

Seyahat ile İlişkili İki Akut Hepatit E Olgusu

Two Cases of Travel-Related Acute Hepatitis E

Can Hüseyin HEKİMOĞLU¹, Serap URAL¹, Nurbanu SEZAK¹, Figen KAPTAN¹, Nesrin TÜRKER¹,
Bahar ÖRMEN¹, Sibel EL¹, İlknur VARDAR¹, Nejat Ali COŞKUN¹

¹ İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

ÖZET

Hepatit E virüsü (HEV) enfeksiyonu başlıca fekal-oral olarak bulaşan bir akut viral hepatittir. HEV enfeksiyonunun en yüksek insidansı Asya, Afrika, Orta Doğu ve Orta Amerika'dadır; Kuzey Afrika ve Orta Doğu'da sporadik hepatitlerin en sık ikinci nedenidir. Batılı ülkelerde görülen olgular hepatit E'nin endemik olduğu yerlere seyahatten sonra gelişen olgularla sınırlı kalmıştır, ancak seyahatle ilişkili olmayan sporadik olgular da bildirilmiştir. Bu makalede nonendemik bir bölge olan Avustralya'dan endemik bölgeye seyahatleri sırasında HEV bulaşı olan iki semptomatik akut viral hepatit E olgusu sunulmuştur. Her ikisi de 52 yaşında olan çift, sarılık şikayetleriyle başvurdu. Sistemik fizik muayenelerinde skleralarda ve ciltte subikterik görünüm dışında patolojik bulgu tespit edilmedi. Erkek ve kadın hastanın alanin aminotransferaz (ALT) değeri sırasıyla 2992 U/L ve 1849 U/L saptandı. Hastalarda yaklaşık üç ay önce Hindistan seyahati dışında risk faktörü saptanmadı. Her iki hastanın da HBsAg, anti-HAV IgM, anti-HCV, anti-HBc IgM ve IgG negatif ve anti-HEV IgM ve IgG pozitif saptandı. Akut viral hepatit E tanısıyla klinik izlemlerinde ek şikayet ve bulguları olmadı, geliş şikayetleri tamamen düzeldi. Üçüncü haftada erkek ve kadın hastanın sırasıyla ALT değerlerinin 143 U/L ve 100 U/L olarak saptanması üzerine hastalar taburcu edildiler. Bu olgular akut viral hepatit olgularında seyahat öyküsünün önemine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Akut viral hepatit, HEV, Hepatit E virüsü

SUMMARY

Two Cases of Travel-Related Acute Hepatitis E

Can Hüseyin HEKİMOĞLU¹, Serap URAL¹, Nurbanu SEZAK¹, Figen KAPTAN¹, Nesrin TÜRKER¹,
Bahar ÖRMEN¹, Sibel EL¹, İlknur VARDAR¹, Nejat Ali COŞKUN¹

¹ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, İzmir Atatürk Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

Hepatitis E virus (HEV) infection is an acute viral hepatitis that is transmitted primarily by the fecal-oral route. The highest incidence of HEV infection is in Asia, Africa, the Middle East, and Central America, and HEV is the second most common cause of sporadic hepatitis in North Africa and the Middle East. In western countries, although sporadic cases are limited to visitors who traveled to areas of the world in which the infection is endemic, cases unassociated with travel are also reported. In this article, we describe acute viral hepatitis E diagnosed in two travelers from a nonendemic region, Australia, in whom the transmission of the infection was related to their travel to an endemic region. The couple, each aged 52 years, admitted to the hospital with the complaint of jaundice. On the physical examination, both patients appeared well, except for subicteric sclerae and skin. Alanine aminotransferase (ALT) was 2992 U/L and

1849 U/L in the male and female patient, respectively. They had a history of travel to India approximately three months before admission, and no other risk factor was found. HBsAg and anti-HAV IgM, anti-HCV, and anti-HBc IgM and IgG antibodies were negative, while anti-HEV IgM and anti-HEV IgG antibodies were positive in both patients. At the third week, ALT had decreased to 143 U/L and 100 U/L in the male and female patient, respectively, and both were discharged. These cases are presented to highlight the importance of medical history regarding travel in patients with acute viral hepatitis.

