

1.GİRİŞ

Dünyada viral hepatitlerin % 80 den fazlası 5 virüs tarafından yapılmaktadır. Bunlar; hepatit A virüs (HAV), hepatit B virüs (HBV), hepatit C virüs (HCV), hepatit D virüs (HDV), hepatit E virüs (HEV) 'leridir. Akut hepatit, kronik hepatit ve siroz olgularının yaklaşık %20 sinde etken olarak yukarıda bahsedilen virüsler saptanamamaktadır. Non A non E (NANE) olarak adlandırılan bu hepatitlerden sorumlu olabileceği ileri sürülen etkenler ise son yıllarda keşfedilen hepatit G virüs (HGV), transfusion transmitted virüs (TTV), TT benzeri mini virüs (TTV like mini virus-TLMV), SANBAN virüs, YONBAN virüs, TUS01, PMV ve SEN virüsleridir.

İlk defa 1999 yılında intravenöz ilaç bağımlısı HIV ile enfekte bir hastadan yeni bir virüs izole edilmiştir. Virüse hastanın adlarının ilk harfleri olan SEN virüs adı verilmiştir. SENV tek sarmallı, helikal yapıli zarfsız, Circoviridae familyasından bir DNA virüsüdür. TTV ile yakın benzerlik göstermektedir. Sekiz genotipi tanımlanmıştır (SENV A, SENV B, SENV C, SENV D, SENV E, SENV F, SENV G, SENV H) (1, 2, 3).

Çalışmamızda bölgemizde parenteral bulaş açısından riskli bir grup olan hemodiyaliz hastaları ile sağlıklı kan donörlerinde SENV prevalansının saptanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİ

Viral hepatitler tüm dünyadaki en önemli sağlık sorunlarından biri olup karaciğer inflamasyonu yapan virüsler tarafından oluşturulmaktadır. Bu virüsler hepatotropik olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılmaktadır. Major etkenler primer olarak hepatositleri tutan hepatotropik virüslerdir. Bunlar Hepatit A Virüsü (HAV), Hepatit B Virüsü (HBV), Hepatit C Virüsü (HCV), Hepatit D Virüsü (HDV), Hepatit E Virüsü (HEV) ve belki de Hepatit G Virüsüdür (HGV). Hepatotropik olmayan viral hepatit etkenleri ise sekonder olarak hepatositleri infekte eden Sitomegalovirüs (CMV). Varisella Zoster Virüsü (VZV), Epstein Bar Virüsü (EBV), Herpes Simpleks Virüsü (HSV), Cocksackievirüs, Rubella ve Sarı Humma virüsleridir (4, 5).

Tanımlanmış major hepatit virüslerine rağmen toplumsal kaynaklı hepatitlerin %20'si ve olası hepatit virüsleri ile ilişkili kronik karaciğer hastalıklarının %10'u bilinen hepatit virüsleri ile açıklanamamaktadır. Beş hepatotrop virüs (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV) ve Cytomegalovirüs (CMV), Epstein Barr virüs (EBV) gibi daha az görülen viral ajanlar ile ilaç alımı, metabolik bozukluklar, otoimmün hepatitler gibi enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz nedenlerin saptanamadığı akut veya kronik hepatitler, non A non E hepatit (NANE) olarak tanımlanmaktadır. Bu nedenle araştırmalar yeni hepatit etkenlerinin olabileceği konusuna yoğunlaşmıştır. Hepatit G virüsü (HGV) bu çalışmalarla tanımlanmış, daha sonra onları NANE hepatit etkenleri olabileceği düşünülen TTV, TTV varyantlar olarak da TT benzeri mini virüs (TTV like mini virus-TLMV), SANBAN virüs, YONBAN virüs, TUS01, PMV, SEN virüs ve Sentinel virüs (SNTV) gibi virüsleri izlemiştir (5, 6).

2.1. Nükleik Asit Testlerinde Kullanılan Yöntemler

Enfeksiyon etkeni mikroorganizmaların tanı ve araştırılmasında kullanılan moleküler yöntemler genel olarak amplifikasyon (çoğaltma) ve hibridizasyon (birleşme) yöntemleridir. Klinik örnekte mikroorganizmaların bol olduğu durumlarda hibridizasyon yeterli olabilirken, genellikle saptama duyarlılığını arttırmak için amplifikasyon gerekmektedir.

A) Hibridizasyon yöntemleri: Hedef nükleik asit dizilerine karşılık gelen nükleik asit dizileri (problar) ile doğrudan hibridizasyon yapılmaktadır. Problar, radyoizotoplar, enzimler, antijenik substratlar veya kemilüminesans veya floresans veren moleküller ile işaretlenmiş özgüllüğü yüksek DNA veya RNA segmentleridir. Bu yöntemler arasında sıvı faz hibridizasyon testleri, katı faz hibridizasyon testleri (dot blot, Southern blot, Northern blot, in-situ hibridizasyon) bulunmaktadır.

B) Amplifikasyon yöntemleri: Hedef, prob veya sinyal çoğaltılmaktadır. Klasik polimeraz zincir reaksiyonun yanı sıra ligaz zincir reaksiyonu, Q-beta replikaz, dallı DNA testlerinde DNA araştırılırken, transkripsiyona dayalı amplifikasyon yöntemlerinde (TMA, NASBA, 3SR, TAS gibi) RNA molekülleri çoğaltılmaktadır.

1) Hedef Nükleik Asitlerin Çoğaltıldığı Yöntemler

- Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR): En çok deneyimin biriktiği yöntemdir. Bu yöntemde DNA ısı ile denatüre edilerek sarmallar ayrılmakta, kalıp DNA sarmalının karşısına gelecek oligonükleotid dizileri (primerler; öncüller) bağlanmakta, DNA polimeraz enzimi ile her sarmalın karşısına, komplementer DNA sentezlenmekte ve ısı döngüleri yinelenerek DNA kopyaları çoğaltılmaktadır. Öncül olarak özgül oligonükleotidler kullanıldığı için, sadece aranılan nükleik asitler saptanmaktadır. Çoğaltılan DNA dizileri jel elektroforezle gösterilebildiği gibi işaretli nükleik asit probları ile hibridizasyonla duyarlılık ve özgüllük artırılabilir. Görüntüleme radyoaktif veya enzimatik sistemlerle yapılabilir.

- NASBA: Benzer şekilde hedef nükleik asitleri çoğaltan nükleik asit dizisine bağlı amplifikasyon tek ısıda uygulanır, RNaz H, revers transkriptaz ve T7 RNA polimeraz enzimleri kullanılır.
- TMA: Transkripsiyona dayalı amplifikasyonda hedef RNA molekülüdür. Bu sayede RNA araştırılan testlerde tersine transkripsiyon basamağına gerek kalmaz.

2) Prob çoğaltma yöntemleri:

- Ligaz zincir reaksiyonu: Denatüre olmuş DNA sarmallarına, özgül proplar bağlanır ve ligaz enzimi ile bu oligonukleotidler yapıştırılarak yeni diziler elde edilir.
- Q-Beta replikaz: Sistemde bir RNA polimeraz enzimi, Q-Beta replikaz tarafından çoğaltılabilecek dizileri de taşıyan özgül proplar kullanılır

3) Sinyal çoğaltma yöntemleri:

Hedef nükleik aside bağlanan işaretli moleküllerin çok sayıda olması ile testlerin duyarlılığı artırılmaktadır, hedef ve prob çoğaltma yöntemlerine göre daha stabil testlerdir, kontaminasyona bağlı yalancı olumluluk riski daha azdır.

- Daffi DNA yöntemi: Prob olarak dallı sentetik bir DNA kullanılır çok sayıda prob setini kullanan katı faz sandviç hibridizasyon temeline dayanır.
- DNA "array" ve mikro-yongalar: Oligonükleotid veya PZR ile elde edilmiş proplar cam nitroselüloz veya naylon bir membrana yapıştırılmıştır aynı yüzey üzerinde çok sayıda prob sıralanır böylece çok küçük bir alanda çok sayıda genetik dizi bu yöntemle araştırılabilir.

2.1.1 Polimeraz Zincir Reaksiyonu

DNA'nın invitro çoğaltılabileceği bir tekniktir. 1983 de Kary Mullis adlı bir biyokimyacı tarafından geliştirilmiş olup ilk kez Saiki ve ark. tarafından 1985 yılında gerçekleştirilmiştir.

PZR'nun Kullanıldığı Alanlar:

PZR'nun geliştirilmesi, moleküler biyoteknolojinin ve kullanım alanının da genişlemesine yol açmıştır.

- Moleküler biyoloji ve biomedikal araştırmalar
- Bakteriyel, viral, fungal ve protozoal hastalık etkenlerinin teşhisi
- Gıda, su ve yiyeceklerde bulunan mikroorganizmaların tanısı
- Genotip tayininde
- Genetik bozukluklar ve kanser taramaları prenatal tanı ve cinsiyet belirlenmesi
- Gen tedavisi ve DNA aşıları
- Adli tıp'da suçlu teşhisi
- Antropoloji

PZR' nun Avantajları

- Çabuk
- Duyarlı
- Yüksek özgüllüğe sahip

PZR' nun Dezavantajları

- Pahalı
- Çapraz reaksiyonlar ve nonspesifik DNA çoğaltılması
- Deneyimli personel
- Primerlerden kaynaklanabilen nonspesifik ürün eldesi

2.2. Hepatotrop etkenler

2.2.1. HAV

Hepatovirüs cinsi içinde yer alan picornaviridea ailesindedir. Kılıfsız, zarfsız bir RNA virüsüdür. Genellikle iyi huylu seyreden fekal-oral bulaşan, kronikleşmeyen ve sık görülen bir hepatit etkenidir. Ancak %1 olguda görülen fulminan gidişin mortalitesi yaklaşık %50 dir. Spesifik tedavisi bulunmamakta olup semptomatik tedavi uygulanmaktadır. Aşısı vardır. Hepatit A enfeksiyonunda serumda, HAV' a karşı spesifik IgM ve IgG antikollarından başka spesifik IgA antikolları da oluşmaktadır. AntiHAV IgA antikolları 6 ay veya daha uzun süre ELİSA yöntemiyle saptanabilmektedir. HAV enfeksiyonunda, serum antiHAV IgG antikolları semptomların başlangıcından sonra yavaş yavaş yükselir ve muhtemelen hayat boyu kalır (7). Hücre kültürü yapılabilmesine rağmen zaman alıcı olduğu için tercih edilmez. Dışkı ve serumda PZR ile HAV RNA tespit edilebilir. Enfekte kişinin gaytasında semptomdan 3 gün öncesinden tespit edilmeye başlar 2 hafta sonrasına kadar tespit edilebilir. İnkübasyon periyodu yaklaşık 4 haftadır.

Kişiden kişiye geçiş; genellikle aile içinde özellikle çocuklarda çok yakın temasla olmaktadır. Çünkü çocuklarda enfeksiyon sessizdir ve hijyen ihmal edilebilmektedir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde besinlerle bulaş ön plana çıkmaktadır çünkü temiz su temini ve kanalizasyon sistemleri yetersizdir. Yine süt, pasta, hamburger, krema, salata, portakal suyu gibi yiyeceklerle bulaş olabilmektedir. Hepatit A prodromal dönemde (sarılığın başlamasından hemen önce) viremi oluşturduğu için bu dönemde kan verilirse hastalığın parenteral bulaşma olasılığı da vardır. HAV kılıfsız virüs olduğundan deterjanlar gibi sık kullanılan yöntemlerle inaktive olmaz. Ayrıca viremik durumdaki annenin kanı veya dışkısıyla temas sonucunda anneden bebeğe prenatal geçişi de söz konusudur (4, 8).

