

GLOBAL REVIEW OF HEPATITIS E VIRUS INFECTIONS TRANSMITTED BY BLOOD TRANSFUSION

KAN TRANSFÜZYONU İLE BULAŞAN HEPATİT E VİRÜSÜ ENFEKSİYONLARININ KÜRESEL DÜZEYDE İNCELEMESİ

Sevil Alkan¹, Esra Gürbüz², Serpil Şahin³, Can Özlü⁴, Mustafa Serhat Şahinoğlu⁵

¹ Asst. Prof. MD, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, Çanakkale Onsekiz Mart University, Çanakkale/TÜRKİYE,

ORCID ID: 0000-0003-1944-2477

² MD, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, SBU Van Training and Research Hospital, Van/TÜRKİYE,

ORCID ID: 0000-0002-3123-0963

³ Asst. Prof. MD, Department of Cardiovascular Surgery, Faculty of Medicine, Çanakkale Onsekiz Mart University, Çanakkale/TÜRKİYE,

ORCID ID: 000-0001-8158-4594

⁴ Asst. Prof. MD, Department of Hematology, Faculty of Medicine, Kütahya Health Sciences University, Kütahya/TÜRKİYE,

ORCID ID: 0000-0002-9573-1177

⁵ MD, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Manisa City Hospital, Manisa/TÜRKİYE

ORCID ID: 0000 0001 9036 0269

Corresponding Author:

Asst. Prof. MD Sevil Alkan,

Çanakkale Onsekiz Mart University, Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Çanakkale/ TÜRKİYE,

e-mail: s-ewil@hotmail.com , **Phone:** +90 506 687 3768



Abstract

Although it was known that the most common route of transmission for hepatitis E virus (HEV) was the fecal-oral route in previous years, the possibility of transmission by blood transfusion has been advocated by many researchers recently. This transmission is thought to cause mild to moderate hepatitis, especially in immunosuppressive patients. It has been reported that especially HEV Genotype 3 is transmitted in blood transfusion. In this study, it was aimed to review the global literature in terms of HEV transmitted by blood transfusion.

Keywords: Hepatitis E virus, blood transfusion, Genotype 3.

Özet

Hepatit E virüsünün (HEV) önceki yıllarda en sık bulaş yolunun fekal-oral yol olduğu bilinmesine rağmen, son yıllarda birçok araştırmacı tarafından kan transfüzyonu ile bulaşma olasılığı savunulmaktadır. Bu geçişin, özellikle immünosupresif hastalarda hafif ile orta dereceli hepatite neden olduğu düşünülmektedir. Özellikle HEV Genotip 3'ün kan transfüzyonu ile bulaştığı bildirilmiştir. Bu çalışmada kan transfüzyonu ile bulaşan HEV açısından küresel literatürün gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hepatit E virüsü, kan transfüzyonu, Genotip 3.

OVERVIEW / GENEL BAKIŞ**GİRİŞ**

Kan transfüzyonu, çeşitli tıbbi nedenlerle kaybedilen kan veya plazmanın yerine konmasını sağlayan hayat kurtarıcı bir işlemdir (1,2). 1980'lerde İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV) ve Hepatit C virüslerinin kan nakli yoluyla bulaşabileceği keşfedilmiştir. Bunun üzerine, kan nakli yoluyla bulaşan mikroorganizmalar hakkında endişeler olmuştur (3). Donör taraması sırasında kan bağışçıları çeşitli virüs ve bakteriler için taranmasına rağmen; Zika virüsü, transfüzyonla ilgili bulaşta artan tehlikelerinin nasıl sürekli bir endişe kaynağı olduğunun en son örneğidir (4).

Hepatit E virüsü (HEV) ilk olarak 1983 yılında intravenöz uygulama ile oluşturulan bir enfeksiyon modelinde keşfedilmiştir. Büyük salgınlar genellikle dünyanın birçok yerinde, özellikle de çevre temizliğinin yetersiz olduğu ülkelerde meydana gelir. HEV, salgınlara neden olduğu gibi, önemli oranda sporadik hepatit vakalarına da neden olmaktadır. HEV enfeksiyonu genellikle kendi kendini sınırlar ve genç erişkinlerde ölüm oranı %0,5-3'tür. Bununla birlikte, üçüncü trimesterdeki hamile kadınlarda %30'a varan ölüm oranlarına neden olabilir ve organ nakli veya kemoterapi görenler ve HIV enfeksiyonu olan kişiler gibi bağışıklığı baskılanmış kişilerde kronik hale gelebilir (4-9). İnsanlara kan nakli yoluyla HEV genotip 3 (GT 3) (HEV-3) bulaşabileceği daha önceki yıllarda gösterilmiştir. Kan nakli yapılan kişi sayısı ve HEV ile enfekte olan kişi sayısı arttıkça, transfüzyon ilişkili HEV bulaşma riskinin artacağı tahmin edilmektedir (4). Bu derlemenin amacı, kan transfüzyonu ile ilişkili HEV bulaşması ile ilgili farkındalığı artırmak ve küresel literatürü gözden geçirmektir.

