

T.C.
OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

MULTİTRANSFÜZYON YAPILAN
PEDIATRİK HASTALARDA
TT VİRÜS VE HEPATİT MARKERLARI

115 259

UZMANLIK TEZİ

Dr.Coşkun YARAR

Yükseköğretim Kurulu
Eskişehir

ESKİŞEHİR-2002

115259

KISALTMALAR

AIDS	: Acquired Immundeficiency Syndrome
ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
ALT (SGPT)	: Alanin Aminotransferaz
AML	: Akut Myeloblastik Lösemi
Anti-HAV IgG	: Hepatit A virusüne karşı oluşan immunglobulin G yapısındaki antikor
Anti-HAV IgM	: Hepatit A virusüne karşı oluşan immunglobulin M yapısındaki antikor
Anti-HbcIgG	: Hepatit B virusunun kor (core) antijenine karşı oluşan immunglobulin G yapısındaki antikor
Anti-HbcIgM	: Hepatit B virusunun kor (core) antijenine karşı oluşan immunglobulin M yapısındaki antikor
Anti-HBe	: Hepatit B virusunun infeksiyöz (e) antijenine karşı oluşan immunglobulin G yapısındaki antikor
Anti-HBs	: Hepatit B virusunun yüzey (surface) antijenine karşı oluşan immunglobulin G yapısındaki antikor
Anti-HCV	: Hepatit C virusüne karşı oluşan antikor
Anti-HDV	: Hepatit D virusüne karşı oluşan antikor
Anti-HEV	: Hepatit E virusüne karşı oluşan antikor
AST (SGOT)	: Aspartat Aminotransferaz
CAV	: Chicken Anemia Virus
CMV	: Sitomegalovirus
DIC	: Dissemine İnvasküler Koagülopati
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EIA (ELISA)	: Enzyme-linked Immunosorbent Assay
GGT	: Gama Glutamil Transferaz
HAV	: Hepatit A virusu
HB	: Hepatit B
HBeAg	: Hepatit B'nin infeksiyöz antijeni
HBIG	: Hepatit B Immunglobulin
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni

HBV	: Hepatit B virusu
HCV	: Hepatit C virusu
HD	: Hepatit D
HDV Ag	: Hepatit D virus antijeni
HDV	: Hepatit D virusu
HEV	: Hepatit E virusu
HGV	: Hepatit G virusu
HIV	: Human Immundeficiency Virus
HSV	: Herpes Simplex Virus
HTLV	: Human T-cell Lymphotropic Virus
IAHA	: Immune Adherence Hemagglutination Antibody
IRES	: Internal Ribosomal Entry Site
IVIG	: İntravenöz İmmunglobulin
NANB	: Non A non B (ne A ne B)
NTR	: Nontranslated Region
ORF	: Open Reading Frame
PCR (PZR)	: Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
RDA	: Representative Differential amplification
RFLPA	: Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis
RIA	: Radioimmun Assay Hepatit D virusu
RNA	: Ribonükleik asit
SEN-V	: SEN Virus
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
TTV	: Transfusion Transmitted Virus
UTR	: Untranslated Region

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
GEREÇ YÖNTEMLER.....	29
BULGULAR.....	32
TARTIŞMA.....	49
SONUÇLAR.....	61
ÖZET.....	64
KAYNAKLAR.....	65

GİRİŞ

Kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu önemli tedavi uygulamaları arasında yer almaktadır. Hematolojik ve onkolojik malignansi, hemoglobinopati ve kanama diyatezi olan hastalarda temel tedavi yaklaşımları arasındadır. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu bu kadar önemli bir yere sahipken birçok riskleri de beraberinde taşımaktadır. Transfüzyona bağlı komplikasyonlar bazen hastanın transfüzyon gerektiren hastalığından daha önemli bir sorun oluşturabilmektedir. Transfüzyon tedavisinin en önemli komplikasyonunu infeksiyonlar oluşturmaktadır. Bunlar içinde human immunodeficiency virus, hepatit C virus, hepatit B virus, sitomegalovirus infeksiyonları daha önemli yere sahiptirler. Viral hepatit transfüzyona bağlı infeksiyonların en sık görülenidir (1-4). Donör kabul şartlarında gösterilen titizlik, duyarlı tarama testleri, kan ürünlerine uygulanan etkili virüs inaktivasyon yöntemleri ile transfüzyona bağlı hepatit riski oldukça azalmakla birlikte tamamen ortadan kalkmamıştır (3). Farklı yayınlarda 1 ünite kanla infeksiyon bulaşma riski hepatit A virüsü için 1/1.000.000, hepatit B virüsü için 1/50.000-300.000, hepatit C virüsü için 1/30.000-200.000 olarak bildirilmektedir (4,5). 1989 yılında tanımlanan ve sonradan transfüzyona bağlı hepatitlerin %90'ından sorumlu olduğu anlaşılan HCV, yeni hepatit virüslerinin araştırılması için iyi bir örnek oluşturmuştur. Daha sonra tanımlanan HGV'nin bir hepatit virüsü olabileceği düşünülmüş, hatta bazı textbook'lara hepatite yol açtığı bilinen hepatit A-E'nin yanında 6. hepatit virüsü olarak tanımlanmıştır (6-8). Ne var ki HGV'nin hepatite yol açan önemli bir virüs olduğu yönündeki düşünceler daha sonra yapılan çalışmalarda destek görmemiştir (9). Yeni moleküler tanı yöntemleri ile 1997 yılında transfüzyona bağlı hepatiti olan bir hastanın serumundan izole edilen ve hastanın baş harfleriyle (TT) isimlendirilen, daha sonra transfüzyonla geçen virüs (transfusion transmitted virus) anlamında da kullanılan TTV yeni bir hepatit virüsü adayı olmuş ve bu yönde tüm dünyada yoğun araştırmaların odağı haline gelmiştir. Ülkemizde bu konudaki çalışmalar daha çok erişkinlerde yapılmış olup az sayıdadır (10).

Bu çalışmada, multitransfüzyon yapılan pediatrik yaş grubundaki hastalarda hem hepatit A-E virüsleri, hem de yeni tanımlanmış TTV'nin araştırılması, klinik ile ilişkisinin ortaya konulması amaçlandı.

GENEL BİLGİLER

Kan ve kan ürünleri transfüzyonu

Transfüzyon tedavisi kanın veya kan komponentlerinden birinin eksik olanın yerine konulmasıdır. İlk başarılı kan transfüzyonu XVII. yüzyılda köpekten köpeğe yapılan transfüzyonla gerçekleştirilmiştir. İnsandan insana ilk kan transfüzyonunu ise 1818 yılında James Blundell yapmıştır. XIX. yüzyılda kan transfüzyonu donörden alıcıya cerrahi yöntemlerle doğrudan yapılmıştır. 1901 yılında Landsteiner'in ABO kan grubunu tanımlaması ile transfüzyon tedavisinin immunoematolojik yönü ortaya konulmuştur. Antikoagülanların kullanıma girmesiyle, kanın saklanabilmesi mümkün hale gelmiştir. 1958 yılında tam kanın toplanması ve komponentlerine aseptik şartlarda ayrılmasında kullanılan plastik dispozibl sistemlerin geliştirilmesi modern transfüzyon uygulamalarının başlangıcını oluşturmuştur (4,11,12). Kan ve kan ürünleri transfüzyonu pediatriye, özellikle prematüre bebeklerde, yenidoğan sepsisinde, lösemi hastalarında ve hemoglobinopatilerin tedavilerinde vazgeçilmez uygulamalar arasında yer almıştır. Kan transfüzyona bağlı komplikasyonların ortaya çıkması, güvenilir kan ve kan ürünleri ile alternatif arayışlara neden olmuştur. Kan transfüzyonu komplikasyonları içinde AIDS ve viral hepatit etkenlerinin bulaşması önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olarak ortaya çıkmıştır (13).

Kan transfüzyonunun enfeksiyöz komplikasyonları

Transfüzyon tedavisinin en sık rastlanan ölümcül yan etkisini enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Transfüzyona bulaşan en önemli hastalıklar; transfüzyona bağlı hepatit, AIDS ve sitomegalovirus enfeksiyonudur. Transfüzyona bağlı en sık görülen enfeksiyöz komplikasyon ise viral hepatitlerdir (13,14).

VİRAL HEPATİTLER

Hepatit, virüslerin, toksinlerin, kimyasal maddelerin, otoimmün olayların veya bakterilerin neden olduğu karaciğer inflamasyonudur. İnsanlık tarihi kadar eski olan hepatite neden olan virüslerin başında asıl hedefleri hepatositler olan hepatit virüsleri yer alır ve bunlar A, B, C, D, E, G virüsleri olarak sıralanır. Epstein Barr virüs, sarı humma virüsü, CMV, HSV, enterovirüsler ve kızamıkçık virüsü de hepatite neden olabilmektedir (15,16).

Kan transfüzyonuna bağlı komplikasyonlar

İmmunolojik

Alloimmunizasyon

- Eritrosit antijenleri
- HLA antijenleri
- Trombositlere spesifik antijenler
- Nötrofillere spesifik antijenler
- Plazma proteinleri

Hemolitik transfüzyon reaksiyonları

- Ani
- Geç

Febril transfüzyon reaksiyonları

Transfüzyona bağlı akut akciğer hasarı

Allerjik

Transfüzyon sonrası purpura oluşumu

İmmunosupresif etkiler

Graft-versus-host hastalığı

Non-immunolojik

Hacim yüklenmesi

Massif transfüzyon

Metabolik

Hipotermi

Dilüsyonel

Pulmoner mikroembolizasyon

Çeşitli nedenler

- Plastik maddeler
- Transfüzyon bağlı hemosiderozis

Enfeksiyonlar

Viral

- Hepatitis: A, B, C, D, G/GB, diğer
- Human immunodeficiency virus-1 (HIV-1)
- Human immunodeficiency retrovirus-2 (HIV-2)
- Human T-lymphotropic virus 1 (HTLV-1)
- Human T-lymphotropic virus 2 (HTLV-2)
- Sitomegalovirus (CMV)
- Epstein-Barr virus (EBV)

Bakteriyel kontaminasyon

- Staphylococcus aureus
- Staphylococcus epidermidis
- Clostridium
- Enterobacter
- Klebsiella
- Salmonella
- Proteus
- Pseudomonas
- Yersinia

Spiroketler

- Sifiliz
- Lyme borreliosis

Parazitler

- Malarya
- Babesiosis (Babesia microti)
- Chagas hastalığı (Trypanosoma cruzi)
- Toksoplazmozis (Toxoplasma gondii)

Hepatit A Virüsü

Hepatit A virusu 27 nm çapında, lineer pozitif polariteli ve tek sarmallı RNA içeren, zarfsız bir virustur. Picornavirus ailesi Hepatovirus generu içinde yer almaktadır. Viral genom "internal ribosomal entry site" (IRES)'i içeren 5' nontranslated bölgesi (5' NTR), coding bölgesi ve 3' nontranslated (3' NTR) bölgesinden oluşmaktadır. Coding bölgesi üç bölgeden oluşmaktadır, bunlar; P1 dört yapısal protein (VP1-VP4), P2 üç yapısal olmayan protein (2A-2C), P3 ise yapısal olmayan dört protein (3A-3D) içermektedir. 5'NTR HAV'ın infektivite ve

virulansını sağlar. 3'NTR bölgesi ise HAV RNA sentezinin başlaması ve düzenlenmesine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. HAV ısıya dayanıklı, aside dirençlidir. Lipit bir zarf içermediğinden safra ile yıkıma dirençlidir, bu özelliği nedeniyle oral-fekal yolla geçebilmektedir. Dört genotipi olmasına karşın sadece bir serotipi vardır (17).

Hepatit B virüsü

Hepatit B virusu bilinen hayvan virusları içinde en küçük genoma sahip olan ve doğal olarak sadece insanları infekte eden hepatotrop bir DNA virusudur. Viral genom çift iplikçikli ve çember şeklinde olmakla birlikte, çemberin bir kısmı tek iplikçiklidir. Uzun zincir, yaklaşık 3200 baz çiftinden oluşmaktadır. HBV genomunun bu zincirinde (L veya (-) zincir) virus proteinlerini kodlayan dört adet uzun "open reading frame" vardır. Bunlar S, C, X ve P bölgeleridir. Bu dört gen bölgesi birbirleri ile iç içedir ve farklı bölgelerden okunmaya başlayarak farklı proteinlerin kodlanmasında rol alırlar. Tüm HBsAg proteinleri ortak bir antijenik yapı (a determinantı) içerir. Ayrıca iki set (d/y ve w/r) allel determinantları vardır. Böylece HBsAg'nin adw, ayw, adr ve ayr olmak üzere dört major subtipi ve w determinantı antijenik olarak heterojen olduğu için 10 serotipi bulunmaktadır. HBV subtipleri infeksiyonun izleminde yardımcı olabilirler. "a" determinantındaki mutasyonlar sonucu oluşan kaçak (escape) mutant virüsler HBV aşılması ile korunulamayan infeksiyonlara neden olurlar. (18).

Hepatit C Virüsü

Transfüzyon sonrası gelişen ve toplumda sporadik olarak görülen ne A, ne B hepatitlerin en önemli etkenidir. HCV 45-55 nm çapında, lipid bir zarf taşıyan bir RNA virüsüdür. Genom yapısı büyük değişkenlik göstermektedir. Değişkenlik tüm viral genlerde görülmekle birlikte, 5' NCR ve kor bölgesinde en azdır. Buna karşın, zarf proteinlerini kodlayan genlerde değişkenlik çok fazladır. Şu anki bilgilere göre en az 6 temel HCV genotipi ve yüzden fazla subtip bulunmaktadır. Bazı HCV tipleri (1a, 1b, 2a, 2b, 3a) tüm dünyada yaygın olarak bulunurken bazı bazı tipler belirli coğrafik bölgelerde daha sıktır. Türkiye'de HCV infeksiyonlarının yaklaşık %75'i tip 1b, %9'u tip 1a, geri kalanları ise tip 2a, 3a, ve tip 4 virüslere bağlıdır (19).

Hepatit D Virüsü

1977 yılında tanımlanmış olan HDV, infeksiyon etkeni olarak HBV ile anlam kazanmaktadır. HBV'den tamamıyla farklı olan bu virüs infeksiyon için HBV'ye ihtiyaç duyar. HDV'nin yüzeyel proteinleri HBV'nin yüzey antijeni tarafında oluşturulur ve HBsAg'nin S-, M-, ve L- formlarını içerir. HDV virion partikülleri yaklaşık 36 nm çapında RNA genomu ve HDAg ile bunu kuşatan HBsAg'den oluşmuş bir kılıfa sahiptir. HDV,

sirküler, negatif tek iplikçikli RNA genomuna sahiptir. HDV 1700 bp içeren insan hepatit virüslerinden en küçük genoma sahip defektif bir RNA virüsüdür (20).

Hepatit E Virüsü

1983 yılında tanımlanmış olan HEV'in genom yapısı tek sarmallı, pozitif polariteli, ve yaklaşık 7.5 kb büyüklüğünde RNA'dır; 3' ucunda çok sayıda adenin içerir. İmmunreaktif peptid ve polipeptidleri kodlayan 3 adet ORF içerir (21).

KLİNİK BELİRTİLER

Hepatit A'nın inkübasyon süresi 15-40 gün arasındadır, semptomlar genellikle akut başlar. Hepatit B'nin inkübasyon süresi ise 50-180 gün arasındadır, başlangıcı sinsidir. Hepatit C'nin inkübasyon süresi 1-5 ay arasındadır (22).

Klinik tablo oldukça değişkendir. Çocuklarda akut hastalık erişkinlere göre genellikle daha hafif ve kısa süreli seyredir. Hastalığın seyri, preikterik ve ikterik olmak üzere genellikle iki döneme ayrılmaktadır (22).

Preikterik faz

Hastalığın preikterik döneminde ateş görülebilir. Küçük çocuklarda ateş sıklıkla yoktur veya kısa sürelidir, adölesan ve erişkinlerde ise beş gün kadar sürebilir. Genellikle 37-40 °C arasındadır. Sıklıkla baş ağrısı, kırgınlık, iştahsızlık, bulantı, kusma ve karın ağrısı eşlik eder. Preikterik dönemde ortaya çıkan ürtiker, artralji veya artrit sıklıkla hepatit B'nin belirtileridir. Karaciğer büyük ve hassas olabilir, bazı hastalarda splenomegali ve lenfadenopati bulunabilir (22).

İkterik faz

Ateşin azalmasıyla birlikte sarılık ortaya çıkar, öncesinde genellikle idrar renginde koyulaşma olmaktadır. Küçük çocuklarda sarılığın ortaya çıkması ile semptomlarda belirgin azalma görülür. Büyük çocuk ve erişkinlerde ise ikterik dönemde iştahsızlık, bulantı, kusma ve karın ağrısının ekzaserbasyonu görülebilir. Erişkinlerde sık görülen mental depresyon, bradikardi ve kaşıntı çocuklarda sık değildir. Dışkı rengi açık olabilir. İkterik dönem birkaç gün ile birkaç ay arasında değişmekle birlikte, ortalama süresi çocuklarda 8-11 gün, erişkinlerde ise 3-4 haftadır. Sarılığın azalmasıyla hastalığın semptomları azalır. İyileşme genellikle hızlıdır ve komplikasyon beklenmez. Artmış kilo kaybı erişkinlerde daha sıktır. 3 yaşın altındaki çocuklarda hepatit genellikle anikterik seyredir. Yenidoğan dönemindeki hepatit B infeksiyonunda sarılık oldukça nadirdir. HBV taşıyıcılığı olan anneden doğan infekte bebeklerin çoğunda asemptomatik kronik infeksiyon vardır (22).

Hepatit A

Yaklaşık 30 günlük inkübasyon süresini takiben ALT düzeylerinde ani artış gözlenir. Bu dönem kısa olup nadiren 2-3 haftayı geçer. ALT nin pik değerine ulaşmasını takiben serum bilirubin değerleri artar. Bu dönem bir gün ile bir aydan fazla bir süre arasında değişebilir. Genellikle, sarılık çocuklarda kısa süreli, erişkinlerde ise uzun sürelidir (22).

Hepatit A antikorlarını saptamada IAHA, RIA ve EIA yöntemleri kullanılmaktadır. RIA yöntemi ile anti-HAV ın oldukça erken dönemde saptanabilmektedir. Başlangıçtaki IgM hakimiyeti sonradan yerini IgG ye bırakmaktadır. EIA yöntemiyle saptanan anti-HAV antikorları da aynı dönemde ortaya çıkmaktadır. Hepatit A süresi değişkendir, birkaç hafta ile birkaç ay arasındadır. Morbidite derecesi ve sarılık süresi doğrudan hastanın yaşı ile ilgilidir. Akut hastalık seyri birkaç ay uzasa bile genellikle tam iyileşme görülmektedir. Hepatit A da, hepatit B, C, D den farklı olarak kronikleşme görülmez. Viremi geçici olup, kronik taşıyıcılık yoktur. HAV infeksiyonu genellikle iyi prognozlu seyretmekle birlikte hastalarda fulminan hepatit gelişebilir. Çocuklarda fulminan hepatit gelişimi erişkinlere göre daha azdır (23). Mc Neil ve arkadaşları²⁴ virolojik veya serolojik olarak HAV infeksiyonu doğrulanmış ve hastaneye yatırılan 2174 hastalık bir seride 3 ölüm (%0,14) bildirilmiştir.

Hepatit B

HBsAg HBV infeksiyonunun göstergesi olarak kullanılmaktadır. HBsAg parenteral yolla bulaştan 6 ile 30 gün sonra , oral yolla bulaştan 56 ile 60 gün sonra RIA yöntemiyle tespit edilebilmektedir (22). HBsAg, ALT düzeylerindeki yükseklik ve sarılıktan yaklaşık 1 hafta ile 2 ay önce tespit edilebilmektedir. Akut hepatit B infeksiyonu olan hastaların çoğunda HBsAg serumda inkübasyon süresinin son dönemi ile preikterik dönem arasında bulunur, sarılığın ortaya çıkmasından kısa bir süre sonra tespit edilemeyebilmektedir (22).

İnkübasyon periyodundan yaklaşık 50 gün sonra, serum ALT düzeylerinde yükselme gözlenir, birkaç hafta aşamalı olarak yükselir. ALT düzeylerindeki yüksekliğin süresi 30 ile 60 günü aşabilir (22,25).

İlk saptanan antikor anti-HBc'dir. Hepatit başladıktan yaklaşık 1 hafta sonra veya daha sonra ortaya çıkar. Başlıca IgM yapısındaki anti-HBc titreleri genellikle birkaç ay yüksek kalır, daha sonra giderek azalır, ancak total anti-HBc pozitifliği birkaç yıl devam eder. Bu test sağlıklı HBsAg taşıyıcılarında ve sirozlu hastalarda negatif bulunmaktadır. Belirgin inflamatuvar değişiklikleri olan ancak sirozu olmayan kronik hepatitli hastalarda pozitif olabilir(22,25).

Anti-HBc IgM ölçümü yeni ve eski HBV infeksiyonunun ayırımında ve HBsAg'si anti-HBs görülmeden önce saptanamayacak düzeylere inen (pencere dönemi) akut hepatit B'li

hastaların tanımlanmasında yararlı olmaktadır. HBsAg'ye karşı oluşan antikorlar genellikle HBsAg'nin negatifleşmesinden 2 hafta ile 2 ay sonra ortaya çıkmaktadır. Hepatit B'li hastaların yaklaşık %80'inde anti-HBs düzeyleri HBsAg negatifleştikten sonra saptanabilmektedir. Diğer antikor düzeyleri saptanamayacak kadar düşük düzeydedir. HBsAg taşıyıcılarının yaklaşık %5 ile 10'unda anti-HBs saptanabilmektedir. Serolojik bulguları geçirilmiş HBV enfeksiyonu ile uyumlu olan Çinli hastaların üçte biri, Japon hastaların ise yarısından fazlasının kanında PCR gibi hassas tanı yöntemleriyle HBV DNA saptanabilmektedir. Anti-HBs antikorlarının ortaya çıkmasından sonra HBsAg'nin kaybolması her zaman vireminin olmadığını göstermemektedir (22).

Hepatit B enfeksiyonu olan hastaların büyük kısmı tam olarak iyileşmektedir. Bununla birlikte HBsAg pozitifliği ile seyreden kronik hepatite gidiş Tayvanlı üniversite öğrencilerinin %3'ünde, homoseksüel erkeklerin %8'inde, eskimoların %13'ünde görülmektedir (22). HBsAg ve HBeAg'si pozitif taşıyıcı annelerden doğan bebeklerin %60'ından fazlasında kronik hepatit B enfeksiyonu riski vardır. Akut HBV enfeksiyonunun diğer ciddi sonuçları; fulminan hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomadır (22,25).

Hepatit C

Hastaların, özellikle temasla edinilmiş sporadik olguların büyük kısmı anikteriktir. İnkübasyon süresi 1 ile 5 aydır. Akut hastalığın klinik bulgu ve semptomları HAV ve HBV enfeksiyonlarına göre daha hafiftir. Posttransfüzyon hepatit C'li hastaların yaklaşık yarısında kronik karaciğer hastalığına ait biyokimyasal bulgular ortaya çıkmaktadır (26). Tüm dünyadaki kan donörlerinin %0,5 ile %8'inde HCV enfeksiyonu bulunmaktadır. Transfüzyon alanlarda hepatitin başlangıcı ile anti-HCV'nin saptanması arasındaki süre 4 hafta ile 32 hafta arasında, ortalama 15 hafta olabilmektedir. Genellikle, kronik hastalığı olanlarda anti-HCV pozitifliği devam etmektedir, akut hepatit C'nin iyileşmesiyle anti-HCV kaybolabilmektedir (27,28).

Tipik bir posttransfüzyon hepatitli bir olguda PCR yöntemi kullanılarak, HCV ile kontamine kanın transfüzyonundan 2 hafta sonra viremi tespit edilebilmektedir. ALT değerlerinde ilk yükselme 8. haftada tespit edilmektedir, anti-HCV pozitifliği 11 hafta boyunca devam edebilmektedir. 6 yıllık izlem sonucunda; PCR'ın pozitif kaldığı, anti-HCV'nin tespit edilebildiği ve biyopside kronik aktif hepatite ait bulguların olduğu görülmektedir. Transfüzyon sonrası HCV hepatiti olan hastalarda uzun süreli prospektif olarak yapılan çalışmalarda siroz ve hepatosellüler karsinom geliştiği gösterilmiştir. Kan merkezlerinin çoğunda, donör kanlarında antiHCV ve karaciğer transaminazları baz alınarak HCV taraması yapılmaktadır. Bu yöntemler HCV geçişini azaltmakla birlikte tamamen

önleyememektedir. Bunun nedenleri arasında; HCV infeksiyonu sonrasında HCV'ye karşı antikor cevabının uzun süre ortaya çıkmayabilmesi ve karaciğer enzimlerinin normal düzeylerde seyredebilmesi sayılabilir. HCV infeksiyonu riskini azaltmak için HCV RNA'nın tespitine yönelik testlerin tarama testlerine ilave edilmesi düşünülmektedir (3,22).

Hepatit D

Klinik belirti veya seyri akut veya kronik hepatit B ile benzerdir. Bununla birlikte hepatit D'nin oluşturduğu hastalık daha ciddi seyreder. Akut HDV hepatitine bağlı mortalite oranı %2 ile 20 arasındadır. Akut HB'ye bağlı mortalite oranı ise %1'den azdır. Siroz ve portal hipertansiyon hepatit D'de daha sık meydana gelmekte ve daha ilerlemektedir. Akut delta hepatiti hepatit B ile ya koinfeksiyon ya da süperinfeksiyon şeklinde oluşmaktadır. Koinfeksiyon için akut HBV ve HDV infeksiyonunun eş zamanlı olarak başlaması gerekmektedir. Süperinfeksiyonda ise kronik HBV taşıyıcısı olan kişiler HDV ile infekte olmaktadır (22).

Hepatit E

Klinik belirti ve hastalık seyri temel olarak hepatit A ile aynıdır. Bazı olağan dışı farklılıklar da bulunmaktadır. Çeşitli epidemiler sırasında çocuklarda hastalık oluşumu nadir iken, adolesan ve genç erişkinlerde siktir (22,29).