2.2.2. HBV

Hepadnavirüs ailesinin ortohepadnavirüs cinsinde yer alan bir DNA virüsüdür. Kronikleşebilen, siroz ve hepatasellüler karsinomaya yol açabilen önemli bir enfeksiyon hastalığı etkenidir. HBV parenteral, vertikal, horizontal ve cinsel temas yoluyla bulaşabilmektedir. Tüm dünyada 400 milyonu aşkın sayıda kişinin HBV ile kronik olarak infekte olduğu ve her sene global olarak izlenen 530.000 hepatoselüler karsinom olgusunun 316.000'inin HBV ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Her yıl dünyada 1.000.000 yaklaşan sayıda kişi, HBV enfeksiyonu ile ilgili komplikasyonlardan kaybedilmektedir (9). HBV ilk defa Blumberg ve arkadaşları tarafından 1965 yılında "Avusturalya (Au) Antijeni" olarak tanımlanan bir serum proteini olarak rapor edilmiş, 1970 yılında ise tüm virionun elektron mikroskopi görüntüleri saptanarak "Dane Partikülleri" adını almıştır (10).

HBV sadece insan ve şempanzelerin karaciğerlerinde enfeksiyon oluşturur. Ördekler, woodchuck'lar ve sincaplarda da hepatit B virüsleri tarif edilmiştir. HBV'nin hücre kültürlerinde üretilmemesi ve uygun hayvan modelinin olmaması nedeniyle Woodchuck ve Kaz Hepatit Virüsleri çalışmalarda sıklıkla kullanılan hayvan hepatit modelleri olarak karşımıza çıkmaktadır (11, 12). HBV küçük, zarflı bir DNA virüsü olmasına rağmen diğer DNA virüslerinden farklı bazı özellikler taşımaktadır. Viral genom yaklaşık 3200 nükleotitten oluşan oldukça küçük ve kısmen çift (% 70), kısmen tek iplikli (% 30) çembersel DNA'dan oluşur ve ikozahedral bir kapsid içerisinde bulunur; bunun dışında da üç farklı yüzey antijenini taşıyan lipid yapıları zarf yer alır. Ayrıca bir DNA virüsü olmasına karşın Revers Transkriptaz (RT) enzimi kodlar ve RNA aracısı üzerinden replike olur. HBV infekte hücre çekirdeğinde bir minikromozom şeklinde bulunan ve kovalent bağlı çembersel DNA (covalently closed circular DNA, cccDNA) adı verilen replikasyon ve transkripsiyon aracısı moleküle dayanan karmaşık bir replikasyon stratejisine sahiptir. Zarflı bir virüs olmasına rağmen eter, düşük pH, ısı, dondurma ve çözmeye oldukça dirençlidir. Bu özellikler virüsün kişiden kişiye geçişteki etkinliğine katkıda bulunur ve dezenfektan direncini sağlar (11, 13).

HBV; Enfekte kan ve veya vücut salgıları ile parenteral olarak, cinsel temas, enfekte anneden bebeğe perinatal bulaş ve enfekte kişilerle yakın temas (horizontal) olmak üzere 4 ana şekilde bulaşabilmektedir (14, 15).

Kuluçka dönemi 4-28 hafta arasında değişmekte olup ortalama 60-180 gündür. Serumda HBsAg'nin varlığı akut veya kronik hepatit BV enfeksiyonunu gösterir. Akut HBV enfeksiyonunda ALT yükselmeden ve klinik belirtiler ortaya çıkmadan 2-5 hafta önce HBsAg kanda saptanabilir. HBsAg'nin pozitifliğin süresi değişken olup 6 aydan fazla devam etmesi kronikleşmenin göstergesi olarak kabul edilmektedir. AntiHBc IgM ALT'nin yükselmeye başlamasıyla pozitifleşir ve 4-8 ay sonra negatifleşir sebat etmesi hastalığın kronikleşeceğine işarettir. AntiHBc IgM'nin yüksek titreleri (1/1000) akut enfeksiyon delilidir. Kronik B hepatitlerinin yaklaşık %10'unda özellikle reaktivasyon dönemlerinde AntiHBc IgM pozitifleşebilmektedir. Total antiHBc, HBsAg'den sonra pozitifleşir ve onu doğrulamak için kullanılmaktadır ayrıca %10 olguda erken evrede negatif olan HBsAg (pencere dönemi)' ni AntiHBc IgM ile birlikte tanıya yol göstermektedir. HBeAg, antiHBe ve HBV DNA kronik hepatitlerde bulaştırıcılık ve replikasyonu saptamak için kullanılmaktadır. AntiHBE hastalığın iyileşeceğinin göstergesidir. HBV DNA ise viremi için iyi bir gösterge olup ALT ile korelasyon göstermektedir (16).

Kronik HBV enfeksiyonunda alfa interferon tedavisi uygulanmakta olup lamivudin, adefovir gibi antiviraller de kullanılmaktadırlar . Hastalığa karşı pasif immünizasyonda kullanılabilen HBsAg ve HBsAg+PreS2 proteinlerini içeren aşı ve hiperimmünglobülin (HBIG) mevcuttur.

2.2.3. HCV

RNA virüsü olup 40-50nm büyüklüğündedir. Tek zincirli lipid zarf taşıyan Flavivirüslere benzeyen bir virüstür. HCV altı genotip ve 80'den fazla alt tipe ayrılarak sınıflandırılır. En sık rastlanan genotip 1 dir. HCV'nin genotiplerinin bilinmesinin önemi tedaviye verdikleri yanıtın farklı olmasıdır. Oluşturduğu enfeksiyonun kronikleşme olasılığı yüksektir. Aşı geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Özellikle sağlık personeli, kan ürünleri

alıcıları, hemodiyaliz hastaları ve intravenöz ilaç bağımlılarında sık rastlanılmaktadır (7, 17). 6 aydan uzun süreli ALT yüksekliği ile birlikte anti-HCV pozitifliği kronik hepatit C tanısı için kullanılmaktadır. AntiHCV pozitifliği ile viremi arasında iyi bir korelasyon olmasına rağmen, HCV RNA tayini ile tanı teyit edilir ve viremi gösterilir. HCV RNA tayini aynı zamanda, ALT yüksekliğine sebep olabilecek diğer patolojilerin (obesite, alkol, ilaç, HBV enfeksiyonu vb.) varlığında HCV enfeksiyonunun karaciğer patolojisinden sorumlu olduğunu göstermek ve tedavi uygulanacak vakalarda tedaviye cevabı (HCV RNA'nın kaybolması) değerlendirmek için kullanılmaktadır (17).

Sağlık çalışanları, kan alıcıları, İV ilaç kullananlarda parenteral bulaş görülürken cinsel yolla ve anneden bebeğe vertikal geçiş te söz konusudur (18).

Kuluçka dönem 6-8 haftadır. Yaklaşık %20 si spontan iyileşir, %80 ni kronikleşir ve bunlardan da %20 hastada karaciğer sirozu gelişir (19, 20).

Tedavide IFN-alfa kullanılmaktadır. Tedavi etkinliğini izlemek için HCV RNA düzeyleri izlenmekte olup tedaviye cevap veren olgularda 1-4 haftada negatifleşmektedir. Son yıllarda ribavirin de kullanılmakta olup alfa interferonla kombinasyonu da önerilmektedir.

2.2.4. HDV

Enfeksiyon için HBV' ye ihtiyaç duyan defektif bir virüstür. HDV sirküler, negatif tek iplikçikli 1700 nükleotidli genoma sahip bir RNA virüsüdür. HDV virion partikülleri 36 nm çapında RNA genomu ve HDag ile bunu saran HBsAg den oluşmuş bir kılıfa sahiptir.

HDV ilk defa 1977 yıllarında tarif edilmesine rağmen oldukça eskiden beri var olan bir virüstür. 1930'larda Brezilya'da yapılan ve saklanan karaciğer biyopsi örneklerinde HDV'ye rastlanmıştır. Ayrıca 1947'lerden beri saklanan ABD ordusu kan örneklerinde ve 1976 da biriktirilen Los Angeles' taki kanlarda yine HDV tespit edilmiştir (4).

Parenteral bulaşma, perkütan veya mukoza ile bulaşmadan daha sıktır. HDV, HBV'ile birlikte koenfeksiyon veya süperfeksiyon şeklinde ortaya çıkabilmekte, kronikleşmekte ve siroza yol açabilmektedir. Ortalama kuluçka

dönemi 35 gündür. HDV ile HBV koenfeksiyonda bifazik seyir izlenir. HBV'ye bağlı ilk transaminaz yükselmesinden 2-4 hafta sonra HDV'ye bağlı ikinci yükselme olur. Süperenfeksiyonda ise bu durum gözlenmezken siroz ve kronikleşme daha siktir.

HDV enfeksiyonunun dünyadaki epidemiyolojik özellikleri genel çizgileri ile HBV'ye benzemektedir. Bulaşım esas olarak parenteraldir, kan ve kan ürünleri ile olur. Vertikal geçiş HBeAg varlığına bağlıdır. Perinatal bulaşım nadirdir. Seksüel ve aile içi bulaşım vardır, ancak HBV'ye göre daha düşük orandadır. HDV enfeksiyonu diyaliz hastaları ve hemofilik hastalarda daha siktir (12, 21).

Tanıda HDV Ag ve antiHDV kullanılmakta olup antijenin kısa süreli ve düşük titrede olması ve antikorida akut ve geçirilmiş enfeksiyonu ayıramaması nedeniyle HDV RNA önem kazanmaktadır. Akut hepatit D' nin spesifik bir tedavisi yoktur. Kronik hepatit D, enfeksiyonu tedavisinde IFN-alfa kullanılmaktadır. HDV için ayrı bir aşı yoktur. Hepatit B aşısı kullanılarak, HBV enfeksiyonun önlenmesiyle HDV enfeksiyonundan korunabilmektedir (7, 22, 23). HDV tek başına patojen olmadığı için vücuttaki patojenik etkisinin HBV' den ayırt edilmesi güçtür. Ancak gerek akut gerek kronik HDV enfeksiyonunda klinik tablonun daha şiddetli seyrettiği kabul edilmektedir.

Karaciğerde HDV çoğalması ile birlikte karaciğer hasarının gelişmesi HDV' in direkt olarak hepatotoksik olabileceğini göstermektedir. HDV enfeksiyonlu hastalarda karaciğer hastalığının yanısıra hepatosellüler karsinoma da gelişebilmektedir. Ancak bunun karaciğerde HBV enfeksiyonu da bulunduğu için hangisine ait olduğu tam açık değildir (24).

2.2.5. HEV

Akut, kendi kendini sınırlayan hepatite neden olan hepatotrop bir virüstür enfeksiyon asemptomatik seyredebileceği gibi, şiddetli ve fulminan hepatit şeklinde de gözlenebilir. Fulminan hepatit sıklıkla gebe kadınlarda, özellikle de gebeliğin son 3 ayında gözlenmekte ve yüksek oranda ölüme yol açabilmektedir. Asya'nın yüksek endemisite bölgelerinde yetişkinlerde akut hepatitin en yaygın sebebidir. Ancak hastalık endüstrileşmiş ülkelerde nadir

olarak gözlenir, virüs diğer yollarlarda bulaşabilmesine rağmen ensik enterik yolla bulaşmaktadır (25).

Caliciviridae ailesinin bir üyesi olarak sınıflandırılmasına rağmen HEV'in sekans analizleri yapıldığında Calicivirüs'lar dahil diğer birçok virüsle yakın ilişkisi olmadığı gözlenmiştir. En fazla Togaviridea ailesinden bir virüs olan rubella virüsü ile sekans benzerliği saptanmıştır. Aynı zamanda kodon tetkikleri de daha çok rubella virüsü ile benzerlik olduğunu göstermiştir (26). Bu nedenle bugün HEV'u, Caliciviridea ailesinden çıkarılmıştır. Son zamanlarda Herpevirüs genusu olarak Herpeviridea ailesi içinde sınıflandırılmaktadır (27). Sferik, zarfsız, yaklaşık 27-34nm çapında ikozahedral simetriye sahip bir RNA virüsüdür (28). Sedimentasyon katsayısı 183 S'dir. Çevre koşullarına ve kimyasal ajanlara karşı stabildir. Ancak virüs infektivitesi dondurup çözünmeye çok duyarlı olup +4 ile -20 C°de titresini hızla düşmektedir. Ardışık olarak dondurulup çözme ve 100°C'ye kadar ısıtma ile inaktive olur. Sıvı nitrojende uzun süre saklanabilir. Şimdiye kadar saf virionların direkt analizi yapılamamıştır aşı çalışmaları devam etmektedir (29).