Hepatit E virüsünün biyolojisi ve prevalansı

Hepatit E virüsü, hepatite neden olabilen küçük bir RNA virüsüdür ve Hepeviridae ailesinin bir üyesidir. HEV enfeksiyonları dünyanın her yerinden bildirilmiştir. HEV'nün 8 genotipi tanımlanmıştır. Bunlardan sadece dördü insanlarda enfeksiyona neden olurken, GT 1 ve GT 2 kontamine su kaynakları nedeniyle Asya ve Afrika'da salgınlara neden olmuştur (5). Daha önce HEV'ye maruz kalmış kişilerin sayısını gösteren HEV seroprevalans oranı, Avrupa ülkeleri arasında, lokasyona ve yapılan testlere bağlı olarak büyük farklılıklar göstermektedir (6). Son yıllarda, gelişmiş ülkelerde kaydedilen HEV enfeksiyonu vakalarının sıklığı önemli ölçüde artmıştır (4). HEV-3 ve HEV-4 enfeksiyonlarının, insanlara çiğ domuz eti yeme veya teması ile bulaştığı tahmin edilmektedir. Özellikle Avrupa'da ılıman iklime sahip gelişmiş

ülkelerde en yaygın genotipin HEV-3 olduğu bildirilmektedir (5,7). HEV ayrıca Çin, Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve en son olarak Fransa'daki endüstriyel tavşanlarda tespit edilmiştir (8).

Kan donörlerinde Hepatit E virüsü seroprevalansı ve viremi

Son zamanlarda gelişmiş ülkelerde zoonotik bulaşın yanı sıra kan ürünleri ile insanlara HEV geçişi de bildirilmiştir (7).

HEV-3 enfeksiyonu sağlıklı bireylerde asemptomatik seyirli iken, bağışıklığı baskılanmış kişilerde kronik enfeksiyona, altta yatan karaciğer bozukluğu olan kişilerde ise akut-kronik karaciğer yetmezliğine yol açabileceği bildirilmiştir (4). Ayrıca, HEV-3, immün sistemi baskılanmış hastaların yaklaşık %60'ında kronik HEV enfeksiyonu ile bağlantılı olup, ilerleyici fibrozis ve siroza yol açmıştır (9). Bağışıklığı baskılanmış hastalar, altta yatan hastalıkları olanlar veya kan nakli gerektiren kişiler özellikle yüksek HEV bulaş riskine sahip kişilerdir (4). HEV-3 kan nakli yoluyla bulaştığından, bir dizi sanayileşmiş ülkede kan bağışçısı taraması uygulanmakta veya araştırılmaktadır. HEV ile enfekte hastaların sayısının ve kan transfüzyonu yapılan kişinin artması, transzüyon ilişkili HEV riskini de arttırmaktadır (4,9).

Küresel Hastalık Yüğü (Global Burden of Disease) çalışmasına göre 2005 yılında dokuz farklı ülkede 20,1 milyon kişi HEV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (18). Bu sayı 3,4 milyon semptomatik vaka, 70.000 ölüm ve 3000 ölü doğum ile dünya nüfusunun %71'ini temsil etmekteydi (19). HEV enfeksiyonunun küresel yükü, salgın HEV enfeksiyonlarından ziyade sporadik HEV enfeksiyonları nedeniyle daha yüksektir. Düzenli olarak yeni enfektif virüsler ortaya çıktıkça, kan ve kan ürünlerinin güvenliği önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Bu ortamda HEV, kan güvenliğine yönelik bulaşıcı bir tehdittir; 2004'ten beri halk sağlığında transfüzyonla bulaşan enfeksiyöz (TT-HEV) ajanı olarak kabul edilmiştir. Son on yılda yüksek TT-HEV enfeksiyonu insidansı bildiren birkaç rapor vardır (5, 15).

Daha önceki bir çalışmada (20), araştırmacılar HEV- Ribonükleik asid (RNA) taramasını kullanarak 13.050 kan bağışçısını HEV için taramış ve 13 050 kan bağışçısının 7'sinin (%0.53) pozitif HEV-RNA sonucu olduğunu bildirmiştir. 7 HEV-RNA pozitif örneğin ikisinde (%28.5) anti-HEV IgM ve anti-HEV IgG antikorları pozitif olarak saptanmıştır. Ayrıca 7 HEV-RNA pozitif donörden ikisinde karaciğer enzimleri yüksekliği de saptanmıştır. Anormal karaciğer fonksiyon testleri olan iki HEV-RNA pozitif kan donöründe yüksek bir HEV virüs yükü saptanmıştır. Plazma fraksiyonasyon havuzlarında (22) HEV tespitinin yanı sıra, kontamine kan ürünleri (21) ile bulaşan HEV enfeksiyonu vakaları bildirilmiştir. Ayrıca, kan donör örnekleri (23-25), transfüzyon yoluyla HEV enfeksiyonunun nispeten nadir olduğunu göstermektedir.

