğu Bölgesinden coğrafik konum, iklim, nüfus yoğunluğu, sosyoekonomik durum ve alt yapı bakımından farklı bir bölge olup daha çok ülkenin gelişmiş bölgelerine benzerdir.

Çalışmamızda, ülkemizin birbirinden farklı özelliklere sahip bu iki bölgesinde yaşayan insanlarda hepatit E seropozitifliği, ülkemizdeki ve dünyadaki diğer seroepidemiolojik çalışmaların sonuçları ile karşılaştırılmış ve tartışılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada, hasta potansiyelleri esas alınarak Doğu Karadeniz Bölgesini temsilen Trabzon, Güneydoğu Anadolu Bölgesini temsilen Diyarbakır alınmıştır. Bu şehirler, Tıp Fakültesi olması nedeniyle tüm bölge halkının verilerini yansıtacağı düşünülerek seçilmiştir. Çalışma bu iki ildeki Tıp Fakültelerinin Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dallarınca ortak olarak 1991-1994 yılları arasında yapılmıştır. Çalışmaya dahil edilen kişilerden altı grup oluşturulmuştur.

- 1 . Çocukluk Yaş Grubu : 0-15 yaş arasındaki sağlıklı çocuklardan oluşturuldu.
- 2 . Erişkin Yaş Grubu : 16 yaş ve üstü sağlıklı erişkinlerden oluşturuldu.
- 3 . Hamile Kadınlar Grubu : Sağlıklı hamile kadınlardan oluşturuldu.
- 4 . Akut Gastroenteritli Grup : Akut gastroenterit tanılı hastalardan oluşturuldu.
- 5 . Akut NANBNCND Hepatitli Grup : Akut viral hepatit nedeniyle kliniğe yatırılarak izlenen, serolojik olarak HAV, HBV, HCV, HDV, EBV, CMV' lerine karşı akut markırları negatif

olan hastalardan oluşturuldu.

- 6 . Çapraz Grup: Güneydoğu Anadolu bölgesinin değişik illerinde yaşayıp öğrenimini Trabzon'da sürdüren veya Trabzon'da yaşayıp geçici bir dönem Diyarbakır'da bulunan kişilerden oluşturuldu.

Çalışma gruplarına dahil edilen bütün bireylerden venöz kan örnekleri alınarak, serumları ayrılıp çalışılana kadar -20°C'de saklandı. Diyarbakır yöresinden toplanan serumların çalışma merkezi olan Trabzon'a naklinde soğuk zincir kurallarına uyuldu. Serumlar merkezimize ulaştığı gün çalışma yapıldı. Çalışmada HEV' e karşı oluşmuş olan IgG antikorlarının tespiti için makro ELISA (Abbott) yöntemi kullanıldı.

Çalışma gruplarına ait tüm serum örneklerinde alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalin fosfataz (ALP) ve bilirübin (total-direkt) otoanalizör ile enzimatik yöntemle yeniden test edildi. Bulguların istatistiksel değerlendirilmesinde ki-kare testi ve beklenen değer 5'ten küçük olduğunda Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı.

Bulgular

1 . Çocukluk Yaş Grubu : Tüm bireylerin ALT, AST, ALP ve bilirübin değerleri normal sınırlarda olan bu grubun HEV antikorları Trabzon yöresinde tüm çocuklarda negatif iken, Diyarbakır yöresinde %26.6 (4/15) pozitif bulundu ($p<0.01$) (Tablo 1).

2 . Erişkin Grubu : Bu grupta HEV antikorları, Trabzon yöresinde %3.2(1/31), Diyarbakır yöresinde %30(9/30) oranında pozitif bulundu ($p<0.01$) (Tablo 1).

3 . Hamileler Grubu : Trabzon ve Diyarbakır yöresindeki hamilelerin tümünün ALT, AST, ALP ve bilirübin değerleri normal sınırlardaydı. Trabzon yöresinde %4.5(1/22), Diyarbakır yöresinde %16.6(5/30) oranında HEV antikorları pozitif bulundu($p>0.05$). Ayrıca Diyarbakır bölgesinde 4 serumun optik dancitesi cut-off' un %10 altını ve üstünü içine alan gray zone bölgesinde bulundu. Bu sonuçlar pozitif kabul edilmedi ve ara sonuç olarak değerlendirildi (Tablo 1).