HEV kronik karaciğer hastalığına neden olmaz. Hastalık genellikle kendiliğinden geçer, kronik taşıyıcılık oluşumuna dair bir kanıt bulunmamaktadır. Hepatit A'dan farklı olarak hepatit E hamilelerde oldukça ciddi seyrebilmektedir. Hamilelerde hepatit A'ya bağlı mortalite oranı %1'den az iken, hepatit E salgınlarında bu oran %10-20 arasında değişmektedir. Ölüm fulminan hepatit ve DIC'e bağlı gelişmektedir. Mortalite en fazla 3. trimesterde en az ise 1. trimesterde meydana gelmektedir. Hamile olmayan kadınlarda mortalite oranı erkeklerle aynıdır, bu oran %1'den azdır. Anneden bebeğe geçiş bildirilmiştir. İnfekte bebeklerin büyük kısmı iyileşmektedir. Bununla birlikte bir bebekte yaygın karaciğer nekrozuna bağlı ölüm bildirilmiştir (30).

Perinatal geçiş

Hepatit B virüsü, yenidoğan dönemindeki görülen hepatit infeksiyonlarının en sık ve en önemli nedenidir. Günümüzde HAV, HDV'nin perinatal geçişine ait yeterli bilgi bulunmamaktadır (22). HEV'in perinatal geçebileceği bildirilmiştir (30). HCV'nin perinatal geçişi nisbeten azdır, kronik HCV infeksiyonu olan annelerden doğan bebeklerin ortalama %5 ile 6'sında HCV infeksiyonu saptandığı, özellikle hem HCV hem de HIV ile infekte olan annelerde HCV geçiş riskinin 2 ile 3 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (31,32). Yenidoğan döneminde hepatit B infeksiyonu bulguları doğum sırasında genellikle bulunmaz,

ancak 2 hafta ile 5 ay arasında tespit edilebilir. Yenidoğan bebeklerin %5'i intrauterin dönemde infekte olurken, % 95'i doğumda sırasında infekte olmaktadır (19). Perinatal infeksiyon %60-90 oranında kronikleşmektedir. Bu bebeklere doğumu takiben hemen 0,5 ml HBIG ve hepatit B aşısı birlikte uygulanırsa, %94 oranında korunma sağlanabilmektedir (22,33,34).

Hepatit B infeksiyonunun anneden bebeğe perinatal geçişi büyük oranda HBeAg varlığına bağlıdır. HBeAg viral yükün indirekt marker'ıdır, plazmanın her ml'sinde milyonu aşan partikül olabilir. İnfeksiyon oluşumu için en olası durum annede HBeAg pozitifliği (35). HBeAg-pozitif taşıyıcı annelerden doğan bebeklerin % 60 ile 90'ında kronik hepatit B infeksiyonu riski ile hastalığın siroz ve hepatoselüler karsinoma ilerleme olasılığı vardır. Buna karşın HBsAg'si pozitif, HBeAg'si negatif olan annelerin bebeklerinde hepatit B gelişme riski %20'den azdır. Bebekler genellikle tam olarak iyileşmektedir. Kronik hepatit nadirdir. Bununla birlikte bazen hastalık fulminan olabilmekte ve fatal seyredebilmektedir (22). Nadir ortaya çıkan bu fulminan seyir, sıklıkla precore bölgesinde mutasyonlar olan HBV varyantları ile meydana gelmektedir (36).

Anneden bebeğe geçiş; gebeliğin son döneminde veya doğum esnasında plasentadan virüs kaçağına bağlı, amniyotik sıvı veya anne kanının yutulması ve özellikle memesinin ucunda çatlak olan annelerin emzirmesiyle olmaktadır (22).

Yenidoğan döneminde elde olmayan nedenlerle kontamine kan veya kan ürünü verilen bebeklerde ciddi hepatit B gelişebilmektedir (22).

Klinik seyir ve Komplikasyonlar

Hepatit infeksiyonunun seyrini çeşitli faktörler etkileyebilir. Bunlar; yaş, virüs tipi ve immunitedir. Genellikle hepatit A ve E, bebek ve çocuklarda hafif veya gizli infeksiyona yol açarken, erişkinlerde genellikle daha ciddi seyretmektedir. Buna karşın, HBV ile infekte bebeklerde kronik hepatit B gelişme olasılığı büyük çocuk ve erişkinlere göre daha fazladır. Hepatit A infeksiyonu ile karşılaştırıldığında hepatit B, C ve D infeksiyonlarının kronik karaciğer hastalığına neden olması daha olası görülmektedir (22).

Akut Hepatit

HAV'a bağlı infeksiyon süresi değişken olup, birkaç hafta ile birkaç ay arasında değişmektedir. Morbidite derecesi ve sarılık süresi hastanın yaşı ile doğrudan ilişkilidir. Akut hastalık süresi birkaç ay uzasa bile, sıklıkla tam iyileşme olmaktadır. Diğer yandan hepatit B, C ve D daha ağır seyretmekte ve kronik karaciğer hastalığı için büyük risk taşımaktadır. Nadir olgularda akut hepatit, fulminan fatal seyre ilerleyebilmektedir (22).

Kronik persistan hepatit

Karaciğer biyopsisinin patolojik incelemesi ile tanı konulmaktadır. İnflamatuar süreç yalnız portal alanla sınırlıdır. Genellikle 6 aydan uzun sürmektedir. Kronik aktif hepatitten daha sık görülmekte ve daha hafif seyretmektedir. Hastalar genellikle asemptomatiktir, karaciğer büyüklüğü hafif artmıştır. Serum aminotransferaz düzeylerinde sarılık olmaksızın orta derecede bir artış vardır. Birkaç yıl içinde iyileşme olabileceği gibi kronik aktif hepatite de ilerleyebilmektedir. HBsAg taşıyıcısı olabilirler (22).

Kronik Aktif Hepatit

Kronik Aktif Hepatit daha sık siroza neden olmaktadır. Hastalık kronik ve tekrarlayıcı sarılık atakları, serum AST ve ALT düzeylerinde yükselme, siroz gelişmesi halinde ise; asit ve portal hipertansiyon bulguları ile karakterizedir. Ağır karaciğer nekroz atakları karaciğer yetmezliği ile sonlanabilir. Kronik aktif hepatitli (persistan veya aktif) hastaların çoğunda akut hastalık ve sarılık öyküsü yoktur. Bu hastalık sıklıkla hafif, anikterik hepatit sonrası gelişmektedir (22).

Fulminan Hepatit

Akut hepatit başlangıcından sonraki birkaç gün veya 4 hafta içinde karaciğer yetmezliğinin gelişmesi fulminan gidişi göstermektedir. Hastalık daha uzun sürer ve karaciğer yetmezliği 1 ile 3 ay sonra ortaya çıkarsa “subakut hepatit” deyiimi kullanılır. Subakut hepatit; portal hipertansiyon, asit ve submassif karaciğer nekrozu ile ilişkilidir. Fulminan hepatit sıklıkla mental konfüzyon, ruhsal yapıda değişkenlik, huzursuzluk, kanama belirtileri ve koma ile karakterizedir. İlerleyici koma ve sarılık karaciğerin küçülmesiyle ilişkilidir. 142 fulminan viral hepatitli hastayı kapsayan Fulminan Karaciğer Yetmezliği Survellans çalışmasında; survinin hastaların yaşıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. 15 yaşından küçük 27 hastanın 10’u (%37); 15-44 yaşları arasındaki 73 hastanın 12’si (%16); 45 ile 75 yaş üzerindeki 42 hastanın 3’ü(%7) yaşamış. Tüm hastalardaki sürvi oranı %18 tespit edilmiştir (37).

Tüm hepatit virüsleri fulminan hepatite neden olabilmektedir. Farklı formdaki fulminan viral hepatitler arasında klinik veya prognostik farklılıklar bulunmamaktadır (25). Fulminan hepatit B’nin tanı konulduğundan daha sık görüldüğü düşünülmektedir. Zira, fulminan hepatit B formunda HBsAg diğer hepatit B formlarına göre serumdan daha hızlı temizlenebilmektedir (38). HBV’nin precore bölgesindeki mutasyonlar HBeAg ekspresse edemeyen varyantların oluşmasıyla sonuçlanmakta ve bunların fulminan hepatitle ilişkili olabileceği bildirilmektedir (25). Eş zamanlı HBV ve HDV infeksiyonu karaciğer nekrozunu arttırmakta ve fulminan hepatit gelişmesini kolaylaştırmaktadır. Smedile ve arkadaşlarının³⁶ 1982 yılında bildirdikleri bir çalışmada, fulminan hepatitli hastalarda HDV markerlarının

olağan hepatit B infeksiyonundan daha sık bulunduğu (%39'a karşın %19), anti-HDV IgM'in fulminan hepatit B'li hastaların %33,8'inde, akut hepatit B'li hastaların ise %4,2'sinde pozitif olduğu bildirilmiştir.

Hepatoma

Kronik hepatit B infeksiyonu ile primer hepatoselüler karsinom arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Primer hepatoselüler karsinomun coğrafik dağılım göstermesi, primer hepatoselüler karsinomlu hastaların serumunda HBsAg bulunması, HBV markerlarının tümör dokusu ve primer hepatoselüler karsinom hücre dizinlerinde tespit edilmesi, hepadnavirüsler ile infekte bazı hayvanlarda primer hepatoselüler karsinom gelişmesi ve HBV genomunun tümör hücrelerinin genomuna integrasyonu bu ilişkiyi desteklemektedir (22).

Viral Hepatitin Ekstrahepatik Manifestasyonları

HBV infeksiyonu çeşitli ekstrahepatik manifestasyonlar ile ilişkili olabilir. Cilt, eklem, küçük arter ve arterioller ile glomerüller etkilenebilir. Genellikle diffüz ve yaygın immünkompleks tipi vaskülitte bağlı gelişmektedir. Aşağıdaki sendromlar tanımlanmıştır; 1) serum hastalığına benzer prodrom, 2) poliarteritis nodoza, 3) glomerülonefrit, 4) "esansiyel" mikst kriyoglobulinemi, 5) polimiyaljiya romatika, 6) infantil papüler akrodermatit (Gianotti-Crosti sendromu) (22).

TANI

Viral hepatit tanısında genellikle klinik ve epidemiyolojik özellikler temel alınmaktadır. Ateş epizodları, iştahsızlık, kusma ve karın ağrısından sonra sarılığın ortaya çıkması viral hepatiti düşündürmektedir. AST ve ALT'nin yükselmesi tanıyı destekler. Çeşitli hepatitlerin tanısında spesifik serolojik testlerin değeri, hastalığın seyri sırasında kanın alınma zamanına bağlıdır. Anti-HAV IgM pozitifliği HAV infeksiyonunu göstermektedir. Serumda HBsAg'nin saptanması ise hepatit B infeksiyonunun göstergesidir. HCV infeksiyonu tanısı en kolay ikinci ve üçüncü jenerasyon testlerle serolojik olarak konulmaktadır. Birinci jenerasyon ELISA testinde NS-4 bölgesinden rekombinan yöntemle kopyalanan antijen kullanılmaktadır, ancak duyarlılığı sınırlıdır. Daha sonra geliştirilen yöntemlerde; II. jenerasyon testler ek olarak core ve NS-3 bölgesinden kopyalanan antijenleri, III. jenerasyon testler ise ek olarak NS-5 bölgesinden kopyalanan antijenleri içermektedir. ELISA'nın spesifitesini değerlendirmede rekombinan immunblot yöntemi (RIBA) kullanılmaktadır. Son jenerasyon yöntemlerin sensitivitesi (duyarlılığı) %90'ın üzerindedir. HCV 'ye karşı oluşan antikorlar infeksiyondan aylar sonra ortaya çıkabildiğinden HCV RNA tespitinde PCR kullanımı standart hale gelmiştir (22).

PROGNOZ

Hepatit A rölatif olarak benign bir hastalıktır. Bazen hastalığın seyri uzayabilir, bununla birlikte genellikle kronik karaciğer hastalığı gelişmeden tam iyileşme ile sonlanmaktadır. Çok nadir de olsa, fatal seyirli fulminan hepatit A meydana gelebilir (22).

Hepatit B'li hastaların büyük kısmı tam olarak iyileşmektedir. Bununla birlikte kronik enfeksiyon riski oldukça değişkendir. Sağlıklı genç erişkinlerde yaklaşık %3 gibi düşük olabileceği gibi, HBsAg ve HBeAg taşıyıcısı annelerden doğan bebeklerde %60 ile %90 gibi yüksek düzeyde olabilir. Tüm yaş gruplarındaki risk ise %10'dur. Kronik hepatit B enfeksiyonu karaciğer sirozuna ve hepatosellüler karsinoma ilerleyebilir. Fatal seyirli fulminan hepatit B riski düşüktür (<%2). HDV süperenfeksiyonu ile mortalite oranı %30 gibi yüksek olabilmektedir (40).

Posttransfüzyon ve toplumdan kazanılmış hepatit C'li hastalarda yapılan incelemelerde, kronik karaciğer hastalığı gelişme riskinin yaklaşık %50 gibi yüksek olduğu bildirilmiştir (26). Bazen fulminan hepatit gelişebilmektedir. Tüm yaş gruplarında mortalite oranı %1 ile 2 arasında değişmektedir. Japonya'da yapılan çalışmalarda HCV enfeksiyonu ile hepatosellüler karsinom gelişmesi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (41).

Hepatit E rölatif olarak benign hastalıktır, kronik hepatite neden olmamaktadır. Ancak, hamilelerde yüksek oranda fatal seyretmektedir (22,29).

EPİDEMİYOLOJİ

Hepatit A; dünyada yaygın coğrafi dağılım göstermektedir (22). Çocuk yaş grubunda en sık rastlanan hepatittir. Ülkemizde çocuklarda görülen hepatitlerin %26-87.5'inden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Başlıca fekal oral yol ile bulaşır. Fekal materyal ile kontamine olmuş su ve yiyecekler epidemilere yol açarlar (42).

Anti-HAV ile sosyoekonomik durum arasında sıkı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Düşük sosyoekonomik düzeydeki kişilerde, orta veya yüksek sosyoekonomik düzeydeki kişilere göre geçirilmiş hepatit A enfeksiyonunu gösteren anti HAV'a daha sık rastlanabileceği bildirilmiştir. Anti HAV saptanması ile yaş arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Anti-HAV prevalansı; farklı populasyon grupları arasında değişkenlik göstermektedir, yaşla birlikte artmaktadır, cinsiyet ve ırka bağlı değildir. Çevresel ve sosyoekonomik şartların giderek düzelmesi ile hepatit A'ya maruz kalma olasılığının azalması ve enfeksiyonun çocukluk çağında görülme olasılığının giderek erişkin yaşlara doğru kayması beklenmektedir (22).

HAV'ın başka yollarla da yayıldığını gösteren kanıtlar vardır. HAV, kan ve kan ürünleri veya kontamine iğne, enjektör ve stile kullanımı ile de geçebilmektedir (22,23).

HBV yaygın olarak parenteral yolla bulaşmaktadır. HBV'nin yayılmasında diğer geçiş yollarının da önemli rol oynadığı bilinmektedir. Oral geçişin deneysel çalışmalarda gösterilmesi ve temasla ilişkili geçişin sık olduğu gösterilmiştir. Temasla ilişkili hepatit aşağıdaki yollardan bir veya bir kaçının geçişte rol oynadığını göstermektedir. Bunlar; oral-oral, cinsel, perinatal, herhangi bir tipte fiziksel temastır. Hepatit B antijeni tükürükte, semende ve diğer vücut sıvılarında bulunmaktadır (22,25).

Hepatit B'li hastaların bulaştırıcılık süresi, taşıyıcı olup olmamasına bağlıdır. HBsAg inkübasyon döneminin son kısmında ve sarılık ortaya çıktıktan sonra değişen sürelerle kanda tespit edilebilmektedir. İnfektivite özelliği ayrıca hastada HBeAg ve yüksek titrede HBsAg pozitifliğine de bağlıdır. Örneğin, HBsAg pozitif olan annelerden bebeklerine hepatit B enfeksiyonunun perinatal geçişi, annede HBeAg'nin pozitif olması halinde daha büyük olasılık taşımaktadır. Diğer yandan, HBsAg'si ve anti-HBe'si pozitif olan annelerin enfeksiyonu bebeklerine perinatal dönemde geçirme olasılığı daha azdır (22).

Çocuk yaş grubunda hepatit C genellikle asemptomatiktir, bundan dolayı pediatrik grupta sağlıklı çocuklarda HCV epidemiyolojisi çok iyi bilinmemektedir, genellikle HCV enfeksiyonu kan ürünü almış çocuklarda tespit edilmiştir (42).

Hepatit D enfeksiyonunun epidemiyolojisi, hepatit B enfeksiyonu ile önemli benzerlikler göstermektedir. Perinatal HDV enfeksiyonunun nadir görülmesi dışında geçiş yolları aynıdır. Genellikle, aşağıda belirtilen yüksek risk grubundaki kişilerde HDV prevalansı ile HBV prevalansı arasında ilişki bulunmaktadır. Bunlar; intravenöz ilaç kullananlar, hemofili hastaları, özürli kişilere hizmet veren bakımevleridir (22).

Hepatit E enfeksiyonunun epidemiyolojisi, hepatit A enfeksiyonu ile bazı benzerlikler göstermektedir. Her iki enfeksiyonda oral-fekal yol ile yayılmaktadır (22).

Hepatit A tüm dünyada yaygın olarak bulunmakta ve daha çok çocukluk döneminde görülmektedir. Ev içi temasa bağlı ortaya çıkan sekonder atak oranı %20'nin üzerindedir. Buna karşın, hepatit E daha çok dünyanın bazı gelişmekte olan ülkelerinde su kirliliğine bağlı ortaya çıkan salgınlar sırasında görülmektedir. Hepatit E en sık erişkinlerde görülmektedir, çocuklarda nadirdir. Ev içi temasa bağlı sekonder atak oranı ise %3'ten azdır (43).

TRANSFÜZYONA BAĞLI HEPATİTLER

Viral hepatit halen kan transfüzyonu yoluyla geçen en sık ve klinik olarak en önemli enfeksiyondur. Amerika'da her yıl yaklaşık 12 milyon ünite kan transfüze edilmektedir. Transfüzyon sonrası hepatit insidansı 1 milyon ünite kan transfüzyonunda 7 olgu olarak bildirilmektedir (1). Günümüzde, viral hastalıkların tespitine yönelik testlerin yaygın olarak

kullanılması viral infeksiyon geçiş riskini oldukça azaltmakla birlikte tamamen ortadan kaldıramamaktadır. Kan transfüzyonu bir çok riski de beraberinde taşıdığından transfüzyon yapılması planlanan hastanın iyi değerlendirilmesi ve transfüzyonun gerçekten gerekli ise yapılması önerilmektedir (14).

Hepatit A virusu

Parenteral yol: yapılan çalışmalarda HAV'ın çok nadir de olsa, kan transfüzyonu ile geçebileceği gösterilmiştir. HAV infeksiyonlu hasta ve deneysel olarak HAV infeksiyonu oluşturulan şempanzelerde viremi dönemi; serum transaminaz seviyelerinin yükselmesinden 17 gün önce ve 79 gün sonra olarak gözlenmiştir. Bu süre ortalama olarak 95 (36-391) gündür. Viremi, semptomların başlangıcından 30 gün önce görülmektedir. Genel olarak HAV'ın kanla; sarılığın başlamasından 25 gün, serolojik olarak saptanmasından 14-21 gün ve sarılık tan 3-7 gün önce bulaşıcı olduğu kabul edilir (44). Kan transfüzyonuyla geçiş riskinin düşük olmasının birkaç nedeni vardır. Bunlar; kanda HAV konsantrasyonunun düşük olması, taşıyıcılığın olmaması ve Hepatit A'ya karşı oluşmuş antikorlarında birlikte transfüzyonudur. İnsan serum havuzlarından elde edilen interlökin-2 ve lenfokin activated killer cells ile tedavi edilen kanser hastalarında ve binlerce donörden alınan geniş plazma havuzlarından hazırlanan Faktör VIII ile tedavi edilen hemofili hastalarında hepatit A oluştuğu görülmüştür. Hepatit A rölatif olarak ısıya dayanıklıdır ve esansiyel lipid içermemektedir. Faktör VIII'in ısı veya çözücülerle viral inaktivasyonu, HAV için yetersiz kalabilmektedir. Son yıllarda Faktör VIII'in solvent / deterjan uygulamasından başka, 100 derecede 30 dakika tutulması ile aktivitesi bozulmaksızın HAV'ın inaktive olduğu belirtilmektedir (45).

Hepatit B virusu

Akut hepatit B infeksiyonu erişkin hastaların yaklaşık %50'sinde semptomatik seyreder, %5-10'u kronik taşıyıcı haline gelir. Buna karşın erken çocukluk döneminde kazanılan hepatit B infeksiyonu sıklıkla asemptomatik olup hastaların %70'den fazlası kronik taşıyıcı olur (46).

Para karşılığı kan verenlerin elenmesi ve hepatit B antijenini saptamaya yönelik hızlı ve duyarlı testlerin kullanılmaya başlamasıyla günümüzde hesaplanan posttransfüzyon hepatit B riski 50 000-300 000 ünite kan transfüzyonunda 1 olarak hesaplanmaktadır (4,5). Buna karşın hastalığın inkübasyon dönemindeki, viremi olan ancak infeksiyona ait serolojik bulguları henüz ortaya çıkmamış donörler bulaştırıcı olabilir. Kronik transfüzyon tedavisine başlanacak tüm hastalara hepatit B aşısının yapılması önerilmektedir (4).

Hepatit C virusu

Transfüzyona bağlı hepatitlerin başlıca nedeni hepatit C virusudur. Prospektif

çalışmalarda HCV antikorlarını saptamaya yönelik rutin testlerin 1990 yılında uygulanmaya başlamasından önce transfüzyon yapılan hastaların % 10'unda HCV saptanabildiği bildirilmiştir (47,48). Günümüzde kullanılan testlerle hesaplanan risk 30 000 ile 200 000 ünite kan transfüzyonunda 1'dir (4,5,49).

Pediyatrik yaş grubunda kazanılan posttransfüzyon hepatit C'nin doğal seyri bilinmemektedir. Kronik taşıyıcılık riskinin erişkin hastalardaki kadar (% 50-75) yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Kronik infeksiyonu olan hastalarda kısa sürede ciddi karaciğer hasarı gelişme riski düşük olmakla birlikte 18 yıl sonra hastaların yaklaşık % 20'sinde siroz bulgularının geliştiği saptanmıştır (50). HCV ile infekte çocukların yıllar sonra ciddi karaciğer hastalığı gelişmesi açısından büyük risk altında oldukları düşünülmektedir (4).

Hepatit D virusu

Transfüzyona bağlı HDV infeksiyon riski kanda HBsAg'nin taranmasıyla büyük oranda azalmakla birlikte ortadan kaldırılamamıştır. HDV'ye bağlı akut hepatit'de serolojik cevap sıklıkla geç olmaktadır. Hepatit D virus testleri negatif, HBsAg'si pozitif olan bir hastada testler birkaç hafta sonra tekrarlanmalıdır (4).

Hepatit E virusu

Suyla bulaşan salgınlar yapan bu virus HAV'a benzer olarak oral-fekal yolla yayılır. Kronik taşıyıcılık oluşturduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır. Bu nedenle transfüzyon yoluyla geçebileceğine dair risk gözükmemektedir (4,29).

Hepatit G virusu

Hepatit G virusu son yıllarda bulunan, parenteral yolla bulaşan ve insanlarda karaciğer hastalığı ile ilişkili bulunan bir RNA virusudur. HGV'nin gen yapısı Flaviviridae ailesine benzerdir. Kan donörü popülasyonunda HGV insidansı %1 ile 2 arasında bildirilmektedir. HGBV-C'nin fulminan hepatite neden olabileceği bildirilmişse de transfüzyona bağlı hepatitler ile ilgili yapılan son çalışmalardaki bilgiler HGV'nin transfüzyon yoluyla geçebileceği, bununla birlikte karaciğer hastalığı oluşumundaki rolünün kesin olmadığı yönündedir. HGV infeksiyonu olan hastaların büyük kısmında, hepatosellüler hasara ait klinik bulgu tespit edilememektedir (14).

Günümüzde transfüzyona bağlı hepatitlerin %90'ın üzerinde önlendiği tahmin edilmektedir. %10'luk önlenemeyen olguların ise; başka hepatit ajanlarına bağlı olabileceği, bir kısmının yanlış tanı almış olabileceği, tarama testlerinin yeterince duyarlı olmaması veya kanın pencere dönemindeki bir donörden alınmasıyla ilgili olabileceği belirtilmektedir (3).

Tranfözyonla geçen viral infeksiyonların önlenmesi

Genel Önlemler

Mevcut metodların gönüllü kan donörlerinin taranmasında ve testlerin uygulanmasında dikkatli olarak kullanılmasıyla transfüzyona bağlı viral infeksiyonların geçiş riski oldukça azdır. Para karşılığı kan verenlerde bu risk daha fazladır. Diğer standart önlemler; kan ürünlerinin gerçekten ihtiyacı olan hastaya verilmesi, kan ürünleri dozunun mümkün olan en düşük düzeyde tutulması, zorunlu olmayan ürünlerin verilmesinden kaçınılması, transfüzyonla infeksiyon geçirme olasılığı olan olguların izlenmesi ve donör havuzundan çıkarılmasıdır (51).

Riskler

Transfüzyonla geçen infeksiyon riski önemli oranda azalmakla birlikte, bu tür infeksiyonlar görülmeye devam etmektedir. HBV, HCV, HIV ve HTLV'nin bulaş riskleri, kanın seronegatif donörlerden pencere döneminde alınması ile ilişkilidir. Pencere döneminde kan verme riskleri HIV için 493 000 de 1, HTLV için 641 000 de 1, HCV için 103 000 de 1, HBV için ise 63 000 de 1 olarak hesaplanmaktadır. HBV ve HCV için toplam risk 34 000 de 1'dir (3).