Farklı ülkelerdeki kan donörlerinde küresel HEV seroprevalansı

2004 yılından bu yana, TT-HEV bulaşı raporları vardır ve son yıllarda TT-HEV enfeksiyonu risklerine ilişkin artan bir farkındalık vardır (25). HEV ile enfekte kan veya kan ürünleri tarafından yüksek yaygınlık ve bulaşma hızına, HEV'ye özgü, etkili antiviral ilaçların sınırlı spektrumuna ve sağlıklı bireylerde HEV enfeksiyonlarını önleyecek aşuların bulunmamasına rağmen çoğu ülke kan bankalarını taramamaktadır. Yalnızca Birleşik Krallık, İrlanda, Hollanda ve Japonya dahil olmak üzere gelişmiş ülkeler kan naklinden önce HEV taraması yapmaktadır (26).

Al Dossary ve ark. (27) Suudi Arabistan'da kan bağışçılarında HEV enfeksiyonu prevalansını araştırdıkları çalışmalarında, HEV IgG antikorlarının genel seroprevalansı %3,2 olarak saptamıştır. Suudiler (%3,28) ve Suudi olmayanlar (%3,17) arasında veya cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca IgM antikorları veya HEV RNA pozitifliği kanıtı olmadığını bildirmiştir (27). Yakın tarihli bir başka Suudi Arabistan çalışması (Qasim eyaleti), HEV IgG prevalansını %5,7 olarak bildirmiştir (28). Bu oran, 2013'ten önce Suudi Arabistan'ın Güney ve Batı bölgelerinde sırasıyla yüzde 14-18 arasında değişen önceki çalışma verilerinden daha düşük olarak bildirilmiştir (29-32). Diğer araştırmalarda, Filipinler (%11,8), Sudan (%26) ve Mısır (%25) (33-35) gibi farklı ülkelerde farklı seroprevalans oranları bildirilmiştir.

HEV'in küresel seroprevalansı her zaman değişmektedir. Bu oranlar Katar (%20,5), İran (%11,5-14,3), Abu-Dhabi (%10,69) ve Mısır (%25) gibi Orta Doğu ülkelerinde; Gana (%4,6) ve Sudan (%26) gibi Afrika ülkeleri; Nepal (%9,5), Pakistan (%3,5), Filipinler (%11,8), Çin (%21,1-23,3), Kamboçya (%28,2), Japonya (%3,7) ve Hindistan (%17,7-60,5) gibi Asya ülkeleri; ve İskoçya gibi Avrupa ülkeleri (%4,7-6,1) oranlarındadır (13,22,23,27,36-52). Sonuç olarak, analizler, katılımcı sayıları ve coğrafyadaki farklılıklar nedeniyle ülkeler arasında seroprevalans oranlarında büyük farklılıklar mevcuttur (27).

Polonya, Nepal ve Burkina Faso'dan gelen diğer raporlarda, kan bağışçılarının üçte birinden fazlasının daha önce HEV ile enfekte olduğu bildirilmiştir (53-55). Ayrıca Lucarelli ve ark. (56) İtalya'da 313 donör arasında şaşırtıcı derecede yüksek bir anti-HEV IgG (%48,9) insidansı keşfetmiştir. Çalışmalarında HEV IgG için tek bağımsız risk faktörü çiğ, kurutulmuş domuz ciğeri sosisi yemektir. Ancak yazarlar, yaban domuzu popülasyonunun kontrolsüz büyümesinin, kırsal alanlarda yaşayan insanlar için toprak ve su yollarının kirlenmesine neden olduğundan ve muhtemelen HEV'nin yüksek prevalansına katkıda bulunduğundan şüphelenmişlerdir (56).

Transfüzyonla bulaşan Hepatit E virüsü için risk faktörleri

Organ bağıışı hastaları (hematolojik veya katı organ veya hematopoitik kök hücre), karaciğer hastalığı hastaları ve hamile kadınlar gibi bağıışıklığı baskılanmış hastalar, TT-HEV'nin en yaygın taşıyıcılarıdır. Kortikosteroid ve siklosporin gibi immünosupresanları kullanan hastalar ve ayrıca bağıışıklığı baskılanmış kişiler de risk altındadır (57-59).

Başka bir çalışmaya göre (21) çok miktarda kan transfüzyon, bağıışıklığı normal olan bir travma hastasında HEV bulaşma şansını arttırmıştır.

Kan transfüzyonuna bağılı Hepatit E virüsü bulaşı

Son yıllarda dünya çapında çok sayıda kan transfüzyon sonrası HEV bulaşma vakasının belgelenmesinden sonra, 2010 yılında HEV, kan bankaları için gizli bir tehdit olarak tanımlanmıştır (59). Avrupa, Japonya ve Suudi Arabistan'dan birkaç vaka raporu, HEV ile enfekte donörlerden kan ürünleri aldıktan sonra hepatit tablosu gelişen vakaları tanımlamaktadır (60-65). Bu endişenin kaynağı, normal aspartat aminotransferaz/alanin transaminaz (AST/ALT) oranına sahip sağlıklı kan donörlerinde HEV enfeksiyonunun asemptomatik olarak taşınma ihtimalidir (59).