HEV'nun ana bulaş yolunun fekal oral olduğunun bilinmesinin yanında son yıllarda yapılan çalışmalarda transfuziyonel bulaşın olabileceğine dair çalışmalarda mevcuttur. İlk yıllarda gebe kadınların HEV enfeksiyonuna daha sık yakalandığının bildirilmesine rağmen daha sonra yapılan çalışmalarda gebe veya gebe olmayan kadınlarda HEV seropozitifliğinin aynı mortalitenin yüksek olduğu gösterilmiştir. Hastalık daha çok genç ve orta yaş grubunda görülmekte, çocuk ve yaşlılarda daha nadir rastlanmaktadır. Hepatit E' nin çoğunluk olarak genç erişkinleri etkilemesinin yanında bir önemli özelliği, vakalarla yakın temasta olanlarda klinik hastalığın ortaya çıkma insidansının relatif olarak düşük bulunmasıdır (7, 8).

2.3. Hepatotrop Olmayan Viral Etkenler

Major hepatotropik virüslerden başka, viral hepatite nadiren de olsa neden olan diğer virüsler de vardır. Bu virüsler sekonder olarak karaciğeri etkilerler. Bunlardan bazıları CMV, EBV, VZV, Rubella virüs, Sarı humma, Ebola virüsü, Adeno virüs, Cocksackie virüsleridir (6, 7).

2.4. Yeni Hepatit Virüsleri

2.4.1 HGV

Flaviviridae ailesinden Hepacivirüs genusu içinde yer alan, 9392 nükleotid uzunluğunda zarflı ikozahedral simetrik pozitif tek iplikçikli bir RNA virüsüdür (30, 31, 32). İlk kez 1967 yılında akut hepatit geçiren bir cerrahın plazmasında saptanan virüs, şempanzede akut hepatit geliştirdiği görülmüş. 1995 yılında ise etken idantifiye edilmiş ve bu yeni virüse HGV adı verilmiştir (6). Dünyada farklı bölgelerde klonlanan 5 farklı genotipi vardır. Batı Afrika tipi (genotip 1) Avrupa/Amerika tipi (genotip 2), Asya tipi (genotip 3), Güneydoğu Asya tipi (genotip 4), Güney Afrika tipi (genotip 5) olarak belirlenmiştir. Ülkemizde renal transplant yapılan hastalarda saptanan HGV'nin genotip 2 olduğu bildirilmiştir (7). HGV'nin hepatotropizmi ve karaciğerde replike olup olmadığı henüz tam olarak belirlenememiştir. Yapılan çalışmalar HGV nin sık görüldüğünü ortaya koymaktadır. HGV' nin başlıca kan yoluyla bulaştığı bildirilmiştir (30, 31, 33). HGV' nin cinsel temasla ve anneden bebeğe perinatal yolla bulaşabildiğini gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (18). HGV' nin HBV veya HCV ile koenfeksiyonları sık görülmektedir (6). Karaciğer fonksiyon testleri HGV enfeksiyonu açısından yardımcı bir gösterge değildir.

HGV enfeksiyonu tanısı HGV RNA veya HGV' nin zarf glikoproteininden E2'ye karşı gelişmiş antikörlerin (anti-E2) saptanması ile konulur (6).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda HGV ile enfekte hastaların salyasında ve semeninde HGV RNA bulunduğu gösterilmiş ve salgıların da bulaş kaynağı olabileceği ileri sürülmüştür (34, 35, 36). HGV RNA prevalansı akut NANE hepatitlerinde %0-40, sporadik hepatitlerde %0-11,1 hepatit A'da %0-25, hepatit B'de %9,5-32,1, hepatit C'de %10-48,3 arasında değişmektedir (37, 38). Fulminan hepatitlerde yapılan çalışmalarda HGV RNA'ya rastlanmadığı belirtilmekle beraber bu konu tartışmalıdır. HGV'nin karaciğer hastalıklarıyla ilgisi kesin olarak saptanamamıştır. IFN tedavisi uygulanmış hastalarda tedavi sonrası cevap alınmış ama tedavi kesilince

nüksler görülmüştür. Non A-E kronik hepatitlerde %5-35, kronik hepatit B'lerde %0-18, kronik hepatit C'lerde %3,8-39 arasında değişmektedir. Non A-E sirozlarda %9-18, hepatit B kaynaklı sirozlarda %18, hepatit C kaynaklı sirozlarda %12'dir. Hepatoselluler karsinomada (HSK) bu oranlar non A-E %0-14, hepatit B'de %0-15, hepatit C'de %10-11 olarak saptanmıştır (6, 32, 39, 40).

Klinik seyir genellikle 2-4 haftalık bir inkübasyondan sonra hastaların yaklaşık yarısında 6-8 hafta devam eden orta derecede bir ALT yüksekliği ve ardından persistan viremi şeklindedir. Viremi süresi 3-17 yıl arasında değişir (6). HGV'nin HAV, HBV, HCV enfeksiyonlarında akut hastalığın klinik gidişine, şiddetine, kronikleşmesine ve tümör gelişmesine artan bir risk oluşturmadığı gibi karaciğer transplantasyonunda; greft reaksiyonlarına, hastanın yaşam süresine etkisi olmadığı bildirilmektedir. Kronik HBV ve HCV enfeksiyonları ile birlikteliğinde interferon tedavisi ile HGV enfeksiyonunun baskılandığı ancak enfeksiyonların kliniğine, biyokimyasal ve histolojik yanıtı ve prognoza herhangi bir katkısı olmadığı ayrıca kronik tedavi sonrası HGV persistansının devam ettiği belirtilmektedir (6).

2.4.2. TTV ve TTV Varyantları

TTV zarfsız, tek zincirli, sirküler, 3850 nükleotid içeren DNA virüsüdür. Circoviridae familyasına aittir. Üç ORF bulunur. Çok heterojen yapıya sahiptir. En az 23 genotipi olduğu ve bazı genotiplerin belirli coğrafi bölgelerde daha yoğun saptandığı bildirilmiştir (6).

İlk defa 1997 yılında bilinen viral hepatit etkenleri negatif olan, posttransfüzyonel hepatit geçiren ve isminin baş harfleri T ve T olan Japon bir hastadan izole edilmiştir ve adına (TTV=Totgue Teno Virüs) denilmiş; ancak daha sonra Transfusion Transmitted Virüs (TTV) olarak değiştirilmiştir. TTV sağlıklı kişilerde ve kan donörlerinde yüksek oranda bulunabilmektedir. TTV kan ve kan ürünleri ile parenteral bulaşabilir (6). Seksüel temas, anneden bebeğe bulaş ve fekal oral bulaş tartışmalıdır. Serum TTV DNA'sı pozitif olan hastanın feçesinde TTV DNA saptanması enterik yolla bulaşın olabileceğini göstermektedir (41). Pediyatrik hastalarda yapılan çalışmalarda

da TTV enfeksiyonunun intrauterin yolla bulaşmadığı, çevresel kaynaklardan veya nozokomiyal olarak bulaştığı ileri sürülmüştür (42). Başka bir çalışmada ise maternal ve kordon kanında TTV DNA'nın saptandığı ve transplasental bulaşın olabileceği bildirilmiştir (43). Serumlarında TTV ve HGV pozitif olguların tükürüklerinde de TTV ve HGV bulunabildiği ve bulaşta rol oynayabileceği belirtilmektedir (6).

TTV'nin oluşturduğu viremi geçici veya sürekli olabilir. Ancak viremik hastalar genellikle asemptomatiktirler. Virüs DNA'sı karaciğer dokusunda gösterilmiş ve karaciğerde replike olabileceği ileri sürülmüştür (44). İnsanlar TTV için tek kaynak değildir. Farklı çiftlik hayvan türlerinde de bulunabilir. Filogenetik analizlere göre hayvanlardan izole edilen izolatları, insanlarda bulunanlardan ayırt etmek mümkün değildir (45). TTV prevalansı sağlıklı kan donörlerinde Japonya'da %12, Amerika'da %7,5 ve ülkemizde %7 oranında saptanmıştır (6,46). İtalya'da kronik HBV olgularında %35, kronik HCV'lilerde %32, kriptojenik karaciğer hastalığı olanlarda %16 oranında pozitiflik bildirilmiştir (47). Ülkemizde yapılan diğer bir çalışmada kronik HBV'lı olgularda %13,6, kronik HCV'li olgularda %7,2, kriptojenik kronik aktif hepatitlerde %38,4 oranında TTV DNA pozitifliği bulunmuştur (48).

Danimarka'da HIV pozitif olgularda %76 saptanırken, ülkemizde %50 olarak bildirilmiştir (48, 49). Kronik HBV ve HCV enfeksiyonlarına sıklıkla eşlik eden TTV'nin bu hastalıkların tedavisinde kullanılan interferon, lamuvidin ve ribavirine karşı duyarlılığı izlenmiş, bu ilaçların TTV'ye bir etkisinin olmadığı ortaya konmuştur (50, 51).

TTV Varyantları:

TTV saptanmasından sonra gündeme gelen Circovirüs'ler grubundan TLMN, SANBAN, YONBAN, TUS01, PMV virüsleri nükleotid düzeyinde TTV ile yüksek oranda homoloji gösteren, transfüzyonla bulaştıkları ve persistans gösterdiği düşünülen virüslerdir. Hepatit veya başka bir patoloji oluşturdukları ise gösterilememiştir (1, 2).

2.4.3. SEN virüs

İlk defa 1999 yılında Dr. Danielle Primi liderliğindeki İtalyan araştırmacılar intravenöz ilaç bağımlısı HIV ile enfekte ve nedeni bilinmeyen post transfüzyon hepatitli bir hastanın serumunda yeni bir virüs izole ettiklerini bildirmişlerdir. Bu virüse hastanın adının baş harfleri olan SEN adını vermişlerdir (1, 52).

Virolojisi

SENV, TTV ilişkili virüslerin da içinde bulunduğu Circoviridae ailesindedir. Bu aile ek olarak TTV, TLMV, SANBAN, TUS01, PMV ve YONBAN virüslerini içerir. Circoviridae virüs ailesi içinde SENV; SANBAN ve TUS01 grupları içinde kümelenmiştir. Bu grup, aile içinde en yaygın ve en yeni bulunan gruptur (1, 2). SENV yapısal olarak TTV'ye benzemekte ancak TTV ile SENV arasında en fazla %55'e kadar sekans, %37'e kadar da aminoasit homolojisi bulunmaktadır (2). SENV tek zincirli sirküler DNA içeren zarfsız bir virüstür. Virüs 26 nm boyutunda ve genom yaklaşık 3600-3800 nükleotid uzunluğundadır. Yılda lokalizasyon başına $7,32 \times 10^4$ mutasyon hızı olan hipervariabl bölgelere sahiptir. SENV'nin persiste etme yeteneği bu variabl bölgelerin mutasyon hızı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (1, 2).