4 . Akut Gastroenteritli Grup(AGE): Trabzon ve Diyarbakır yöresindeki AGE tanılı hastaların tümü iki şehrin kenar mahallelerinde yaşayan, sosyoekonomik düzeyleri orta ve düşük seviyede olan kişilerdi. Tüm hastaların ALT, AST, ALP ve bilirübin değerleri normal sınırlarda olup, HEV antikor pozitifliği Trabzon yöresinde %4.34 (1/23), Diyarbakır yöresinde %44 (11/25) olarak bulundu (Tablo 1).

5 . Akut NANBNCND Hepatitli Grup: Trabzon yöresinde çalışmanın yapıldığı zaman diliminde bu gruba dahil edilebilecek hasta belirlenemedi. Diyarbakır yöresinde bu grubun özelliğine uyan 53 hasta olduğundan bu grup tek ile yönelik oluşturuldu. Bu 53 hastanın tümünün ALT ve AST değerleri en az 10 kat yüksekti ve bilirübin değerleri 2.5 mg/dl'nin üstündeydi. Bu 53 serumun, %73.5'ünde (39/53) HEV antikorları pozitif bulundu ($p<0.01$) (Tablo 1).

- 6 . Çapraz Grup: Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nin değişik il-

Tablo 1: Trabzon ve Diyarbakır Yörelerini Oluşturan Alt Grupların Sonuçlarının Karşılaştırılması ve İstatistiksel Anlamlılığı

Grup	Bölge	yaş ort.	K/E	ALT ↑	sayı n	antiHEV(+) n	p %
Çocukluk yaş	Trabzon	7.5±3.3	1.1(13/11)	---	24	--	0
	Diyarbakır	10±2.9	0.6(6/9)	---	15	4	26.6
Erişkin	Trabzon	24.6±4.6	0.9(15/16)	---	31	1	3.2
	Diyarbakır	26±4.3	1.3(17/13)	---	30	9	30
Hamileler	Trabzon	24.5±4.6	---	---	22	1	4.5
	Diyarbakır	26±4.3	---	---	30	5	16.6
AGE'li hastalar	Trabzon	27.8±5.2	1.3(13/10)	---	23	1	4.3
	Diyarbakır	29±5.4	0.8(11/14)	---	25	11	44
Akut NANBNCND H	Trabzon	---	---	---	---	---	---
	Diyarbakır	26±6.5	0.6(20/33)	53	53	39	73.5
Çapraz		24.3±2.8	0.5(7/14)	---	21	3	14.3

lerinde yaşayıp, öğrenimini Trabzon'da sürdüren 11 sağlıklı kişi ve Trabzon'da yaşayıp geçiçi bir dönem Diyarbakır'da çalışmış olan 10 sağlıklı erişkin kapsayan toplam 21 kişiden oluşturuldu. Bu sağlıklı kişilerin ALT, AST, ALP ve bilirübin değerleri normal sınırlarda belirlendi. Bu grupta HEV antikorları pozitifliği %14.3 (3/21) oranında bulundu. Her iki bölge arasında seyahat eden grup, iki bölgenin erişkin grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p>0.05$).

Akut NANBNCND hepatitli ve çapraz grup dışındaki grupların pozitiflik oranları her iki bölgede toplam olarak karşılaştırıldığında, Trabzon yöresinde %3 (3/100), Diyarbakır yöresinde %29 (29/100) anti HEV seropozitifliği tesbit edildi ($p<0.00001$) (Tablo 2).