Key Words: Acute viral hepatitis, HEV, Hepatitis E virus

GİRİŞ

Hepatit E virüsü (HEV) infeksiyonu başlıca fekal-oral olarak bulaşan bir akut viral hepatittir. İlk kez 1955 yılında Hindistan'daki bir salgın sırasında tanımlanmıştır^[1-4]. İnkübasyon süresi 15-75 gün arasında değişmektedir^[5]. Endemik bölgelerde kan transfüzyonuyla da bulaş görülebilmektedir^[3,4]. Kişiden kişiye bulaş nadirdir, aile içi temaslarda sekonder atak hızı çok düşüktür^[2,4,5]. Gebelik süresince kadınlardan perinatal HEV bulaşı da bildirilmiştir^[1-3]. HEV ikozahedral, zarfsız, tek iplikli RNA virüsüdür. *Hepeviridae* ailesindeki *Hepevirus* genusunun tek üyesi olarak sınıflandırılmaktadır. Dört genotipi (1-4) ve 24 kadar subtipi vardır. Genotip 1 ve 2 insanlarda sınırlı görünmekte iken, genotip 3 ve 4 insan ve hayvanları infekte edebilir. Klinik özelliklerle genotiplerin ilişkisi tam olarak anlaşılammıştır ancak genotip 3 daha az virülansla ilişkilidir^[4]. Endemik bölgelerde hastalık daha çok genç ve orta yaşta görülmekte olup, çocuk ve yaşlılarda daha nadir rastlanmaktadır^[1,2,5]. Özellikle yağmur mevsimini takip eden Kasım, Aralık, Ocak aylarında görülmektedir^[5]. Sporadik veya yüzlerce olguyu kapsayan küçük salgınlar gelişebilir, özellikle Hindistan ve Hindistan yarımadasında bulunan ülkelerde onbinlerce olguyu kapsamaktadır^[3,5]. Gelişmiş ülkelerde ise olguların çoğu hepatit E'nin endemik olduğu yerlere seyahatten sonra gelişen olgulardır, ancak son zamanlarda seyahatle ilişkili olmayan sporadik olguların sayısında artış olduğu tespit edilmiş ve yapılan çalışmalarda domuz, yaban domuzu ve geviklerden zoonotik HEV geçişi tespit edilmiştir. Bu olgularda görülme yaşı genellikle 50 yaş ve üzerindedir^[4,6]. Endemik bölgeye seyahatleri sırasında HEV bulaşı olan, nonendemik bir bölge olan Avustralya uyruklu iki semptomatik akut viral hepatit E olgusu sunulmaya değer bulunmuştur.

OLGU SUNUMU

Avustralya uyruklu, 52 yaşlarında, birbirleriyle evli olan kadın ve erkek hastalar yaklaşık üç hafta önce başlayan sağ üst kadranda ağrı, halsizlik, iştahsızlık,

bulantı ve 4-5 gün kadar önce fark ettikleri gözlerde sararma şikayetleriyle başvurduklar. Yaklaşık bir hafta önce halsizlik, bulantı, kusma, ishal ve ateş şikayetleri nedeniyle başvurdukları hekim tarafından verilen siprofloksasin ve metronidazol oral tedavilerini kullanmışlar ancak, kusma, ishal ve ateş şikayetleri düzelmesine rağmen, bulantı ve halsizlik şikayetleri devam etmiş. Hastaların şikayetlerine gözlerde ve ciltte sararma şikayetlerinin de eklenmesi üzerine polikliniğimize başvurmuşlar. Her iki hastanın da yapılan sistemik fizik muayenelerinde skleralarda ve ciltte subikterik görünüm dışında patolojik bulgu saptanmadı. Yapılan tetkiklerinde erkek hastanın aspartat aminotransferaz (AST) 3002 U/L (N: 5-34), alanin aminotransferaz (ALT) 2992 U/L (N: 0-55), alkalin fosfataz (ALP) 276 U/L (N: 40-150), gama glutamil transferaz (GGT) 327 U/L (N: 9-36), laktat dehidrogenaz (LDH) 752 U/L (N: 125-243), total bilirubin 6.7 mg/dL (N: 0.2-1.2), direkt bilirubin 5.6 mg/dL (N: 0.0-0.5); kadın hastanın AST 1349 U/L, ALT 1849 U/L, ALP 155 U/L, GGT 87 U/L, LDH 638 U/L, total bilirubin 2.3 mg/dL, direkt bilirubin 1.7 mg/dL olarak saptanması üzerine hastalar akut viral hepatit, toksik hepatit ön tanılarıyla ileri tetkik ve tedavi amacıyla kliniğimize yatırıldılar.