Genomun filogenetik analizine göre 8 farklı genotipi tanımlanmıştır (SENV A, SENV B, SENV C, SENV D, SENV E, SENV F, SENV G, SENV H). Her genotip diğerinden en az %25'lik nükleotid sekans değişikliğiyle ayrılır. Genomda 3 ORF mevcuttur. ORF uzunluğu her bir genotip için değişkendir. ORF1 arginin ve lizinden zengin domenler içerir ve yüksek oranda hidrofilik özellik gösterir. SENV genotipleri ORF1'deki bazı biyokimyasal özellikler yönünden farklıdır. Ayrıca SENV A, SENV C ve SENV H'nin ORF1 sekanslarının C ucunda bulunan lösin fermuar paterni TTV'de bulunmamaktadır. ORF2; SENV'nin C, D, E, F, G, H izolatlarında ORF1 ile çakışan bölgeden başlayıp devam eder. Bu yapı aynı zamanda TTV'da da gözlenir. ORF2'nin fonksiyonu henüz bilinmemektedir. TTV'nin ORF2 ile SENV'nin ORF2'sindeki aminoasitler karşılaştırıldığında aralarında %33,6-44,4 oranında homolojiye sahip oldukları görülür (1, 2). ORF2, SENV A, SENV B, SENV C, SENV D, SENV E, SENV F, SENV G ve SENV H

genotiplerinin herbiri sırası ile 166. 156. 157, 157, 152, 160, 146 ve 156 aminoasit içerir ORF3; *Drosophila melanogaster*'in DNA topoizomeraz I enzimi ile homolojiye sahip olduğu gösterilmiş ve ssDNA virüslerindeki gibi replikasyonlarında önemli bir role sahip olabileceği düşünülmüştür. Bu homolojinin ORF3'ün transkripsiyonel baskılanmaya veya aktivasyona aracılık eden bir DNA veya RNA bağlayan nükleer protein olabileceği görüşüne yol açmıştır. ORF3 2545-2802 nükleotidi (SENV A) kodlar ve ORF1'in 3'sonu ile üstüste biner ama ORF2 ile aynı okuma bölgesini kullanır. Bu protein 81-88 aminoasit içerir ve TLMV'deki yaklaşık 130 aminoasitten küçüktür (1, 2).

Virüsün replikasyonu hakkında bilgimiz azdır. Ancak hepatomalı bir hasta ile kanser olmayan diğer bir hastanın karaciğer dokusundan SENV'nin spesifik komplementer DNA'sı amplifiye edilmiştir. Bu da muhtemelen virüsün karaciğerde ve RNA aracılığı ile replike olabileceğini düşündürmüştür (53).

Epidemiyoloji

SENV tüm dünyada endemik gibi görünmektedir. Amerika'da sağlıklı kan donörlerindeki prevalans %1,8 olarak bildirilmiştir. İtalya'da yapılan çalışmada da prevalansın benzer olduğu saptanmıştır. Japonya'da sağlıklı kan donörlerinde %10, Taiwan'da %15, Çin'de %31 oranındaki prevalanslar Amerika ve İtalya'dakinden oldukça yüksektir (54, 55). Kanada'nın kuzeybatı bölgesinde yaşayan yerli halktan alınan kan örneklerinde populasyonun %36'sı SENV ile enfekte bulunmuştur. Bu çalışmanın ilginç yanı parenteral ilaç kullanımı seyrek olan uzak ve izole bir toplumda böyle yüksek prevalansın bulunmasıydı. Bu da SENV'nin dünyadaki diğer uzak populasyonlarda da endemik olabileceğini ve bu yüksek prevalans nedeniyle nonparenteral bulaşabileceğini de düşündürmektedir (56).

Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından yapılan bir çalışmada kardiyak operasyon yapılan hastalar operasyon sonrası SENV DNA prevalansı açısından incelenmiştir. Operasyon sırasında transfüzyon almayan hastalarda %3, transfüzyon alanlarda %30 oranında SENV DNA pozitif saptandığı bildirilmiştir. Transfüzyon yapılan hastalarda transfüze edilen ünite sayısı ile orantılı olarak SENV DNA pozitifliğinin arttığı

görülmüştür. Ayrıca opere edilen hastaların küçük bir bölümünde transfüzyon almadığı halde SENV enfeksiyonu gelişmesi hastanede yatarken bir takım iyatrojenik faktörler ile SENV'nin bulaşabileceğini de düşündürmektedir. Bu olguların izleminde transfüzyon ilişkili SENV ile enfekte olan hastaların büyük oranında SENV DNA'nın kaybolduğu görülmüştür. Transfüzyon sonrası enfekte olan hastaların %55'i enfeksiyondan 6 ay sonra ve %74'ünün de 5 yıllık izlemde SENV DNA'larının kaybolduğu saptanmıştır (53).

Kronik intravenöz uyuşturucu kullananlarda (İVUK) prevalans; Taiwan'da %54 (SENV D %46 ve SENV H%12 her ikisi %4), İtalya'da %71 (SENV A, SENV D, SENV H bakılmış, SENV A en sık bulunmuş), ABD'de (San Francisco'da) SENV A % 45,7, SENV C/H %35,6, SENV D %10,3 yine ABD (Baltimor'da) SENV D %32,7, SENV H %37,5 oranında bildirilmiştir (36, 38, 57). İtalya'da Roldan ve arkadaşları 165 HIV pozitif hastada SENV A, SENV B, SENV D, SENV H prevalanslarını araştırmışlardır. Totalde SENV prevalansı %51,5 (85/165) bulunmuştur. Bunların %91,2'si SENV A, %5,2'si SENV D, %1,7'si SENV B, %1,7'si SENV H olarak bildirilmiştir (58).

Anneden infanta SENV geçişi 30 olguda çalışılmış ve bu çalışmaya dahil edilen 30 kadının 15'inde SENV DNA'sı identifiye edilmiştir. Bu annelerden doğan 30 bebeğin 13'ünde SENV DNA pozitifliği saptanmış ve 15 negatif annenin 3 bebeği ile 15 pozitif annenin 10 bebeğinin enfekte olduğu görülmüştür. Bunlardan bir bebek doğumda, 8 bebek doğumdan sonraki 6 ay içinde ve 4 bebekte daha sonraki aylarda SENV DNA pozitifliği saptanmıştır. Filogenetik analiz yapıldığında anne ve bebekten izole edilen SENV'lerin ilişkili olduğu saptanmış bu da SENV'nin vertikal yolla geçebileceğini düşündürmüştür. SENV enfeksiyonu ile ilişkili klinik bir tablo bulunamamış ancak bebeklerde uzun süreli periyotta ALT'da geçici yükselmeler görülmüştür (57).

Transfüzyon İlişkili Hepatitlerde SENV

NANE transfüzyon ilişkili hepatitli hastaların serum örneklerinde 8 genotip arasında SENV D ve H diğerlerine göre daha yaygın saptanmıştır. Umemura ve arkadaşlarının transfüzyon ilişkili hepatitlerde SENV'nin etkisini araştıran çalışmasında, transfüzyon almamış hastaların %3'ünde, 1-2 ünite almış hastaların %13,2'sinde 3-4 ünite alanların %32,3'ünde, 7-12 ünite alanların %27,2'sinde, 12 üniteden fazla alanların %45,2'sinde SENV enfeksiyonu saptamışlardır. SENV enfeksiyonu açısından transfüzyon almayan ve 12 ünite üzerinde transfüzyon alanlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür ($p<0,0001$). Ek olarak bu çalışmada SENV'nin donör ve alıcıdaki suşlar arasında sekans homolojisi gösterilmiştir (53).

Transfüzyon sonrası NANE hepatit gelişen 12 olgunun 11'inde (%92) SENV DNA pozitifliği saptanırken, transfüzyon almış ancak hepatit gelişmemiş 225 olgunun ise 55'inde (%24) SENV DNA pozitifliği bildirilmiştir. Bu iki grup karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Bu çalışmada SENV ile enfekte hastaların hepsinde hepatit gelişmemesine rağmen, bazı hastalarda posttransfüzyon hepatit nedeni olabileceği belirtilmiştir. Aynı çalışmada SENV viremisinin olguların %45'inde 1 yıldan fazla, olguların %13'ünde ise 12 yıla kadar sürdüğü bildirilmiştir (53).

SENV, HBV, HCV, HDV Koenfeksiyonu

HCV kronik karaciğer hastalığı ve posttransfüzyon hepatitlerinin en önemli nedenidir. Akut hepatit C virüs enfeksiyonlu hastaların yarısından çoğunda siroz veya HSK veya ikisine birden neden olan kronik hepatit gelişmektedir. Kronik hepatit C enfeksiyonlu hastaların %24-67 oranında SENV ile koenfekte olup SENV prevalansı kronik hepatit B ve C enfeksiyonlu hastalarda sağlıklı bireylerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p<0,01$) (53, 56, 59, 60). Kao ve arkadaşları kronik hepatit B veya kronik hepatit C'li HSK'u olan hastalarda SENV prevalansını yüksek bulmuşlardır (61). SENV DNA, 15 otoimmün hepatit ve 24 primer bilier sirozu

olan hastada çalışılmış ve bu hastalar, sağlıklı kan donörleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek prevalansa sahip oldukları görülmüştür (otoimmün hepatit $p=0,004$, primer bilier siroz $p<0,0001$) (55).

Kronik HCV ve SENV enfeksiyonu olan hastalarda IFN- α veya IFN- α ile ribavirin kombinasyonunun etkisi çeşitli çalışmalarla incelenmiştir. Rigas ve arkadaşları kronik HCV enfeksiyonu olan 31 hastaya 6 ay boyunca haftada 3 kez 3milyon ünite IFN- α 2a ve 72 kg üstündeki hastalara 1200 mg/gün, 72 kg altındaki hastalara 1000 mg/gün ribavirin tedavisi vermişlerdir. Bu 31 hastanın 6'sında SENVD ve 7'sinde SENV H pozitif (bir hasta hem SENV D hem SENV H pozitif) bulunmuştur. SENV D pozitif 6 hastanın hepsi ve SENV H pozitif 7 hastadan 5'inde kronik HCV enfeksiyonu yanıtı kalmıştır. Otoriteler SENV ile koenfeksiyonun, kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda IFN- α ve ribavirin tedavisine yanıtı olumsuz etkileyebileceğini öne sürmüşlerdir (62). Umemura ve arkadaşları kronik hepatit C enfeksiyonu olan 102 hastaya doğal interferon- α veya interferon- α 2a günlük 9 milyon ünite dozda 2 hafta, daha sonraki dönemde haftada 3 kez 9 milyon ünite olacak şekilde 22 hafta uygulamışlardır. SENV DNA 102 hastanın 18'inde tedavi öncesi pozitif bulunmuştur. İnterferon- α tedavisinden sonra hastalarda HCV'nin temizlenme oranı SENV enfeksiyonu olan kişilerde %28, SENV enfeksiyonu olmayan kişilerde ise %39 olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,50$). SENV ile koenfeksiyonun, kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda IFN- α tedavisine yanıtı etkilemediğini düşünmüşlerdir. Bu çalışmanın başka bir yönü de SENV üzerine interferon- α 'nın etkisini araştırmasıydı. Tedaviden önce serumlarında SENV DNA'sı pozitif olan 16 hastanın 11 (%69)'inde tedaviden 24 hafta sonra bunun negatifleştiği saptanmıştır. SENV'nin interferon- α 'ya yanıtı, yaş, cinsiyet, ALT düzeyi, tedavi öncesi SENV DNA düzeyi veya tedavi öncesi HCV RNA düzeyi ile ilişkili değildi. Tedavi almayan kontrol hastalarının randomize edilmemesine rağmen bu sonuç SENV'nin interferon- α 'ya duyarlı olduğunu düşündürülebilir (63).