Tartışma

Bu çalışmanın planlanmasında, Türkiye'nin coğrafik konumundan yola çıkılmıştır. Türkiye Avrupa ve Asya arasında yer alan, hepatit E'nin endemik olarak görüldüğü ülkeler ile sosyoekonomik ilişkileri olan bir ülkedir. Türkiye yedi bölgeden meydana gelmiş olup her bölgenin iklim, sosyoekonomik durum ve nüfus yoğunluğu birbirinden farklıdır. Bölgeler arasında görülen infeksiyon hastalıkları insidansında da farklılıklar vardır. Karadeniz Bölgesi ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi yukarıda belirtilen

Tablo 2: İki Yörenin Toplam Sonuçlarının Karşılaştırılması ve İstatistiksel Anlamlılığı

	toplam (n)	anti HEV IgG(+) (n)	%	p
TRABZON YÖRESİ	100	3	3	$p<0.00001$
DİYARBAKIR YÖRESİ	100	29	29	

özellikler bakımından birbirinden çok farklı iki bölgedir. Daha önce yapılan çalışmalarda Trabzon yöresinde; akut viral hepatitlerin %4.1'ini (13), akut NANBH oluştururken, bu oran Diyarbakır yöresinde %30 ve %25 olarak belirlenmiştir(14,15). Diyarbakır yöresi, güneydeki sınır komşularımızdan (Irak, İran, Suriye) sığınmacıları barındırması, yoğun nüfus hareketleri(kırsaldan şehire göç), su-kanalizasyon yetersizliği ve buna bağlı olarak yetersiz hijyen koşulları ve sosyokültürel seviyenin düşüklüğü yönünden Trabzon yöresinden oldukça farklıdır. Bilindiği gibi hepatit E esas olarak, sosyoekonomik koşulları bozuk, alt yapı yetersizlikleri olan bölgelerde su kaynaklı salgınlar şeklinde ortaya çıkmaktadır (3,16).

Trabzon yöresi ve Diyarbakır yöresindeki gruplara genel olarak bakıldığında HEV antikorları pozitifliğinin istatistiksel olarak iki bölge arasında anlamlı farklılık gösterdiği görülmektedir ($p < 0.00001$). Bu fark gruplar içinde de dikkat çekmektedir ($p < 0.01$). Bölgeleri oluşturan alt gruplar kendi içlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0.05$). Trabzon yöresinde bulunan %3'lük HEV seropozitifliği; Diyarbakır yöresi dışındaki diğer bölgelerde yapılan çalışma sonuçları ile uyum göstermektedir (17-23). Diyarbakır yöresinde tesbit edilen %29 anti HEV seropozitifliği aynı bölgeden yayınlanan diğer çalışmalar ile benzerlik gösterirken ülkenin diğer bölgelerinden yapılan yayınlardan oldukça farklılık göstermektedir (24-27). Trabzon yöresi sonuçları gelişmiş ülkelerdeki sonuçlara benzerken (11,12), Diyarbakır yöresinde tesbit edilen %29 anti HEV pozitifliği gelişmekte olan ve hepatit E'nin epidemik olarak görüldüğü ülkelerdeki sonuçlara benzemektedir (28-30).

Ülkemizde Diyarbakır dışı merkezlerde ve Trabzon yöresinde yapılan diğer çalışmalarda, gerek çocuklarda, gerek erişkinlerde seropozitiflik oranlarının düşük olması, hepatit E'nin Güneydoğu Anadolu Bölgesi dışındaki bölgelerde ve özellikle Karadeniz Bölgesinde endemik olmadığını, ancak iç turizm etkileşimleri sonucunda sporadik olarak görülebileceğini desteklemektedir. Thomas ve arkadaşları (17) daha önce Trabzon yöresinden sağladıkları serum örneklerinde yaptıkları çalışmada çocuklarda seropozitiflik tesbit edemezken, erişkinlerde %4.5 seropozitiflik belirlemişlerdir. Bu, Trabzon yöresi sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir. Bunun yanında Diyarbakır yöresinden, Ayaz ve arkadaşları (31) çocukluk yaş grubunda %12, Değertekin (24) ve Hoşoğlu'nun (27) ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda sağlıklı erişkinlerde ve laboratuvar çalışanlarında sırasıyla %23.52, %20 oranlarında anti HEV seropozitifliği belirlemiş olmaları çalışmamızdaki Diyarbakır yöresi sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Bazı yayınlarda hepatit E'nin hamilelerde yüksek oranda görüldüğü ve akut hepatit E'li hamilelerde %18-21 oranlarında mortalite bildirilmektedir (16,32,33). Çalışmamız hamileler grubunda yer alan kadınlardaki anti HEV seropozitifliği bölgelerdeki diğer gruplardan bir farklılık göstermemesi hamileliğin HEV'in bulaşması için risk oluşturmadığını düşündürmektedir ($p > 0.05$). Benzer şekilde Ayaz ve arkadaşlarının Diyarbakır yöresinde yaşayan doğurganlık çağındaki kadınlarda tesbit ettikleri %34 oranında anti HEV seropozitifliği toplumun diğer kesimlerine benzer bulunmuştur (25).