Hastaların öz geçmişlerinde ve soy geçmişlerinde herhangi bir özellik saptanmadı. Her iki hastanın da hepatit A ve hepatit B aşılarının tam olduğu öğrenildi. Hastaların yaklaşık bir hafta önce kullandıkları siprofloksasin ve metronidazol oral tedavileri dışında ilaç, alkol ve uyuşturucu madde kullanımları yoktu. Hastalar riskli cinsel temas, riskli hayvan teması, taze peynir yeme, mantar yeme, nehir sularıyla temas öyküsü ve diş çekimi, cerrahi operasyon, kan alma, kulak deldirme vb. riskli parenteral girişim öyküsü tanımlamadılar. Hastaların yaklaşık üç ay önce Hindistan seyahatine gittikleri öğrenildi. Hastalar 15 gündür ülkemizde bulunmaktaydılar. Hastaların yapılan diğer tetkiklerinde protrombin zamanı (PTZ), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT), açlık kan şekeri, kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, kreatinin fosfokinaz (CPK), albumin

ve hemogram değerleri normal sınırlardaydı. Erkek hastanın tam idrar tetkikinde bilirubin 3+, ürobilinojen 2+ saptandı; kadın hastanın tam idrar tetkikinde patolojik bulgu yoktu. Erkek hastanın tüm batın ultrasonografisinde grade 2 hepatosteatoz, perihepatik alanda ve morrison poşunda sıvı, safra kesesinde ödematöz görünüm ve safra kesesi duvar kalınlığında artış izlendi. Kadın hastanın ise tüm batın ultrasonografisinde patolojik bulgu izlenmedi. Her iki hastanın da ELISA ile bakılan HBsAg negatif, anti-HBc IgM negatif, anti-HBc IgG negatif, anti-HBs pozitif, anti-HAV IgM negatif, anti-HAV IgG pozitif, anti-HCV negatif ve anti-HIV negatif bulundu. Her iki hastada da anti-HEV IgM ve anti-HEV IgG pozitif saptandı. Hastaların akut viral hepatit E tanısıyla klinik izlemine devam edildi. Hastaların diğer tetkiklerinde, Rose Bengal ve Wright testleri, mono test, VDRL, anti-VCA IgM, ANA, AS-MA, anti-dsDNA, anti-LKM-1 ve AMA negatif bulundu. Kadın hastada toksoplazma, sitomegalovirüs (CMV), rubella IgM negatif ve IgG pozitif. Erkek hastada ise CMV ve toksoplazma IgG ve IgM'leri negatif, rubella IgG pozitif ve IgM negatifti. Her iki hastanın da salmonella grup aglütinasyon testlerinde *Salmonella typhi* H antikorları 1/160 titrede pozitif tespit edildi. *S. typhi* O, *Salmonella paratyphi* A ve B için O antikorları negatifti. Erkek hastanın ishal şikayeti olması üzerine yapılan dışkı incelemesinde yarı forme görünüm mevcuttu, mikroskopisinde eritrosit, lökosit ve parazite rastlanmadı. *Salmonella* ve *Shigella* yönünden dışkı kültüründe üreme olmadı. İshal şikayeti düzeldi. Mevcut klinik ve laboratuvar bulgularıyla hastaların akut viral hepatit E infeksiyonu tanısıyla izlemlerine devam edildi.

Klinik izlemlerinde hastaların ek şikayet ve bulguları olmadı, geliş şikayetleri tamamen düzeldi. İzlem süresince herhangi bir komplikasyon gelişimi gözlenmeyen hastaların üçüncü haftadaki tetkiklerinde, erkek hastada AST 37 U/L, ALT 143 U/L total bilirubin 1.9 mg/dL ve direkt bilirubin 1.4 mg/dL ve kadın hastada AST 29 U/L, ALT 100 U/L, total bilirubin 0.8 mg/dL saptanması üzerine hastalar taburcu edildiler. Her iki hastanın da taburculuğundan iki hafta sonraki poliklinik kontrolünde AST ve ALT değerlerinin normal sınırlara geldiği görüldü.