Bir başka çalışmada kronik hepatit C'li 100 hastaya 24 hafta süreyle haftada 3 kez 3 milyon ünite interferon- α 'ya ek olarak 1000-1200mg oral

ribavirin verilmiştir. Yüz hastanın 57'sinde SENV DNA pozitif saptanmış. SENV koenfeksiyonu olan kronik hepatit C'li hastalarda SENV negatif hastalara göre HCV genotip 2a'nın daha yüksek prevalansta olduğu tesbit edilmiştir. SENV koenfeksiyonu olan veya olmayan hastaların tedaviye yanıtı karşılaştırıldığında SENV koenfeksiyonu olan hastaların 18 (%32)'i kombinasyon tedavisine yanıt verdiği ve SENV D'nin SENV H'ye göre daha yüksek yanıt oranına sahip olduğu görülmüştür. Sonuç olarak SEN virüsün HCV genotip 2a ile bir bağlantısı olduğunu ve kronik hepatit C'ye herhangi bir etkisi olmadığını saptamışlardır (64).

Sagir ve arkadaşları SENV koenfeksiyonu olan ve olmayan kronik HCV enfeksiyonlu olgularda interferon- α ve pegile interferon ile birlikte ribavirin kombinasyon tedavisinin etkisini araştırdıkları çalışmalarında; HCV klirensini SENV pozitiflerde %52, SENV negatiflerde ise %50 oranında saptamışlar ve aralarında istatikselsel bir fark bulmamışlardır. Sonuç olarak SENV koenfeksiyonu, HCV'nin kombinasyon tedavisine yanıtını etkilemediği belirtilmiştir. Tedavi sonunda SENV DNA pozitif hastaların %76'sında SENV viremisinin kaybolduğu gözlenmiştir. Ayrıca tedavi öncesi SENV H düzeyinin kopya/ml cinsinden kantitasyonu yapılmış ve yüksek viremisi olanların tedaviye yanıtının daha iyi ve SENV'nin kombinasyon tedavisine yanıtı SENV DNA düzeyi ile korele olduğu düşünülmüştür (65).

Tüm bu çalışmalara bakıldığında hepatit C enfeksiyon tedavisinde SENV'nin etkisi hakkında net bir şey söylenemez. SEN virüsün hepatit C tedavi rejimindeki etkisine dair daha geniş araştırmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Xu ve arkadaşları kronik HBV hepatiti nedeni ile lamuvidin tedavisi (100mg/gün) alan 45 hastanın 5 (%11,1)'inde SENV DNA'yı nested PZR yöntemi ile pozitif saptamışlardır (%6,7 SENV D, %4,4 SENV H). SENV pozitif olan 5 olgunun 4'ünde; SENV negatif olan 40 olgunun ise 10'unda lamuvidin tedavisine yanıt alınmadığını ve iki grup arasında belkide olgu sayısının azlığından istatikselsel olarak anlamlı fark saptanmasa da ($p < 0,05$); SENV koenfeksiyonunun kronik HBV'li hastalarda lamuvidin tedavisine yanıtı olumsuz etkilediği düşünülmüştür (66). SEN virüsün hepatit D enfeksiyonu olan hastalardaki tedaviye yanıtı etkisi henüz çalışılmamıştır.

Karaciğer Transplant Hastalarında SENV

Karaciğer transplant alıcıları uzun süreli immün süpresyon tedavisine ihtiyaç duyarlar. Bu olgularda HBV ve HCV ile greft hepatiti karaciğer enzimlerinde belirgin yükselme ve anormal histoloji ile daha agresif seyir gösterir. Bu hastalar sadece allogreft aldıklarından değil, aynı zamanda pretransplant veya erken post transplant dönemde büyük miktarda kan ürünü aldıklarından dolayı kanla bulaşan viral patojenler için yüksek risk altındadırlar.

Yoshida ve arkadaşları karaciğer transplantasyonunda SENV'nin bir kesit çalışmasında karaciğer alıcılarında SENV D ve SENV H nokta prevalansını ve serum karaciğer enzimlerini araştırmışlardır. Rastgele seçilmiş 58 transplant hastasının % 51,7 (30 hasta)'sinde SENV pozitif. Bunların %15,5'i SENV H, %24,1'i SENV D, % 12,1'inde her ikisi de pozitif. İzlemde seropozitif olan 21 hastanın, 14'ünde HCV reenfeksiyonu geliştiğini ve HCV reenfeksiyonlu bu 14 hastanın %79'unun SENV DNA'sının pozitif bulunduğunu bildirmişlerdir. SENV ve HCV'si pozitif grupta ALT düzeyleri yüksek saptanırken, HCV'si negatif ve SENV'si pozitif olan grupta ALT yüksekliği saptanmamıştır. ALT yüksekliğinin nedeninin HCV enfeksiyonuna bağlı olduğu düşünülmüştür. SENV enfeksiyonunun karaciğer trasplant alıcılarında daha sık görüldüğü ancak greft disfonksiyonuna neden olmadığı düşünülmektedir. Ancak bu olgularda SENV'nin HCV rekürrensi ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir (67).

Progresif NANE Hepatitlerinde SENV

Mikunie ve arkadaşları Japonya'da NANE karaciğer hastalığı ile ilişkili 67 hastada (HCC, siroz, kronik hepatit, akut hepatit) ve 49 kan donöründe SENV DNA prevalansını araştırdıkları çalışmalarında; NANE karaciğer hastalığı olan hastalarda SENV prevalansı yüksek bulunmuştur. Akut hepatitli hastalarda (11/23, %48), HSK'da (8/19, %42), sirozlularda (4/7, %57), kronik hepatitli (10/18, %56) hastalardaki oranlar kendi aralarında ve kan

donörlerindeki SENV prevalansı ile karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark olmadığını bildirmişlerdir (68).

Hemodiyaliz Hastalarında SENV

Hemodiyaliz hastaları HBV, HCV ve HIV gibi kanla bulaşan virüsler için yüksek enfeksiyon riski taşırlar. Çünkü tedavi yöntemlerinde parenteral girişimler çok fazla kullanılır. İlk çalışmada 189 hemodiyaliz hastası 60 kan donörü alınmış ve hemodializ hastalarının 154'ü 2 yıl süreyle izlenmiştir. Bu olgularda SENV D ve SENV H DNA'sı hemodializ hastalarında PZR yöntemiyle %38 pozitif bulunurken 60 kan donöründe ise bu oran %22 olarak saptanmış ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,012$). SENV pozitif hemodiyaliz hastalarının %61'i SENV D, %22'si SENV H, %17'si SENV D ve H pozitif. SENV pozitif kan donörlerinin %77'si SENV D, %15'i SENV H, %8'i SENV D ve H pozitif. İzlemde ALT yüksekliğinin HCV ile ilişkili olduğu ancak SENV viremisi ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Transfüzyon sayısı ($p=0,004$) ve hemodiyaliz süresi ($p=0,006$) ile HCV enfeksiyonunun ilişkili olduğu ancak SENV enfeksiyonu ile ilişkili olmadığı saptanmıştır ($p<0,05$) (69). İzlenen 154 hastanın 63 (%41)'ünde SENV DNA başlangıçta negatif bulunmuştur, bunlardan 34 (%22) hastada ise SENV DNA izlem esnasında pozitifleşmiştir (%71 SENV D, %12 SENV H, %17 SENV D ve H). Buna karşın başlangıçta pozitif olan 28 (%18) olguda (%82 SENV D, %7 SENV H, %11 SENV D ve H) SENV viremisi kaybolurken, 29 (%19) olguda viremi devam etmiştir (%38 SENV D, %17 SENV H, %10 SENV D ve H). İki yıllık izlemde SENV viremisi olan hastaların %3'ünde, olmayan hastaların ise %5'inde ALT yükseklik epizotları saptanmış ve bu oranlar arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak SENV'nin hemodiyaliz hastalarında yaygın olarak bulunduğu ancak hepatite neden olduğuna dair herhangi bir veri elde edilemediğini bildirmişlerdir (69).

İkinci bir çalışmada 78 hemodiyaliz hastası ve 226 sağlıklı kontrol grubunda SENV H DNA araştırılmıştır. SENV H prevalansı hemodiyaliz hasta

grubunda %12,8 (10/78) ve sağlıklı kontrol grubunda %16,8 (38/226) saptanmıştır. SENV H viremi si olan vakalarda klinik ve biyokimyasal olarak karaciğer hastalığı bulguları saptanmadığı ve bu nedenle, SENV H viremik hastaların ayrı hemodiyaliz makinalarına alınmalarının gerekmediği bildirilmiştir (70).

Sonuç olarak; SENV'nin virolojisi ve patojenitesi için henüz netleşmiş bilgi yoktur. Sekiz genotipinden sadece SENV D ve SENV H transfüzyonla gelişen hepatitlerle ilgili görünmektedir. Kronik hepatit, siroz veya HSK gelişimine neden olduğuna dair net bir bilgi yoktur. SENV'nin diğer karaciğer hastalıklarına etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır ve daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. SENV'nin NANE karaciğer hastalığında rolü de net olmadığı gibi SENV'nin progresif hastalık yaptığına dair bir kanıt da henüz bildirilmemiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç

Çalışma Mayıs 2007-Ağustos 2007 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı ve Temel Mikrobiyoloji Anabilim Dalı PZR laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya araştırma grubu olarak bu süre içinde Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi kan bankasına başvuran, HBsAg, VDRL, Anti-HIV, Anti-HCV negatif 250 kan donörü ve aynı dönemde Isparta Devlet Hastanesi Hemodializ ünitesinden hizmet alan 30 hemodiyaliz hastası alındı. Gruplardan alınan kan örnekleri bekletilmeden serumlar ayrılarak steril ependorf tüplerine konuldu. PZR ile çalışılıncaya kadar -80 °C'de derin dondurucuda saklandı.

İstatistiksel analizde ki-kare testi kullanıldı.

3.1.1. Viral DNA eldesi (ekstraksiyon)'nde gereçler:

1. Mikrosantrifüj tüpleri 0,5 ve 1,5 mL (Eppendorf) ®
2. DNase ve RNase free ependorf tüpleri 0,5 mL (Greiner) ®
3. Mikrosantrifüj cihazı (Hermle) ®
4. Vortex (Labinco L 46) ®
5. Otomatik pipetler: 0,5-10 µL (Eppendorf) ®, 5-50 µL (Prizma) ®, 20-100-200-1000 µL (Gilson, Pipetman) ®
6. Steril pipet uçları: 10-20-100-1000 µL (Greiner Labortechnik) ®
7. Fitler tüp 50-1000 mcl (BIO-CRT) ®
8. Telster AV-100 class-II güvenlik kabini
9. Santrifüj aleti MVS-I (Labart) ®
10. VWR standart Heat block inkübasyon aleti
11. Derin dondurucu (-20 °C) (Arçelik) ®
12. Derin dondurucu (-80 °C) (Heto) ®
13. Spincolumn blood genomic DNA minipreps kit (EZ-10) ®

3.1.2. Viral DNA'nın çoğaltılması (amplifikasyon)'nda gereçler:

1. DNase ve RNase free tüpler 0,5 mL (Greiner) ®
2. Otomatik pipetler: 0,5-10 µL (Eppendorf) ®, 5-50 µL (Prizma) ®, 20-100-200-1000 µL (Gilson, Pipetman) ®
3. Steril pipet uçları: 10-20-100-1000 µL (Greiner Labortechnik) ®
4. Thermal cycler (Biometra-T3 Thermocycler) ®
5. Class-II güvenlik kabini (Telster AV-100) ®
6. Multicolor real time detection sistem (BIO-RAD IQ5) ®
7. Derin dondurucu (-20 °C) (Arçelik) ®
8. Primerler (BIO BASİC) ®
 - a) Sensprimer: AI-1F (sequence5'-3'):

TWC YCM AAC gAC CAg CTA qAC CT
 - b) Antisensprimer: AI-1R (sequence5'-3'):

gTT TgT ggT gAg CAg AAC gg
9. Dört tür dNTP (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) (BIO BASİC) ®
10. Termostabil DNA polimeraz enzimi (Taq) (BIO BASİC) ®
11. MgCl₂ (BIO BASİC) ®

3.1.3. Jel elektroforez ile görüntülemeye gereçler:

1. DNase ve RNase free ependorf tüpleri 0,5 mL (Greiner) ®
2. Otomatik pipetler: 0,5-10 µL (Eppendorf)®, 5-50 µL (Prizma) ®, 20-100-200-1000 µL (Gilson, Pipetman) ®
3. Steril pipet uçları: 10-20-100-1000 µL (Greiner Labortechnik) ®
4. Class-II güvenlik kabini (Telster AV-100) ®
5. Isıtmalı magnetik karıştırıcı (LABINCO L33) ®
6. Agarose BASICALE (PRONA) ®
7. TBE Buffer 0,5 X (PROMEGA) ®
8. Ethidium bromide (AMBRESKO) ®
9. Light transilluminator Spectrolıne (BI-O-VİSİON) ®
10. Jel taşıyıcısı
11. Elektroforez tankı

3.2. Yöntem

Derin dondurucuda -80 °C'de saklanan serumlar derin dondurucudan çıkartılarak oda ısısında çözünmeleri beklendi.