Hepatit E virüsünün laboratuvar teşhisi

HEV enfeksiyonunun kesin tanısını koymak için karaciğer fonksiyon testleri, HEV klinik belirtileri veya biyokimyasal göstergeler yeterli olmamaktadır. Ancak bu tür testler, HEV enfeksiyonunun başlangıcını ve evresini saptamanın yanı sıra, etkilenen organların belirlenmesinde de yararlı olabilir (59). HEV, çeşitli serolojik ve moleküler yöntemler kullanılarak saptanabilir. Serolojik ve moleküler yaklaşımlarla eşleştirildiğinde, HEV virüsü teşhisinin doğruluğunu önemli ölçüde artırabilirler. Bu yaklaşımlardan biri, virüs genomunun ve/veya proteinlerinin saptanmasıdır. Plazma numuneleri, bir enzim immünoassay (EIA) kullanılarak HEV IgM ve/veya IgG için serolojik olarak test edilir. Bu amaçla, HEV genotipleri 1 ve 2'nin HEV ORF2 yapısal bölümlerinden alınan HEV rekombinant antijenleri, mikro kuyucuklu plakalarda (59,66) önceden kaplanmıştır. HEV antikorlarının, IgM ve/veya IgG'nin, hastaların serumlarında HEV antijenini yakalamak için kuyucuklarda kaplandığı Wantai tahlilleri de vardır. HEV antikor tanımlaması, mevcut veya önceki HEV enfeksiyonunun tam olarak anlaşılmasını sağlamasına ve tanıya olanak sağlamasına rağmen, çok sayıda çalışma, bu testlerin bağıışlanan kan numunelerinin HEV RNA içerip içermediğine dair kanıt sağlamadığını ortaya koymuştur (59,67).

HEV RNA tespiti önemli ölçüde daha hassas ve "altın standart" olarak kabul edilirken, antijen yakalama daha kolay, daha ucuz ve daha hızlıdır ve diğer moleküler teşhis ekipmanı olmayan laboratuvarlar için uygun olacaktır (68). HEV enfeksiyonunun moleküler teşhisi için "altın standart" olan

HEV RNA, doğrudan kan, dışkı veya diğer vücut sıvısı örneklerinden analiz edilebilir. HEV RNA'yı tanımlamak ve ölçmek için bir nükleik asit testi (NAT) kullanılır; bu, RNA izolasyonunu ve ardından primer aracılı enzim uzantısı ile amplifikasyonu içerir. Klinik ortamlarda, protokoller değişir, ancak genel olarak, transkripsiyon aracılı amplifikasyon (TMA) veya ters transkripsiyon döngüsü aracılı izotermal amplifikasyon gibi izotermal, tek aşamalı nükleik asit amplifikasyon teknolojileri HEV RNA tespiti için kullanılabilecek etkili testlerdir (69).

Tedavi

Literatürde TT-HEV enfeksiyonunun klinik belirtilerini tanımlayan ancak yönetim stratejisini açıklamayan sadece birkaç çalışma yayınlanmıştır. Mevcut verilere göre, akut TT-HEV enfeksiyonları genellikle asemptomatik veya hafiftir. Şiddetli veya fulminan hepatit bildirilmemiştir (57,70). Son olarak, ribavirin kısa bir süre için kullanılabilmesine rağmen, çoğu akut HEV enfeksiyonu, spontan klirens beklenirken konservatif olarak tedavi edilmelidir. Akut HEV enfeksiyonu olan ve karaciğer yetmezliği riski yüksek olan, immünosupresif ilaç alan veya kemoterapi gören 21 hastada, 3 aya kadar kısa bir ribavirin kürü, hızlı virolojik yanıt ve karaciğer enzimlerinin normalleşmesi ile ilişkilendirilmiştir. İmmünsüpresif ilaç kullanan hastalarda ilk basamak müdahale, immünsüpresif ilacın dozunun azaltılması veya kesilmesi olmalıdır (57,71). Ayrıca Kamar ve ark. (72), solid organ nakli alıcılarının yaklaşık üçte birinde, öncelikle T hücrelerini hedefleyen immünosupresif ilaçların miktarının azaltılmasının HEV klirensi ile sonuçlanabileceğini bildirmiştir. Ek olarak, in vitro, siklosporin ve takrolimus gibi çoğu immünosupresif ilaç, HEV proliferasyonunu destekler; mikofenolat mofetil, antiviral etkiye sahip olduğu gösterilen tek immünosupresif ilaçtır (73).