TARTIŞMA

HEV infeksiyonunun en yüksek insidansı Asya, Afrika, Orta Doğu ve Orta Amerika'dadır^[3,4]. Bu böl-

gelerde genellikle geniş, yüzlerce binlerce insanı içeren su kaynaklı salgınlar meydana gelmiştir. En büyük salgın 1986-1988 yılları arasında Çin'de görülmüştür^[3-5]. Batılı ülkelerde tarif edilen sporadik olgular çoğunlukla endemik bölgelere seyahat edenlerle sınırlı kalmıştır ancak seyahatle ilişkilendirilmemiş sporadik olgular da bildirilmiştir^[4,6]. Güneybatı İsviçre'de kan donörlerinde anti-HEV IgG seroprevalansı %4.9 olarak tespit edilmiş ve en yüksek oran %5.3 ile 51-70 yaş arasında saptanmıştır^[7]. Fransa'da kan donörleri arasındaki seroprevalans da diğer endüstrileşmiş ülkelerle benzer olarak %3.2 oranında tespit edilmiştir^[8]. Bu oranlar seyahatle ilişkili bulaşı desteklemektedir. İlginçtir ki Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1988-1994 yılları arasında incelenen 18.695 serum örneğinde anti-HEV seroprevalansı %21 gibi yüksek oranlarda bulunmuştur, prevalans hispanik olmayan beyazlarda ve şehirlerde yaşayanlarda daha yüksektir^[9]. Bu da bu bölgelerdeki zoonotik bulaşı destekler niteliktedir. Thomas ve arkadaşları Türkiye'de %5.9 oranında anti-HEV pozitifliği saptamışlardır^[10]. Türkiye'de yapılan çeşitli çalışmalarda seropozitiflik oranının çeşitli yörelerde %3 ile %29 arasında tespit edildiği bildirilmiştir^[5]. Endemik bölgelerde akut semptomatik hastalık daha çok gençlerde görülür, çocuk ve yaşlılarda nadirdir^[1-3,5]. Avrupa'da ise semptomatik hastalık en sık 60 yaş üzerindeki kişilerde, özellikle erkeklerde görülmektedir^[3]. Her iki hastamızda da semptomatik hastalık gelişmiştir. Bunun nedeni nonendemik bölgede yaşayan hastaların infeksiyonu daha erken yaşlarda edinmemeleri olarak değerlendirilmiştir. Avustralya HEV için nonendemik bölgeler arasında yer almaktadır^[3]. Hindistan seyahatleri sırasında kan transfüzyon öyküsü bulunmayan olguların semptomlarının Hindistan seyahatinden sonra 75 gün içinde ve birbirleriyle aynı zamanda başlamış olması, bulaş yolunun kişiden kişiye bulaştan ziyade dışkı ile kontamine su veya besin maddeleriyle Hindistan seyahatleri sırasında olduğunu düşündürmektedir.

HEV domuzları infekte edebilir ve hayvanlarla mesleki teması olan insanlarda yüksek anti-HEV seroprevalansı zoonotik bulaşı desteklemektedir^[3,4]. HIV infeksiyonu olan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, anti-HEV seropozitifliği için tek risk faktörü çiğ ya da yeterli pişmemiş domuz etiyle temas olarak saptanmıştır^[11].