Kan ürünlerinden virüslerin temizlenmesi

Dondurulmuş-çözülmüş veya yıkanmış eritrositler in hepatit riskini azalttığı ancak elimine edemediği gösterilmiştir. Hemofilide kullanılan koagülasyon faktör konsantrelerinden HIV'in elimine edilme ihtiyacı 1984 yılında ısı tedavisi ile ilgili antiviral yöntemlerin bulunmasına neden olmuştur. O zamandan sonra, monoklonal antikör purifikasyon tekniği, soğuk sterilizasyon, solvent, deterjan veya diğer kimyasal maddelerle tedavi gibi başka metodlar geliştirilmiştir (52). Plazma kaynaklı faktörlerin elde edilmesinde binlerce donörden hazırlanan plazma havuzunun kullanılması virüslerle kontaminasyon riskini arttırmaktadır. Hepatit ve HIV virüslerinin son yıllarda hemofili hastalarında önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olduğu bildirilmektedir (4,14). Rekombinan faktör VIII ve IX konsentratları 1994 ve 1998 yıllarından bu yana elde edilebilmekle birlikte, plazma kaynaklı konsentratlara uzun yıllar ihtiyaç duyulacağı düşünülmektedir.

TT VİRUS

Günümüzde duyarlı ve spesifik yöntemler ile viral hepatitin 5 formu (A-E) tanımlanmaktadır. Bununla birlikte epidemiyolojik çalışmalar başka hepatotropik virüslerin olabileceğini desteklemektedir. Bilinen viral hepatit formlarına uymayan, toksik, metabolik veya genetik nedenlere bağlanamayan akut ve kronik hepatitli olguların olduğu bilinmektedir

(53-55). Günümüzde akut hepatitlerin % 4-20'sini, kronik hepatitlerin % 10'unu, akut posttransfüzyon hepatitli hastaların % 3,5'ini, fulminan karaciğer yetmezliğinin ise %50 gibi büyük bir bölümünü non A-E hepatitlerin oluşturduğu tahmin edilmektedir (9,53-55). Son yıllarda yapılan araştırmalar yeni viruslerin tanımlanmasını sağlamıştır. Moleküler biyolojik tetkikler kullanılarak non-A-E hepatitli hastaların serum örneklerinde Hepatitis G virus (HGV) ve TT virus (TTV) genomları saptanmış ve etyolojide rolü olabileceği düşünülmüştür (9).

TT virus (TTV) 1997'nin sonunda, Japonya'da etyolojisi bilinmeyen akut posttransfüzyon hepatitli bir hastanın serumundan representational difference analysis (RDA) yöntemi kullanılarak izole edilmiştir. İlk tanımlanan olgu dahil, posttransfüzyonal non A-G hepatitli beş olgunun üçünün serumlarında TTV DNA tespit edilmiş ve bu hastalarda transaminazların artışı ile paralellik gösterdiği, bu nedenle TTV'nin posttransfüzyonal non A-G hepatitlerden sorumlu yeni bir virüs olabileceği öne sürülmüştür. İzole edildiği hastanın isminin baş harfleri (TT) kullanılarak TT virus ismi verilmiştir. Posttransfüzyon hepatitten sorumlu olduğu düşünüldüğünden bu kısaltma transfüzyonla bulaşan ("transfüzyon transmitted") virüs anlamında da kullanılmaktadır (56).

TTV pozitif insan serumu veya dışkı ekstrelerinin şempanze ve rhesus maymunlarına intravenöz yolla verilmesiyle geçebilmektedir, ancak daha küçük hayvanlara deneysel olarak geçiş bildirilmemiştir. Doku kültüründe ürediği bildirilmiştir (57-60). TTV elektron mikroskopisi ile kesin olarak gösterilememiştir (61).

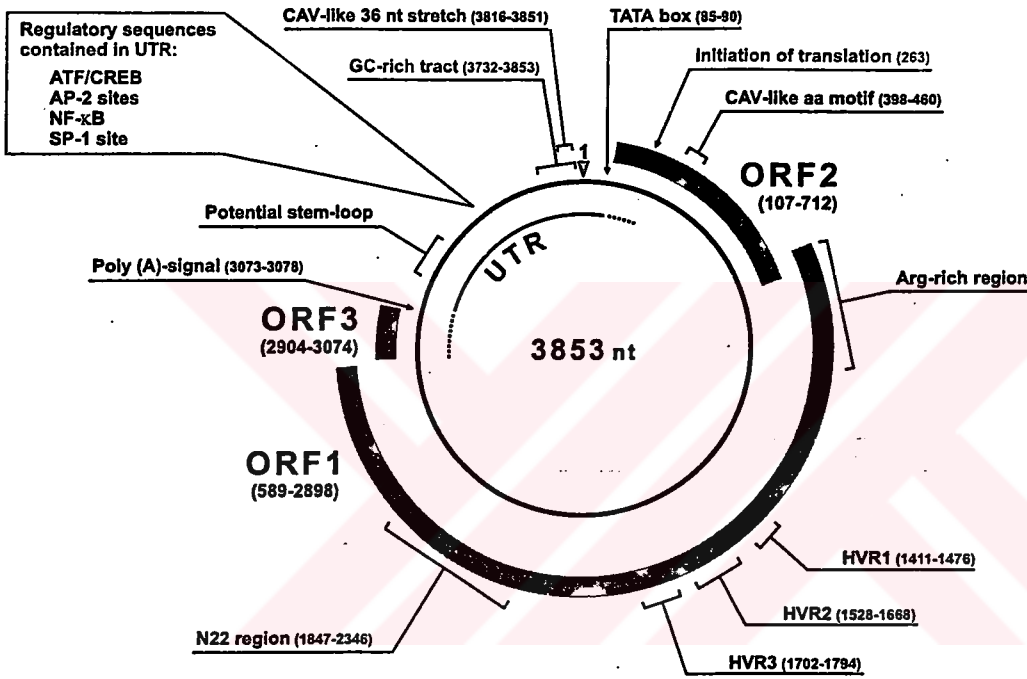
Viral partikülün çapı 30 ile 50 nm arasındadır (58). Dansitesi cesium chloride'te 1,31 ile 1,35 g/ml, sukrozda ise 1,26 g/ml'dir. Dışta lipit zarfı yoktur (56,62-65). Solvent-deterjan yöntemi ve 96 saat 65 derecede kuru ısı uygulanan pıhtılaşma faktör konsantrelerinde TTV infektivitesinin devam ettiği buna karşın immunoaffinite purifikasyon ve daha şiddetli ısı işlemlerinin infektivitenin ortadan kaldırılmasında daha etkin olduğu bildirilmiştir. Virion yapısı ile ilgili yeterli bilgi olmamakla birlikte, mevcut bilgiler TTV'nin en az parvovirusler kadar stabil olduğu yönündedir (61).

TTV'nin şu anda en iyi anlaşılan komponenti genomudur. Viral genom tek iplikli DNA yapısındadır. Başlangıçta genomun lineer yapıda olduğu bildirilmiş, sonraki çalışmalarda iki ucun yaklaşık 100 nükleotitten oluşan GC-rich bölge tarafından kovalent bağ ile birleştirildiği ve sirküler yapıda olduğu saptanmıştır (61).

TTV'nin taksonomisi kesin değildir. Başlangıçta, parvovirüse olan benzerlikleri bildirilmiş (65), daha sonra moleküler ve biyofiziksel özelliklerinin daha iyi anlaşılması ile Hijikata ve arkadaşları⁶⁶ bu virusun circovirus'lere benzerliklerini vurgulamışlardır.

Circovirusler, segmentsiz çembersel genom ve basit yapısal protein (VP1) den oluşan izometrik kapside sahiptirler.

TTV'nin genom yapısı viron içine negatif polarite ile enkapside edilmiş sirküler, tek iplikli DNA'dan oluşmaktadır. Nükleotidlerin pozisyonu TA 278 izolatına göredir. Kalın çizgiler ORF1, ORF2 ve ORF3'ü göstermektedir (Şekil 1) (61).



Şekil 1: TTV'nin genom yapısı

Nükleotid sekanslarının uzunluğu 3,808 nt (SANBAN izolatı) ile 3,853 nt (TA278 ve JA20 izolatları) arasında değişmektedir. TTV genomu, ~2,6 kb'lık kodlayabilen bölge (potentially coding region) ile ~1,2 kb'lık untranslated bölgeye (UTR) ayrılmaktadır. Kodlayabilen bölge (potentially coding region) iki major potansiyel protein-kodlayan gen içermektedir (ORF1 ve ORF2), genomik DNA'yı tamamlayan ilave ipliklerde bulunmaktadır. Okuma çerçeveleri farklıdır ve kısmen üst üste gelirler. Prototip TA278 sekansında, ORF1 589 nt ile 2898 nt arasında, ORF2 ise 107 nt ile 712 nt arasında yer almaktadırlar. ORF1 770, ORF2 ise 150 aminoasitlik kodlama kapasitesine sahiptir. 11 izolatın sekansları analiz

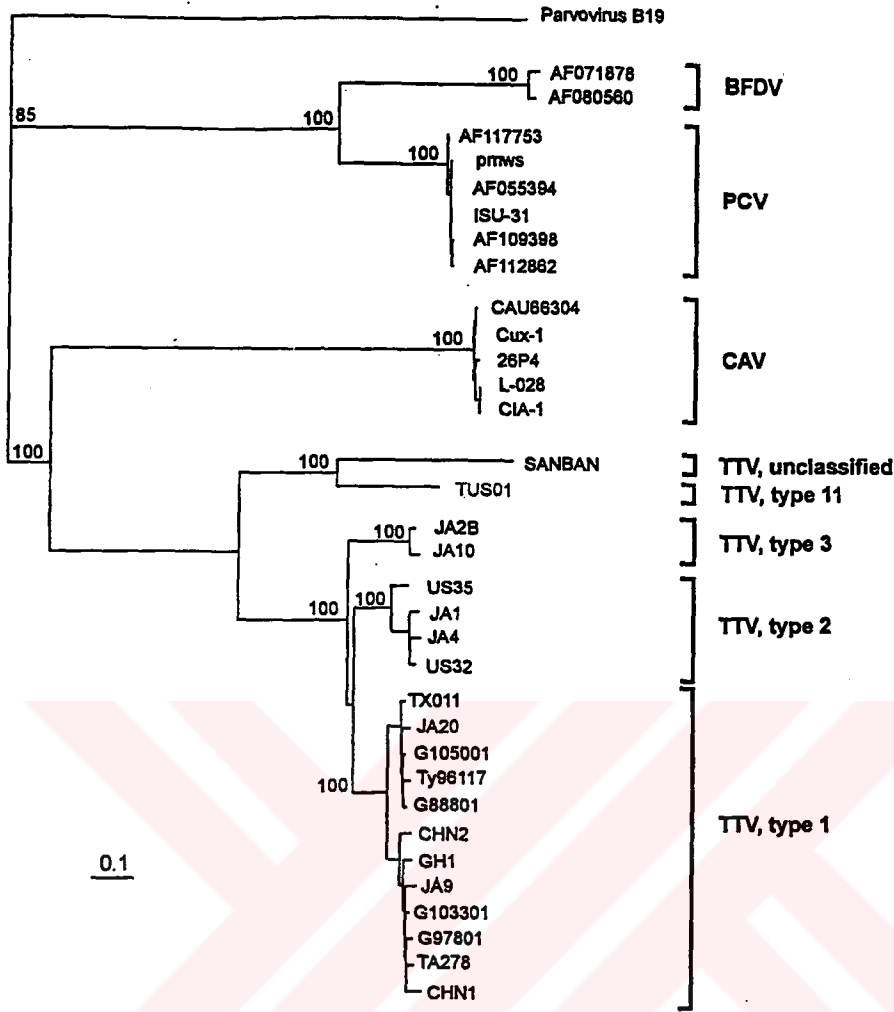
edildiğinde ilave olarak küçük bir ORF'nin daha olduğu gösterilmiş ve ORF3 olarak adlandırılmıştır. ORF3'ün 57 aminoasitlik kodlama kapasitesi vardır, TA278 izolatında 2904 nt ile 3074 nt arasında yerleşmiştir. İzolatların çoğunda iyi korunmuştur (%70 ile 100 arasında benzerlik vardır). ORF2'nin viral replikasyonda rol oynayan yapısal olmayan proteinleri kodladığı zannedilmektedir. TTV genomunun non-coding UTR ise, G+C rich (~%90) segmenti ve çeşitli düzenleyici sekansları içermektedir (61).

TTV'nin Replikasyonu

TTV'nin replikasyon mekanizması bilinmemektedir. Genetik olarak yakın benzerliği olan circovirus'lerin replikasyon mekanizması incelenerek TTV ile ilgili bilgiler elde edilmeye çalışılmıştır. Hayvanlarda bulunan circovirusler lenfoid hücrelerde ve diğer hücre tiplerinde üretilebilirler. Bu hücrelerin nükleusunda replike oldukları ve hücre siklusunun S fazında ekspresse edilen proteinlere bağımlı olabildikleri bildirilmiştir (61). Değişik circoviruslerin transkripsiyon stratejileri arasında önemli farklılıklar olabilmektedir. DNA replikasyon mekanizması tam olarak bilinmemektedir, ancak moleküler veriler circoviruslerin rolling-circle mekanizmasını kullandıklarını göstermektedir (61). Bu sırada kodlanan ürünler içinde bilinen tipik DNA polimeraz motiflerinin olmaması genomun hücresel enzimleri kullanarak replike olduğunu düşündürmektedir. Tüm dünyadan elde edilen circovirus izolatları arasında önemli derecede genetik benzerlik olması da bunu desteklemektedir. Virüs partikülleri sitoplazmada toplanır ve olasılıkla hücrenin lizise uğramasıyla serbestleşirler. CAV'ın apoptin olarak ta bilinen VP3 proteininin potansiyel bir antitümör ajan olduğu ileri sürülmektedir (67,68). TTV'nin büyük genetik değişkenlik göstermesi nedeniyle, bazı araştırmacılar viral DNA'nın düzenleme aktivitesi zayıf olan veya bu aktivitesi olmayan bir mekanizma ile replike olduğu hipotezini ileri sürmektedirler. TTV'nin genom yapısında reverse transkriptaz motifi tanımlanmadığından hepatit B virüsü gibi intermediet RNA yolu ile replikasyonunun olası olmadığı bildirilmektedir (69).

Genetik Heterojenite

Bir çok DNA virüsünün aksine, TTV izolatları yüksek düzeyde genetik heterojenite göstermektedir (Şekil 2). Çeşitli TTV izolatlarının filogenetik analizleri, TTV genomunun heterojenitesini göstermekte ve çeşitli tipler ve alt tipler tanımlanmaktadır. Virüsün genomik büyüklüğünün de genotipe göre değiştiği (3818-3853) öne sürülmektedir (70). UTR nisbeten iyi korunmuştur ve % 90'dan fazla benzerlik gösteren bazı segmentler içermesi, bu bölgede çok miktarda değişiklik olmasının tolere edilemediğini göstermektedir (66). Buna karşın translasyon bölgesi olağandışı büyük değişkenlik göstermektedir. TTV'nin diğer circovirusler ile olan filogenetik ilişkisi şekil 2'de gösterilmiştir (61).



Şekil 2: TTV ile hayvanlarda hastalık yapan circovirusler arasındaki filogenetik ilişki

TANI

TTV enfeksiyonunun laboratuvar tanısında karşılaşılan problemler; TTV izolasyonu için uygun doku kültür sistemlerinin olmaması, tanıda kolay uygulanabilir serolojik yöntemlerin olmaması, plazmada viral antijeni saptamaya yönelik bir yöntemin olmaması ve viral DNA'yı göstermede kullanılan bir çok PCR yönteminden hiçbirinin tüm TTV varyantlarını saptayabilme özelliğine sahip olmaması şeklinde sayılabilir (61).

TTV'nin büyük genetik değişkenlik göstermesi nedeniyle, amplifikasyonda hedeflenen DNA segmentinin seçimi PCR ölçümünün duyarlılığını büyük ölçüde etkilemektedir (71). ORF1'in N22 bölgesi nested ve hemnested PCR protokollerinde hedef olarak çok kullanılmıştır. Bu bölgeyi hedefleyen primerler zaman içinde belirgin olarak geliştirilmesine rağmen özellikle test örneklerinde virüs miktarı az ise bu primerlerle TTV'nin

tip 1'den 6'ya kadar olan izolatları amplifiye edilemeyebilmektedir (56). Tanıda sınırlama getiren bu durum çok sayıda primer seti kullanılmasıyla kısmen giderilebilmektedir (72). TTV genomunun UTR bölgesi iyi korunması nedeniyle primer tasarımı için daha uygundur. UTR PCR'ın şu ana dek tanımlanan 16 genotipin tamamını olmasa da çoğunun tanımlanmasında genellikle yeterli olduğu bildirilmiştir (73). UTR PCR ile ORF1 PCR karşılaştırıldığında; UTR PCR ile plazma veya serum örneklerindeki TTV DNA pozitif reaksiyon oranlarında büyük artış görülmektedir. Bu oranların, Takahashi ve arkadaşlarının⁷⁴ yaptığı çalışmada %23'ten %92'ye, Irving ve arkadaşlarının⁷⁵ yaptığı çalışmada %9'dan %50'ye, Itoh ve arkadaşlarının⁷³ yaptığı çalışmada ise %20'den %95'e çıktığı gösterilmiştir. Bununla birlikte primerler dikkatli bir şekilde tasarlanmaması halinde, UTR PCR yönteminin tip 1 izolatların tanısında bile yanıltıcı sonuçlar verebileceği bildirilmektedir (76). Kalitatif PCR yöntemlerinde saptanabilen alt sınırlar genellikle 10^2 ile 10^3 genom/ml (plazma) üzerinde olduğu, ancak bu değerlerin sadece spesifik TTV genotiplerinin ölçüldüğü yöntemlerin değerlendirilmesinde uygun olduğu bildirilmiştir (77).

TTV ile spesifik hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar olasılıkla, saptanan virüsün genetik karakterizasyonunun tam olarak belirlenmesine ve miktarının ölçülmesine bağlı olacaktır. Günümüzde TTV genotiplerinin belirlenmesinde kullanılan yöntemler; birçok genotipin gruplandırılmasını sağlayan ORF1 geninin N22 segmentindeki yaklaşık 220 nt bölgesine sekanslama işlemi uygulanması, 1 den 6'ya kadar olan TTV tiplerinin tam olarak karakterizasyonunu sağlayan aynı bölgenin RFLPA (restriction fragment length polymorphism analysis) yöntemiyle incelenmesi ve seçilmiş subtiplerin idantifiye edilmesinde kullanılan genotip-spesifik PCR testleridir (78).

Plazma ve diğer klinik örneklerdeki virüs miktarını ölçmede kullanılan yöntemler ise; semikantitatif end point dilüsyon PCR, kompetitif PCR ve çeşitli real-time PCR protokolleridir. Viral yükün ölçümünde kullanılan moleküler yöntemlerle test edilen virüsün (sub)tipine bağlı olarak oldukça farklı sonuçlar alındığından, kantitatif PCR yöntemlerinin tasarlanması veya gözden geçirilmesinde kalitatif yöntemlere göre daha büyük titizlik gösterilmesi gerekmektedir (22). Genellikle, viral yükün saptanmasında UTR bölgesinin baz alındığı yöntemlerle, ORF1'in baz alındığı yöntemlere göre 10 ile 100 kat daha yüksek viremi titreleri elde edilmektedir (79). Bu durum UTR bölgesinin baz alındığı yöntemlerin daha duyarlı olduğunu, test örneklerinde bulunan TTV (sub)tiplerinin ise ORF1'in baz alındığı yöntemlerle yetersiz olarak amplifiye edildiğini gösterebilir (79). Kato ve arkadaşları⁸⁰ Japon kan donörlerinde ortalama viremi yükünün 3.45 ± 0.67 log kopya/ml olduğunu. benzer değerlerin HCV ile infekte hastalarda da bulunduğunu bildirmişlerdir. Bazı hasta gruplarında

sık olarak görülen, multiple TTV (sub)tiplerinin birlikte bulunması da, kantitatif yöntemlerin ve genotiplendirmenin güvenilirliğini önemli ölçüde etkileyebilecek bir faktördür (58).

Kan dışındaki çalışılan klinik spesmenlerin TTV infeksiyonu tanısında önemi araştırılmaktadır. Viremi olan, bazen de viremi saptanamayan kişilerin dışkı, tükürük, burun sürüntüsü ve anne sütünde TTV DNA saptanmaktadır (81,82). TTV DNA'nın ayrıca; periferik kandaki mononükleer hücrelerde, umbilikal kord kanında (%19 oranında), karaciğer dokusunda, seminal sıvıda ve safrada da saptandığı bildirilmiştir (83).

EPİDEMİYOLOJİ

TTV tüm dünyada yaygın olarak bulunmaktadır. Nisbeten düşük duyarlılıktaki İlk PCR testleri ile farklı ülkeler arasında ve aynı ülkedeki farklı araştırmalar arasında önemli farklılıklar olmakla birlikte, genel popülasyonun yaklaşık üçte birinin plazmasında TTV tespit edilmektedir. Coğrafik olarak dünya ile ilişkisi sınırlı olan popülasyonlarda da yüksek viremi oranları saptanmıştır (84). İlk çalışmalarda yaşamın ilk aylarında TTV infeksiyonunun oldukça sık olduğu gösterilmiştir (72). Bununla birlikte bazı survey çalışmalarında viremi oranlarının yaş ile birlikte artış gösterdiği, erken adölesan veya yaşamın sonraki dönemlerinde pik yaptığı bildirilmektedir (72,85).

Duyarlılığı artırılmış, UTR veya viral genomun kodlayan bölümündeki en yüksek korunan kısmın baz alındığı PCR yöntemlerinin kullanıldığı oldukça yeni epidemiyolojik survey çalışmalarında, ilk çalışmalardaki prevalans oranlarının TTV yayılımını gerçek değerinin oldukça altında bulunduğunu göstermektedir. Bir çok ülkede, survey çalışmasında virüs taşıyıcılık oranının %80 civarında olduğu bilinmektedir. Bu çalışmalar ayrıca coğrafi durum ve yaşa bağlı olarak önceden bildirilen prevalans farklılıklarının öneminin daha az olduğunu göstermektedir (86).

TTV'nin oldukça bulaşıcı olması gerektiği kabul edilmekle birlikte, yayılma yolları tam olarak anlaşılamamıştır. Taramaların büyük kısmında en yüksek saptanma oranlarının, multitransfüzyon yapılan, talasemili, uzun süreli hemodiyaliz uygulanan hastalar, HIV epidemilerinden önce viral inaktivasyon işlemi uygulanmamış pıhtılaşma faktör konsantreleri ile tedavi edilen hemofili hastaları ve intravenöz ilaç bağımlılarında olması, verilen kan veya kan ürünleriyle TTV prevalansı arasında sıklıkla pozitif bir korelasyonun olması, TTV'nin kan yoluyla geçebildiğini göstermektedir. Bazı gözlemler de bunu desteklemektedir (61). Bunlar; 1) TTV DNA; ticari insan plazması, pıhtılaşma faktör konsantreleri ve intramüsküler immünglobulin preparatlarında saptanmıştır (86). 2) Bazı çalışmalar hepatit B ve hepatit C'li hastaların TTV ile kontrol grubundan daha sık olarak koinfekte olduğunu göstermektedir

(72,87). 3) Parenteral olarak hastalık bulaşma riski yüksek olan kişilerde sıklıkla multiple TTV (sub)tipleri ile mikst infeksiyon görülmektedir (58).

TTV'nin sadece kan yoluyla bulaştığının varsayılması, genel popülasyonda oldukça yüksek olan TTV viremi oranlarını açıklamakta yetersiz kalmaktadır. Viremik kişilerin dışkıında TTV bulunması ve bu dışkının doku kültüründe ve insan dışındaki primatlarda infeksiyöz olması, oral fekal yolun en sık bulaş yolu olduğunu göstermektedir (57). Virüs taşıyıcılığının yüksek prevalansta olması ve TTV infektivitesinin fizikokimyasal ajanlara karşı olduğu varsayılan yüksek direnci, hatta TTV'nin dışkıya aralıklı ve/veya düşük titrelerde atılması durumunda bile, mevcut veriler, insan çevresinde TTV ile kontaminasyonun önemli ölçüde yüksek olduğunu düşündürmektedir (88). Brezilyalı kadınlarda anti-hepatit A antikoru pozitif olanların negatif olanlara göre TTV ile daha sık infekte olduğunu bildiren bir çalışma, TTV yayılımının başlıca oral-fekal yolla olduğunu desteklemektedir (89).

Perinatal geçişle ilgili bazı çalışmalarda anne kanında bulunan TTV sekansları ile bu annelerin yenidoğan bebeklerindeki TTV sekanslarının benzer özellikte olduğu (72), TTV DNA'nın çalışılan kord kanlarının yarısından fazlasında pozitif bulunduğu bildirilmiştir (90). Bazı kord kanı örneklerinde TTV DNA miktarının en az anne kanındaki kadar yüksek olması, doğum öncesinde transplasental yolla geçiş olasılığını güçlendirmiştir (90).

Mc Donald ve arkadaşları⁹¹ ile Poovorawan ve arkadaşları⁹² cinsel yolla geçen hastalık riski yüksek olan kişilerde TTV infeksiyonu sıklığının, hepatit B ve C'nin aksine yüksek olmadığını bildirmişlerdir. Başka çalışmalarda TTV infeksiyonunun cinsel yolla geçişi mümkün olsa bile bu yolun önemli olmadığı bildirilmiştir (72,85). TTV infeksiyonunun aile bireyleri arasında ev içi temasla geçişi gösterilememiştir (93). TTV'nin tükürük, nazofarengeal sekresyonlar, cilt ve saçta bulunması geçişte bu yolunda rolü olabileceğini düşündürmektedir (81,94). TTV infeksiyonunun transfüzyona bağlı olmaksızın nazokomial TTV infeksiyonunu düşündüren bulgular bildirilmiştir (87). Son zamanlarda TTV veya TTV-like virüslerin tavuk, domuz, inek ve koyun gibi hayvanlarda yüksek oranlarda bulunmasının insanlarda TTV epidemiyolojisindeki yeri bilinmemektedir (95).

Bazı çalışmalarda TTV genotiplerinin coğrafik dağılımı araştırılmıştır. Tip 1 ve Tip 2 tüm dünyada oldukça yaygın olarak bulunmaktadır. Değişik yerlerdeki TTV tiplerinin prevalans oranları arasında önemli farklılıklar olmakla birlikte Tip 1 ve 2'nin dışındaki tiplerin daha az görüldüğü veya bazı özel coğrafi bölgelere sınırlı kaldığı belirtilmektedir. Sub(tip)lerin sıklığının infekte kişilerin yaşı ve/veya geçiş yolu ile değişkenlik göstermesi de tanımlanması gereken bir konudur. Son zamanlarda, Japon hemofili hastalarında harbor tip

2'nin hemofili olmayanlara göre daha sık bulunması, bu tipin sık görülmesinde pıhtılaşma faktörü kullanımının önemini düşündürmektedir (96).