Kan transfüzyonunda Hepatit E virüsü ile ilgili kontrol önlemleri

Yeme alışkanlıklarını değiştirmek ve HEV'yi domuzlardan ve diğer gıda hayvanlarından tedavi etmeyi/aşılamaı denemek, HEV enfeksiyonunu önlemeye yardımcı olabilir. Şu anda dünyada sadece bir aşı (HEV 239, Hecolin, Xiamen, Çin) mevcuttur ve henüz küresel olarak kullanılmamıştır (57). 2011 yılında ilk olarak HEV'ye özgü profilaktik aşılamaı Çin Devlet Gıda ve İlaç Dairesi onaylamıştır. Hecolin (Escherichia coli'de Xiamen Innovax Biotech, Çin tarafından üretilen bir HEV aşısı) dahil olmak üzere tüm klinik çalışmalar Çin'de yürütülmüştür ve aşının GT 1 ve GT 4'e karşı etkili olduğu kanıtlanmıştır (74).

Ek olarak, midenin asidik ortamı ve bağırsaktaki mukozal bariyer, HEV invazyonuna karşı bir miktar koruma sağlayabileceğinden, virüsü oral yoldan alan bir kişi ile transfüzyon yapılan bir kişi aynı alt tipe sahip olmayabilir (57, 74). Ancak, Hecolin'in yüksek riskli bireylerde veya Asya dışındaki sanayileşmiş ülkelerde en yaygın genotip olan GT 3'e karşı etkinliğine ilişkin klinik araştırma sonuçları şu

anda mevcut değildir. Ayrıca, Dünya Sağlık Örgütü'nün Aşı Güvenliği Küresel Danışma Komitesi, aşının yaygın olarak kullanılmadan önce güvenliğini daha fazla araştırmak için bir Faz IV pazarlama sonrası araştırma çalışmasının yapılmasını tavsiye etmiştir. Aşılama, HEV enfeksiyonuna karşı genel mücadelede önemli bir araç olmaya devam ederken, kan transfüzyonu hastaları arasında HEV bulaşmasını önleme açısından oldukça sınırlı görünmektedir. Patojen inaktivasyon tekniklerinin, HEV'ye karşı etkisiz olmalarına rağmen, kan ürünlerinin viral kontaminasyonunu önlemede en etkili yöntem olduğu düşünülmektedir (69).

Arankalle ve Chobe, endemik bölgelerde transfüzyon sonrası HEV enfeksiyonunun geniş bir seri ile araştırılması gerektiğini belirtmişlerdir (75).

SUMMARY / SONUÇ

Son olarak, hafif HEV semptomları olan hastaların fark edilmemesi mümkündür. Klinisyenler, kan transfüzyonu öyküsü olan hastalarda karaciğer enzim düzeylerinin yükselmesi durumunda HEV enfeksiyonunu akılda tutmalıdır. HEV bulaşının fekal-oral iletim kanalının izlenmesi ve kırılması bu enfeksiyonun önlenmesinde en önemli yaklaşım olacaktır. Kamuoyu bilinçlendirme kampanyasını içerecek zaman alıcı bir görev olacaktır. İkinci olarak, hayvan çiftliği atıklarının sulama suyu rezervuarlarına deşarjını sınırlandırarak ve gıda işleme, paketlenme ve servis sırasında hijyen kurallarına uyulmasını sağlayarak hijyenik diyetler teşvik edilmelidir (örneğin, çiğ et tüketimi). HEV kan taraması ise pratik ve faydalı bir önleyici stratejidir, ancak maliyet etkinliği bölgesel ve nüfus bazında oluşturulmalıdır.

Acknowledgements / Teşekkürler

Finansal destek: yoktur.

Çıkar çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

References / Referanslar

1. Goodnough LT, Panigrahi AK. Blood Transfusion Therapy. Med Clin North Am 2017;101(2):431-47.
2. Takei T, Amin NA, Schmid G, Dhingra-Kumar N, Rugg D. Progress in global blood safety for HIV. J Acquir Immune Defic Syndr 2009;52(Suppl 2): S127-31.
3. Perkins HA, Busch MP. Transfusion-associated infections: 50 years of relentless challenges and remarkable progress. Transfusion 2010;50(10):2080-99.