Çalışma basamakları aşağıdaki sırayla gerçekleştirildi:

1. Viral DNA ekstraksiyonu
2. PZR amplifikasyonu
3. Amplifikasyon ürünlerinin %2'lik jel elektroforezi ile saptanması

3.2.1. Viral DNA eldesinde yöntem:

1. 0,5 ml serum örneği 2 ml lik collection tüplerine konularak 3000 rpm 4 °C 3 dakika sentrifüj edildi ve üstteki kalan kısım atıldı.
2. Her tüpe TDP buffer solüsyonundan 0,8 ml eklendi ve vortexlendi. Daha sonra 3000 rpm de 3 dakika santrifüj edildi ve üstteki kalan mayi atıldı.
3. 2. Basamak tekrar edildi.
4. Her tüpe 0,5 ml TBM solüsyonundan eklendi, tüpler vortexlendi ve her birine 3 µl proteinaz K eklenerek 55 °C de 30 dakika inkübe edildiler.
5. Erimemiş materyal olan tüpler 2 dakika 5000 rpm tekrar santrifüj edildiler ve her tüpe 260 µl saf etanol ilave edildi.
6. Tüp içerikleri filtreli tüplere aktarıldı. 8000 rpm de 1 dakika santrifüjlendikten sonra alttaki tüp içeriği döküldü.
7. Her tüpe 500 µl wash solüsyondan konularak 8000 rpm de 1 dakika santrifüjlendi.
8. 7. Basamak tekrarlandı.
9. Üstteki kalan sıvı dökülerek tüpler 8000 rpm de 1 dakika santrifüjlendi.
10. Filtre 1,5 ml lik eppendorf tüplerine aktarıldı ve her birinin üzerine 40 µl elution solusyon tam orta kısma gelecek şekilde eklendi ve 50 °C de 2 dakikada inkübe edildiler.
11. Tüpler 1000 rpm de 1 dakika santrifüjlendiler ve filtreler atıldı

3.2.2.Viral DNA'nın çoğaltılmasında yöntem:

1. 5 mL'lik ependorf tüpleri içine toplam volüm 50 ml olacak şekilde karışım aşağıdaki sırayla hazırlandı:
 - a. 5 µL PZR solüsyonu
 - b. 0,5 µL sens primer
 - c. 0,5 µL antisens primer
 - d. 0,25 µL dNTPs
 - e. 2,5 mmol MgCl₂ solusyon
 - f. 1,25 U Taq DNA polimeraz
 - g. 5 µL DNA ekstraksiyonu
 - h. 40 µL deiyonize su
2. Karışım aşağıdaki şekilde thermocycler programı yapılarak çoğaltıldı.
 - a. 95 °C 1 dakika 1 siklus
 - b. 95 °C 30 saniye 35 siklus
 - c. 68 °C 1 dakika 35 siklus

3.2.3.Jel elektroforez ile görüntüleme yöntemi:

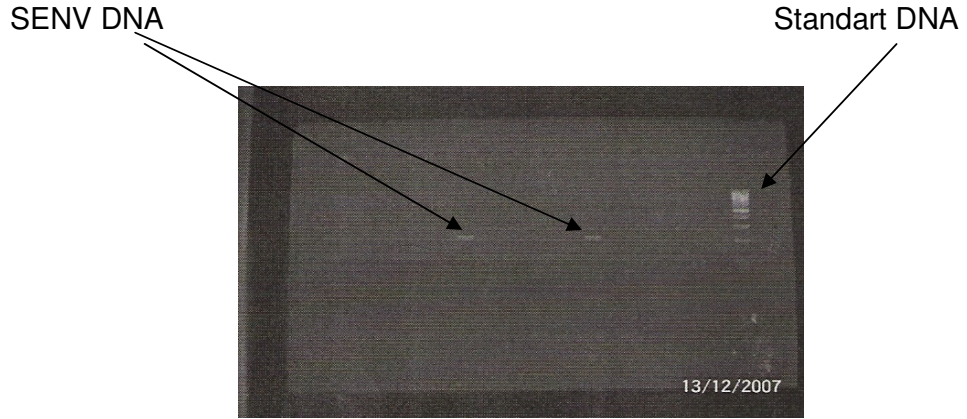
1. %2 yoğunlukta olacak şekilde agaroz 0,5 TBE tampon içinde eritildi. Bunun için agaroz 0,45 gr ile 0,5 TBE tampon 30 ml ısıtmalı magnetik karıştırıcı kullanıldı.
2. Yaklaşık 60 C°'ye soğutulan agaroz içine 2 µl ethidium bromid ilave edildi ve tarakları yerleştirilmiş jel taşıyıcısına döküldükten sonra 30 dakika donması beklendi.
3. Jelin donmasından sonra tarak uzaklaştırıldı ve jel taşıyıcı ile birlikte elektroforez tankına yerleştirildi. Jelin üzerine 2 mm yüksekliğe ulaşana kadar 0,5xTBE tampon ilave edildive loading buffer içinde karıştırılmış olan her numuneden kendine ayrılmış göze konuldu. DNA (-) negatif olduğundan numuneler anot tarafına konuldu.
4. Numuneler yerleştirildikten sonra 2V/cm olacak şiddette elektrik akımı verilerek jel elektroforez işlemi gerçekleştirildi. Bu işlem loading buffer

deki boya jelin 2/3'lük kısmını katedene kadar sürdürüldü (yaklaşık 45 dakika).

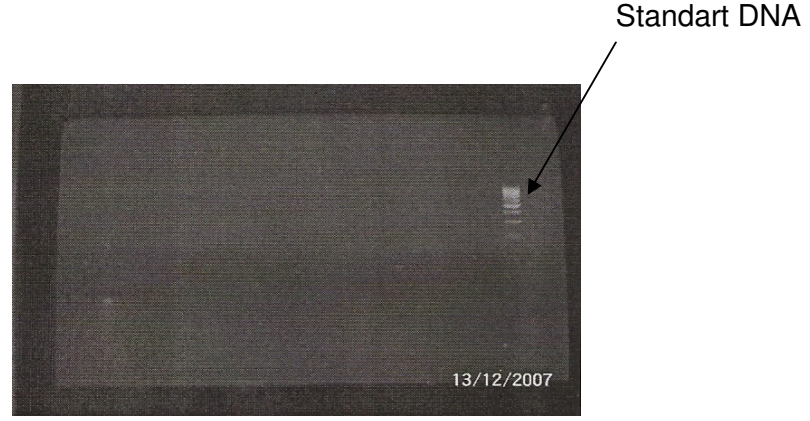
5. Süre sonunda jel transilluminatöre nakledilerek değerlendirildi.

3.3. Değerlendirme:

Pozitif değerlendirilen numunelerde ethidium bromid'in DNA' yı boyayarak işaretlemesi sonucu transilluminatörde değerlendirilen jeldeki ışınma standart DNA eşiğinde değerlendirildi. Negatif değerlendirilen numunelerde jelde bir ışınma gözlenmedi. Şekil-1'de pozitif (+) örnek, şekil-2'de negatif (-) örnek görülmektedir.



Şekil-1: SENV DNA (+) elektroforez görüntüsü



Şekil-2: SENV DNA (-) elektroforez görüntüsü

3.4. İstatistiksel analiz:

İki farklı grup arasındaki farklar istatistiksel olarak ki-kare testiyle karşılaştırıldı.

($p < 0.05$) olması üzerine istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Kan donörlerinden oluşan grubun 110 (%44)'u kadın 140 (%66)'ı erkekti ve yaş ortalamaları $34,9\pm 8,3$ yıl, ortanca 34,0 (yaş dağılımı 20 ile 57 arasında) idi. Hemodiyaliz hastaları ise yaş ortalaması $41,8\pm 15,6$ yıl, ortanca 37,5 (yaş dağılımı 19 ile 72 arasında) olan 20 (%66) kadın ve 10 (%33) erkekten oluşmakta idi.

SENV DNA'sı hemodiyaliz hastalarının 3 (%10)'ünde pozitif bulunurken kan donörlerinin hiçbirinde SENV DNA'sı tespit edilemedi.

Hemodiyaliz hastaları ile kan donörleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$).

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Dünyada viral hepatitlerin % 80 den fazlasının nedeni hepatit A virüs (HAV), hepatit B virüs (HBV), hepatit C virüs (HCV), hepatit D virüs (HDV), hepatit E virüs (HEV)'leridir. Akut hepatit, kronik hepatit ve siroz olgularının yaklaşık %20 sinde, duyarlı serolojik testlere rağmen etken olarak yukarıda bahsedilen virüsler saptanamamaktadır. Non A non E (NANE) olarak adlandırılan bu hepatitlerden sorumlu olabileceği ileri sürülen etkenler ise son yıllarda tanımlanan hepatit G virüs (HGV), transfusion transmitted virüs (TTV), TT benzeri mini virüs (TTV like mini virus-TLMV), SANBAN virüs, YONBAN virüs, TUS01, PMV ve SEN virüsleridir (1, 3).

SENV; Circoviridae ailesinden bir DNA virüsü olup sekiz farklı genotipi tanımlanmıştır (A-H). SENV D ve SENVH genotipleri diğerlerine oranla transfüzyonla ilişkili NANE hepatitlerinde daha sık, buna karşılık sağlıklı popülasyonda ve kan donörlerinde daha nadir görülmektedir. Çoklu transfüzyon yapılan hastalarda, intravenöz ilaç bağımlılarında, hemodiyaliz hastaları gibi parenteral bulaş riski fazla olan hastalarda daha yaygın olarak bulunmuştur (1). HBV ve HCV ile SENV D ve SENV H koenfeksiyonuna sık rastlanmaktadır (2). HBV veya HCV'li olgulardaki SENV koenfeksiyon prevalansı sağlıklı bireylerdeki SENV prevalansına göre anlamlı derecede yüksek bulunması, virüsün HBV veya HCV ile benzer bulaş yollarını kullanması sonucu olduğu düşünülmüştür. SENV, HBV ve HCV koenfeksiyonlu olgularla yalnızca HBV veya HCV enfeksiyonu olan olgular arasında serum ALT seviyesi ve histolojik ciddiyet arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Koenfeksiyon durumunda karaciğer hastalığının seyri SENV enfeksiyonuna bağlı olarak değil fakat HBV veya HCV enfeksiyonuna bağlı geliştiği bildirilmekte ve SENV'nin; HCV ve HBV'nin klinik seyrini, hastalığın şiddetini ve hepatosellüler karsinom gelişim riskini arttırmadığı ifade edilmektedir (61).