İNFEKTE KONAKÇI İLE TTV ARASINDAKİ ETKİLEŞİMLER

TTV enfeksiyonu sıklıkla kronik seyretmekte ve kan dolaşımında büyük miktarda virüs bulunmaktadır. Bazı longitudinal çalışmalarında TTV taşıyıcılığının yıllar boyu devam edebileceği gösterilmiştir (97). Virüsü en az 22 yıl taşıyan bir hastanın tanımlanmış olması, yaşam boyu persistans olabileceğini desteklemektedir (87). Ayrıca, izlem süresince alınan kan örneklerinde ilk örnekteki TTV türlerinin bulunması, başlangıçtaki TTV türlerinin farklı türlerle değiştiği görülen olgular olsa da, uzun süreli TTV viremisinin sıklıkla gerçek virüs persistansına bağlı olduğu ve virüsle tekrarlayan bulaş sonucu olmadığı belirtilmektedir (75).

Birkaç hafta ile birkaç yıllık periyot sonrasında TTV viremisi kendiliğinden ortadan kalkan vakalar mevcuttur (87,97). Deneysel olarak enfekte edilen şempanzelerde de virüsün aylar süren taşıyıcılıktan halinden sonra temizlendiği gösterilmiştir (58). Azalmış viremiyi gösteren bu bulguların, virüsün tam eradikasyonuna mı bağlı yoksa virüsün kana atılımının azalması, artmış viral klirens veya viral DNA sekanslarındaki modifikasyonlara bağlı olarak kullanılan testlerle virüsün tespit edilememesine mi bağlı olduğu bilinmemektedir. TTV'nin geçici veya kalıcı olarak latent hale gelebileceği de göz önünde bulundurulması gerekmektedir (98). Okamoto ve arkadaşları⁹⁹ TTV'nin konakçının hücre DNA'sına diğer tek iplikli DNA virüslerine benzer şekilde integrasyonu ile ilgili çalışmalar yalnızca hepatosellüler karsinomalı ve hematolojik malignensili hastalarda yapılmış ve TTV'nin integre olduğuna dair bir kanıt bulunmamıştır (100).

TTV'nin vücuta girdikten sonra primer amplifikasyona uğradığı yer ve hücre tipleri, virüsün sürekli dolaşıma atıldığı kesin hedef dokuları ve organları bilinmemektedir. Tek iplikli DNA virüsleri replikasyon için aktif olarak çoğaltan hücrelere ihtiyaç duyduklarından, TTV'nin de sikluslu hücrelerde replike olması mümkün gözükmektedir. TTV DNA karaciğer dokusunda ve safra örneklerinde sıklıkla plazma örneklerine göre 10 ile 100 kat daha yüksek dışkıda ise düşük konsantrasyonlarda saptanmaktadır (88). Ukita ve arkadaşları⁷⁷, eşleştirilmiş serum ve safra örnekleri ile dışkıda da virüs bulunan bir hastanın dışkı örneklerindeki TTV sekanslarının benzer olduğunu bildirmişlerdir. Karaciğerde TTV DNA'nın sirküler çift iplikli replikatif formlarının gösterilmesi ve hepatositlerde hibridizasyon yöntemi ile TTV DNA'nın gösterilmesi TTV replikasyonunun esas yerinin karaciğer olduğu görüşünü desteklemektedir (101).

İnfekte kişilerden yeni toplanan periferik kan mononükleer hücrelerinde TTV DNA'nın bulunması, lenfoid hücrelerde de replikasyonunun olabileceğini desteklemektedir

(99). Bir çalışmada plazmada ve periferik kan mononükleer hücrelerinde saptanan TTV genotipleri arasında bazen farklılıkların olması, HIV-1 ve HCV'de gözlenen benzer şekilde TTV enfeksiyonunun kompartmanlaşma özelliğinin olabileceğini düşündürmektedir (99). Bununla birlikte, periferik kandaki mononükleer hücrelerde virüsün aktif replikasyonla mı bulunduğu, replike olmayan virüsün bu hücreler tarafından adsorbsiyon ve/veya endositozla mı alındığı veya plazmadaki virüsle kontamine mi olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Proliferasiyona uğrayan hemapoetik hücrelerin dolaşımdaki TTV'nin önemli bir kaynağı olabileceği düşünülmektedir (102). Kemik iliği transplantasyonu nedeniyle myelosupressif tedavi (siklofosamid ve total vücut irradiyasyonu) yapılan hastalarda TTV viremi düzeylerinin saptanamayacak düzeylere düşmesi bunu desteklemektedir (103).

TTV her nerede replike oluyorsa olsun, kan dolaşımına büyük oranda atılmaktadır. İnfekte olmayan hastaya kontamine kan transfüzyonundan birkaç hafta sonra TTV DNA plazmada saptanabilmektedir (88). Plazmada uzun süreli viremi yapan HIV-1 ve HCV gibi virüslere göre plazma TTV yükünün daha düşük olduğu bildirilmiştir (72). Pistello ve arkadaşlarının¹⁰⁴ duyarlı real-time PCR kullanarak yaptıkları bir çalışmada ise, farklı kişilerde TTV plazma yükünün 10^3 ile 10^8 genom/ml arasında büyük değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir. Viremi düzeylerinde büyük dalgalanmalar olduğunu bildiren çalışmalar olduğu gibi stabil olduğunu bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (87). Plazma viremi dinamiğinin daha iyi anlaşılabilmesi için, akut ve kronik enfeksiyonlu kişilerde daha ayrıntılı longitudinal çalışmalar gerekmektedir (61).

Persistan enfeksiyonların çoğunda, viral ve konakçıya ait faktörlerin birlikte rol oynadıkları düşünülmektedir. Örneğin HBV ve diğer virüslerde olduğu gibi yaşamın erken prenatal veya postnatal döneminde TTV ile karşılaşan çocuklarda persistans oluşumunun oldukça kolaylaştığı bilinmektedir. TTV'ye karşı immün yanıtın gelişmemesi veya yetersiz kalması da mümkündür (61).

TTV'ye karşı hücrel immün yanıtla ilgili bilgiler yeterli değildir. Rekombinan teknoloji ile TTV antijenlerini geliştirme girişimlerinde başarılı sonuçlar alınamamıştır. İki TTV izolatının N22 segmentinden elde edilen 15 kDa'luk rekombinan proteinlerle Western blotting yöntemi kullanılarak yapılan bir çalışmada insan serumuna karşı tamamen yanıtız olduğu görülmüştür (105). Tsuda ve arkadaşları¹⁰⁶ dışkı ekstrelerinden elde ettikleri TTV'nin tamamının antijen olarak kullanarak PCR yöntemiyle TTV antikorlarını saptadıklarını bildirmişlerdir. Test edilen 44 kan donöründen (38'i TTV DNA negatif, 6'sı pozitif) 12'sinde TTV antikor pozitifliği, bu hastalardan birinde ise aynı zamanda TTV DNA pozitifliği saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar TTV'ye bağlı posttransfüzyon hepatit olduğu

düşünülen 2 hastanın aralıklı alınan serum örneklerinde, TTV-IgG immün komplekslerinin dolaşımında görülmesinden kaybolmasına dek izlemişler, yeterli süre izlenebilen bir hastada anti-TTV antikolar pozitifliğinin en az 4 yıl devam ettiğini bildirmişlerdir. Nishizawa ve arkadaşları⁶⁹, kronik infeksiyonu olan hastalarda yeni infekte olanlardan farklı olarak dolaşımdaki TTV'nin büyük oranda IgG ile kompleks oluşturduğunu bildirmişlerdir. PCR pozitif ve negatif olan kişilerde ORF1'in iyi korunan bölgesinden türetilen 2 sentetik peptidin kullanıldığı ELISA yöntemi ile serumda düşük oranda anti-TTV reaksiyonu saptanmıştır. TTV'nin tanımlanmasından önce, Tischer ve arkadaşları¹⁰⁷, test edilen insan serumlarının % 20'sinden fazlasında porcine circovirus ile reaksiyona giren antikoların olduğunu saptamışlardır. Okamoto ve arkadaşları¹⁰⁸, retrospektif olarak, bu verilerin porcine circovirus ile TTV arasında cross-reaksiyon oluşturan antijenlerin olduğunu gösterebileceğini bildirmişlerdir.

TTV ile infekte konakçıda saptanan antiviral antikolar en azından olguların büyük kısmında virüsün eradike edilmesini sağlayamamaktadır. Multipl TTV türleri ile mikst infeksiyonların olması, farklı TTV (sub)tipleriyle oluşan süperinfeksiyonlara karşı korunmada antiviral immunitenin de başarısız olduğunu düşündürmektedir. Genomun kodlayıcı bölgelerindeki büyük sekans çeşitliliğinin TTV'nin antijen spesifikliğini önemli ölçüde etkileyebileceği bildirilmiştir(61).

TTV'nin KLİNİK ÖNEMİ

TTV'nin ilk olarak tanımlandığı kan transfüzyonu yapılmış beş hastanın üçünde viremi ile ALT düzeyleri arasında geçici ilişkinin gösterilmesi ve Nishizawa'nın⁵⁶ bildirdiği olgular TTV'nin etyolojisi halen aydınlatılmamış akut ve kronik hepatit ile fulminan hepatitin bazı formlarının olası bir nedeni olarak ortaya çıkmasına neden olmuştur. Ancak daha sonraki bulgular bu ilişki üzerinde ciddi şüpheler doğmasına neden olmuştur. Bunlar; 1) TTV viremi sadece kriptojenik hepatitli hastalarda sık olarak görülmemekte, benzer oranlar diğer karaciğer hastalıklarında veya karaciğer hasarı olmayan kontrol gruplarında da bulunmaktadır (64,109). 2) Hemofili hastaları ile kan yoluyla infeksiyon bulaşma riski olan veya olmayan diğer kişiler TTV DNA pozitif ve negatif gruplara ayrıldığında, her iki grupta sıklıkla benzer ALT düzeyleri görülmektedir (85,87). 3) Kan transfüzyonu yapılan hastalarla ilgili çeşitli serilerde, TTV ile infekte olma ile hepatit gelişimi arasında bir ilişki ve herhangi bir hastada TTV viremi ile ALT dinamiği arasında bir ilişki bulunmamıştır (60,87,97). 4) Hepatit B veya C'li hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda, birlikte TTV infeksiyonu bulunması ile karaciğer hasarının derecesi veya alfa interferon tedavisine yanıtızsızlık arasında bir ilişki bulunmamıştır (87,110). 5) TTV veya TTV-like virüslerle doğal veya deneysel olarak infekte

olan şempanzelerde karaciğer hasarına ait biyokimyasal ve histolojik bulgular görülmemiştir (58,63).

HCV infeksiyonu nedeniyle alfa interferon ve/veya ribavirin ile tedavi edilen hastaların retrospektif olarak yapılan analizlerinde, özellikle TTV viremi düzeyi düşük olanlarda, TTV'nin kandan geçici bir süre kaybolduğu, ancak HCV temizlenmedikçe ALT düzeylerinde bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (110,111). TTV ile HBV ve HCV pozitif veya negatif hastalardaki hepatosellüler karsinoma arasındaki ilişkiyi saptamaya yönelik çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur (62,112).

TTV infeksiyonunun klinik olarak belirgin karaciğer hastalığına neden olmadığı yönündeki yukarıdaki çalışmalardan farklı olarak bazı olgularda TTV infeksiyonuna bağlı karaciğer enzim düzeylerinde geçici ve hafif düzeyde yükselmenin olduğu bildirilmiştir (97,113). Benzer şekilde, çeşitli serilerde HCV'li hastalarda, TTV ile koinfeksiyon oluşmasının karaciğer hasarının biyokimyasal ve histolojik parametrelerinin ciddiyetinin arttırdığı bildirilmiştir (114,115). Tanaka ve arkadaşları¹¹⁶ 26 fulminan karaciğer yetmezliği olan hastadan oluşan serilerinde, TTV ile infekte hastalarda mortalite oranı %100 iken, olmayanlarda %50'nin altında olduğunu bildirmişlerdir. Bu bilgiler ve TTV'nin karaciğerde replike olabileceğinin gösterilmesi, bazı araştırmacıların TTV'nin bazen karaciğer hasarına neden olabileceği fikrini savunmalarına neden olmuştur (117,118). Enterovirus, adenovirus, sitomegalovirus, kızamık, kızamıkçık ve influenza virüsü gibi, infekte hastaların küçük bir kısmında ciddiyeti değişkenlik gösteren, sıklıkla geçici olarak karaciğer fonksiyon bozukluğuna yol açabilen bir çok virüsten farklı olarak TTV'nin kriptojenik hepatit etyolojisinde bir aday olabileceği bildirilmektedir (61). Yukarıdaki infeksiyonlarda olduğu gibi, TTV'nin karaciğer patojenitesini belirleyen veya arttırabilen virüs ve konakçıya ait faktörler bilinmemektedir. Bazı TTV (sub)tip veya varyantlarının bazı enterovirüs ve adenovirüslerde gözlenene benzer şekilde özellikle hepatotropik olabileceğinden veya TTV'nin sadece diğer virüslerle süperinfeksiyon oluşması ile aktive olarak hastalığa neden olmasından şüphelenilmektedir (73). Başka bir olasılık ise inoküle olan virüs miktarının fazla olması veya diğer faktörlerle virüs replikasyonunda artış ve karaciğer hasarının ortaya çıkmasıdır. Pistello ve arkadaşları¹⁰⁴ kriptojenik kronik hepatitli hastalarda ortalama viremi yükünün farklı hastalığı olanlardan anlamlı olarak yüksek olduğunu bulmuşlardır. Anneden geçen antikörlerin kaybolmasından sonra ilk kez TTV'ye maruz kalan bireyler veya kısmen cross reaksiyon gösteren veya göstermeyen TTV türleri ile tekrar infeksiyon oluşumunun karaciğer hasarına olan eğilimi arttırabileceği bildirilmiştir (61).

TTV'nin ilk kez transfüzyon sonrası hepatit gelişen bir hastada tanımlanması TTV'nin diğer klinik hastalıklarla ilişkisini saptamaya yönelik araştırmaları önemli ölçüde etkilemiştir. Akut veya kronik TTV enfeksiyonunun ekstrahepatik hastalık oluşumunda ki rolünü araştırmaya yönelik çalışmalar yeterli değildir. 49 mikst-kriyoglobulinemili hastayı kapsayan bir seride, TTV enfeksiyonunun risk faktörü ve kofaktör olarak rol oynamadığı bildirilmiştir (119). Sağlık kurumlarında ayaktan tedavi edilen pediatrik hastalar içinde TTV DNA pozitifliğinin en sık akut gastroenteritli olgularda görüldüğü bildirilmiştir (120). Diğer bir çalışmada, diabet hastalarında TTV viremi prevalansı %50 iken kontrol grubunda %5 olarak bulunmuştur (121). Kawasaki sendromu veya multipl skleroz ve diğer santral sinir sistemi hastalıkları ile ilişkisi bulunmamıştır (122). Viremi olan hemofili hastalarında serumda IgG ve IgM düzeyleri TTV negatif olan hemofili hastalarına göre artmıştır (96). Maggi ve arkadaşları¹²³ psöriazisli, romatoid artritli veya SLE'li hastalarda enfeksiyon oranının diğer hastalıklardan farklı olmadığını bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise, romatoid artritli birlikte TTV viremi olan hastalarda romatoid faktör pozitiflik sıklığının büyük oranda arttığı bildirilmiştir (124). TTV enfeksiyonu ile HIV enfeksiyonunun seyrini etkilemesi ile ilgili birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir (125, 126).

TTV ile kesin ilişkili olduğu gösterilen klinik manifestasyonlar saptanmamıştır. Sağlıklı kişilerde aktif TTV enfeksiyonunun yüksek oranda bulunması, TTV'nin patojenik potansiyeli konusunda şüphe uyandırmaktadır. Griffith ve arkadaşları¹²⁷ TTV'nin normal insan mikroflorasının bir üyesi olabileceğini öne sürmüşlerdir.

TTV'nin IgG ile kompleks oluşturarak dolaşımında bulunabileceğinin bildirilmesi nedeniyle immunkomplekslerle ilişkili hastalıkların etyopatogenezindeki rolü araştırılmıştır. Kronik HCV enfeksiyonunun bu tür patolojilerle ilişkili olduğu bilinmektedir (61). Ayrıca, TTV'nin lenfoid hücrelerde replike olduğunun kanıtlanması halinde TTV'nin açıklanamayan immunosupresif sendromlardan sorumlu ideal bir aday olabileceği bildirilmektedir. Bu tür virüsler (circovirus) den hayvanlarda hastalık oluşturan porcine circovirusun domuzlarda; lenfadenopati, hepatit, nefrit, pnömoni, myokardit ve gastritle seyreden multisistemik bir hastalığa, Chicken Anemia Virusun ise (CAV); aplastik anemi, kanama, lenfoid depresyon ve artmış mortalite gibi patolojilere neden olması önemlidir (128). Sağlıklı kişilerin TTV için büyük rezervuar oluşturması, TTV ile hastalık ilişkilerinin araştırılmasında dikkatli bir şekilde düzenlenmiş klinik çalışmaları gerektirmektedir. TTV ile ilgili yapılan çalışmalarda; bildirilen olgu serilerinin küçük olması, TTV tanısında kullanılan yöntemlerin duyarlılığının yeterli olmaması, sadece bazı subtiplerin tanımlanabilmesi ve virüs yükünün ölçümüne uygun olmaması bu çalışmaların eksik yönlerini oluşturmaktadır (61).

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ağustos 1999 ile Eylül 2001 tarihleri arasında Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalında izlenen, en az 5 kez kan veya kan ürünü transfüzyonu yapılmış yaşları 86 gün ile 17,5 yıl arasında değişen 35'i erkek, 17'si kız toplam 52 hasta I. grup hastaları oluşturdu. Daha önce hiç kan veya kan ürünü almamış, hastalıkları gereği multitransfüzyon yapılması olası olan ve daha sonra en az 5 kez transfüzyon yapılan yaşları 4 gün-14,9 yıl arasında değişen 10'u erkek, 9'u kız toplam 19 hasta II. grubu oluşturdu. Multitransfüzyon yapılan I. ve II. gruptaki hastalar, III. grup (multitransfüzyon yapılan tüm hastalar) olarak sınıflandırıldı.

Kan veya kan ürünü transfüzyonu yapılmamış, yaşları 25 gün-16,5 yıl arasında değişen 12'si erkek, 6'sı kız toplam 18 sağlıklı çocuk kontrol grubunu oluşturdu.

Tüm olgulardan ayrıntılı bir öykü alındı, ilaç kullanıp kullanmadığı, geçirilmiş cerrahi operasyon, kemik iliği transplantasyonu, hepatit B aşılması, IVIG ve faktör preparatı alma öyküsünün olup olmadığı, daha önceden kan ürünü alıp almadıkları, aldılarsa hangi yıldan beri, kaç kez, ne tip kan ve kan ürünleri transfüzyonu aldıkları, son transfüzyondan sonra ne kadar zaman geçtiği öğrenildi. Ayrıntılı olarak fizik muayeneleri yapıldı, bulgular her hasta için hazırlanan formlara kaydedildi.

Çalışma ve kontrol gruplarını oluşturan tüm olgulardan 5 cc venöz kan örnekleri steril koşullarda alındı. Kan örnekleri bulaş sonrası viral ajan ve markerlarının saptanabilmesi için I. gruptaki hastalarda aylık transfüzyon gereksinimi olan talasemili hastalarda son transfüzyon tarihinden 4 hafta diğer hastalarda ise en az 6 hafta sonra 1 kez, II. gruptaki hastalarda transfüzyondan önce ve multitransfüzyon yapıldıktan en az 6 hafta sonra toplam 2 kez alındı. Hematolojik ve biyokimyasal tetkikler için alınan kan örnekleri hemen çalışılırken, hepatit markerları ve TTV DNA için alınan kan örnekleri 1200 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı, ilk kez kullanılan 3 ayrı plastik tüpe konularak -70 °C'de derin dondurucuda saklandı. Tüm testler yeni çözünmüş serum örneklerinde yapıldı. Çözünen serum örnekleri bir başka test için kullanılmadı.

Çalışma ve kontrol gruplarını oluşturan tüm olgulardan tam kan sayımı, AST, ALT, alkalin fosfataz, GGT, total protein, albumin, total bilirübin, direkt bilirübin, PT, PTT, fibrinöjen, antiHAV IgM, antiHAV IgG, HBsAg, antiHBs, kantitatif antiHBs, HbeAg, antiHbe, antiHBc IgM, antiHBc IgG, anti HCV IgG, antiHDV IgG, antiHEV IgG, TTV DNA, antiHIV tetkikleri yapıldı.

AST, ALT, alkalin fosfataz, GGT, total protein, albumin, total bilirubin, direkt bilirubin değerleri BM Hitachi 717/7150 Moduler otoanalizörü ile orijinal Boehringer Mannheim orijinal kitleri kullanılarak ölçüldü.

AntiHAV IgM, antiHAV IgG, HBsAg, antiHBs, kantitatif antiHBs, HbeAg, antiHbe, antiHBc IgM, antiHBc IgG, antiHCV IgG, antiHIV Abbott AxSYM System otoanalizöründe ELISA yöntemi ile orijinal kitleri kullanılarak çalışıldı. HDV antijeni, Organon Teknika Microwell System Tek time cihazında ELISA yöntemi ile Organon Teknika'nın Hepanostika HDV kiti kullanılarak çalışıldı. AntiHEV IgG, Organon Teknika Microwell System Tek time cihazında ELISA yöntemi Genelabs Diagnostics'in HEV ELISA kitleri kullanılarak çalışıldı.

TTV DNA'sının saptanması : TTV DNA varlığı, semi-nested polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemiyle araştırıldı (99).

TTV DNA PZR sistem protokolü:

1. TTV-DNA ekstraksiyonu: 100 µl hasta serumuna 400 µl lysis/binding solüsyonu eklenip, vortekslendi. Karışım 10 dakika 65 °C'de bekletildikten sonra 2 dakika + 4 °C'de buz üstünde tutuldu. 500 µl presipitasyon solüsyonu eklendi. 15 dakika 13 000 x rpm'de santrifüj edildi. Supernatant pipetle alınarak, 10 dakika oda ısısında kurutuldu. 20 µl diluter solüsyonu eklenerek vortekslendi. Bu işlem sonucunda TTV-DNA içeren supernatant elde edildi.

2. Çoğaltma : amplifikasyon işlemi: PZR tüpü içine her hasta için 40 µl master mix-TTI (NG059 ve NG063), 0,2 µl tag DNA polimeraz (Boehringer Mannheim), 10 µl hasta örneği konuldu. Thermal cycler cihazında 1. tur için TTV amplifikasyon programı uygulandı. Bu programa göre 94 °C'de 2 dakika, daha sonra toplam 30 siklus olacak şekilde 94 °C'de 20 saniye, 55 °C'de 40 saniye, 72 °C'de 60 saniye ve sonunda 72 °C'de 5 dakika ve +4 °C'ye getirilerek sonlandırıldı. Program bitiminde, PZR tüpü içine her hasta için, 40 µl master mix-TTII (NG061 ve NG063), 0,2 µl tag DNA polimeraz, 10 µl birinci tur ürünü konularak, tekrar thermal cycler cihazında 2. tur için TTV amplifikasyon programı uygulandı.

Kullanılan primerler:

- NG059 (eksternal sense): 5'- ACAGACAGAGGAGAAGGCAACATG-3')
- NG063 (antisense): 5'- CTGGCATTTCACCATTCCAAAGTT-3')
- NG061 (internal sense): 5'-GGCAACATGTTGTGGATAGACTGG-3')

3. PCR ürününün görüntülenmesi: 2. tur PCR sonunda elde edilen 271 bp'lık PCR ürünü, horizontal agaroz jel elektroforezde (ethidium bromidle boyanmış %2 agar içeren, Seakem LE) 120 voltta 30 dakika yürütüldü. Molekül ağırlık belirleyici olarak Øx 174 kullanıldı ve U.V: translüminatörde görüntülenerek fotoğrafı çekildi.

Çalışmada istatıksel değerlerin hesaplanmasında χ^2 testi, Mann Whitney U testi, Wilcoxon testi ve Mc Nemar testi, ortalama değerlerin hesaplanmasında standart deviasyon (\pm SD) kullanıldı. Tüm istatıksel değerlendirmeler “SPSS for Windows” istatistik paket programı kullanılarak yapıldı (129).



BULGULAR

I. gruptaki hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında:

Multitransfüzyon yapılan yaşları 86 gün ile 17,5 yaş arasında değişen (ortalama $9,2 \pm 5,7$ yıl), 35'i erkek (%67,3), 17'si kız (%32,7) 52 hasta I. grup olarak çalışmaya alındı. Yaşları 25 gün ile 16,5 yaş arasında değişen (ortalama $8,1 \pm 4,9$ yıl), 12'si erkek (%66,7), 6'sı kız (%33,3) 18 sağlıklı çocuk kontrol grubunu oluşturdu. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo I).

Tablo I: I. gruptaki hastalar ile kontrol grubundaki olguların yaş ve cinse göre dağılımları

Yaş	I. grup (n=52)		Kontrol grubu (n=18)	
	Erkek n (%)	Kız n (%)	Erkek n (%)	Kız n (%)
0-2 yaş	2 (3,9)	7 (13,4)	3 (16,7)	0 (0)
3 yaş-7 yaş	8 (15,4)	3 (5,8)	5 (27,8)	0 (0)
8 yaş-12 yaş	6 (11,5)	4 (7,7)	3 (16,6)	3 (16,6)
13 yaş-18 yaş	19 (36,5)	3 (5,8)	1 (5,6)	3 (16,6)
Toplam	35 (67,3)	17 (32,7)	12 (66,7)	6 (33,3)

Multitransfüzyon yapılan I. gruptaki hastaların %26,9'u hemofili, %21,2'si ALL, %19,2'si yenidoğan döneminde multitransfüzyon yapılan hastalar ve %17,3'ü talasemi hastalarından oluşmaktaydı (Tablo II).