4. Fauci AS, Morens DM. Zika virus in the Americas—yet another arbovirus threat. *N Engl J Med* 2016; 374: 601-4.
5. Denner J, Pischke S, Steinmann E, Blümel J, Glebe D. Why all blood donations should be tested for hepatitis E virus (HEV). *BMC Infect Dis* 2019;19(1):541.
6. Hartl J, Otto B, Madden RG, Webb G, Woolson KL, Kriston L, et al. Hepatitis E Seroprevalence in Europe: A Meta-Analysis. *Viruses* 2016;8(8):211.
7. Sven Pischke, Jens Hiller, Marc Lütgehetmann, Susanne Polywka, Meike Rybczynski, Francis Ayuk, et al. Blood-borne Hepatitis E Virus Transmission: A Relevant Risk for Immunosuppressed Patients, *Clinical Infectious Diseases* 2016; 63(4): 569-70.
8. Lhomme S, Dubois M, Abravanel F, Top S, Bertagnoli S, Guerin JL, et al. Risk of zoonotic transmission of HEV from rabbits. *J Clin Virol* 2013;58(2):357-62.
9. Izopet J. Virus de l'hépatite E et risque de transmission par transfusion [HEV and transfusion-recipient risk]. *Ann Pharm Fr* 2018;76(2):89-96.
10. Niederhauser C, Widmer N, Hotz M, Tinguely C, Fontana S, Allemann G, et al. Current hepatitis E virus seroprevalence in Swiss blood donors and apparent decline from 1997 to 2016. *Euro Surveill* 2018;23(35):1700616. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.35.1700616.
11. Beale MA, Tettmar K, Szypulska R, Tedder RS, Ijaz S. Is there evidence of recent hepatitis E virus infection in English and north welsh blood donors? *Vox Sang* 2011;100(3):340-2.
12. Vollmer T, Diekmann J, Johne R, Eberhardt M, Knabbe C, Dreier J. Novel approach for detection of hepatitis E virus infection in German blood donors. *J Clin Microbiol* 2012;50(8):2708-13.
13. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, Haywood B, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in Southeast England. *Lancet* 2014;384(9956):1766-73.
14. Boxall E, Herborn A, Kochethu G, Pratt G, Adams D, Ijaz S, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in a 'nonhyperendemic' country. *Transfus Med* 2006;16(2):79-83.
15. Dreier J, Knabbe C, Vollmer T. Transfusion-transmitted hepatitis E: NAT screening of blood donations and infectious dose. *Front Med (Lausanne)*. 2018; 5:5.
16. Westhölter D, Hiller J, Denzer U, Polywka S, Ayuk F, Rybczynski M, et al. HEV-positive blood donations represent a relevant infection risk for immunosuppressed recipients. *J Hepatol* 2018;69(1):36-42.
17. Tedder RS, Ijaz S, Kitchen A, Ushiro-Lumb I, Tettmar KI, Hewitt P, et al. Hepatitis E risks: pigs or blood—that is the question. *Transfusion* 2017;57(2):267-72.
18. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, Wittenborn JS, Wiersma ST. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology* 2012; 55:988-97.
19. Kumar S, Subhadra S, Singh B, Panda BK. Hepatitis E virus: the current scenario. *Int J Infect Dis* 2013;17: e228-e233.
20. Mishra KK, Patel K, Trivedi A, Patel P, Ghosh K, Bharadva S. Risk of hepatitis-E virus infections among blood donors in a regional blood transfusion centre in western India. *Transfus Med* 2021;31(3):193-9.
21. Loyrion E, Trouve-Buisson T, Pouzol P, Larrat S, Decaens T, Payen J-F. Hepatitis E virus infection after platelet transfusion in an immunocompetent trauma patient. *Emerg Infect Dis* 2017; 23:146-7.



22. Baylis SA, Corman VM, Ong E, Linnen JM, Nübling CM, Blümel J. Hepatitis E viral loads in plasma pools for fractionation. *Transfusion* 2016; 56:2532-7.
23. Gupta BP, Lama TK, Adhikari A, Shrestha A, Rauniyar R, Sapkota B, et al. First report of hepatitis E virus viremia in healthy blood donors from Nepal. *Virus Dis* 2016; 27:324-6.
24. Zhang L, Jiao S, Yang Z, Xu L, Liu L, Feng Q, et al. Prevalence of hepatitis E virus infection among blood donors in mainland China: a meta-analysis. *Transfusion* 2017; 57:248-57.
25. Kata H, Matsubayashi K, Takeda H. A nationwide survey for hepatitis E virus prevalence in Japanese blood donors with elevated alanine aminotransferase. *Transfusion* 2008; 48:2568-76.
26. Domanovic D, Tedder R, Blumel J, Zaaijer H, Gallian P, Niederhauser C, et al. Hepatitis E and blood donation safety in selected European countries: a shift to screening? *Euro Surveill* 2017; 22:30514.
27. Al Dossary RA, Alnafie AN, Aljaroodi SA, Rahman JU, Hunasemarada BC, Alkharsah KR. Prevalence of Hepatitis E Virus Infection Among Blood Donors in the Eastern Province of Saudi Arabia. *J Multidiscip Healthc* 2021; 14:2381-90.
28. Alhatlani BY, Aljabr WA, Almarzouqi MS, Alhatlani SM, Alzunaydi RN, Alsaykhan AS, et al. Seroprevalence of the hepatitis E virus antibodies among blood donors in the Qassim region, Saudi Arabia. *Future Virol* 2021;16(6):383-8.
29. Abdelaal M, Zawawi TH, Al Sobhi E. Epidemiology of hepatitis E virus in male blood donors in Jeddah, Saudi Arabia. *IJMS* 1998;167(2):94.
30. Alhatlani BY, Aljabr WA, Almarzouqi MS, Alhatlani SM, Alzunaydi RN, Alsaykhan AS, et al. Seroprevalence of the hepatitis E virus among blood donors in the Qassim Region, Saudi Arabia. *medRxiv* 2019; 2019.12.19.19015412. doi:10.1101/2019.12.19.19015412.
31. Johargy AK, Mahomed MF, Khan MM, Kabrah S. Anti hepatitis E virus seropositivity in a group of male blood donors in Makkah, Saudi Arabia. *J Pak Med Assoc* 2013;63(2):185-9.
32. Arif M, Qattan I, Al-Faleh F, Ramia S. Epidemiology of hepatitis E virus (HEV) infection in Saudi Arabia. *Ann Trop Med Parasitol* 1994;88(2):163-8.
33. Ibrahim EH, Abdelwahab SF, Nady S, Hashem M, Galal G, Sobhy M, et al. Prevalence of anti-HEV IgM among blood donors in Egypt. *Egypt J Immunol* 2011;18(2):47-58.
34. Sia SG, De Guzman TS, Su GLS. Detection of IgM and IgG antibodies against hepatitis E virus in donated blood bags from a national voluntary blood bank in Metro Manila, Philippines. *Asian Pac J Trop Dis* 2015;5(8):604-5.
35. Ahmed AB. Seroprevalence of hepatitis E virus among blood donors in Omdurman locality, Sudan. *Am J Res Commun* 2015;3(5):252-8.
36. Marcantonio C, Pezzotti P, Bruni R, Taliani G, Chionne P, Madonna E, et al. Incidence of hepatitis E virus infection among blood donors in a high endemic area of Central Italy. *J Viral Hepat* 2019;26(4):506-12.
37. Ali IAO. Supervisor -Humodi Ahmed Saeed. Seroprevalence of hepatitis e virus among blood donors in Sheikh Khalifa Medical City, Abu Dhabi, United Arab Emirates; 2015. Available from: <http://repository.sustech.edu//handle/123456789/13162>. Accessed March 20, 2022.
38. Nasrallah GK, Absi ESA, Ghandour R, Ali NH, Taleb S, Hedaya L, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus among blood donors in Qatar (2013-2016). *Transfusion* 2017;57(7):1801-7.