AGE'li grubunda yer alan hastaların HEV antikor seropozitiflik oranları çalışmayı oluşturan iki bölge arasında farklılık gösterirken ($p < 0.01$), aynı bölgenin diğer grupları ile uyum göstermektedir. Gerçekten bu iki bölge arasında gastroenterit görülme sıklığı ve etyolojik ajanların dağılımı bakımından da farklılıklar vardır. Diyarbakır yöresinde AGE'li grupta anti HEV seropozitifliği aynı bölgenin diğer gruplarıyla istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemesine rağmen daha yüksek oranda tesbit edilmiştir. Bu da fekal oral bulaşan bir infeksiyon ajanı olan HEV'in

benzer bulaş yolu ile oluşan infeksiyonları geçiren kişilerde daha yüksek insidanda görüleceğinin bir göstergesi olabilir.

Akut NANBNCND hepatitli hasta grubunda Trabzon yöresinde akut HEV infeksiyonlu hasta belirlenememişken, Diyarbakır yöresinde bu grupta %73.5 HEV antikor pozitifliği tesbit edilmesi bu bölgede hepatit E'nin önemli bir sağlık problemi olduğunu düşündürmektedir (34). Aynı bölgede yapılan bir başka çalışmada bu oranın %57 bulunması da bizim sonucumuzu destekler niteliktedir (24). Ayrıca Diyarbakır yöresinde yapılan daha önceki çalışmalarda akut viral hepatitlerin 1/3'nün akut non A, non B olarak tanımlandığı bildirilmektedir (14,15). Bu sonuçlara bağlı olarak Diyarbakır yöresinde akut NANBNCNDH'in ve buna bağlı olarak akut HEV infeksiyonunun sorun olmaya devam ettiği anlaşılmaktadır.

İnfeksiyon hastalıklarının yayılmasında göçler ve turizm hareketleri önemli bir etkidir. Nitekim, bizim çalışmamızda da bu iki bölge arasında gelip giden kişilerde (çapraz grup) seropozitiflik %14.3 bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olmakla birlikte bu sonuç Trabzon yöresinin üzerinde bir değerdir. Bu durum seyahatlerin infeksiyon ajanlarının kazanılmasındaki rolünü desteklemektedir.

Bütün bu sonuçlar aynı ülkenin farklı bölgelerinde farklı infeksiyon hastalıklarının görülebileceğini ve aynı bulaş yoluyla meydana gelen infeksiyonların birlikte artış gösterebileceğini desteklemektedir.