I. gruptaki hastaların 35'inde (%67,3) karaciğer nonpalpabl, hastaların 8'inde (%15,4) karaciğer 0,5 ile 2 cm arasında, 7'sinde (%13,5) 3 ile 5 cm arasında, 2'sinde (%3,8) ise 5 cm'nin üzerinde palpabl olduğu saptandı. I. gruptaki hastalar ile kontrol grubu arasında hepatomegali açısından istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo III). I. gruptaki hastaların 37'sinde (%71,2) dalak nonpalpabl, hastaların 10'unda (%19,3) dalak 0,5 ile 2 cm arasında, 2'sinde (%3,8) 3 ile 5 cm arasında, 2'sinde (%3,8) ise 5 cm'nin üzerinde palpabl olduğu saptandı. Talasemili bir hastaya splenektomi uygulanmıştı. Kontrol grubundaki olgularda karaciğer ve dalak nonpalpabl. I. gruptaki hastalar ile kontrol grubu arasında splenomegali açısından istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo III).

Tablo II: I. gruptaki hastaların tanıları

Tanı	Hasta sayısı (%)
ALL	11 (21,2)
AML	1 (1,9)
Solid tümör	2 (3,8)
Anemi	3 (5,8)
Talasemi	9 (17,3)
Hemofili	14 (26,9)
Yenidoğan	10 (19,2)
Lenfoma	2 (3,8)
Toplam	52 (100,0)

Tablo III: I. grupta hepatomegali ve splenomegalisi olan hastalar ve kontrol grubu

	I. grup (n=52) n (%)	Kontrol grubu (n=18) n (%)	p
Hepatomegali	9 (17,3)	0 (0)	>0.05
Splenomegali	14 (26,9)	0 (0)	>0.05

I. gruptaki hastalara hepatit B aşısının yapılması değerlendirildiğinde; hastaların 19'unun (%36,5) tam aşı, 8'inin (%15,4) aşılmasının eksik olduğu, 19'una (%36,5) aşı yapılmadığı, 6'sının (%11,5) ise hepatit B aşılması hakkında bilgilerinin olmadığı öğrenildi. Kontrol grubunda ise olguların 3'ünün (%16,7) tam aşı, birinin (%5,5) aşılmasının eksik olduğu, 12'sine (%66,7) aşı yapılmadığı, 2'sinin (%11,1) ise hepatit B aşılması hakkında bilgilerinin olmadığı öğrenildi. I. gruptaki hastalar ile kontrol grubu arasında en az bir kez hepatit B aşılması yapılan ve hiç hepatit B aşılması yapılmayanlar açısından istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık vardı ($p<0.05$).

I. gruptaki hastaların ilk ve son transfüzyonları arasındaki süre 2 gün ile 15,3 yıl arasında değişmekte (ortalama 3,7 yıl \pm 4,8 yıl) idi. Son transfüzyon ile kan örneği alınması arasında geçen süre 1 ay ile 6 yıl arasında (ortalama 1,5 \pm 1,7 yıl) idi, bu süre hastaların % 30,8'inde 7 ay ile 2 yıl, %26,9'unda 3 yıl ile 6 yıl ve %25'inde ise 1 ile 2 ay arasındaydı

(Tablo IV). Toplam transfüzyon sayısı 5 ile 200 arasında (ortalama $39,8 \pm 52,8$) olduğu, hastaların %44,2'sinde 11 ile 50, %34,6'sında ise 5 ile 10 transfüzyon yapıldığı saptandı (Tablo IV). I. gruptaki hastaların 37'sine (%71,2) farklı kan ürünleri (eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu, lökosit süspansiyonu, taze donmuş plazma'dan en az ikisinden), 11'ine (%21,2) sadece eritrosit süspansiyonu, 3'üne (%5,7) sadece taze donmuş plazma verildiği, 1 hastaya ise (%1,9) exchange transfüzyon uygulandığı saptandı.

Tablo IV: I. gruptaki hastaların transfüzyon sayıları ve son transfüzyon ile çalışma kanının alınması arasında geçen süreleri

Son transfüzyon ile kan örneği alınması arasında geçen süre	Hasta sayısı n (%)
1-2 ay	13 (25,0)
3-6 ay	9 (17,3)
7 ay-2 yıl	16 (30,8)
3-6 yıl	14 (26,9)
Transfüzyon sayıları	
5-10	18 (34,6)
11-50	23 (44,2)
51-100	4 (7,7)
>100	7 (13,5)

I. gruptaki hastaların kan örneği alındığı zaman ilaç kullanma durumları değerlendirildiğinde; hastaların 24'ü (%46,1) ilaç kullanmamakta, 20'si (%38,5) kemoterapi dışında ilaç tedavisi almakta, 8'i (%15,3) kemoterapi almaktaydı.

I. gruptaki hastaların 27'sine (%51,9) küçük cerrahi işlem uygulandığı, 13'üne (%25) Faktör VIII, 9'una (%17,3) ise IVIG verildiği, 2'sine (%3,8) kemik iliği transplantasyonu uygulandığı saptandı.

I. gruptaki hastaların serum ALT değeri 6 ile 249 IU arasında (ortalama $33,73 \pm 46,38$ IU), kontrol grubundaki olgularda ise 6 ile 24 IU arasında (ortalama $15,61 \pm 4,16$ IU) bulundu ($p>0,05$). I. gruptaki hastaların serum AST değeri 12 ile 113 IU arasında (ortalama $33,51 \pm 21,91$ IU), kontrol grubundaki olgularda ise 12 ile 61 IU arasında (ortalama $25,94 \pm 11,31$ IU) bulundu ($p>0,05$). I. gruptaki hastaların 10'unda ALT değeri 40 IU'nin üzerinde iken, kontrol grubunda ise hiçbir hastanın ALT değeri 40 IU'nin üzerinde değildi ($p>0,05$)

(Tablo V). I. gruptaki hastaların 9'unda, kontrol grubundaki olguların ise, birinde serum AST değeri 40 IU'nin üzerindeydi ($p>0.05$).

Tablo V: I. gruptaki hastaların ve kontrol grubundaki olguların ALT ve AST değerleri

	I. Grup (ort ± SD) (IU)	Kontrol (ort ± SD) (IU)	p
ALT	33,73±46,38 (6-249)	15,61±4,16 (6-24)	$p>0.05$
AST	33,51±21,91 (12-113)	25,94±11,31 (12-61)	$p>0.05$

I. gruptaki hastaların ve kontrol grubundaki olguların hepatit markerları ve TTV DNA sonuçları Tablo VI'da gösterildi. Anti-HAV IgG ; hastaların 23'ünde (%44,2), kontrol grubundaki olguların 5'inde (%27,8) pozitif bulundu ($p>0.05$). HBs Ag; hastaların birinde (%1,9) pozitif bulunurken, kontrol grubundaki olguların hiçbirinde saptanmadı ($p>0.05$). Anti-HBs; hastaların 24'ünde (%46,2), kontrol grubundaki olguların 5'inde (%27,8) pozitif bulundu ($p>0.05$). Anti-HBe; hastaların 6'sında (%11,5) pozitif bulunurken, kontrol grubundaki olguların hiçbirinde saptanmadı ($p>0.05$). Anti-HBc IgG; hastaların 10'unda (%19,2), kontrol grubundaki olguların birinde (%5,6) pozitif bulundu ($p>0.05$). Anti-HCV; I. gruptaki hastaların 3'ünde (%5,8) pozitif bulunurken, kontrol grubundaki olguların hiçbirinde bulunmadı ($p>0.05$). Anti-HEV; hastaların birinde (%1,9) pozitif bulunurken, kontrol grubundaki olguların hiçbirinde bulunmadı ($p>0.05$). TTV DNA; hastaların 16'sında (%30,8), kontrol grubundaki olguların 3'ünde (%16,7) pozitif bulundu ($p>0.05$). I. grup ve kontrol grubunun tamamında; anti-HAV IgM, HBe Ag, anti-HBc IgM, anti-HDV ve anti-HIV negatif bulundu. TTV DNA'sı pozitif ve negatif olan hastalar ve kontrol grubunun ALT ve AST değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo VII).

Tablo VI: Multitransfüzyon yapılan I. grup ile kontrol grubundaki olguların hepatit markerları ve TTV DNA pozitifliği

Hepatit markerları ve TTV DNA	I. grup	Kontrol grubu	
	(n=52) n (%)	(n=18) n (%)	p
Anti-HAV IgG	23 (44,2)	5 (27,8)	>0.05
HBs Ag	1 (1,9)	0 (0)	>0.05
Anti-HBs	24 (46,2)	5 (27,8)	>0.05
Anti-Hbe	6 (11,5)	0 (0)	>0.05
Anti-HBc IgM	0 (0)	0 (0)	
Anti-HBc IgG	10 (19,2)	1 (5,6)	>0.05
Anti-HCV	3 (5,8)	0 (0)	>0.05
Anti-HEV	1 (1,9)	0 (0)	>0.05
TTV DNA	16 (30,8)	3 (16,7)	>0.05

Tablo VII: I. gruptaki hastaların ve kontrol grubundaki olguların TTV DNA pozitifliği ile AST, ALT değerleri

	TTV DNA pozitif		TTV DNA negatif		p
	Hasta n=16	Kontrol n=3	Hasta n=36	Kontrol n=15	
ALT (IU)	33,69 ± 47,65 (6-169)	17,0 ± 2,0 (15-19)	33,75 ± 46,49 (6-249)	15,33 ± 4,47 (6-24)	>0.05
AST (IU)	35,25 ± 25,93 (13-113)	31,0 ± 6,93 (27-39)	32,75 ± 20,25 (12-85)	24,93 ± 11,90 (12-61)	>0.05

Transfüzyon öncesi ve sonrası II. grup ile kontrol grubu karşılaştırıldığında:

Daha önce hiç kan veya kan ürünü almamış, hastalıkları gereği multitransfüzyon yapılması olası olan ve daha sonra en az 5 kez transfüzyon yapılan yaşları 4 gün ile 14,9 yıl arasında değişen (ortalama $6,6 \pm 5,2$ yıl), 10'u erkek (%52,6), 9'u kız (%47,4) 19 hasta II. grup olarak çalışmaya alındı. Multitransfüzyon yapılan II. grup ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo VIII). II. gruptaki hastaların %52,6'sı ALL, %10,5'i aplastik anemi ve %10,5'i yenidoğan döneminde transfüzyon alan hastalardan oluşmaktaydı (Tablo IX).

Tablo VIII: II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesi ile kontrol grubundaki olguların yaş ve cinse göre dağılımları

Yaş	II. grup (n=19)		Kontrol grubu (n=18)	
	Erkek n (%)	Kız n (%)	Erkek n (%)	Kız n (%)
0-2 yaş	3 (15,8)	2 (10,5)	3	0
3 yaş-7 yaş	1 (5,3)	4 (21,1)	5	0
8 yaş-12 yaş	4 (21,1)	2 (10,5)	3	3
13 yaş-18 yaş	2 (10,5)	1 (5,3)	1	3
Toplam	10 (52,6)	9 (47,4)	12	6

Tablo IX: II. gruptaki hastaların tanıları

Tanı	n (%)
ALL	10 (52,6)
AML	1 (5,3)
Aplastik Anemi	2 (10,5)
Solid tümör	1 (5,3)
Anemi	1 (5,3)
Talasemi	1 (5,3)
Yenidoğan	2 (10,5)
Lenfoma	1 (5,3)
Toplam	19 (100,0)

II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesinde 8'inde (%42,1) karaciğer nonpalpabldı, hastaların 5'inde (%26,3) karaciğer 0,5 ile 2 cm, 3'ünde (%15,8) 3 ile 5 cm, 3'ünde (%15,8) ise 5 cm'nin üzerinde palpabl olduğu saptandı. II. gruptaki hastaların multitransfüzyon sonrasında 12'sinde (%63,2) karaciğer nonpalpabldı, hastaların 4'ünde (%21,1) karaciğer 3 ile 5 cm, 3'ünde (%15,8) 0 ile 2 cm palpabldı. II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesinde 10'unda (%52,6) dalak nonpalpabldı, hastaların 3'ünde (%15,8) dalak 0,5 ile 2 cm, 3'ünde (%15,8) 3 ile 5 cm, 3'ünde (%15,8) ise 5 cm'nin üzerinde palpabl olduğu saptandı. II. gruptaki hastaların multitransfüzyon sonrasında 17'sinde (%89,5) dalak nonpalpabldı,

hastaların 2'sinde (%10,5) dalak 0,5 ile 2 cm saptandı. Kontrol grubundaki olgularda karaciğer ve dalak nonpalpabldı. Hepatomegali açısından; II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesi ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde farklılık varken ($p<0.05$), II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesi ile multitransfüzyon sonrası arasında ve multitransfüzyon sonrası ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo X). Splenomegali açısından; II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesi ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak çok önemli düzeyde ($p<0.01$), II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesi ile multitransfüzyon sonrası arasında ise istatistiksel olarak önemli düzeyde ($p<0.05$) farklılık saptanmış iken, multitransfüzyon sonrası ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo X).

Tablo X: II. grupta transfüzyon öncesi, multitransfüzyon sonrası hepatomegali ve splenomegalili hastalar ve kontrol grubu

	Transfüzyon	Multitransfüzyon	Kontrol grubu
	öncesi (n=19) n (%)	sonrası (n=19) n (%)	(n=18) n (%)
Hepatomegali	6 (31,6)*	4 (21,1)	0 (0)*
Splenomegali	9 (47,4)**,**	2 (10,5)**	0 (0)**

*, ** $p<0.05$; *** $p<0.01$

II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesinde hepatit B aşı yapılması değerlendirildiğinde; 4 hastanın (%21,1) tam aşı, 2'sinin (%10,5) aşılmasının eksik olduğu, 13'ünün (%68,4) ise aşılmasının yapılmadığı öğrenildi. Kontrol grubundaki olguların hepatit B aşısının yapılması değerlendirildiğinde; 12 (%66,7) hastanın aşılmasının yapılmadığı, 3'ünün (%16,7) tam aşı, birinin (%5,5) aşılmasının eksik olduğu, 2'sinin ise (%11,1) hepatit B aşılması hakkında bilgilerinin öğrenildi. En az bir kez hepatit B aşılması yapılan ve hiç hepatit B aşılması yapılmayanlar açısından; II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesi ve multitransfüzyon sonrası ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

II. gruptaki hastaların multitransfüzyon sonrasında transfüzyon sayısı 5 ile 80 arasında (ortalama $21,5 \pm 21,0$) olduğu saptandı, bu sayı hastaların %52,6'sında 11 ile 50, %36,8'inde 5 ile 10 arasındaydı (Tablo XI). İlk ve son transfüzyon arasındaki süre 5 gün ile 1,3 yıl arasında değişmekte (ortalama $4,6 \pm 3,8$ ay) idi. Son transfüzyon ile çalışma kanının alınması arasında geçen süre 1 ay ile 7,5 ay arasında değişmekte (ortalama $2,6 \pm 2,1$ ay) idi, bu süre

hastaların %68,4'ünde 3 ile 6 ay, %26,3'ünde 7 ay ile 2 yıl arasındaydı (Tablo XI). Multitransfüzyon yapılan II. gruptaki hastaların 16'sına (%84,2) farklı kan ürünleri (eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu, lökosit süspansiyonu, taze donmuş plazma'dan en az ikisinden) 3'üne (%15,8) sadece eritrosit süspansiyonu verilmişti.

Tablo XI: II. gruptaki multitransfüzyon yapılan hastaların transfüzyon sayıları ve son transfüzyon ile çalışma kanının alınması arasında geçen süreleri

Son transfüzyon ile kan örneğinin alınması arasında geçen süre	Hasta sayısı n (%)
1-6 ay	13 (68,4)
7 ay-2 yıl	5 (26,3)
3-6 yıl	1 (5,3)
Transfüzyon sayıları	
5-10	7 (36,8)
11-50	10 (52,6)
51-100	2 (10,6)

II. gruptaki multitransfüzyon yapılan hastaların kan örneği alındığı zaman ilaç kullanma durumları değerlendirildiğinde; hastaların 13'ü (%68,4) kemoterapi, 3'ü (%15,8) kemoterapi dışında ilaç tedavisi alıyordu, 3 hasta (%15,8) ise ilaç almıyordu. II. grupta transfüzyon öncesinde hastaların 5'i (%26,3) kemoterapi dışında ilaç tedavisi, 2'si (%10,5) ise kemoterapi tedavisi almaktaydı.

Multitransfüzyon yapılan II. gruptaki hastaların 4'üne (%21,1) küçük cerrahi işlem uygulandığı, 5 hastaya (%26,3) IVIG verildiği, 2 hastaya (%10,5) kemik iliği transplantasyonu uygulandığı saptandı. II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesinde 2'sine (%10,5) küçük cerrahi işlem uygulandığı, kontrol grubundaki olguların hiçbirinde cerrahi operasyon öyküsünün olmadığı saptandı.

II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesi serum ALT değeri 4 ile 170 IU (ortalama $31,57 \pm 41,24$ IU), multitransfüzyon sonrası 9 ile 125 IU (ortalama $40,78 \pm 36,79$ IU), kontrol grubundaki olgularda ise 6 ile 24 IU (ortalama $15,61 \pm 4,16$ IU) arasında bulundu. ALT değerlerinde; II.gruptaki multitransfüzyon yapılan hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak çok önemli düzeyde fark varken ($p < 0.01$), II.gruptaki hastaların transfüzyon öncesi ve multitransfüzyon sonrası, II.gruptaki hastaların transfüzyon öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo XII).

Multitransfüzyon yapılan II. gruptaki hastaların serum AST değeri 5 ile 103 IU arasında (ortalama $35,42 \pm 22,59$ IU), II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesinde 15 ile 164 IU arasında (ortalama $51,05 \pm 37,03$ IU), kontrol grubundaki olgularda ise 12 ile 61 IU arasında (ortalama $25,94 \pm 11,31$ IU) bulundu. AST değerlerinde; II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak çok önemli düzeyde fark varken ($p < 0.01$), II. gruptaki multitransfüzyon yapılan hastalar ile kontrol grubu arasında ve II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesi ve multitransfüzyon sonrası arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo XII). Multitransfüzyon yapılan II. gruptaki hastaların 5'inin, II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesinde 3'ünün serum ALT değeri 40 IU'nin üzerinde iken, kontrol grubundaki olguların ise hiçbirinde serum ALT değeri 40 IU'nin üzerinde değildi.

Tablo XII: II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesi, multitransfüzyon sonrası ve kontrol grubunun ALT, AST değerleri

	Transfüzyon öncesi n=19 (ort \pm SD) (IU)	Multitransfüzyon sonrası n=19 (ort \pm SD) (IU)	Kontrol n=18 (ort \pm SD) (IU)
ALT	31,57 \pm 41,24 (4-170)	40,78 \pm 36,79* (9-125)	15,61 \pm 4,16* (6-24)
AST	51,05 \pm 37,03** (15-164)	35,42 \pm 22,59 (5-103)	25,94 \pm 11,31** (12-61)

*, ** $p < 0.01$

ALT değerinin 40 IU'nin üzerinde olan kişi sayısı bakımından; II. gruptaki multitransfüzyon yapılan hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde fark varken ($p < 0.05$), II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesi ve multitransfüzyon sonrası, II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Multitransfüzyon yapılan II. gruptaki hastaların 5'inin, II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesinde 10'unun, kontrol grubundaki olguların ise birinin serum AST değeri 40 IU'nin üzerinde idi. ALT değerinin 40 IU'nin üzerinde olan kişi sayısı bakımından; II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde fark varken ($p < 0.05$), II. gruptaki multitransfüzyon yapılan hastalar ile kontrol grubu arasında ve II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesi ve multitransfüzyon sonrası arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p > 0.05$).

II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesi ve multitransfüzyon sonrası ile kontrol grubundaki hepatit markerları seropozitifliği ile TTV DNA pozitifliği oranları Tablo XIII’de gösterildi. Anti-HAV IgG; multitransfüzyon yapılan II. gruptaki hastaların 16’sında (%84,2), II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesinde 11’inde (%57,9), kontrol grubundaki olguların ise 5’inde (%27,8) pozitif bulundu. II.gruptaki multitransfüzyon yapılan hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde fark varken ($p<0.05$), II.gruptaki hastaların transfüzyon öncesi ve multitransfüzyon sonrası, transfüzyon öncesi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Anti-HBs; multitransfüzyon yapılan II. gruptaki hastaların 9’unda (%47,4), II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesinde 5’inde (%26,3), kontrol grubundaki olguların 5’inde (%27,8) pozitif bulundu, gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Anti-HBe; multitransfüzyon yapılan II. gruptaki hastaların ve II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesinde 2’sinde (%10,5) pozitif bulunurken, kontrol grubundaki olguların hiçbirinde anti-HBe pozitifliği bulunmadı, gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Anti-HBc IgG; multitransfüzyon yapılan II. gruptaki hastaların 2’sinde (%10,5), II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesinde 3’ünde (%15,8), kontrol grubundaki olguların ise birinde (%5,6) pozitif bulundu, gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Anti-HEV; multitransfüzyon yapılan II. gruptaki hastaların 2’sinde (%10,5) pozitif bulunurken, transfüzyon öncesinde II. gruptaki hastaların ve kontrol grubundaki olguların hiçbirinde pozitif bulunmadı, II.gruptaki multitransfüzyon yapılan hastalar ile kontrol grubu arasında ve II.gruptaki hastaların transfüzyon öncesi ve multitransfüzyon sonrası arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$). TTV DNA; multitransfüzyon yapılan II. gruptaki hastaların 9’unda (%47,4), transfüzyon öncesinde II. gruptaki hastaların 2’sinde (%10,5), kontrol grubundaki olguların ise 3’ünde (%16,7) pozitif bulundu, II.gruptaki hastaların transfüzyon öncesi ve multitransfüzyon sonrası TTV DNA pozitiflikleri arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde fark varken ($p<0,05$), II.gruptaki hastaların transfüzyon öncesi ve kontrol grubu arasında ve II.gruptaki hastaların transfüzyon sonrası ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Anti-HAV IgM, HBsAg, HBeAg, anti-HBcIgM, anti-HCV, anti-HDV ve anti-HIV; transfüzyon öncesi ve multitransfüzyon sonrası II.grupta ve kontrol grubunun tamamında negatif bulundu.

Tablo XIII: II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesi ve multitransfüzyon sonrası ile kontrol grubundaki hepatit markerları seropozitifliği ile TTV DNA pozitifliği oranları

Hepatit markerları ve TTV DNA	Transfüzyon öncesi (n=19) n (%)	Multitransfüzyon sonrası (n=19) n (%)	Kontrol grubu (n=18) n (%)
Anti-HAV IgG	11 (57,9)	16 (84,2)*	5 (27,8)*
Anti-HBs	5 (26,3)	9 (47,4)	5 (27,8)
Anti-Hbe	2 (10,5)	2 (10,5)	0 (0)
Anti-HBc IgG	3 (15,8)	2 (10,5)	1 (5,6)
TTV DNA	2 (10,5)**	9 (47,4)**	3 (16,7)

* p< 0.05; ** p<0.01

III. grup (multitransfüzyon yapılan tüm hastalar) ile kontrol grubundaki olguların hepatit markerları ve TTV DNA pozitifliği karşılaştırıldığında;

III. gruptaki hastalar ile kontrol grubundaki olguların hepatit markerları seropozitifliği ve TTV DNA pozitifliği oranları Tablo XIV'de gösterildi. Anti-HAV IgG; III. gruptaki hastaların 39'unda (%54,9), kontrol grubundaki olguların 5'inde (%27,8) pozitif bulundu (p>0.05). HBs Ag; III. gruptaki hastaların birinde (%1,4) pozitif bulunurken, kontrol grubundaki olguların hiçbirinde saptanmadı (p>0.05). Anti-HBs; III. gruptaki hastaların 33'ünde (%46,5), kontrol grubundaki olguların 5'inde (%27,8) pozitif bulundu (p>0.05). Anti-HBe; III. gruptaki hastaların 8'inde (%11,3) pozitif bulunurken, kontrol grubundaki olguların hiçbirinde saptanmadı (p>0.05). Anti-HBc IgG; III. gruptaki hastaların 12'sinde (%16,9), kontrol grubundaki olguların ise birinde (%5,6) pozitif bulundu (p>0.05). Anti-HCV; III. gruptaki hastaların 3'ünde (%4,2) pozitif bulunurken, kontrol grubundaki olguların hiçbirinde saptanmadı (p>0.05). Anti-HEV seropozitifliği; III. gruptaki hastaların 3'ünde (%4,2) pozitif bulunurken, kontrol grubundaki olguların hiçbirinde saptanmadı, (p>0.05). TTV DNA; III. gruptaki hastaların 25'inde (%35,2), kontrol grubundaki olguların ise 3'ünde (%16,7) pozitif bulundu (p>0.05). III. gruptaki hastalar ile kontrol grubunun tamamında anti-HAV IgM, HBe Ag, anti-HBc IgM, anti-HDV ve anti-HIV negatif bulundu.

Tablo XIV: III. gruptaki hastalar ile kontrol grubundaki olguların hepatit markerları seropozitifliği ve TTV DNA pozitifliği oranları

Hepatit markerları ve	III. grup	Kontrol grubu	P
TTV DNA	(n=71)	(n=18)	
	n (%)	n (%)	
Anti-HAV IgG	39 (54,9)	5 (27,8)	>0.05
HBs Ag	1 (1,4)	0 (0)	>0.05
Anti-HBs	33 (46,5)	5 (27,8)	>0.05
Anti-Hbe	8 (11,3)	0 (0)	>0.05
Anti-HBc IgG	12 (16,9)	1 (5,6)	>0.05
Anti-HCV	3 (4,2)	0 (0)	>0.05
Anti-HEV	3 (4,2)	0 (0)	>0.05
TTV DNA	25 (35,2)	3 (16,7)	>0.05

III. grup içinde TTV DNA pozitif ve TTV negatif olan hastalar karşılaştırıldığında;

III. gruptaki 71 hastanın 25'inde (%35,2) TTV DNA pozitif, 46'sında (%64,8) ise negatif olarak saptandı. III. gruptaki TTV DNA'sı pozitif olan hastaların yaşları 4,6 ay ile 17,0 yaş arasında (ortalama $8,4 \pm 5,7$ yıl), 17'si erkek (%68), 8'i kız (%32), III. gruptaki TTV DNA'sı negatif olan hastaların yaşları 86 gün ile 17,5 yaş arasında (ortalama $8,8 \pm 5,7$ yıl), 28'i erkek (%60,9), 18'i kızdı (%39,1). Hastalar arasında yaş ve cins özellikleri açısından fark yoktu ($p>0.05$) (Tablo XV).