39. Ehteram H, Ramezani A, Eslamifar A, Sofian M, Banifazl M, Ghassemi S, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus infection among volunteer blood donors in central province of Iran in 2012. *Iran J Microbiol* 2013;5(2):172–6.
40. Assarehzadegan MA, Shakerinejad G, Amini A, Rezaee SAR. Seroprevalence of hepatitis E virus in blood donors in Khuzestan Province, Southwest Iran. *Int J Infect Dis* 2008;12(4):387–90.
41. Al-Kasaby NM, Zaki MES. Study of hepatitis E virus in blood donors. *Open Microbiol J* 2019;13(1):285–91.
42. Saba N, Waheed U, Mohammad I, Wazeer A. Hepatitis E virus RNA in Pakistani blood donors: An emerging transfusion transmitted infection. *Glob J Transfus Med [serial online]* 2020 [cited 2022 March 22]; 5:233. Available from: <https://www.gjtmonline.com/text.asp?2020/5/2/233/300641>.
43. Cleland A, Smith L, Crossan C, Blatchford O, Dalton HR, Scobie L, et al. Hepatitis E virus in Scottish blood donors. *Vox Sang*. 2013;105(4):283-9.
44. Thom K, Gilhooly P, McGowan K, Malloy K, Jarvis LM, Crossan C, et al. Hepatitis E virus (HEV) in Scotland: evidence of recent increase in viral circulation in humans. *Euro Surveill* 2018;23(12):17-00174. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.12.17-00174.
45. Corman VM, Drexler JF, Eckerle I, Roth WK, Drosten C, Eis-Hübinger AM. Zoonotic hepatitis E virus strains in German blood donors. *Vox Sang* 2013;104(2):179–80.
46. Vollmer T, Diekmann J, Johne R, Eberhardt M, Knabbe C, Dreier J. Novel approach for detection of hepatitis E virus infection in German blood donors. *J Clin Microbiol* 2012;50(8):2708. doi:10.1128/JCM.01119-12
47. Zhuang W, Ding X, Lyu C, Xiang L, Teng H, Li J. Hepatitis E virus seroprevalence among blood donors in Jiangsu Province, East China. *International Journal of Infectious Diseases* 2014; 26:9–11.
48. Al Dossary RA, Alnafie AN, Aljaroodi SA, Rahman JU, Hunasemarada BC, Alkharsah KR. Prevalence of Hepatitis E Virus Infection Among Blood Donors in the Eastern Province of Saudi Arabia. *J Multidiscip Healthc* 2021; 14:2381-2390. doi:10.2147/JMDH.S328029
49. Meldal BHM, Sarkodie F, Owusu-Ofori S, Allain J-P. Hepatitis E virus infection in Ghanaian blood donors- The importance of immunoassay selection and confirmation. *Vox Sang* 2013;104(1):30–6.
50. Nouhin J, Prak S, Madec Y, Barennes H, Weissel R, Hok K, et al. Hepatitis E virus antibody prevalence, RNA frequency, and genotype among blood donors in Cambodia (Southeast Asia). *Transfusion* 2016;56(10):2597–01.
51. O’Riordan J, Boland F, Williams P, Donnellan J, Hogema BM, Ijaz S, et al. Hepatitis E virus infection in the Irish blood donor population. *Transfusion* 2016;56(11):2868–76.
52. Sauleda S, Ong E, Bes M, Janssen A, Cory R, Babizki M, et al. Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) and detection of HEV RNA with a transcription-mediated amplification assay in blood donors from Catalonia (Spain). *Transfusion* 2015;55(5):972–9.
53. Grabarczyk P, Sulkowska E, Gdowska J, Kopacz A, Liszewski G, Kubicka-Russel D, et al. Molecular and serological infection marker screening in blood donors indicates high endemicity of hepatitis E virus in Poland. *Transfusion* 2018; 58:1245-53.
54. Shrestha AC, Flower RL, Seed CR, Rajkarnikar M, Shrestha SK, Thapa U, et al. Hepatitis E virus seroepidemiology: a post-earthquake study among blood donors in Nepal. *BMC Infect Dis* 2016; 16:707.