Ulaşılabilen çalışma sonuçları ile Türkiye ve dünyadaki HEV seropozitifliğinin tartışıldığı bu çalışmada hastalığın epidemiyolojik özellikleri bakımından önemli veriler elde edilmiştir. İnfeksiyonun endemik olarak bulunduğu yerler, diğer yerleri de dolaylı olarak (göçler,seyahatler) etkilemektedir. Çalışmamız, HEV seropozitifliğinin toplumu oluşturan tüm gruplarda görülebildiğini göstermesinin yanında, aynı ülkenin farklı iki bölgesindeki sonuçlar arasında anlamlı farklılığın olduğunu ortaya koymaktadır. Bu da; sosyoekonomik ve altyapı yetersizliği sonucu oluşan infeksiyon hastalıkları yönünden bölgeler arası farklılığın mevcut olduğunu göstermektedir. Bu nedenle HEV infeksiyonlarının endemik olarak bulunduğu yerlerde hastalığın ortadan kaldırılması için yapılacak çalışmalar hem infeksiyonun sporadik yayılımını engelleyecek, hem de benzer yolla bulaşan diğer hastalıkların önüne geçilmiş olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, et al. The molecular cloning hepatitis E virus. *Gastroenterology*, 1990, 99: 560-561.
2. Aydın K. HEV enfeksiyonu, epidemiyoloji. "K Kılıçturgay (ed), Viral Hepatit' 98, 1. Baskı" Kitabında s:193-200, Viral Hepatitle Savaşım Demeği, İstanbul.
3. Khuroo MS, Duermeier W, Zargar SA, Ahanger AA, Shah MA. Acute sporadic non A non B hepatitis in India. *Am J Epi* 1983, 118: 360-364.
4. Kane MA, Bradley DW, Shrestha SM, Maynard JE, Cook EH, Mishra RP, Joshi DD. Epidemic non-A, non-B hepatitis in Nepal. *JAMA*, 1984, 252: 3140-3145.
5. Iqbal M, Ahmed A, Qamar A, ve ark. An outbreak of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis in Pakistan. *Am J Trop Med Hyg*, 1989, 40: 438-443.