Multitransfüzyon yapılan TTV DNA'sı pozitif olan hastaların %28'i ALL, %20'si yenidoğan döneminde multitransfüzyon yapılan, %16'sı hemofili hastalarından oluşurken, multitransfüzyon yapılan TTV DNA'sı negatif olan hastaların ise %30,4'ü ALL, %21,7'si hemofili, %15,2'si yenidoğan döneminde multitransfüzyon yapılan, %15,2'si talasemi hastalarından oluşmaktaydı (Tablo XVI).

III. gruptaki TTV DNA'sı pozitif olan hastalara hepatit B aşısının yapılması değerlendirildiğinde; hastaların 6'sının (%24) tam aşı, 4'ünün (%16) aşılmasının eksik olduğu, 13'üne (%52) aşı yapılmadığı, 2'sinin (%8) hepatit B aşılması hakkında bilgilerinin olmadığı öğrenildi. III. gruptaki TTV DNA'sı negatif olan hastalara hepatit B aşısının yapılması değerlendirildiğinde; hastaların 16'sının (%34,8) tam aşı, 9'unun (%19,6)

aşılmasının eksik olduğu, 17'sine (%37) aşı yapılmadığı, 4'ünün (%8,7) hepatit B aşılması hakkında bilgilerinin olmadığı öğrenildi.

Tablo XV: III. gruptaki hastaların TTV DNA durumları, yaş ve cinse göre dağılımları

Yaş	TTV DNA pozitif (n=25)		TTV DNA negatif (n=46)	
	Erkek	Kız	Erkek	Kız
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
0-2 yaş	2 (8)	3 (12)	3 (6,5)	6 (13)
3 yaş-7 yaş	3 (12)	3 (12)	6 (13)	3 (6,5)
8 yaş-12 yaş	6 (24)	1 (4)	3 (6,5)	6 (13)
13 yaş-18 yaş	6 (24)	1 (4)	16 (34,8)	3 (6,5)
Toplam	17 (68)	8 (32)	28 (60,9)	18 (39,1)

III. gruptaki TTV DNA'sı pozitif olan hastaların 19'unda (%76) karaciğer nonpalpabldı, hastaların 3'ünde (%12) karaciğer 0,5 ile 2 cm , 3'ünde (%12) 3 ile 5 cm arasında palpabldı. III. gruptaki TTV DNA'sı negatif olan hastaların 28'inde (%60,9) karaciğer nonpalpabldı, hastaların 8'inde (%17,4) karaciğer 0,5 ile 2 cm , 8'inde (%17,4) 3 ile 5 cm arasında, 2'sinde (%4,3) ise 5 cm'nin üzerinde saptandı. III. gruptaki TTV DNA'sı pozitif ve negatif olan hastalar arasında hepatomegali açısından istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo XVII). III. gruptaki TTV DNA'sı pozitif olan hastaların 21'inde (%84) dalak nonpalpabl, 4'ünde (%16) 0 ile 2 cm arasında palpabldı. III. gruptaki TTV DNA'sı negatif olan hastaların 33'ünde (%71,7) dalak nonpalpabl, hastaların 8'inde (%17,4) dalak 0 ile 2 cm, 2'sinde (%4,3) 3 ile 5 cm arasında, 2'sinde (%4,3) 5 cm'nin üzerinde saptandı. Talasemili bir hastaya splenektomi uygulanmıştı. III. gruptaki TTV DNA'sı pozitif ve negatif olan hastalar arasında splenomegali açısından istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo XVII).

Tablo XVI: III. gruptaki hastaların TTV DNA durumlarına göre tanıları

Tanı	TTV DNA pozitif		TTV DNA negatif	
	hasta sayısı		hasta sayısı	
	n (%)		n (%)	
ALL	7 (28)		14 (30,4)	
AML	1 (4)		1 (2,2)	
Aplastik Anemi	1 (4)		1 (2,2)	
Solid tümör	0 (0)		3 (6,5)	
Anemi	2 (8)		2 (4,3)	
Talasemi	3 (12)		7 (15,2)	
Hemofili	4 (16)		10 (21,7)	
Yenidoğan	5 (20)		7 (15,2)	
Lenfoma	2 (8)		1 (2,2)	
Toplam	25 (100)		46 (100)	

Tablo XVII: III. gruptaki hastaların TTV DNA durumlarına göre hepatomegali ve splenomegali oranları

	TTV DNA pozitif		TTV DNA negatif		P
	(n=25)		(n=46)		
	n (%)		n (%)		
Hepatomegali	3 (12,0)		10 (21,7)		>0.05
Splenomegali	4 (16,0)		12 (26,1)		>0.05

III. gruptaki TTV DNA'sı pozitif olan hastaların ilk ve son transfüzyonları arasındaki süre 5 gün ile 15,4 yıl arasında (ortalama $2,3 \pm 4,0$ yıl), TTV DNA'sı negatif olan hastaların ise 2 gün ile 15,3 yıl arasında (ortalama $3,1 \pm 4,5$ yıl) ($p>0.05$) idi. III. gruptaki TTV DNA'sı pozitif olan hastaların son transfüzyon ile kan örneği alınması arasında geçen süre 1 ay ile 6,1 yıl arasında (ortalama $1,7 \pm 2,0$ yıl), TTV DNA'sı negatif olan hastaların ise bir ay ile 5,1 yıl arasında (ortalama $10,3 \pm 1,1$ yıl) idi ($p>0.05$). Bu süre III. gruptaki TTV DNA'sı pozitif olan hastaların %32'sinde 3 yıl ile 6 yıl, %28'inde bir ile 2 ay, %28'inde 6 ay ile 2 yıl arasında, TTV DNA'sı negatif olan hastaların %43,5'inde bir ile 2 ay, %26,1'inde 6 ay ile 2 yıl, %17,4'ünde 2 ay ile 6 ay arasındaydı (Tablo XVIII). III. gruptaki TTV DNA'sı olan pozitif hastaların transfüzyon sayısı 5 ile 176 arasında (ortalama $34,9 \pm 43,5$), TTV

DNA'sı negatif olan hastaların ise 5 ile 200 arasında (ortalama $34,9 \pm 49,3$) idi ($p>0.05$). Bu sayı III. gruptaki TTV DNA'sı pozitif olan hastaların %44'ünde 5 ile 10, %36'sında 11 ile 50 arasında, TTV DNA negatif olan hastaların %52,2'sinde 11 ile 50, %30,4'ünde 5 ile 10 arasındaydı (Tablo XVIII). III. gruptaki TTV DNA'sı pozitif olan hastalarda transfüzyon sayısının 50 ve 50'nin altında olması ile 50'nin üzerinde olması arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). III. gruptaki TTV DNA'sı pozitif olan hastaların 19'una (%76) farklı kan ürünleri (eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu, lökosit süspansiyonu, taze donmuş plazma'dan en az ikisinden), 5'ine (%20) sadece eritrosit süspansiyonu, birine ise (%4) sadece taze donmuş plazma transfüzyonu verilmişti. III. gruptaki TTV DNA'sı negatif olan hastaların 34'üne (%73,9) farklı kan ürünleri (eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu, lökosit süspansiyonu, taze donmuş plazma'dan en az ikisinden), 9'una (%19,6) sadece eritrosit süspansiyonu, 2'sine (%4,3) sadece taze donmuş plazma transfüzyonu, verilmişti, bir hastaya ise (%2,2) exchange transfüzyon uygulanmıştı.

Tablo XVIII: TTV DNA durumlarına göre III. gruptaki hastaların transfüzyon sayıları ve son transfüzyon ile çalışma kanının alınması arasında geçen süreleri

Son transfüzyon ile kan örneğinin alınması arasında geçen süre	TTV DNA pozitif hasta	TTV DNA negatif hasta
	sayısı n (%)	sayısı n (%)
1-2 ay	7 (28)	20 (43,5)
3-6 ay	3 (12)	8 (17,4)
7 ay-2 yıl	7 (28)	12 (26,1)
3-6 yıl	8 (32)	6 (13)
Transfüzyon sayıları		
5-10	11 (44)	14 (30,4)
11-50	9 (36)	24 (52,2)
51-100	3 (12)	3 (6,5)
>100	2 (8)	5 (10,9)

III. gruptaki TTV DNA'sı pozitif olan hastaların kan örneği alındığı zaman ilaç kullanma durumları değerlendirildiğinde; hastaların 10'u (%40) ilaç kullanmamakta, 8'i (%32) kemoterapi dışında ilaç tedavisi, 7'si (%28) kemoterapi almaktaydı. III. gruptaki TTV DNA'sı negatif olan hastaların kan örneği alındığı zaman ilaç kullanma durumları

değerlendirildiğinde; hastaların 17'si (%37) ilaç kullanmamakta, 15'i (%32,6) kemoterapi dışında ilaç tedavisi almakta, 14'ü (%30,4) kemoterapi almaktaydı.

III. gruptaki TTV DNA'sı pozitif olan hastaların 9'una (%36), TTV DNA'sı negatif olanların ise 22'sine (%47,8) küçük cerrahi işlem uygulandığı ($p>0.05$), III. gruptaki TTV DNA'sı pozitif olan hastaların 5'ine (%20), TTV DNA'sı negatif olanların ise 9'una (%19,6) IVIG verildiği ($p>0.05$), III. gruptaki TTV DNA'sı pozitif olan hastalardan birine (%4), TTV DNA'sı negatif olanların ise 3'üne (%6,5) kemik iliği transplantasyonu uygulandığı ($p>0.05$), III. gruptaki TTV DNA'sı pozitif olan hastalardan 4'üne (%16), TTV DNA'sı negatif olanların ise 9'una (%19,6) faktör VIII preparatı kullanıldığı ($p>0.05$) saptandı.

III. gruptaki TTV DNA'sı pozitif olan hastaların serum ALT değerleri 6 ile 169 IU arasında (ortalama $34,36 \pm 42,68$ U/L), TTV DNA'sı negatif olanlarda ise 6 ile 249 IU arasında (ortalama $36,30 \pm 44,96$ IU) bulundu ($p>0.05$). III. gruptaki TTV DNA'sı pozitif olan hastaların serum AST değerleri 5 ile 113 IU arasında (ortalama $34,52 \pm 22,92$ IU), TTV DNA'sı negatif olanlarda ise 12 ile 103 IU arasında (ortalama $33,76 \pm 21,67$ IU) bulundu ($p>0.05$) (Tablo XIX). III. gruptaki TTV DNA'sı pozitif olan hastaların 5'inde (%20), TTV DNA'sı negatif olanların ise 10'unda (%21,7) serum ALT değeri 40 IU'nin üzerindeydi ($p>0.05$). III. gruptaki TTV DNA'sı pozitif olan hastalardan 5'inde (%20), TTV DNA'sı negatif olanların ise 10'unda (%21,7) serum AST değeri 40 IU'nin üzerindeydi ($p>0.05$).

Tablo XIX: III. gruptaki TTV DNA pozitif ve negatif olan hastalarda ALT ve AST değerleri

	TTV DNA pozitif (ort \pm SD) (IU)	TTV DNA negatif (ort \pm SD) (IU)	p
ALT	$34,36 \pm 42,68$ (6-169)	$36,30 \pm 44,96$ (6-249)	$p>0.05$
AST	$34,52 \pm 22,92$ (5-113)	$33,76 \pm 21,67$ (12-103)	$p>0.05$

III. gruptaki hastaların TTV DNA durumları ile hepatit markerları seropozitifliğinin karşılaştırılması Tablo XX'de gösterildi. Anti-HAV IgG seropozitifliği; III. gruptaki TTV DNA'sı pozitif olan hastaların 13'ünde (%52), TTV DNA'sı negatif olanların ise 26'sında (%56,5) bulundu ($p>0.05$). HBsAg seropozitifliği; III. gruptaki TTV DNA'sı pozitif olan hastaların hiçbirinde bulunmadı, TTV DNA'sı negatif olanların ise birinde (%2,2) bulundu ($p>0.05$). Anti-HBs seropozitifliği; III. gruptaki TTV DNA'sı pozitif olan hastaların 7'sinde (%28), TTV DNA'sı negatif olanların ise 26'sında (%26,5) bulundu ($p<0.05$). Anti-HBe seropozitifliği; III. gruptaki TTV DNA'sı pozitif olan hastaların 3'ünde (%12), TTV DNA'sı negatif olanların ise 5'inde (%10,9) bulundu ($p>0.05$). Anti-HBc IgG seropozitifliği; III. gruptaki TTV DNA'sı pozitif olan hastaların 4'ünde (%16), TTV DNA'sı negatif olanların ise 8'inde (%17,4) bulundu ($p>0.05$). Anti-HCV seropozitifliği; III. gruptaki TTV DNA'sı pozitif olan hastaların birinde (%4), TTV DNA'sı negatif olanların ise 2'sinde (%4,3) bulundu ($p>0.05$). Anti-HEV seropozitifliği; III. gruptaki TTV DNA'sı pozitif olan hastaların birinde (%4), TTV DNA'sı negatif olanların ise 2'sinde (%4,3) bulundu ($p>0.05$). III. gruptaki hastaların tamamında anti-HAV IgM, HBeAg, anti-HBcIgM, anti-HDV ve anti-HIV negatif bulundu.

Tablo XX: III. gruptaki hastaların TTV DNA ile hepatit markerları seropozitifliği

Hepatit markerları	TTV DNA pozitif	TTV DNA negatif	p
	(n=25) n (%)	(n=46) n (%)	
Anti-HAV IgG	13 (52)	26 (56,5)	>0.05
HBs Ag	0 (0)	1 (2,2)	>0.05
Anti-HBs	7 (28)	26 (56,5)	<0.05
Anti-Hbe	3 (12)	5 (10,9)	>0.05
Anti-HBc IgG	4 (16)	8 (17,4)	>0.05
Anti-HCV	1 (4)	2 (4,3)	>0.05
Anti-HEV	1 (4)	2 (4,3)	>0.05

TARTIŞMA

Kan ve kan ürünleri transfüzyonu klinikte önemli uygulamalar arasında yer almaktadır. Bununla birlikte transfüzyona bağlı insan hepatit virüsleri ve retrovirüsler gibi viral infeksiyonların bulaşma riski önemli bir sorun oluşturmaktadır (130,131). A.B.D ve Batı Avrupa'da 74 000'den fazla bildirilen AIDS'li vakanın yaklaşık olarak %2,1'inin kan transfüzyonuna bağlı olduğu bildirilmiştir (4). HBV infeksiyonu erken çocukluk döneminde alınması halinde %70'in üzerinde kronik taşıyıcılık oluşturur (46). HCV, transfüzyona bağlı hepatitin en önemli nedenidir (22). Prospektif olarak yapılan çalışmalarda anti-HCV taramasının yapılmaya başlandığı 1990 yılından önce transfüzyon yapılan kişilerin %10'unda HCV infeksiyonu bildirilmiştir (47,48). HCV infeksiyonunun erişkinlerde %50-75 oranında kronik taşıyıcılık oluşturduğu, 18 yıllık izlemde ise hastaların %20'sinde siroz geliştiği bildirilmiştir (50). Gelişmiş virüs inaktivasyon yöntemleri ve tarama testleri, donör kabul şartlarının disiplinize edilmesi ile transfüzyona bağlı viral hepatit riski azalmış olmakla birlikte mutlak olarak ortadan kaldırılamamıştır. Bir ünite kan transfüzyonu ile hesaplanan bulaş riski HIV için; 1/200 000-2 000 000, HBV için; 1/50 000-300 000, HCV için; 1/30 000-200 000 olarak bildirilmiştir (4,5). Etkeni belirlenemeyen, non-A non-B diye tanımlanan hepatitten önemli ölçüde HCV'nin sorumlu olduğunun saptanması ve bu etkenin yüksek oranlarda kronik infeksiyon oluşturması, siroz ve karsinoma neden olması, tanımlanamayan hepatit etkenleri üzerinde yoğun ilgi oluşturmuştur. Duyarlı ve özgül immunolojik ve nükleik asit testlerinin bulunmasına karşın, parenteral veya toplumdan kazanılmış non-A-E hepatitlerinin %10-20'sinin etyolojisi halen tanımlanamamaktadır (132). Son yıllarda, özellikle "representative differential amplification" (RDA) gibi güçlü moleküler biyolojik yöntemler kullanılarak, hepatitten sorumlu olabilecek yeni virüsler üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır (132). Hepatitli hastaların serumundan elde edilen HGV, TTV, SEN-V gibi yeni tanımlanan virüslerin bu hastalarda rastlantısal olarak mı bulunduğu, gerçek bir hepatit virüsü mü olduğu veya bazı özel koşullarda mı hastalık oluşturduğu yeni araştırmaların esin kaynağı olmuştur. TT virüs 1997 yılında, Japonya'da etyolojisi bilinmeyen akut posttransfüzyon hepatitli bir hastanın serumundan izole edilmiştir (56). TTV DNA farklı non A-G hepatit hasta populasyonlarında yüksek oranlarda bulunmaktadır (91,133).

Çalışmamızda farklı hastalık gruplarındaki multitransfüzyon yapılan pediatrik yaş grubundaki hastalar ile kontrol grubundaki sağlıklı ve transfüzyon almamış çocuklarda hepatit virüsleri ve yeni tanımlanan TTV araştırıldı, klinik ve karaciğer fonksiyon testleriyle ilişkisi incelendi.

Çocukluk yaş grubunda en sık rastlanan HAV hepatitidir. Başlıca fekal oral yol ile bulaşır. Fekal materyel ile kontamine olmuş su ve yiyecekler epidemilere yol açarlar. Hijyen şartları düzeldikçe anti-HAV pozitifliği ileri yaşlara kaymaktadır (42). Anti-HAV IgM akut enfeksiyonu gösterebildiği gibi enfeksiyonu geçirdikten sonra 12 ay pozitif kalabilmektedir. Anti-HAV IgG geçirilmiş enfeksiyonda, aşılama ve pasif antikolar nedeniyle pozitif saptanabilir (45). Ülkemizde erişkinlerde yapılan çalışmalarda anti-HAV pozitiflik oranı %76,4 ile 91,7 arasındadır (134,135). Akbulut ve arkadaşlarının¹³⁶ Elazığ'da 1995 yılında 0 ile 18 yaş arasındaki 941 çocukta yaptıkları bir çalışmada %72,5, Akçagil ve arkadaşlarının¹³⁷ 1 ile 14 yaşları arasındaki 358 çocukta yaptıkları bir çalışmada ise %73 olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda tüm multitransfüzyon yapılan hastalarda ve kontrol grubunda anti-HAV IgM negatif olarak bulundu. Kontrol grubundaki sağlam çocuklarda anti-HAV IgG pozitiflik oranı %27,8, I. gruptaki hastaların ise %44,2 idi, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesinde %57,9'unda, multitransfüzyon yapıldıktan sonra ise %84,2'sinde anti-HAV IgG pozitif bulundu. II. gruptaki hastaların multitransfüzyon sonrası ile kontrol grubu arasında Anti-HAV IgG pozitifliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak önemli düzeyde fark vardı ($p<0.05$). III. gruptaki %54,9'unda Anti-HAV IgG pozitif bulundu. I. grup ile kontrol grubunda anti-HAV seropozitifliği önceki bildirilen çalışmalara göre düşük bulundu. Multitransfüzyon yapılmasıyla anti-HAV IgG pozitiflik oranında saptanan artışın transfüzyona bağlı antikoların pasif geçişine bağlı olabileceği düşünüldü. II. gruptaki hastalarda multitransfüzyon sonrası saptanan anti-HAV IgG oranının ülkemizdeki erişkinlerde bildirilen orana yakın olması bu düşüncemizi destekledi.

Ülkemizde çeşitli bölgelerde hastaneye yatırılan akut viral hepatitli çocukların %22,4'ünde hepatit B saptanmaktadır (10). Çocuk yaş grubunda %20-30, yenidoğan döneminde %90-100 kronikleşme görülmektedir (42). Kan donörlerinde HBsAg taraması 1975 yılından sonra başlamıştır ve günümüzde paralı donörlerin kullanılmaması, HBsAg'yi saptamaya yönelik hızlı ve duyarlı testlerin kullanılmaya başlanması ile transfüzyona bağlı hepatit B enfeksiyonu gelişme riski 50 000 ile 300 000 ünite kanda bir olarak hesaplanmaktadır (4,5,14). İnkübasyon döneminde viremisi olan ancak serolojik bulguları pozitifleşmeyen donörler bulaştırıcı olabilmektedir. Kronik transfüzyon tedavisine başlanacak tüm hastalara hepatit B aşısı yapılması önerilmektedir (4). Ülkemizde normal popülasyonda bildirilen HBsAg pozitiflik oranı %6,8'dir (10). Patroğlu ve arkadaşları¹³⁸ kan donörlerinde HBsAg pozitiflik oranının %10,8 olduğunu bildirmişlerdir. Uçar ve arkadaşları¹³⁹ Eskişehir'de 1997'de yaşları 7 ile 18 arasında değişen 616 sağlıklı çocukta yaptıkları bir

çalışmada HBsAg pozitiflik oranının % 0,48 olarak bildirmişlerdir. Devocioğlu ve arkadaşlarının¹³⁴ 1999 yılında 72 pediatrik hematoloji ve onkoloji hastasında yaptığı çalışmada HBsAg pozitiflik oranı %27,7 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda hiçbir hastada HBsAg pozitifliği saptanmamışken, I. gruptaki hastaların birinde (%1,9) pozitiflik saptandı. Bu hasta ilk kan transfüzyonu 1989 yılında yapılan bir talasemi hastasıydı. Bizim çalışmamızda I. gruptaki hastalarda bulduğumuz %1,9 pozitiflik oranı Devocioğlu ve arkadaşlarının bildirdiği orandan oldukça düşüktü, Uçar ve arkadaşlarının¹³⁹ sağlıklı çocuklarda bulunduğu orana yakındı. II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesi ve multitransfüzyon sonrası ile kontrol grubundaki olguların hiçbirinde HBsAg pozitifliği saptanmadı.

Ülkemizde normal popülasyondaki anti-HBs pozitiflik oranı %29,7 olarak bildirilmiştir (10). Eskişehir'de çocuklarda anti-HBs pozitiflik oranının % 0,48 olarak bildirilmiştir (139). Anti-HBs pozitifliği hastalığı geçirme, aşılama, transfüzyon ve IVIG uygulanması sonucu pasif antikorların geçişi nedeniyle pozitif saptanabilir (18). Bizim çalışmamızda kontrol grubunda anti-HBs pozitiflik oranı %27,8 idi, anti-HBs pozitifliği olan 5 çocuğun 3'ünde hepatit B aşısının yapıldığı, birinde yapılmadığı öğrenildi, birinin hepatit B aşılması hakkında ise bilgi edinilemedi. I. gruptaki hastalarda anti-HBs pozitiflik oranı ise %46,2 idi, anti-HBs pozitifliği olan 24 hastanın 9'unda hepatit B aşısının yapılmadığı öğrenildi. I. grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark yoktu. I. grupta hepatit B aşılması yapılmayan ancak anti-HBs'si pozitif olan 9 hastadan 3'üne faktör, birine ise IVIG verilmişti. Anti-HBs'si hepatit B aşısı yapılmadığı halde pozitif olan 3 aylık olan yenidoğan döneminde multitransfüzyon yapılan ve IVIG verilen bir hastaydı, ayrıca anti-HBc IgG'si de pozitif. Bu antikorların maternal olabileceği veya transfüzyon ve IVIG'le geçebileceği düşünüldü. Devocioğlu ve arkadaşlarının(134) 1999 yılında 72 pediatrik hematoloji ve onkoloji hastasında yaptığı çalışmada anti-HBs pozitiflik oranı %37,5 olarak bildirilmiştir. Bu oran bizim çalışmamızda %46,2 idi, ve Devocioğlu ve arkadaşlarının çalışması ile uyumluydu.

Anti-HBs II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesinde %26,3'ünde, multitransfüzyon sonrası %47,4, kontrol grubundaki olguların %27,8'inde pozitif bulundu, gruplar arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($p>0.05$). III. gruptaki hastaların %46,5'inde, kontrol grubundaki olguların %27,8'inde pozitif bulundu ($p>0.05$). II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesi anti-HBs pozitiflik oranı kontrol grubu ile benzer oranda iken multitransfüzyon sonrası yaklaşık 2 katına çıkması bu antikorların kan ve kan ürünlerine bağlı geçmiş olduğunu gösterdiğini düşünmekteyiz.

HBeAg; HBV replikasyonun devam ettiğini ve infektiviteyi göstermektedir (140). Bizim çalışmamızda tüm multitransfüzyon yapılan hastalarda ve kontrol grubunda HBeAg negatif olarak bulundu.

Anti-HBe; bizim çalışmamızda kontrol gurubundaki çocukların hiçbirinde anti-HBe pozitifliği saptanmazken I. gruptaki hastaların %11,5'inde, II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesinde ve multitransfüzyon sonrası %10,5'inde, III. gruptaki hastaların %11,3'ünde pozitif bulundu. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. I. grupta AntiHBe pozitifliği saptanan 6 hastanın 4 ü hemofili, 2'si talasemi hastasıydı, transfüzyon sayısı 5'inde 50 nin üzerinde idi. Bir hastada anti-HBs'nin negatif olması dışında diğer tüm hastalarda anti-HBs ve anti-HBc IgG'nin de pozitif olması, HBV enfeksiyonun önceden geçirilmiş olabileceğini düşündürdü. Anti-HBe pozitifliği olan tüm hastaların ilk transfüzyonlarının 1992 yılından önce yapılmış olması bu dönemde yapılan HBsAg tarama testlerinin duyarlılığının az olmasına bağlı olabileceği, ayrıca bu hastalarda parenteral girişimlerin yoğun olarak uygulanmasının da HBV enfeksiyonu için risk oluşturduğu düşünüldü.

Anti-HBcIgM; HBsAg'nin serumdan kaybolup anti-HBs gelişinceye kadar geçen pencere döneminde akut enfeksiyonu gösteren en önemli markerdir (140). Çalışmamızda tüm multitransfüzyon yapılan hastalarda ve kontrol grubunda anti-HBc IgM negatif olarak bulundu.