Klinik belirti ve bulgular diğer akut viral hepatit formlarıyla benzerdir. HEV, genellikle kendi kendini sınırlayan akut enfeksiyona neden olur^[1,2,4]. HEV enfeksiyonunda fulminan hepatit %0.5-3 oranında görülebilmektedir; üçüncü trimester gebelerde ise bu oran %15-25 arasında değişmektedir^[4]. Sarılık, halsizlik, iştahsızlık, hepatomegali, karın ağrısı ve ateş semptomatik akut HEV enfeksiyonuna genellikle eşlik eder^[2]. Daha az görülen diğer belirtileri ise ishal, eklem ağrısı, kaşıntı ve ürtikeryal döküntülerdir^[4]. Hastalarımızın kliniği bu özelliklerle uyumludur. Uzamış kolestaz %60 hastada tarif edilmiştir^[4]. Erkek hastamızda kolestaz bulguları daha belirgin olmakla beraber uzamış kolestaz görülmemiştir. Laboratuvar bulguları yüksek serum bilirubini, ALT ve AST konsantrasyonudur. Anormal biyokimyasal testler genellikle hastalığın başlangıcından sonra 1-6 hafta içinde normale döner^[2,4]. Hastalarımızın gelişinde akut viral hepatit düşündürecek şekilde artmış serum bilirubin, AST ve ALT değerleri mevcuttu ve bu değerlerin üç hafta içerisinde normal değerlerine yaklaştığı görülmüştür. Hastalarımızda herhangi bir komplikasyon gelişimi olmamıştır.

Eskiden kronikleşmediği bilinen HEV ile kronik enfeksiyon, organ transplantasyonlu, malignite tedavisi alan ve HIV enfeksiyonu olan hastalarda bildirilmiştir, önceden kronik karaciğer hastalığı var olanlarda da dekompanseasyon görülebilir^[4]. Toplam 1200 kalp, akciğer, karaciğer ve böbrek transplant alıcısının değerlendirildiği bir çalışmada 12 (%1) olguda revers transkriptaz PCR yöntemiyle HEV enfeksiyonu saptanmış ve 11 hastada kronik HEV enfeksiyonu geliştiği bildirilmiştir^[12]. Hastalarımızda böyle bir öykü saptanmadığı için HEV enfeksiyonunun kronikleşmesi beklenmemiştir ve takiplerinde hastalığın kendi kendini sınırladığı tespit edilmiştir.

HEV enfeksiyonu tanısı PCR ile HEV genomunun serum ya da dışkıda tespiti ya da serumda HEV'e karşı oluşan IgM antikorlarının tespitine dayanır^[4]. HEV-RNA'nın serum ve dışkıda tespiti nadiren gereklidir^[3]. Anti-HEV IgM klinik hastalığın erken evresinde görülür ve hızlıca 4-5 ayda kaybolur. IgG yanıtı IgM yanıtından kısa bir süre sonra oluşur ve titreleri akut evreden konvalesan evreye doğru gidildikçe artar ve akut enfeksiyondan sonra 1-14 yıla kadar kalabilir^[4]. Serolojik testler ve nükleik asit testleri altın standart olarak hem epidemiyolojik hem de tanısal amaçlı kullanılmaktadır^[4]. Hastalarımızın ikisinde de anti-HEV

IgM ve anti-HEV IgG pozitif bulunmuştur ve akut viral hepatit E tanısı konulmuştur.

Ayrıncı tanılar diğer hepatit virüsleri, Epstein-Barr virüs, CMV, herpes simpleks virüs ve koksaki virüsler gibi diğer viral hastalıklar, bruselloz, leptospiroz, tifo gibi diğer endemik hastalıklar, sifiliz, akut kolesistit, alkol ve ilaçlara bağlı hepatit, iskemik hepatit ve akut hepatiti taklit eden diğer durumları içermektedir^[13]. Her iki hastamızda da yapılan tetkiklerle bu ayrıncı tanılardan uzaklaşmıştır. Hastalarımızın batın ultrasonografilerinde safra kanal taşları, tümör ve akut hepatiti taklit edebilen diğer durumlara ait bulgulara rastlanmamıştır. Hastalarımızda sistemik başka bir hastalığa işaret edebilecek herhangi bir bulguya da rastlanmamıştır.

Akut HEV enfeksiyonunun tedavisi destekleyici tedavidir^[1-4]. Ribavirin fayda sağladığını öne süren olgu sunumları, kronik HEV enfeksiyonu için ribavirin bir seçenek olabileceğini düşündürmektedir^[4]. Bir çalışmada ciddi akut hepatit E tedavisinde ribavirin kullanılan bir olgu yayınlanmıştır^[14]. İki hastamıza da destekleyici tedavi uygulanmıştır ve enfeksiyonun komplikasyon gelişmeden kendini sınırladığı görülmüştür.