6. Belabbes EH, Bourguermouh A, Benatallah A, Illoul G. Epidemic non A, non B viral hepatitis in Algeria: Strong evidence for its spreading by water. *J Med Virol*, 1985, 16: 257-263.
7. Tsega E, Krawczynski K, Hansson BG, Nordenfelt E, Negusse Y, Alemu W. Outbreak of acute hepatitis E virus infection among military personnel in northern Ethiopia. *J Med Virol*, 1991, 34: 232-236.
8. Trautwein C, Kiral G, Tillmann HL, Witteler H, Michel G, Manns MP. Risk factors and prevalence of hepatitis E in German immigrants from the former Soviet Union. *J Med Virol*, 1995, 45: 429-434.
9. El-Zimaily DMT, Hyams KC, Imam IZE, ve ark. Acute sporadic hepatitis E in an Egyptian pediatric population. *Am J Trop Med Hyg*, 1993, 48: 372-376.
10. Velazquez O, Stetler HC, Avila C, ve ark. Epidemic transmission of enterically transmitted non A, non B hepatitis in Mexico, 1986-1987. *JAMA*, 1990, 263: 3281-3285.
11. Skidmore SJ, Yarbough Po, Gabar Ka, Tam AW, Reyes Gr, Flower AJE. Imported hepatitis E in UK. *Lancet*, 1991, 337: 1541.
12. Mast EE, Kuramoto IK, Favorov MO, ve ark. Prevalence of and risk factors for antibody to hepatitis E virus seroreactivity among blood donors in Northern California. *J Inf Dis*, 1997, 176: 34-40.
13. Köksal İ, Aydın K, Çaylan R, Volkan S, Öksüz R, Kaygusuz S: Doğu Karadeniz Bölgesindeki akut viral hepatitlerin etyolojik, klinik ve biyokimyasal özelliklerinin değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını no:23*, ed: Eraksoy H, Yenen OŞ. *5.Ulusal Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi*, s:104, 4-6 Eylül 1995, İstanbul
14. Yenice N, Canoruç F, Değertekin H, Arıkan E, Müftüoğlu E. Akut hepatiti 70 olguda hepatitis A, hepatitis B, non-A, non-B insidansı. VII. Türk Gastroenteroloji Kongresi, Kongre Kitabı s:111, 1987 Diyarbakır.
15. Turgut H, Turhanoğlu M, Aydın K, Usta T, Çümen B, Merdan S, Arıtürk S. Akut viral hepatit olgularının etiyolojik ve epidemiyolojik özellikleri. *Enfeksiyon Dergisi*, 1992, 6, 243-245.
16. Krawczynski K: Hepatitis E. *Hepatology*, 1992;17: 932-941.
17. Thomas DL, Mahley RW, Badur S, Palaoğlu KE, Quinn TC. Epidemiology of hepatitis E virus infection in Turkey. *Lancet*, 1993, 341: 1561-1562.
18. Tayyaran MA, Akdağ R, Akyüz M, Parlak M, Ceviz N, Yılmaz Ş. Erzurum bölgesi çocuklarında fekal oral bulaşan hepatit virüslerinin seroprevalansı. *Klimik Dergisi*, 1994, 7: 74-75.
19. Badur S, Yenen OŞ, Yüksel D, Bozacı. Çeşitli gruplarda ve normal popülasyonda E hepatiti seroprevalansı. *Klimik Dergisi*, 1995, 8: 10-12.
20. Çetinkaya H, Uzunalımoğlu Ö, Soylu K, Anter U. Kan donörlerinde hepatit E virusu prevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*, 1996, 1: 32-34.
21. Saltoğlu N, Karayaylalı I, Inal S ve ark. Hepatit E virusunun fekal oral ve olası paenteral geçişi. *Viral Hepatit Dergisi*, 1995, 2: 76-80.
22. Gültekin M, Ögünç D, Çolak D. Sağlık personelinde HEV seroprevalansı. *Mikrobiyoloji Bülteni*, 1996, 30: 73-77.
23. Sönmez E, Kaya A, Yılmaz Ş, Aladağ M, Yoloğlu S, Çetin C. Malatya bölgesinde hepatit E virusu seroprevalansı. *Viral Hepatit Dergisi*, 1995, 2: 81-83.
24. Değertekin H, Yükselen V, Dalgıç G, Badur S. Güneydoğu Anadolu'da anti-HEV seropozitifliği, *Viral Hepatit Dergisi*, 1995, 1: 42-45.
25. Ayaz C, Çümen B, Merdan S, Arıtürk S. Diyarbakır ili bağlar semti 5 Nisan mahallesindeki 15-44 yaş doğurganlık çağındaki kadınlarda anti HEV pozitifliği. *Viral Hepatit Dergisi*, 1996, 2: 127-130.
26. Yükselen AV, Değertekin H, Badur S. Diyarbakır il merkezinde hepatit E. *Viral Hepatit Dergisi*, 1997, 1: 76-78.
27. Hoşoğlu S, Ayaz C, Kökoğlu ÖF, Geyik MF, Demirel M. Endemik bölgede yaşayan erişkinlerde anti HEV prevalansını etkileyen faktörler. *Viral Hepatit Dergisi*, 1997, 1: 79-82.
28. Uchida T, Aye TT, Ma X ve ark. An epidemic outbreak of hepatitis E in Yangon of Myanmar: Antibody assay and animal transmission of the virus. *Acta Pathologica Japonica*, 1993, 43: 94-98.
29. Goldsmith R, Yarbough Po, Reyes GR, Fry KE, Gabor KA, Kamel M, Zakaria S, Amer S, Gaffar Y: Enzyme-linked immunosorbent assay for diagnosis of sporadic hepatitis E in Egyptian children. *Lancet*, 1992, 339: 328-331.
30. Lok ASF, Kwan WK, Moeckli R ve ark. Seroepidemiological survey of hepatitis E in Hong Kong by recombinant-based enzyme immunoassays. *Lancet*, 1992, 340: 1205-1208.
31. Ayaz C, Merdan S, Çümen B, Arıtürk S. Diyarbakır ili iki ayrı semtinde 7-17 yaş grubu çocuklarda anti-HEV seropozitifliğinin karşılaştırılması. *Viral Hepatit Dergisi*, 1996, 1: 35-37.
32. Bradley DW: Enterically-transmitted non A, non B hepatitis. *British Med Bull*, 1990, 46: 442-461.
33. Ray R, Aggarwal R, Salunke PN, Mehrotra NN, Talwar GP, Naik SR: Hepatitis E virus genome in stools of hepatitis patients during large epidemic in north India. *Lancet*, 199, 338: 783-784.
34. Köksal İ, Aydın K, Kardeş B, Turgut H, Murt F. The role of hepatitis E in acute sporadic Non-A, Non-B hepatitis. *Infection*, 1994, 22: 407-409.