Anti-HBcIgG; HBV'ne maruz kalanlarda yıllarca veya hayat boyu pozitif kalabilmektedir. HBsAg taşıyıcılarında anti-HBcIgG yüksek titrede bulunmaktadır. Anti-HBs olmadan yüksek titrede anti-HBcIgG olması viral enfeksiyonun devam ettiğini, anti-HBs ile birlikte anti-HBcIgG'nin düşük titrelerde bulunması hepatit B enfeksiyonunu çok eskiden geçirildiğini göstermektedir (140). Anti-HBcIgG kontrol grubundaki sağlam çocukların %5,6'sında, I. gruptaki hastaların %19,2'sinde, II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesinde %15,8'inde, II. gruptaki hastaların multitransfüzyon sonrası %10,5'inde, III. gruptaki hastaların ise %16,9'unda pozitif bulundu. Karşılaştırılan çalışma grupları arasında anlamlı fark bulunmadı. Kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılmamış bir hastada Anti-HBcIgG'nin pozitif olması geçirilmiş HBV enfeksiyonunu göstermektedir. I. gruptaki hastalarımızda ise kan ve kan ürünleri transfüzyonuna bağlı olarak Anti-HBcIgG pasif olarak geçmiş olabileceği gibi geçirilmiş HBV enfeksiyonuna bağlı da görülebileceği düşünüldü.

HCV enfeksiyonu tanısı için bugün kullanılan en pratik yöntem anti-HCV aranmasıdır. Bu testlerin 1990 yılından sonra kan bankalarında tarama testi olarak kullanılmaya başlanması ile transfüzyona bağlı hepatitlerin sayısında önemli düşüş sağlanmıştır. Günümüzde kullanılan

üçüncü kuşak testlerin duyarlılığı yaklaşık %95-100, özgüllüğü %99 dolayında olmasına karşın, HCV prevalansının düşük olduğu ülkelerde kan donörleri arasında yalancı pozitiflik oranı hala azımsanmayacak düzeydedir (19, 141, 142). Kan donörlerinin taraması sonucu transfüzyona bağlı hepatit C virüsü infeksiyonu bulaş riski 30 000- 200 000 ünite kanda 1 olarak hesaplanmıştır (4,5). Serokonversiyon oluşumu üçüncü kuşak testlerde 6 ile 8 haftayı bulmaktadır. Bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde bu testler yetersiz kalmaktadır (141). Bizim çalışmamızda Anti-HCV pozitifliği kontrol grubundaki hastaların hiçbirinde saptanmazken, I. gruptaki hastalardan 3'ünde (%5,8) bulundu, iki grup arasında istatistiksel farklılık yoktu. II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesi ve multitransfüzyon sonrası hiçbirinde anti-HCV pozitifliği saptanmadı. Ülkemizdeki kan donörlerinde değişik merkezlerin kan merkezi sonuçlarında 342 619 ünite kanda Anti-HCV pozitifliği oranı %0,6 olarak bildirilmiştir (10). Yousefi ve arkadaşları¹⁴³ yaşları 0 ile 18 arasında değişen 52 sağlam çocukta yaptığı bir çalışmada anti-HCV pozitiflik oranı % 0 olarak bulunmuştur. Devocioğlu ve arkadaşlarının¹³⁴ 1999 yılında 72 pediatrik hematoloji ve onkoloji hastasında yaptığı çalışmada anti-HCV pozitiflik oranı %37,5 olarak bildirilmiştir. Anti-HCV pozitifliği saptadığımız I. gruptaki bir hemofili hastasına ilk kan ve kan ürünü transfüzyonunun anti-HCV'nin tarama testi olarak kullanılmasından önce yapıldığı saptandı. Anti-HCV pozitifliği olan hastalardan birine yenidoğan döneminde farklı kan ürünleri transfüzyonu yapılmıştı, transfüzyon öncesinde anti-HCV durumu bilinmiyordu, diğer hastaya ise ALL nedeniyle kemoterapi tedavisi sırasında ve multipl kan ve kan ürünü transfüzyonu yapılmıştı, bu hastanın da transfüzyon öncesinde anti-HCV durumu bilinmiyordu, PCR ile çalışılan HCV RNA'sı negatif olarak bulundu. Cesaro ve arkadaşları¹⁴⁴ pediatrik malignensi nedeniyle kemoterapi tedavisi yapılan çocuklarda kronik HCV infeksiyonu prevalansını %17,8 olarak bildirmişlerdir. Cesaro ve arkadaşları bu orandaki yüksekliği izledikleri hastaların önemli kısmına transfüzyonun kan donörlerinde HCV taramasının başladığı 1990 yılından önce yapılmış olması, o bölgedeki kan donörlerindeki HCV prevalansı, immünkompetan kişilere göre kemoterapiye bağlı immün sistem baskılanmasının viral hepatitlerde kronikleşme oranını arttırması gibi nedenlere bağlamışlardır. Bizim çalışmamızda I. gruptaki hastaların büyük kısmına kan ve kan ürünleri transfüzyonunun, kan donörlerinde anti-HCV taramasının rutin olduğu ve daha duyarlı testlerin kullanıldığı dönemde yapılmış olması, hasta gruplarının farklı olması ve kan donörlerindeki HCV seroprevalansının bölgesel farklılık göstermesi gibi nedenlerin hastalarımızda anti-HCV pozitifliğinin Cesaro ve arkadaşlarının bildirdiğinden daha düşük bulmamızda etkili olduğu düşünüldü. IVIG ile hepatit C infeksiyonunun

bulaşabileceği bildirilmektedir. IVIG'in yarı ömrü, normal şahıslardaki IgG'nin yarı ömrü gibi 15-25 gündür, kandan eliminasyonu serum IgG konsantrasyonuna bağlıdır (145).

Standart testlerde anti-HDV IgG ve IgM antikorları birlikte ölçülmektedir. Ülkemizde değişik merkezlerde yapılan çalışmalarda anti-HDV pozitiflik oranları; toplam 3652 asemptomatik HBsAg taşıyıcısında %5,3, toplam 1458 kronik karaciğer hastalığı ve sirozlu hastada %18,1, akut viral hepatit B, hematolojik hasta ve intravenöz uyuşturucu kullananlardan oluşan toplam 580 kişilik grupta %11 olarak bildirilmiştir (10). Us ve arkadaşlarının Eskişehir'de yaptıkları çalışmalarda anti-HDV pozitiflik oranları; 1997'de toplam 729 asemptomatik HBsAg taşıyıcısında %7,5 (146), 1999'da asemptomatik HBsAg taşıyıcısı olan 50 kişide %2,0 kronik karaciğer hastalığı olan 77 hastada %15,6 olarak bildirilmiştir (147). Çalışmamızda tüm multitransfüzyon yapılan hastalarda ve kontrol grubunda anti-HDV negatif olarak bulundu. Hastalarımızdan birinde HBsAg pozitifliği vardı, anti-HDV'si negatifti. Kan donörlerinin HBsAg'nin duyarlı testlerle taranmasının, ayrıca multitransfüzyon yapılan hastalarımızın bir kısmında hepatit B asilamasının yapılmış olmasının anti-HDV pozitifliğinin saptanmamasında etken olabileceği düşünüldü.

HEV'in ana bulaş yolunun oral-fekal olduğu bilinmesinin yanında sık kan transfüzyonuna bağlı bulaşın da olabileceği bildirilmektedir (148). Devocioğlu ve arkadaşları¹³³ 1999'da 72 pediatrik onkoloji hastasında yaptıkları bir çalışmada anti-HEV seropozitiflik oranını %2,7 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda I. gruptaki hastalarda anti-HEV seropozitiflik oranı %1,9, II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesinde ve kontrol grubundaki sağlam çocukların tümünde negatif bulundu, II. gruptaki hastaların multitransfüzyon sonrası %10,5'inde, III. gruptaki hastaların %4,2'sinde pozitif bulundu, karşılaştırılan gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Ülkemizde çocukluk yaş grubunda anti-HEV seropozitiflik oranı %1,1-26 arasında olduğu bildirilmektedir (149). Anti-HEV'in II. grupta transfüzyon öncesi negatiftken, multitransfüzyon sonrasında pozitifleşmesi transfüzyona bağlı geçişi gösterebileceği düşünüldü, bununla birlikte antikorların pasif olarak geçmiş olma olasılığı ekarte edilemedi.

Çalışmamızda tüm gruplarda anti-HIV negatif olarak bulundu. 1985'den beri kan ve kan ürünleri HIV yönünden rutin tarandığından, bu yolla geçiş bir çok ülkede seyrek görülmektedir.

Ülkemizde çocuklarda yapılan TTV DNA ile ilgili bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Farklı ülkelerdeki normal populasyonlarda, aynı ülkedeki farklı coğrafik bölgelerde, farklı çalışma populasyonlarında, değişik yaş gruplarında TTV DNA prevalansı büyük değişkenlik göstermektedir. Ancak en dikkat çekici farklılık kullanılan PCR yöntemi

ve primerlere bağılı ortaya çıkmaktadır. TTV genomunun farklı bölgelerini hedefleyen ORF 1 PCR ile dünya genelinde TTV DNA prevalansı %1-86 ve UTR PCR ile ise %47-100 arasında olduğu bildirilmektedir (61). Saback ve arkadaşları⁸⁹ bizim de çalışmamızda kullandığımız NG059, NG061 ve NG063 primerleri ile çeşitli nedenlerle hastaneye başvuran 11 yaşının altındaki çocuklarda TTV DNA pozitifliğini %17 olarak bildirmişlerdir. TTV ilk kez etyolojisi bilinmeyen posttransfüzyon hepatitli bir hastanın serumunda bulunması, multipl transfüzyon yapılan hastalarda ve hemofili hastalarında TTV prevalansının normal populasyona göre yüksek olduğunun bildirilmesi, bu virüsün posttransfüzyon hepatitin bir nedeni olabileceğini düşündürmüştür (56, 96, 150). Daha sonraki çalışmalarda UTR PCR ile bazı ülkelerde normal populasyonlarda %100'e varan pozitifliğin bulunması (61), TTV'nin çeşitli vücut sıvılarında ve dışkıda saptanması bu virusun parenteral olmayan yollarla da yayılabileceğini göstermektedir (9).

Bizim çalışmamızda I. grupta multitransfüzyon yapılan hastaların %30,8'inde kontrol grubundaki sağlam çocukların %16,7'sinde, II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesinde %10,5'inde, multitransfüzyon sonrasında %47,4'ünde, III. gruptaki hastaların ise %35,2'sinde TTV DNA pozitifliği saptandı. II.gruptaki hastaların transfüzyon öncesi ve multitransfüzyon sonrası TTV DNA pozitiflikleri arasında anlamlı fark varken ($p<0,05$), diğer gruplar arasında yoktu. II. gruptaki hastaların başlangıçta TTV DNA pozitiflik oranı sağlam çocuklardakinden düşükken, multitransfüzyon sonrası büyük artış göstermesi, TTV'nin kan ve kan ürünleri ile geçebileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda sağlam çocuklarda bulduğumuz TTV DNA pozitifliği Saback ve arkadaşlarının bulduğu sonuçla uyumluydu. III. gruptaki TTV DNA pozitif ve TTV negatif olan hastalar karşılaştırıldığında;. Multitransfüzyon yapılan toplam 71 hastanın 25'inde (%35,2) TTV DNA pozitif, 46'sında (%35,2) ise negatif olarak saptandı. Maeda ve arkadaşları¹⁵⁰, Nishizawa ve arkadaşlarının⁵⁶ tanımladığı primerleri kullanarak malignansi ve hematolojik hastalığı olan ve multitransfüzyon yapılan 75 pediatrik hastanın 38'inde (%51) TTV DNA pozitifliği bildirmişlerdir. TTV DNA pozitifliği bizim çalışmamızın sonucu ile karşılaştırıldığında, farklı primerler kullanılmakla birlikte birbirine yakındı. Aynı çalışmada TTV DNA pozitif ve negatif hastalar arasında yaş ve cins farklılığının olmaması bizim çalışmamızın sonuçları ile uyumluydu.

Bizim çalışmamızda Multitransfüzyon yapılan TTV DNA'sı pozitif olan hastaların %28'i ALL, %20'si yenidoğan döneminde multitransfüzyon yapılan, %16'sı hemofili hastalarından oluşurken, multitransfüzyon yapılan TTV DNA'sı negatif olan hastaların ise %30,4'ü ALL, %21,7'si hemofili, %15,2'si yenidoğan döneminde multitransfüzyon yapılan, %15,2'si ise talasemi hastalarından oluşmaktaydı. Multitransfüzyon yapılan hemofili

hastalarında TTV genotiplerinde sık olarak değişkenlik olduğu, bunun hemofili hastalarında TTV'nin transfüzyon yoluyla geçtiğini gösterdiği bildirilmiştir (151). Başka bir çalışmada ise hemofili hastalarında TTV infeksiyonunun normal popülasyona göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (96).

Maeda ve arkadaşları¹⁵⁰ son transfüzyon süresinin TTV DNA pozitifliğini etkilediğini, TTV DNA negatifliği bu süre 1 yılın altında olan hastalarda %14'iken 4 yılın üzerinde olan hastalarda %62 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise, multitransfüzyon yapılan TTV DNA'sı pozitif ve negatif olan hastaların ilk ve son transfüzyonları arasındaki süre, son transfüzyon süresi ve toplam transfüzyon sayıları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Multitransfüzyon yapılan TTV DNA'sı pozitif olan hastaların %76'sına farklı kan ürünleri (eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu, lökosit süspansiyonu, taze donmuş plazma'dan en az ikisinden), %20'sine sadece eritrosit süspansiyonu, %4'üne ise sadece taze donmuş plazma transfüzyonu yapılmıştı. Multitransfüzyon yapılan TTV DNA'sı negatif olan hastaların %73,9'una farklı kan ürünleri (eritrosit süspansiyonu, trombosit süspansiyonu, lökosit süspansiyonu, taze donmuş plazma'dan en az ikisinden), %19,6'sına sadece eritrosit süspansiyonu, %4,3'üne sadece taze donmuş plazma transfüzyonu, verilmişti, bir hastaya ise (%2,2) exchange transfüzyon uygulanmıştı.

Multitransfüzyon yapılan TTV DNA'sı pozitif olan hastaların kan örneği alındığı zaman ilaç kullanma durumları değerlendirildiğinde; hastaların %40'ı ilaç kullanmamakta, %32'si kemoterapi dışında ilaç tedavisi, %28'i kemoterapi almaktaydı. Multitransfüzyon yapılan TTV DNA'sı negatif olan hastaların kan örneği alındığı zaman ilaç kullanma durumları değerlendirildiğinde; hastaların %37'si ilaç kullanmamakta, %32,6'sı kemoterapi dışında ilaç tedavisi almakta, %30,4'ü kemoterapi almaktaydı. Kemik iliği transplantasyonu nedeniyle myelosupressif tedavi yapılan hastalarda TTV viremi düzeylerinin düştüğü, bu nedenle proliferen olan hemapoyetik hücrelerin TTV'nin bir kaynağı olabileceği bildirilmiştir (103).

Multitransfüzyon yapılan TTV DNA'sı pozitif ve negatif olan hastalar arasında küçük cerrahi işlem uygulanması, IVIG verilmesi, kemik iliği transplantasyonu uygulanması ve faktör VIII preparatı kullanılması açısından anlamlı fark bulunmadı. Bir çalışmada faktör VIII ve faktör IX kullanımına bağlı TTV'nin geçtiği, immunglobulinle ise geçişin olmadığı bildirilmiştir (152).

Multitransfüzyon yapılan TTV DNA'sı pozitif ve negatif olan hastaların serum ALT, AST değerleri arasında, ALT ve AST değerlerinin 40 IU'nin üzerinde olması arasında anlamlı fark saptanmadı. Bu sonuç transaminaz yüksekliği ile TTV arasında iliği olmadığını bildiren

çalışmalarla uyumluydu (60,87,97). Buna karşın TTV'nin ilk tanımlandığı olgu da dahil olmak üzere TTV'nin ALT ile ilişkisini destekleyen yayınlar da bulunmaktadır (86,97,113). Multitransfüzyon yapılan TTV DNA'sı pozitif ve negatif olan hastalar arasında hepatomegali ve splenomegali açısından anlamlı fark bulunmadı.

Multitransfüzyon yapılan TTV DNA'sı pozitif ve negatif olan hastaların; anti-HAV IgG, HBsAg, anti-HBe, anti-HBc IgG, anti-HCV, anti-HEV seropozitiflikleri karşılaştırıldıklarında aralarında anlamlı fark saptanmadı. İtalya'da yapılan bir çalışmada HBsAg pozitifliği olan hastaların %17,9'unda, anti-HCV pozitifliği olan hastaların ise %14'ünde TTV DNA pozitifliği olduğu ve bu hastaların normal populasyondan TTV DNA pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmadığı, yüksek ve düşük HCV endemisi olan bölgeler arasında TTV prevalansları arasında önemli bir farklılığın olmadığı bildirilmiştir (153). Bizim çalışmamızda TTV DNA'sı pozitif ve negatif olan hastalar arasında anti-HCV ve anti-HBs pozitifliği bakımından anlamlı fark bulunmaması önceki çalışmalarla uyumluydu.

Bizim çalışmamızda TTV DNA'nın multitransfüzyon yapılan hastalarda daha sık görüldüğü, II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesi ile multitransfüzyon sonrası TTV DNA düzeylerinde istatistiksel olarak görülen anlamlı artışın, literatürle uyumlu olarak (120) bu virüsün kan ve kan ürünleriyle geçebileceğini düşündürdü. Bununla birlikte hastalarımızda klinik olarak belirgin bir hepatit tablosunun gelişmemiş olması bu virüsün patojenitesi konusunda yine literatürle uyumlu olarak şüphe uyandırdı. ALT değerlerinde; II. gruptaki hastalar ile kontrol grubu arasında saptanan anlamlı farkın ($p < 0.01$), III. gruptaki TTV DNA pozitif ve negatif hastalarda saptanmaması ve hastalarımızda klinik olarak hepatit tablosunun gelişmemiş olması nedeniyle olasılıkla kemoterapi ve diğer etkenlere bağlı oluşan infeksiyonlar gibi nedenlere bağlı olabileceği düşünüldü.

ALT ve AST ortalama değerleri ve 40 IU'nin üzerinde olanlar karşılaştırıldığında I. grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. I. gruptaki multitransfüzyon yapılan hastalar ve kontrol grubunda TTV DNA pozitif ve negatif olanların ALT ve AST değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. ALT sitoplazmada, AST ise sitoplazma ve mitokondrialarda iki farklı izoenzim şeklinde bulunmaktadır. ALT büyük ölçüde karaciğerde bulunurken, AST karaciğer ve kas dokusu başta olmak üzere bir çok organ ve dokuda mevcuttur. ALT ve AST günlük klinik pratikte yaygın olarak kullanılan laboratuvar bulgularından birisi olarak bir çok asemptomatik karaciğer hastasının tesbitindeki ilk aşamayı oluşturur. Bir çok kronik karaciğer hastalığı normali ancak bir miktar aşan ALT, AST düzeyleri ile seyretmesi önemlidir. ALT ve AST değerlerinin normal olması karaciğer hastalığının bulunmadığı anlamına gelmemektedir (154). ALT değerlerinde; II. gruptaki

hastaların multitransfüzyon sonrası ile kontrol grubu arasında anlamlı fark vardı ($p<0.01$). AST değerlerinde; II.gruptaki hastaların transfüzyon öncesi ve kontrol grubu arasında fark vardı ($p<0.01$). ALT değerinin 40 IU'nin üzerinde olan kişi sayısı bakımından; II.gruptaki hastaların multitransfüzyon sonrası ile kontrol grubu arasında, transfüzyon öncesi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Hastalarımızda sağlam çocuklara göre transaminazlardaki bu yüksekliklerin özellikle ALL hastalarında ilk başvuru anında hepatik invazyon, şok tablosu, daha sonra ise kemoterapiye bağlı olabileceği, ayrıca talasemi hastalarında olası hemosiderozisin bu yükseklikte katkısı olabileceği düşünüldü.

I. grup ile kontrol grubu arasında en az bir kez hepatit B aşılmasının yapılması açısından anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Bu farklılığın multitransfüzyon yapılan hastalarda hepatit B aşılmasının önerilere uyularak yapılmasının ve kontrol grubundaki sağlam çocukların Sağlık Bakanlığı tarafından uygulanan rutin hepatit B aşılmasının yapılmaya başlamasından önce doğmalarının etkili olduğu düşünüldü.

Eritrosit, plazma, trombosit süspansiyonları veya kriyopresipitat'ın 1 ünitesiyle hepatit bulaşma riskinin aynı olduğu ancak binlerce ünite donör plazmasından hazırlanan kan ürünleri ile bu infeksiyonların bulaşma riski bir infeksiyöz donörün tüm plazma havuzunu kontamine edebilmesi nedeniyle daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, plazma havuzundan hazırlanan ürünler bu virüslerin fraksiyone edilme aşamasında solvent/deterjan ve pastörizasyon gibi çeşitli yöntemlerle inaktive edildiğinden güvenli kabul edilmektedir (14).

Kemoterapiye bağlı immun sistem baskılanması sonrası CD4 Th1/sitotoksik CD8 T lenfosit yanıtları engellenmekte ve organizma tarafından viral replikasyon sınırlandırılmamaktadır. Ayrıca bu hastalarda kullanılan ilaçlara bağlı hepatotoksisite, immun yetersizlik zemininde gelişen fırsatçı infeksiyonlar (CMV, mikobakteriyel infeksiyonlar, fungal sepsis vs.) ve primer neoplazmlar zaman zaman ayırıcı tanıda güçlük çıkarmaktadır (155). Bizim çalışmamızda I. grup ile kontrol grubu arasında TTV DNA ve hepatit markerları arasında, ayrıca AST ve ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

II. gruptaki transfüzyon öncesi ile multitransfüzyon sonrasında hepatomegali ve splenomegalisi olan hasta sayıları arasında anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Bunun II. gruptaki lösemili hastaların transfüzyon öncesi hepatomegali ve splenomegalisinin, kemoterapi ile küçülmesine bağlı olduğu düşünüldü.

TTV ile kesin ilişkili olduğu gösterilen klinik bulgular bulunmamaktadır. Sağlıklı kişilerde aktif TTV infeksiyonunun yüksek oranda bulunması, TTV'nin patojenik potansiyeli ile ilgili şüpheler uyandırmaktadır. Griffith ve arkadaşları¹²⁷ TTV'nin normal

insan mikroflorasının bir üyesi olabileceği fikrini öne sürmüşlerdir. TTV yeni tanımlanan bir virüs olduğundan, biyolojik özellikleri ve patojenik potansiyeli halen tam olarak anlaşılammıştır. TTV'nin daha iyi anlaşılabilmesi için; tüm TTV türlerini yeterli derecede saptayabilen ve ölçebilen moleküler sistemler ile yeni ve eski infeksiyonları ayırmada kullanılacak serolojik IgG ve IgM testlerinin geliştirilmesi ve standardize edilmesine gereksinim duyulmaktadır. Tüm dünyadaki izolatların tam sekans uzunluğu elde edilmelidir. TTV olarak adlandırılan tüm viral izolatların sınıflandırılmasına yardımcı olacaktır. TTV replikasyonunun in vitro olarak kolaylıkla incelenebileceği hücre kültür sistemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Büyük miktarda saf virüsün üretilmesi güvenilir immunassay yöntemlerin gelişmesine olanak sağlayacaktır. TTV'nin insan vücudunda replike olduğu yerler ve hücre tipleri tanımlanmalıdır. Bu infeksiyonun doğal seyri için daha iyi anlaşılmasına ve TTV'nin tetiklediği olası patolojilere yönelik yapılacak klinik araştırmaların yönlendirilmesinde ipuçları sağlayacaktır. Yüksek düzeyde viremi ile seyreden TTV infeksiyonları ile geçici olarak ilişkisi olan akut hastalıkların araştırılması gerekmektedir. Farklı dokulara tropik, daha virülen veya patojenik spesifik TTV türleri veya varyantlarının olabileceği öne sürülmektedir (156,157). İnfekte eden virüs moleküler olarak karakterize edilmelidir. Kronik TTV taşıyıcılığının uzun süreli etkileri göz önünde tutulması gerekmektedir. Şu anki bilgilerimize göre TTV'ye bağlı kronik infeksiyonunun klinik önemi bulunmamaktadır. Ayrıca çok miktarda TTV'nin immun kompleks şeklinde kanda dolaştığını gösteren veriler mevcuttur. Bu yapıların böbrek ve diğer immun kompleks depolanan yerlerde patolojik sonuçlar doğurmadan kan dolaşımında bulunması mümkün görülmemektedir (62).

Bizim çalışmamızda TTV DNA'nın multitransfüzyona bağlı geçebileceği, bununla birlikte belirgin bir hepatit tablosu oluşturmadığı görülmüştür. Kullandığımız primerlerle tüm TTV genotiplerinin saptanamaması, gerçek TTV pozitiflik oranının beklenenin altında bulmamıza neden olabileceğini düşünmekteyiz. Multitransfüzyon yapılan hastalarda TTV DNA pozitifliğinin artması, özellikle talasemi ve hemofili gibi parenteral yolla hastalık bulaş riski yüksek olan kişilerde çok sayıda TTV tipiyle oluşan infeksiyonun görülme sıklığının fazla olması ve kullandığımız primerlerle saptanma olasılığının artışına bağlı olabileceği, bununla birlikte yoğun parenteral girişim yapılan bu hastalarda transfüzyon dışındaki diğer parenteral veya non parenteral bulaş yollarının da ekarte edilemeyeceği düşünüldü. TTV'nin uzun süreli etkileri, diğer sistemlerle olan ilişkilerinin daha duyarlı ve özgül testlerle araştırılması, yeni tanımlanan ve tüm dünyada yaygın olarak bulunan bu virusun daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.