SENV D ve SENV H'nin sağlıklılarda yapılan çalışmalarda bildirilen prevalansları Uzak Doğuda (%10-15) Amerika ve Avrupa'ya göre oldukça yüksektir (%2).Bu toplumlarda değişik risk gruplarında ve karaciğer hastalığı

olanlarda ise prevalansları sağlıklı kişilere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda HBsAg, VDRL, Anti-HIV, Anti-HCV negatif olan intravenöz ilaç bağımlılığı ve mesleki riski olmayan 250 kan donörünün hiçbirinde SENV DNA pozitifliği saptayamadık. Bu durum benzer popülasyonlarda Avrupada yapılan araştırmalara yakın ancak Uzak Doğunun çeşitli bölgelerindeki SENV prevalansından düşük bulunmuştur. Çeşitli ülkelerde sağlıklı popülasyon ve kan donörlerinde yapılan prevalans çalışmalarında Amerika'da %1,8, Japonya'da farklı iki çalışmada %10 ve %22, Taiwan'da %15, Almanya'da %16,8, Tayland'da %5 oranında SENV DNA pozitifliği saptanmıştır (53, 61, 69, 70, 71).

Kronik hemodiyaliz hastaları parenteral yolla geçen enfeksiyonlar için yüksek risk taşımaktadır. Kao ve arkadaşları hemodiyaliz hastalarında buldukları yüksek SENV DNA pozitiflik oranını (%68) bu hasta gruplarında kan ve kan ürünleri alımının miktarı ve sıklığı ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (61). Scröter ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hemodiyaliz hastalarında SENV viremisinin yaygın bulunduğunu ancak klinik ve biyokimyasal olarak karaciğer hastalığı yaptığını dair bir bulgu olmadığı için, SENV viremik hastalarının farklı hemodiyaliz cihazı kullanmalarına gerek olmadığını belirtmişlerdir (70).

Bu çalışmada 30 hemodiyaliz hastasının 3 (%10) 'ünde SENV DNA pozitifliği saptadık. Hemodiyaliz hastaları ve sağlıklı kan donörlerinden oluşan grup karşılaştırıldığında pozitiflik oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,05$).

SENV prevalansı bölgesel farklılıklar gösterebilmekte ve parenteral bulaş açısından riskli gruplarda yüksek oranda görülmektedir. Ancak SENV ile nonparenteral yollarla da bulaşın olabileceği düşünülmektedir (1, 54, 57). Diyaliz hasta grubumuzdaki SENV DNA prevalansı da Taiwan (%68), Japonya (%38) ve Almanya (%12,8) gibi diğer ülkelerle karşılaştırıldığında daha düşük bulundu (61, 69, 70). Ülkemizde yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında Toraman ve arkadaşlarının 89 hemodiyaliz hastasında yaptıkları çalışmalarında SENV DNA'yı %29,1 oranında bizim çalışmamızdan

yüksek oranda saptadıkları görülmektedir (72). Çalışmalardaki farklı oranlar muhtemelen bölgesel SENV DNA prevalansındaki farklılığın sonucudur. Ayrıca SENV enfeksiyon prevalansı HCV'de gösterildiği gibi hemodiyaliz üniteleri arasında, aynı ülke veya coğrafi bölge içinde bile transfüzyon pratikleri ve hijyenik standartlardaki farklılıktan dolayı anlamlı olarak değişebilir. SENV genotiplerinin enfektivitesindeki değişiklikler ve uygulanan PZR tekniklerinin duyarlılık farkları da bu değişikliğe neden olmuş olabilir.

SENV'nin hepatit virüsü olarak klinik anlamı halen tartışmalı olup, SENV DNA pozitifliğinin primer mi, rekürrens mi ya da reenfeksiyon mu olduğu henüz tanımlanabilmiş değildir. Yapılan çalışmalarda SENV ile enfekte kişilerin viremisinin bir süre devam ettiği ve daha sonra vireminin kaybolduğu görülmüştür. Umemura ve arkadaşları izledikleri hastaların %55'inde 6 ay sonra ve %74'ünde 5 yıl sonra SENV viremisinin kaybolduğunu bildirmişlerdir. Daha önce SENV DNA'sı negatif olan kişilerin %35'inin ise bu takip süresinde enfeksiyonu aldıkları görülmüştür (53).

SENV DNA'sına hemodiyaliz hastaları, hemofili ve talasemik hastalar ile, hepatit B ve hepatit C'li hastalarda sağlıklı bireylere göre daha sık rastlanmasına rağmen bu hastalarda tek başına karaciğer hastalığının nedeni olarak SENV gösterilememiştir. Bir çok çalışmada, SENV ile karaciğer hastalığı arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (55, 61, 73). Kobayashi ve arkadaşları 2 yıl boyunca takip ettikleri SENV DNA pozitif hemodiyaliz hastalarından sadece %3'ünde yüksek ALT epizodu bulmuşlardır. SENV viremisi olan ve olmayan hastalarda ALT izleminde anlamlı fark olmadığı da görülmüştür. Ancak aynı zamanda HCV RNA'sı da pozitif olan olguların ALT düzeylerini anlamlı olarak daha yüksek saptamışlardır (69).

Sonuç olarak, çalışmamızdaki hemodiyaliz hastalarında SENV prevalansının (%10), kan donörlerinden (%0) anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı. Bu sonuç literatürlerdeki verilerle uyumlu olarak değerlendirildi. Kan donörlerindeki negatifliğin sebebi olarak bölgesel özellikler ve düşük riskli yaşam tarzı düşünüldü. SEN virüsün hepatit etyolojisindeki yeri ve gerçek sıklığının bilinmesi açısından daha geniş toplulukların taranmasına ihtiyaç vardır.

ÖZET

Isparta Yöresinde Farklı Gruplarda SEN Virüs Sıklığı

Akut ve kronik hepatitli hastaların bir kısmında bilinen hepatit virüsleri tespit edilememekte olup bu hepatitler non A-non E hepatit olarak sınıflandırılmaktadır. Non A-non E hepatit etkenleri konusu üzerine araştırmalar devam etmektedir. SEN virüs bu çalışmalar esnasında tanımlanmış bir DNA virüsü olup çeşitli bölge ve gruplarda farklı sıklıklarda bildirilmiştir. Genel olarak parenteral bulaş riski yüksek olan populasyonlarda yüksek, kan donörlerinde ise düşük prevalansta saptanmıştır.

Bu çalışmada ISPARTA bölgesinde kan donörlerinde ve hemodializ hastalarında SENV prevalansının tesbiti amaçlandı. 250 kan donörü ve 30 hemodializ hastası çalışma kapsamına alındı. SENV varlığı PZR yöntemi ile serumda SENV DNA araştırılarak belirlendi kan donörlerinin hiçbirinde SENV DNA pozitifliği saptanamadı. Hemodializ hastası olan gruptaki oranlar (%10), kan donörlerinden anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$).

SENV 'nin hepatit etyolojisindeki rolü ve gerçek sıklığının belirlenmesi amacıyla daha geniş toplulukların taranmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: SEN virüs, kan donörü, hemodiyaliz, PZR

SUMMARY

The Prevalence of SENV Among Different Population in Territory of Isparta

In some of the acute and chronic hepatitis patients the known types of hepatitis viruses are not detected, these incidents are classified as non A-non E hepatitis. The research on non A-non E hepatitis is still under progress. The SEN virus is a DNA virus that has been characterized during these studies, and is reported with varying frequencies for various regions and groups. Generally, it has been reported with a high prevalence in populations with a high risk of parenteral contamination, and it has been reported as having a low prevalence for blood donors.

This study aims to determine the SENV prevalence in the Isparta region for blood donors and hemodialysis patients. 250 blood donors and 30 hemodialysis patients participated in the study. The presence of SENV was determined by testing the serum for SENV DNA using the PCR method. None of the blood donors tested positive for SENV DNA. The ratios for hemodialysis patients (%10) were found to be significantly higher compared to blood donors ($p<0.05$).

Larger populations should be examined to determine SENV' s role in the etiology of hepatitis and its real frequency.

Key words: SEN virus, blood donor, haemodialysis, PCR

KAYNAKLAR

- 1.Sagır A, Kirschberg O, Heintges T, Erhardt A, Haussinger D. SEN virus infection. *Rev Med Virol.* 2004; 14: 141-148.
- 2.Takana Y, Primi D, Wang RY, Umemura T, Yeo AET. Genomic and molecular evolutionary analysis of a newly identified infectious agent (SEN virus) and its relationship to the TT virus family. *J Infect Dis* 2001; 183: 359-367.
3. Kaya O, Akçam F Z. Yeni Hepatit Virüsleri. *STED* 2005; 14 (8): 179.
4. Akbulut A. HAV enfeksiyonu. *Viral Hepatit 98*. Ed: K Kılıçturgay, 1998; 42-64. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği. İstanbul.*
5. Kawai H, Felinstone SM, Shaw-Stiffel TA. Hepatitis. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R eds. *Principles and Practise of Infectious Diseases.* 5th ed. New York. Churchill Livingstone 2000; 1279-1331.
6. Alter JH. Hepatitis G virüs and TT virus. In: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R eds. *Principles and Practise of Infectious Diseases.* 5th ed. New York. Churchill Livingstone 2000; 1760-1765.
- 7.Felek S. Karaciğer ve Safra Yolları Enfeksiyon Hastalıkları. Ed: S Felek. 1997; 195-222, Nobel Kitabevi
- 8.Yaylı G, Kiliç S, Örmeci A.R. Hepatitis Agents with Enteric Transmission - An Epidemiological Analysis. *Infection* 2002; 30: 334-337.
9. Lee WM. Hepatitis B virus infection, *N Engl J Med* 1997; 337: 1733–1745.
- 10.Ganem D, Schneider R. Hepadnaviridae: the viruses and their replication. In: Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 2001; 2923–2970.
- 11.Seeger C, Mason WS. Hepatitis B virus biology. *Microbiol Mol Bio Rev* 2000; 64 (1):51-68.
- 12.Cooper A, Paran N, Shaul Y. The earliest steps in hepatitis B virus infection. *Biochem Biophy Acta* 2003; 1614: 89-96.
- 13.Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. Hepatitis B and hepatitis Delta Virus. 11th edition, Blackwell-Science, UK, 2002; p300-302.
- 14.Taşyaran MA. HBV enfeksiyonu epidemiyoloji. *Viral Hepatit 98*. Ed: K Kılıçturgay. 1998; 94-100. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği. İstanbul*
- 15.Robinson WS. Hepatitis B virüs and D virus. İn: Mandel GL, Bennett JE, Dolin R eds. *Principles and Practise of Infectious Diseases.* 5th ed. New York. Churchill Livingstone 2000; 1406-1439.
- 16.Kurt H. HBV enfeksiyonu klinik bulgular. *Viral Hepatit 98*. Ed: K Kılıçturgay. 1998; 101-106. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği. İstanbul*
17. Akkız US: HCV enfeksiyonu, epidemiyolojisi ve korunma. *Viral Hepatit 98*. Ed: K. Kılıçturgay. 1998; 148-61. *Viral Hepatitle Savaşım Derneği. İstanbul*
- 18.Akkız, H. Epidemiyoloji ve korunma. *Viral hepatit 98*. Ed: K. Kılıçturgay. 1998; 148-159, *Viral Hepatitle Savaşım Derneği İstanbul*
- 19.Zein NN. Clinical Significance of Hepatitis C Virus Genotypes. *Clin. Microbiol Rev* 2000; 13: 223-235.
- 20.Akkız, H. HCV enfeksiyonu, epidemiyoloji ve korunma. *Viral hepatit 98*. Ed: K. Kılıçturgay. 1998; 148-161, *Viral Hepatitle Savaşım Derneği İstanbul*
- 21.Hadziyannis SJ. Rewiew: Hepatitis delta. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 289-293.
- 22.Leblebicioğlu H.HDV enfeksiyonu. Klinik bulgular ve tanı. *Viral Hepatit 98*. Ed: K. Kılıçturgay. 1998; 182-85 *Viral Hepatitle Savaşım Derneği. İstanbul*
- 23.Eroğlu C. HDV enfeksiyonu epidemiyolojisi. *Viral Hepatit 98*. Ed: K Kılıçturgay, 1998; 180-81 *Viral Hepatitle Savaşım Derneği. İstanbul*