55. Traoré KA, Ouoba JB, Rouamba H, Nébié YK, Dahourou H, Rossetto F, et al. Hepatitis E Virus Prevalence among Blood Donors, Ouagadougou, Burkina Faso. *Emerg Infect Dis* 2016; 22:755-7.
56. Lucarelli C, Spada E, Taliani G, Chionne P, Madonna E, Marcantonio C, et al. High prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies among blood donors in central Italy, February to March 2014. *Euro Surveill* 2016;21. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.30.30299.
57. Cheung CKM, Wong SH, Law AWH, Law MF. Transfusion-transmitted hepatitis E: What we know so far? *World J Gastroenterol* 2022; 28(1): 47-75.
58. Haïm-Boukobza S, Ferey MP, Vétillard AL, Jebblaoui A, Pélissier E, Pelletier G, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in a misleading context of autoimmunity and drug-induced toxicity. *J Hepatol* 2012; 57:1374-8.
59. Al-Sadeq DW, Majdalawieh AF, Nasrallah GK. Seroprevalence and incidence of hepatitis E virus among blood donors: A review. *Rev Med Virol* 2017. doi: 10.1002/rmv.1937. ahead of print.
60. Lee G-H, Tan B-H, Teo EC-Y, Lim SG, Dan YY, Wee A, et al. Chronic infection with camelid hepatitis E virus in a liver transplant recipient who regularly consumes camel meat and milk. *Gastroenterology* 2016;150(2):355-357. e353.
61. 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(7):778-84.
62. Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, Sato S, Fukai K, Kato T, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido. *Japan Transfusion*. 2004;44(6):934-40.
63. Matsubayashi K, Kang JH, Sakata H, Takahashi K, Shindo M, Kato M, et al. A case of transfusion-transmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with hepatitis E virus via zoonotic food-borne route. *Transfusion* 2008;48(7):1368-75.
64. Tamura A, Shimizu YK, Tanaka T, Kuroda K, Arakawa Y, Takahashi K, et al. Persistent infection of hepatitis E virus transmitted by blood transfusion in a patient with T-cell lymphoma. *Hepatol Res* 2007;37(2):113-20.
65. Pawlotsky J-M. Hepatitis E screening for blood donations: an urgent need? *The Lancet* 2014;384(9956):1729-30.
66. Li T-C, Saito M, Ogura G, Ishibashi O, Miyamura T, Takeda N. Serologic evidence for hepatitis E virus infection in mongoose. *Am J Trop Med Hyg* 2006;74(5):932-6.
67. Boxall E, Herborn A, Kochethu G, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in a 'nonhyperendemic' country. *Transfus Med* 2006;16(2):79-83.
68. Bi H, Yang R, Wu C, Xia J. Hepatitis E virus and blood transfusion safety. *Epidemiol Infect* 2020;148: e158. doi: 10.1017/S0950268820001429.
69. Boland F, Martinez A, Pomeroy L, O'Flaherty N. Blood Donor Screening for Hepatitis E Virus in the European Union. *Transfus Med Hemother* 2019;46(2):95-103. doi: 10.1159/000499121.
70. Satake M, Matsubayashi K, Hoshi Y, Taira R, Furui Y, Kokudo N, et al. Unique clinical courses of transfusion-transmitted hepatitis E in patients with immunosuppression. *Transfusion* 2017; 57:280-8.
71. McPherson S, Elsharkawy AM, Ankcorn M, Ijaz S, Powell J, Rowe I, et al. Summary of the British Transplantation Society UK Guidelines for Hepatitis E and Solid Organ Transplantation. *Transplantation* 2018; 102:15-20.



72. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 2011; 140:1481-9.
73. Wang Y, Zhou X, Debing Y, Chen K, Van Der Laan LJ, Neyts J, et al. Calcineurin inhibitors stimulate and mycophenolic acid inhibits replication of hepatitis E virus. *Gastroenterology*. 2014; 146:1775-83.
74. Wu X, Chen P, Lin H, Hao X, Liang Z. Hepatitis E virus: Current epidemiology and vaccine. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 12:2603-2610.
75. Arankalle VA, Chobe LP: Retrospective analysis of blood transfusion recipients: evidence for post-transfusion hepatitis E. *Vox Sang* 2000;79:72.