"Centers for Disease Control and Prevention (CDC)", Hindistan'a seyahat edenlere başta hepatit B ve kızamık olmak üzere rutin aşılamalarının eksiksiz olmasını, ayrıca hepatit A, tifo için bağışıklanmayı ve sıtma profilaksisini önermektedir. Japon ensefalit virüsü aşısı ve temas öncesi kuduz aşılması Hindistan'a seyahat eden seçilmiş bazı gruplarda önerilmekte, ancak tüm gruplara önerilmemektedir. CDC ayrıca Hindistan ziyaretçilerine sivrisineklerle yayılan dang humması ve chikungunya hastalığı, başlıca fekal-oral bulaşan hepatit E ve özellikle maymunlar başta olmak üzere hayvan ısırığı ve yaralarına karşı da uyarıda bulunmaktadır. Seyahat ishali için ziyaretçilerin güvenli su ve gıda önlemleri almaları ve yanlarında antibiyotik taşımaları da önerilmektedir^[15].

Sonuç olarak; en sık akut viral hepatit etkenleri olan hepatit A, hepatit B ve hepatit C virüsleri için serolojik testler negatif saptandığında, özellikle HEV için endemik bölgelerde ve endemik bölgeye seyahat öyküsü olduğunda akut viral hepatit E tanısı düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Borkowsky W, Krugman S. Viral hepatitler A, B, C, D, E ve daha yeni hepatit etkenleri. Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL (editörler). *Krugman'ın Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları*. Çeviri ed: Kanra G. 11. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006:817-53.
2. Köksal İ. Hepatit E klinik bulgular, tanı, tedavi ve korunma. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editörler) *Viral Hepatit 2007*. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2005:304-8.
3. *Hepatitis E: Infectious Diseases Related To Travel, Yellow Book* [Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention [erişim 19 Kasım 2011]. <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/hepatitis-e.htm>
4. Umashanker R, Chopra S. Hepatitis E virus Infection. *UpToDate, Di Bisceglie AM* (section ed) [erişim 19 Kasım 2011]. <http://www.uptodate.com/contents/hepatitis-e-virus-infection>
5. Aydın K, Sözen EE. Hepatit E, tarihçe ve epidemiyolojik özellikler. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editörler). *Viral Hepatit 2007*. 1. Baskı İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği, 2005:286-96.
6. Ljaz S, Arnold E, Banks M, Bendall RP, Cramp ME, Cummingham R, et al. Non-travel-associated hepatitis E in England and Wales: demographic, clinical, and molecular epidemiological characteristics. *J Infect Dis* 2005;192:1166-72.
7. Kaufmann A, Kenfak-Foguena A, Andre C, Canellini G, Bürgisser P, Moradpour C, et al. Hepatitis E virus seroprevalence among blood donors in Southwest Switzerland. *PLoS One* 2006;6:e21150
8. Annie Boutrouille A, Bakkali-Kassimi L, Crucière C, Pavo N. Prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in French blood donors. *J Clin Microbiol* 2007;45:2009-10.
9. Kuniholm MH, Purcell RH, McQuillan GM, Engle HE, Wasley E, Nelson KE. Epidemiology of hepatitis E virus in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Infect Dis* 2009;200:48.
10. Thomas DL, Mahley RW, Badur S, Palaoğlu KE, Quinn TC. Epidemiology of hepatitis E virus infection in Turkey. *Lancet* 1993;341:1561-2.
11. Keane FE, Gompels M, Bendall RP, Drayton R, Jennings L, Black J, et al. Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. *HIV Med* 2011; 13:83-8.
12. Pas SD, de Man RA, Mulders C, Balk AH, Van Pal PT, Weimar W, et al. Hepatitis E virus infection among solid organ transplant recipients, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2012;18:869-72.
13. Uygun A, Polat Z. Viral hepatit dışı serum transaminaz düzeyinde artışa neden olan hastalıklar. *Güncel Gastroenteroloji* 2009;13:211-24.
14. Gerolami R, Borentain P, Raissouni F, Motte A, Solas C, Colson P. Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *J Clin Virol* 2011;52:60-2.
15. India: Select Destinations, *Yellow Book* [Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention [erişim 17 Temmuz 2012]. <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2012/chapter-4-select-destinations/india.htm>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Nurbanu SEZAK

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
İzmir-Türkiye

E-posta: drsezak@yahoo.com