24. Eroğlu. C. *Epidemiyoloji. Viral Hepatit 98*. Ed: K. Kılıçturgay. 1998; 180-185, *Viral Hepatitle Savaşım Derneği*.
25. Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases sixth edition*. Churchill Livingstone, Philadelphia. 2005; Volume 2: 2204-2217.
26. Cubitt W, Bradley D, Carter M, Chiba S, Estes M, Saif L. Caliciviridae. *Arch Virol Suppl*. 1995; 10: 359-363.
27. Mayo MA. Changes to virus taxonomy 2004. *Arch Virol* 2005; 150: 189-198.
28. Tam AW, Smith MM, Guerra ME, Huang CC, Bradley DW, Fry KE, Reyes GR. Hepatitis E virus (HEV): Molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology* 1991; 185: 120-131.
29. Bradley DW, Andjaparidze AG, Cook EH JR, McCaustland KA, Humphrey CD, Spelbring JE, Myint H. Etiologic agent of enterically-transmitted non-A, non-B hepatitis. *J Gen Virol* 1988; 69: 731-738.
30. Linnen J, Wages J, Zhan Yong Zhang-Keck. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: A Transfusion - transmissible agent. *Science* 1996; 27: 505-08.
31. Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpolder J, Wages J, Wesley R, Shih JW, Kim JP. The incidence of transfusion -associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Eng J Med* 1997; 336: 747-54.
32. Erensoy S. HGV enfeksiyonu. *Viral Hepatit 98*. Ed: K Kılıçturgay, 1998; 204-11, *Viral Hepatitle Savaşım Derneği. İstanbul*.
33. Schmidt B, Korn K, Fleckenstein B. Molecular evidence for transmission of hepatitis G virus by blood transfusion. *Lancet* 1996; 347: 909-10.
34. Kao IH, Chen VV, Chen P J, Lai MY, Lin RY, Chen DS. GB virus-C/hepatitis G virus infection in prostitutes: Possible role of sexual transmission. *J Med Virol* 1997; 52: 381-84.
35. Chen M, Sonnerborg A, Johansson B, Sällberg M. Detection of hepatitis G virus (GB virus C) RNA in human saliva. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 973-975.
36. Frey SE, Homan SM, Sokol-Anderson M, Cayca Mt, Cortorreal P, Musial CE, Di Bisceglie A. Evidence for probable sexual transmission of hepatitis G virus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1033-1038.
37. Alter MJ, Gallagher M, Morris TT, Moyer LA, Meeks EL, Krawczynski K, Kim JP, Margolis HS. Acute non A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G virus infection: *N Eng J Med* 1997; 336: 741-746.
38. Romano L, Fabris P, Tanzi E, Tositti G, Mazzotta F, Zanetti ARI. GBV-C/ hepatitis G virus in acute non A-E hepatitis of defined aetiology in Italy. *J Med Virol* 2000; 61: 59-64.
39. Tameda Y, Kosaka Y, Tagawa S, Takase K, Sawada N, Nakao H, Tsuda F, Tanaka T, Okamoto H, Miyakawa. Infection with GB virus C (GBV-C) in patients with fulminant hepatitis. *J Hepatol* 1996; 25: 842-847
40. Kanda T, Yokosuka O, Imazeki F, Tagawa M, Ehata T, Saisho H, Omata M. GB virus-C RNA in Japanese patients with hepatocellular carcinoma and cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 27: 464-469.
41. Okamoto H, Akahane Y, Ukita M, Fukuda M, Tsuda F, Miyakawa Y, Mayumi M. Fecal excretion of a nonenveloped DNA virus (TTV) associated with posttransfusion non A-G hepatitis. *J Med Virol* 1998; 56: 128-132.
42. Davidson F, MacDonald D, Mokili JLK, Prescott LE, Grahom S, Simmonds P. Early acquisition of TT virus (TTV) in an area endemic for TTV infection. *J Infect Dis*. 1999; 179: 1070-1076.

43. Morrica A, Maggi F, Vatteroni ML, Fornai C, Pistello M, Ciccorossi P, Grassi E, Gennazzani A, Bendinelli M. TT virus: evidence for transplacental transmission. *J Infect Dis* 2000; 181: 803-804.
44. Okamoto H, Ukita M, Nishizawa T, Kishimoto J, Hoshi Y, Mizuo H, Tanaka T, Miyakawa Y, Mayumi M. Circular double stranded forms of TT virus DNA in the liver. *J Virol* 2000; 74: 5161-5167.
45. Leary TP, Erken JC, Chalmers ML, Desai SM, Mushahwar IK. Improved detection systems for TT virus reveal high prevalence in humans, nonhumans primats and farm animals. *J Gen Virol* 1999; 80: 2115-2120.
46. Usta M, Dilek K, Ersoy A, Ozdemir B, Mistik R, Vuruskan H, Gullulu M, Yavuz M, Oktay B, Yurtkuran M. Prevalence of transfusion transmitted virus infection and its effect on renal transplant recipients. *Scand J Urol Nephrol* 2002; 36: 473-477.
47. Colombatto P, Brunetto MR, Kansopon J, Oliveri F, Maina A, Aragon U, Bortoli ML, Scatena F, Baicchi U, Houghton M, Bonino F, Weiner AJ. High prevalence of G1 and G2 TT virus infection in subjects with high and low blood exposure risk: identification of G4 isolates in Italy. *J Hepatol* 1999; 31: 990-993.
48. Türkoğlu S. TTV'nin farklı hasta gruplarında araştırılması. *Türk Mikrobiol Cem Derg* 2001; 31: 259-261.
49. Christensen JK, Eugen-Olsen J, Sorensen M, Ullum H, Gjedde SB, Pedersen BK, Nielsen JO, Krogsqaard K. Prevalence and prognostic significance of infection with TT virus in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 2000; 181: 179-181.
50. Garcia JM, Marugan RB, Garcia GM, Linderman ML, Abete JF, Terron SD. TT virus infection in patients with chronic hepatitis B and response of TTV to lamivudine. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1261-1264.
51. Moreno J, Moraleda G, Barcena R, Mateos M, del Campo S. Response of TTV to IFN plus ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 143-146.
52. Primi D, Fiordalisi G, Mantero JL, Mattioli S, Sottini A, Bonelli F. Identification of SEN V Genotypes. *Worlds Intellectual Property Organisation*. May 2000
53. Umemura T, Yeo AET, Sottin A, Moratto D, Tanaka Y, Wang RY, Shih JW, Donahue P, Primi D, Alter HJ. SEN virus infection and its relationship to transfusion associated hepatitis. *Hepatology* 2001; 33: 1303-1311.
54. Primi D, Sortini A. Identification and characterization of SEN virus, a family of novel DNA viruses. *Antiviral Ther* 2000; 5 (suppl1).
55. Shibata M, Wang RY, Yosiba M, Shih JW, Alter HJ, Mitamura K. The presence of a newly identified infectious agent (SEN virus) in patients with liver diseases and in blood donors in Japan. *J Infect Dis* 2001; 184: 400-404.
56. Wong SG, Primi D, Kojima H, Sottini A, Giulivi A, Zhang M, Uhanova J, Minuk GY. Insights into SEN virus prevalence, transmission, and treatment in community based persons and patients with liver disease referred to a liver disease unit. *Clin Infect Dis*. 2002; 35: 789-795.
57. Pirovano S, Bellinzoni M, Ballerini C, Cariani E, Duse M, Albertini A, Imberti L. Transmission of SEN virus from mothers to their babies. *J Med Virol*. 2002; 66: 421-427.
58. Roldan EQ, Torti C, Imperti L, Casari S, Soriano V, Moretti F, Pirovano S, Carosi G. SEN infection in HIV positive patients: Prevalence, subtype characterization, and impact on HIV disease progression. *AIDS Research and Human Retroviruses* 2003; 19: 1079-1082.
59. Umemura T, Yao AET, Shih JWK, Matsumoto A, Orii K, Tanaka E, Kiyosawa K. The prevalence of SEN virus infection in Japanese patients with viral hepatitis and liver disease. *Hepatology* 2000; 32: 381A.

60. Umemura T, Alter HJ, Takana E, Yeo AE, Shih JW, Orii K, Matsumoto A, Yoshizawa K, Kiyosawa K. Association between SEN virus infection and hepatitis C in Japan. *J Infect Dis* 2001; 184: 1246-1251.
61. Kao JH, Chen W, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Prevalence and implication of a newly identified infectious agent (SEN virus) in Taiwan. *J Infect Dis* 2002; 185: 389-392.
62. Rigas B, Hasan I, Rehman R, Donahve P, Wittkowski KM, Lebovise E. Effect on treatment outcome of coinfection with SEN viruses in patients with hepatitis C. *Lancet* 2001; 358: 1961-1962.
63. Umemura T, Alter HJ, Takana E, Orii K, Yeo AE, Shih JW, Matsumoto A, Yoshizawa K, Kiyosawa K. SEN virus: Response to interferon alfa and influence on the severity and treatment response of coexistent hepatitis C. *Hepatology* 2002; 35: 953-959.
64. Kao JH, Chen W, Chen PJ, Kao JH, Chen W, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. SEN virus infection in patients with chronic hepatitis C: Preferential coinfection with hepatitis C genotype 2a and no effect on response to therapy with interferon plus ribavirin. *J Infect Dis* 2003; 187: 307-10.
65. Sagir A, Adams O, Kirschberg O, Erhardt A, Heintges T, Haussinger D. SEN virus does not affect treatment response in hepatitis C virus coinfecting patients but SEN virus DNA concentration. *World J Gastroenterol* 2004; 10 (13): 1893-1897.
66. Xu D, Tian DY, Zhang ZG, Xu D, Tian DY, Zhang ZG, Chen HY, Song PH. Effect of SEN virus coinfection on outcome of lamivudine therapy in patients with hepatitis B. *World J Gastroenterol* 2004; 10 (7): 968-971.
67. Yoshida EM, Buczkowski AK, Giulivi A, Zou S, Forrester LA. A cross sectional study of SEN virus in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001; 7: 521-525.
68. Mukini M, Moriyama M, Tanaka N, Abe K, Arakawa Y. SEN virus infection does not affect the progression of non A to E liver disease. *J Med Virol* 2002; 67: 624-629.
69. Kobayashi N, Takana E, Umemura T, Matsumoto A, Iijima T, Higuchi M, Hora K, Kiyosawa K. Clinical significance of SEN virus infection in patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 348-352.
70. Schröter M, Laufs R, Zöllner B, Knödler B, Schäfer P, Feucht HH. A novel DNA virus (SEN) among patients on maintenance hemodialysis: prevalence and clinical importance. *J Clin Virol* 2003; 27: 69-73.
71. Tangkijvanich P, Theamboonlers A, Sriponthong M. SEN virus infection in patients with chronic liver disease and hepatocellular carcinoma in Thailand. *J Gastroenterol* 2003; 38: 142-148.
72. Toraman ZA, Bulut Y, Aksoy A, Özdarendere A, Seyrek A. Hemodiyaliz hastalarında SENV D ve SENV H virüs prevalansı. III. Ulusal Moleküler ve Tanısal Mikrobiyoloji Kongresi. 28 Haziran-1 Temmuz 2004; Ankara. Bildiri kitapçığı poster No: P63 Sayfa: 216.
73. Pfeiffer RM, Takana Y, Yeo AET, Umemura T, Seal KH, Shih JW, Alter HJ, Edlin BR, O'Brien TR. Prevalence of SEN viruses among injection drug users in the San Francisco bay area. *J Infect Dis* 2003; 188: 13-18.