Bizim çalışmamızda multitransfüzyon yapılan hastaların önceden yapılmış çalışmalara göre daha düşük oranda olmakla birlikte transfüzyonla bulaşan viral hepatitler açısından risk altında oldukları görüldü. Parenteral girişimlere bağlı bulaşın ekarte edilemeyeceği düşünüldü. Son yıllarda transfüzyon alanındaki gelişmeler kan ve kan ürünleri transfüzyonu yoluyla hepatit virüslerinin bulaşma riskini oldukça azaltmakla birlikte bu riskin daha da azaltılabilmesi için şu noktalara dikkat edilmesi gerektiği bildirilmektedir; donörler seçilmeli, eğitilmeli, düzenli kayıtları tutulmalı ve paralı donör kullanılmamalıdır, donörler bilinen virüsler açısından duyarlı ve özgül yöntemlerle taranmalıdır, kayıtlı donörler eğer bağışık değillerse HAV ve HBV için aşılanmalıdırlar, kan ve kan ürünleri için daha etkin viral inaktivasyon yöntemleri kullanılmalıdır, seronegatif, asemptomatik olguların tanımlanabilmesi için nükleik asit testleri geliştirilmelidir, henüz tanımlanmamış infeksiyon etkenlerinin daima var olabileceği düşünülerek kan transfüzyonu endikasyonunun doğru konması gerekmektedir, kan yerine kullanılacak ürünler geliştirilmelidir, otolog kan transfüzyonu daha yaygın kullanılmalıdır (158).

SONUÇLAR

1. Anti-HAV IgM; I., II. ve kontrol gruplarının tamamında negatif bulundu.
2. Anti-HAV IgG; I. grupta %44,2, II. grupta transfüzyon öncesi %57,9, multitransfüzyon sonrası %84,2, III.grupta %54,9 ve kontrol grubunda %27,8 oranında pozitif bulundu. II.gruptaki hastaların multitransfüzyon sonrası ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark vardı ($p<0.05$).
3. HBs Ag, I. grupta %1,9 oranında pozitif bulundu. II.grupta ve kontrol grubunun tamamında negatif bulundu ($p>0.05$).
4. Anti-HBs; I. grupta %46,2, II. grupta transfüzyon öncesi %26,3, multitransfüzyon sonrası %47,4 ve kontrol grubunda %27,8 oranında pozitif bulundu ($p>0.05$).
5. HBeAg; I., II. ve kontrol gruplarının tamamında negatif bulundu.
6. Anti-HBe; I. grupta %11,5, II. grupta transfüzyon öncesi %10,5, multitransfüzyon sonrası %10,5 ve kontrol grubunda %0 oranında pozitif bulundu ($p>0.05$).
7. Anti-HBc IgM; I., II. ve kontrol gruplarının tamamında negatif bulundu.
8. Anti-HBc IgG; I. grupta %19,2, II. grupta transfüzyon öncesi %15,8, multitransfüzyon sonrası %10,5 ve kontrol grubunda %5,6 oranında pozitif bulundu ($p>0.05$).
9. Anti-HCV; I. grupta %5,8 oranında pozitif bulundu, II. grup ve kontrol grubunda negatif bulundu ($p>0.05$).
10. Anti-HDV; I., II. ve kontrol gruplarının tamamında negatif bulundu.
11. Anti-HEV; I. grupta %1,9, II. grupta transfüzyon öncesi %0, multitransfüzyon sonrası %10,5 ve kontrol grubunda %0 oranında pozitif bulundu ($p>0.05$).
12. TTV DNA; I. grupta %30,8, II. grupta transfüzyon öncesi %10,5, multitransfüzyon sonrası %47,4 ve kontrol grubunda %16,7 oranında pozitif bulundu. II.gruptaki hastaların transfüzyon öncesi ve multitransfüzyon sonrası TTV DNA pozitiflikleri arasında istatistiksel olarak farklılık vardı ($p<0,05$).
13. Anti-HIV; I., II.ve kontrol gruplarının tamamında negatif bulundu.
14. Hepatomegalisi olan hasta sayısı; II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesinde kontrol grubuna göre fazlaydı. İki grup arasında istatistiksel olarak farklılık vardı ($p<0.05$).
15. Splenomegalisi olan hasta sayısı; II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesinde kontrol grubuna göre fazlaydı, iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık vardı($p<0.01$). II. gruptaki hastaların transfüzyon öncesinde multitransfüzyon sonrasına göre fazlaydı, iki grup arasında ise istatistiksel olarak farklılık vardı ($p<0.05$).

16. II. gruptaki multitransfüzyon yapılan hastaların ALT değerleri kontrol grubuna göre yüksekti, iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık vardı ($p < 0.01$). ALT değeri 40 IU'nin üzerinde olan kişi sayısı bakımından; II.gruptaki hastaların transfüzyon öncesinde kontrol grubuna göre fazlaydı, iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık vardı ($p < 0.05$). ALT değeri 40 IU'nin üzerinde olan kişi sayısı bakımından; multitransfüzyon yapılan III. gruptaki hastalarda kontrol grubuna göre fazlaydı, iki grup arasında istatistiksel olarak farklılık vardı ($p < 0.05$).
17. II.gruptaki hastaların transfüzyon öncesi AST değerleri kontrol grubuna göre yüksekti ve istatistiksel olarak farklılık vardı ($p < 0.01$).

Multitransfüzyon yapılan tüm hastalar (III. grup) içinde TTV DNA'sı pozitif ve negatif olanlarda:

18. 71 hastanın 25'inde (%35,2) TTV DNA pozitif, 46'sında (%35,2) ise negatif olarak saptandı. Hastalar arasında yaş ve cins özellikleri açısından fark yoktu ($p > 0.05$).
19. TTV DNA'sı pozitif olan hastaların %28'i ALL, %20'si yenidoğan döneminde multitransfüzyon yapılan, %16'sı hemofili hastalarından oluşurken, multitransfüzyon yapılan TTV DNA'sı negatif olan hastaların ise %30,4'ü ALL, %21,7'si hemofili, %15,2'si yenidoğan döneminde multitransfüzyon yapılan, %15,2'si talasemi hastalarından oluşmaktaydı.
20. TTV DNA'sı pozitif ve negatif olan hastalar arasında hepatomegali ve splenomegali açısından istatistiksel olarak farklılık yoktu ($p > 0.05$).
21. TTV DNA'sı pozitif olan hastaların ilk ve son transfüzyonları arasındaki süreleri ve hastaların son transfüzyon ile kan örneği alınması arasında geçen süreleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p > 0.05$).
22. TTV DNA'sı pozitif ve negatif olan hastaların toplam transfüzyon sayıları arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p > 0.05$).
23. TTV DNA'sı pozitif ve negatif olan hastalar arasında; küçük cerrahi işlem uygulanması, IVIG verilmesi, kemik iliği transplantasyonu uygulanması ve faktör VIII preparatı kullanılması bakımından istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p > 0.05$).
24. TTV DNA'sı pozitif ve negatif olan hastaların serum ALT ve AST değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p > 0.05$).
25. III. gruptaki hastaların hiçbirinde anti-HAV IgM, HBeAg, anti-HBcIgM, anti-HDV ve anti-HIV seropozitifliği bulunmadı.

26. Anti-HAV IgG seropozitifliği; TTV DNA'sı pozitif olan hastaların 13'ünde (%52), TTV DNA'sı negatif olanların ise 26'sında (%56,5) bulundu ($p>0.05$).
27. HBsAg seropozitifliği; TTV DNA'sı pozitif olan hastaların hiçbirinde bulunmadı, TTV DNA'sı negatif olanların ise birinde (%2,2) bulundu ($p>0.05$).
28. Anti-HBs seropozitifliği; TTV DNA'sı pozitif olan hastaların 7'sinde (%28), TTV DNA'sı negatif olanların ise 26'sında (%26,5) bulundu ($p<0.05$).
29. Anti-HBe seropozitifliği; TTV DNA'sı pozitif olan hastaların 3'ünde (%12), TTV DNA'sı negatif olanların ise 5'inde (%10,9) bulundu ($p>0.05$).
30. Anti-HBc IgG seropozitifliği; multitransfüzyon yapılan TTV DNA'sı pozitif olan hastaların 4'ünde (%16), TTV DNA'sı negatif olanların ise 8'inde (%17,4) bulundu ($p>0.05$).
31. Anti-HCV seropozitifliği; TTV DNA'sı pozitif olan hastaların birinde (%4), TTV DNA'sı negatif olanların ise 2'sinde (%4,3) bulundu ($p>0.05$).
32. Anti-HEV seropozitifliği; multitransfüzyon yapılan TTV DNA'sı pozitif olan hastaların birinde (%4), TTV DNA'sı negatif olanların ise 2'sinde (%4,3) bulundu ($p>0.05$).

ÖZET

Bu çalışma, yaşları 86 gün ile 17,5 yıl arasında değişen en az 5 kez kan veya kan ürünü transfüzyonu yapılmış 35'i erkek 17'si kız toplam 52 hastada (grup I), daha önce hiç kan veya kan ürünü almamış, hastalığı gereği multitransfüzyon yapılması olası olan ve daha sonra en az 5 kez transfüzyon yapılan yaşları 4 gün ile 14,9 yıl arasında değişen 10'u erkek, 9'u kız toplam 19 hastada (grup II) ve yaşları 25 gün ile 16,5 yıl arasında değişen 12'si erkek, 6'sı kız toplam 18 sağlıklı çocukta yapıldı. Multitransfüzyon yapılan hastalarda ve kontrol grubunda antiHAV IgM, antiHAV IgG, HBsAg, antiHBs, HBeAg, antiHBe, antiHBc IgM, antiHBc IgG, antiHCV IgG, antiHIV, AntiHEV IgG, HDV antijeni ELISA yöntemi ile, TTV DNA semi-nested polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemiyle çalışıldı.

Anti-HAV IgG, I. grupta %44,2, II. grupta transfüzyon öncesi %57,9, multitransfüzyon sonrası %84,2 kontrol grubunda %27,8 oranında pozitif bulundu ($p<0.05$). Diğer hepatit marker sonuçları gruplar arasında fark göstermedi.

TTV DNA, I. grupta %30,8, II. grupta transfüzyon öncesi %10,5, multitransfüzyon sonrası %47,4 ve kontrol grubunda %16,7 oranında pozitif bulundu. II.gruptaki hastaların transfüzyon öncesi ve multitransfüzyon sonrası TTV DNA pozitiflikleri arasında istatistiksel olarak önemli düzeyde fark vardı ($p<0,05$).

TTV DNA'sı pozitif ve negatif olan hastaların serum ALT ve AST değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p>0.05$)

Çalışmamızda TTV DNA'nın multitransfüzyona bağlı geçebileceği, bununla birlikte belirgin bir hepatit tablosu oluşturmadığı görülmüştür. Multitransfüzyon yapılan hastalarda TTV DNA pozitifliğinin artması, özellikle talasemi ve hemofili gibi parenteral yolla hastalık bulaşma riski yüksek olan kişilerde multipl TTV tipleri ile mikst infeksiyon görülme sıklığının fazla olması ve bu primerlerle tespit edilme olasılığının artışına bağlı olabileceği, bununla birlikte yoğun parenteral girişim yapılan bu hastalarda diğer bulaş yollarının da ekarte edilemeyeceği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Santana VM. Hematologic Supportive Care. In: Pui CH (ed). Childhood Leukemia (1st ed) Cambridge: Cambridge University Press, 1999: 500-519.
2. Doyle JJ, Schmidt B, Blanchette V, Zipursky A. Hematology. In: Avery GB, Fletcher MA, McDonald MG (eds): Neonatology (5th ed) USA: Lippincott Williams and Wilkins, 1999: 1045-1091.
3. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ. The risk of transfusion transmitted infections. N Eng J Med 1996; 334: 1685-1690.
4. Kevy SV, Gorlin JB. Red cell transfusion. In: Nathan DG, Orkin SH (eds). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood. (5th ed) Vol 2. Philadelphia: W.B. Co Saunders, 1998: 1784-1817.
5. Murphy MF, Wallington TB. Guidelines for the clinical use of red cell transfusions. Br J Haematol 2001; 113: 24-31.
6. Synder JD, Pickering LK. Viral hepatitis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics. (16th ed) Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2000: 768-776.
7. Zuckerman JN, Zuckerman AJ. Hepatitis viruses. In: Armstrong D, Cohen J (eds). Infectious Diseases. (1st ed) Vol 2. Barcelona: Mosby, 1999: 8.4.11- 8.4.12.
8. Sanchez PJ, Siegel JD. Hepatitis viruses. In: Mcmillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB (eds). Oski's Pediatrics Principles and Practice. (3rd ed) USA: Lippincott Williams and Wilkins, 1999: 447-450.
9. Petrova EP, Chokshi S, Naoumov NV. TT virus (TTV) and hepatitis G virus (HGV)-two examples of human viruses with no clear disease association. The Infectious Disease Review 1999; 1: 93-96.
10. Mıstık R, Balık İ. Türkiye'de viral hepatitlerin epidemiyolojik analizi. In: Kılıçturgay K, Badur S (eds). Viral Hepatit (1.baskı). Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 2001: 10-55.
11. Giangrande PLF. The history of blood transfusion. Br J Haematol 2000; 110: 758-767.
12. Borker A, Warriar RP. Current practices in transfusion medicine. Indian Pediatr 2001; 38: 227-230.
13. Holland PV. Post-transfusion hepatitis: current risk and causes. Vox Sang 1998; 74 (Suppl 2): 135-141.

14. Schroeder ML. Principles and practice of transfusion medicine. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM (eds). *Wintrobe's Clinical Hematology*. (10th Ed) Vol 1. Egypt: Williams and Wilkins, 1999: 817-907.
15. Kanra G, Kara A. Hepatit A virüsü ve hepatit A. *Katkı Pediatri Dergisi* 1998; 19: 577-593.
16. Badur S. Hepatit A virusu. In: Ustaçelebi Ş (ed). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji* (1. baskı) Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 861-870.
17. Kemmer NM, Miskovsky EP. Hepatitis A. *Infect Dis Clin N Am* 2000; 14: 605-615.
18. Bilgiç A, Özacar T. Hepatit B ve D virüsleri. In: Ustaçelebi Ş (ed). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji* (1. baskı) Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 871-880.
19. Abacıoğlu H. Hepatit C virusu. In: Ustaçelebi Ş (ed). *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji* (1. baskı) Ankara: Güneş Kitabevi, 1999: 881-888.
20. Günaydın M. Hepatit delta virüsü. In: Kılıçturgay K, Badur S (eds). *Viral Hepatit* (1. baskı). *Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını*, 2001: 228-232.
21. Ertürk M. HEV enfeksiyonu, viroloji. In: Kılıçturgay K, Badur S (eds). *Viral Hepatit* (1. baskı). *Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını*, 2001: 244-246.
22. Borkowsky W, Krugman S. Viral hepatitis: A, B, C, D, E and newer hepatitis agents. In: Katz SL, Gershon AA, Hotez PJ (eds). *Krugman's Infectious Diseases Children*. (10th Ed) USA: Mosby, 1998: 157-188.
23. Cuthbert JA. Hepatitis A: Old and New. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 38-58.
24. Mc Neil M, Hoy JF, Richards MJ et al. Etiology of fatal hepatitis in Melbourne. *Med J Aust* 1984; 2: 637-640.
25. Befeler AS, Bisceglie AMD. Hepatitis B. *Infect Dis Clin N Am* 2000; 14: 617-632.
26. Alter HJ. Posttransfusion hepatitis: clinical features, risk and donor testing. In: Dodd RY, Barker LF (eds). *Infection, immunity and blood transfusion*. New York: Alan R Liss, 1985.
27. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW et al. Detection of antibody to hepatitis C virüs prospectively followed recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989; 321:1494-1500.
28. Farli P, HJ, Wong D, et al. A long term study of hepatitis C virus replication in non-A-B hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 325: 98-104.
29. Kiawczynski K, Aggarwal R, Kamili S. Hepatitis E. *Infect Dis Clin N Am* 2000; 14: 669-687.
30. Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet* 1995; 345: 1025-1026.

31. Thomas DL, Villano SA, Riester KA et al. Perinatal transmission of hepatitis C virus from human immunodeficiency virus type-1 infected mothers, women and infants: Transmission study. *J Infect Dis* 1988; 177: 1480-1488.
32. Tovo PA, Palomba E, Ferraris G et al. Increased risk of maternal-infant hepatitis C virus transmission for women coinfecting with human immunodeficiency virus type 1. Italian Study Group for HCV Infection in Children. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1121-1124.
33. Robinson WS. Hepatitis B virus and hepatitis D virus. In: Mandel GL, Bennett J, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases* (4th ed) New York: Churchill Livingstone, 1995:1406-1439.
34. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immunoglobulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983; 2: 1099.
35. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975; 292: 771.
36. Bahn A, Hilbert K, Matine U et al. Selection of a precore mutant after vertical transmission of different hepatitis B virus mutants is correlated with fulminant hepatitis in infants. *J Med Virol* 1995; 47: 336-341.
37. Trey C. The fulminant hepatic surveillance study. *CMA J* 1972; 106: 525.
38. Tabor E, Krugman S, Weiss EC, et al. Disappearance of hepatitis B surface antigen during an unusual case of fulminant hepatitis B. *J Med Virol* 1981; 8: 277-282.
39. Smedile A, Farci P, Verme G, et al. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. *Lancet* 1982; 2: 945.
40. Hadler SC, Demonzon M, Ponzetto A, et al. Delta virus infection and severe hepatitis: an epidemic in Yucpa Indians of Venezuela. *Ann Intern Med* 1984; 106: 339-344.
41. Saito I, Miyamura T, Ohbayashi A, et al. Hepatitis C virus infection is associated with the development of hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 6547-6549.
42. Çullu F. Çocukluk çağında A,B,C hepatitleri. In: Kılıçturgay K, Badur S (ed). *Viral Hepatit* (1.baskı). Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 2001: 276-295.
43. Kane MA, Bradley DW, Shrestha SM, et al. Epidemic non-A. non-B hepatitis in Nepal. *JAMA* 1984; 252: 3140-3145.
44. Bower WA, Nainan OV, Han X, Margolis HS. Duration of viremia in hepatitis A virus infection. *J Infect Dis* 2000; 182: 12-17.
45. Akbulut A. HAV enfeksiyonu. In: Kılıçturgay K, Badur S (ed). *Viral Hepatit* (1.baskı). Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 2001; 58-84.

46. Maynard JE. Hepatitis B: global importance and need for control. *Vaccine* 1990; 8 (suppl): S18.
47. Vander PCL, Cuypers HT, et al. Risk factors in hepatitis C virus infected blood donors. *Transfusion* 1991; 34: 284.
48. Donahue JG, Munoz A, et al. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 369.
49. Kleinman S, Busch M, Holland P. Posttransfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 1601.
50. Seef LB, Buskell-Bales Z. Long term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1992; 327: 1906.
51. Silvergleid AJ. Autologous and designated donor programs. In: Pertz LD, Swisher SN, Kleinman S (eds). *Clinical Practice of transfusion medicine* (3rd ed). New York: Churchill Livingstone Inc, 1996: 271-293.
52. Horowitz B. Inactivation of viruses in labile blood derivatives. *Transfusion* 1985; 25: 516-523.
53. Alter HJ, Bradley DW. Non-A, non-B hepatitis unrelated to the hepatitis C virus (non-ABC). *Semin Liver Dis* 1995; 15: 110-120.
54. Chu CM, Lin SM, Hsieh SY, Yeh CT, Lin DY, Sheen IS. Etiology of sporadic acute viral hepatitis in Taiwan: the role of hepatitis C virus, hepatitis E virus and GB virus-C/hepatitis G virus in an endemic area of hepatitis A and B. *J Med Virol* 1999; 58: 154-159.
55. Aach RD, Stevens CE, Hollinger FB, Mosley JW, Peterson DA, Taylor PE, et al. Hepatitis C virus infection in posttransfusion hepatitis. An analysis with first and second generation assays. *N Engl J Med* 1991; 325: 1325-1329.
56. Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun* 1997, 241: 92-97.
57. Luo KX, WF Liang, HT He, SC Yang, Y Wang, H Xiao, DX Liu, L Zhang. Experimental infection of nonenveloped DNA virus (TTV) in Rhesus monkey. *J Med Virol* 2000; 61: 159-164.
58. Mushahwar IK, Erker JC, Muerhoff AS, Leary TP, Simons JN, Birkenmeyer LG, Chalmers ML, Pilot-Matias TL, Desai SM. Molecular and biophysical characterization of TT virus: evidence for a new virus family infecting humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 3177-3182.

59. Okamoto H, Fukuda M, Tawara A, Nishizawa T, Itoh Y, Hayasaka I, Tsuda F, Tanaka T, Miyakawa Y, Mayumi Y. Species –specific TT viruses and cross-species infection in nonhuman primates. *J Virol* 2000; 74:1132-1139.
60. Maggi F, Fornai C, Zaccaro L, Morrica A, Vatteroni ML, Isola P, et al. TT virus (TTV) loads associated with different peripheral blood cell types and evidence for TTV replication in activated mononuclear cells. *J Med Virol* 2001; 64: 190-194.
61. Bendinelli M, Pistello M, Maggi F, Fornai C, Freer G, Vatteroni ML. Molecular properties, biology and clinical implications of TT virus, a recently identified widespread infectious agent of humans. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14: 98-113.
62. Nakagawa N, Ikoma J, Ishihara T, Yasui N, Fujita N, Iwasa M, Kaito M, et al. High prevalence of transfusion-transmitted virus among patients with non-B, non-C hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 1437-1440.
63. Nakagawa N, Ikoma J, Ishihara T, Yasui N, Fujita N, Iwasa M, et al. Biliary excretion of TT virus (TTV). *J Med Virol* 2000; 61: 462-467.
64. Nakano T, Park YM, Mizokami M, Choi YJ, Orito E, Ohno E, et al. TT virus infection among blood donors and patients with non-B, non-C liver diseases in Korea. *J Hepatol* 1999; 30: 389-393.
65. Okamoto H, Nishizawa N, Kato N, Ukita M, Ikeda H, et al. Molecular cloning and characterization of a novel DNA virus (TTV) associated with posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Hepatol Res* 1999; 10: 1-16.
66. Hijikata M, Takahashi K, Mishiro S. Complete circular DNA genome of a TT virus variant (isolate name SANBAN) and 44 partial ORF2 sequences implicating a great degree of diversity beyond genotypes. *Virology* 1999; 260: 17-22.
67. Oorschot DV, Fisher DF, Grimbergen JM, Klein B, Zhuang S, Falkenburg, et al. Apoptin induces apoptosis in human transformed and malignant cells but not in normal cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 5843-5847.
68. Oorschot DV, AA, AJ vd Eb, Noteborn MH. BCL-2 stimulates apoptin-induced apoptosis. *Adv Exp Med Biol* 1999; 457: 245-249
69. Nishizawa T, Okamoto H, Tsudd F, Aikawa T, Sugai Y, Konishi K. Quasispecies of TT virus (TTV) with sequence divergence in hypervariable regions of the capsid protein in chronic TTV infection. *J Virol*.1999; 73: 9604-9608.
70. Ni YH, Chang MH, Hsu HY. Long term follow up study of core gene deletion mutants in children with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2000; 32: 124-8.

71. Desai SM, Muerhoff AS, Leary TP, Erker JC, Simons JN, Chalmers ML, et al. Prevalence of TT virus infection in US blood donors and populations at risk for acquiring parenterally transmitted viruses. *J Infect Dis* 1999; 179: 1242-1244.
72. Davidson F, MacDonald D, Mokili JLK, Prescott LE, Graham S, Simonds P. Early acquisition of TT virus (TTV) in an area endemic for TTV infection. *J Infect Dis* 1999; 179: 1070-1076.
73. Itoh K, Takahashi M, Ukita M, Nishizawa T, Okamoto N. Influence of primers on the detection of TT virus DNA by polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 1999; 180: 1750-1751.
74. Takahashi K, Iwasa Y, Hijikata M, Mishiro S. Identification of new human DNA virus (TTV-like minivirus, TLMV) intermediately related to TT virus and chicken anemia virus. *Arch Virol* 2000; 145: 979-993
75. Irving WL, Ball JK, Berridge S, Curran R, Grabowska AM, Jameson CL, Neal K, et al. TT virus infection in patients with hepatitis C: frequency, persistence and sequence heterogeneity. *J Infect Dis* 1999; 180: 27-34.
76. Erker JC, Leary TP, Desai SM, Chalmers ML, Mushahwar IK. Analyses of TT virus full length genomic sequences. *J Gen Virol* 1999; 80:1743-1750.
77. Ukita M, Okamoto H, Kato N, et al. Excretion in to bile of a novel unenveloped DNA virus (TT virus) associated with acute and chronic non A-G hepatitis. *J Infect Dis* 1999; 179: 1245-1248.
78. Tagger AF, Donato F, Ribero ML, Binelli G, Gelatti U, Portera G, et al. A case-control study on a novel DNA virus (TT virus) infection and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1999; 30: 294-299.
79. Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa Y, Ukita M, Fukuta M, Tsuda F, et al. Marked genomic heterogeneity and frequent mixed infection of TT virus demonstrated by PCR with primers from coding and non coding regions. *Virology* 1999; 259: 428-436.
80. Kato T, Mizokami M, Mukaide M, Orito E, Ohno T, Nakono T, et al. Development of a TT virus DNA quantification system using real-time detection PCR. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 94-98.
81. Ishikawa T, Hamano Y, Okamoto H. Frequent detection of TT virus in throat swabs of pediatric patients. *Infection* 1999; 27: 289.
82. Ross RS, Viazov S, Runde V, Schaefer UW, Roggendorf M. Detection of TT virus DNA in specimens other than blood. *J Clin Virol* 1999; 13:181-184.

83. Inami T, Konomi N. High prevalence of TT virus DNA in human saliva and semen. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2407-2408.
84. Prescott LE, Simmonds P. Global distribution of transfusion-transmitted virus. *N Eng J Med* 1998; 339: 776-777.
85. Hsieh SY, Wu YH, Ho YP, Tsao KC, Yeh CT, Liaw YF. High prevalence of TT virus infection in healthy children and adults and in patients with liver disease in Taiwan. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1829-1831.
86. Pisani GK, Wlitz MC, Bisso G, Beneduce F, Morace G, Rapicetta M, Gentili G. Prevalence of TT virus in plasma pools and blood products. *Br J Haematol* 1999; 106: 431-435.
87. Matsumoto A, Yeo AET, Shih JWK, Tanaka E, Kiyosawa K, Alter HJ. Transfusion-associated TT virus infection and its relationship to liver disease. *Hepatology* 1999; 30:283-288.
88. Okamoto H, Akahane Y, Ukita M, Fukuda M, Tsuda F, Miyakawa Y, Mayumi M. Fecal excretion of a nonenveloped DNA virus (TTV) associated with post transfusion non A-G hepatitis. *J Med Virol* 1996; 56:128-132.
89. Saback FL, Gomes SA, dePaula VS, et al. Age-specific prevalence and transmission of TT virus. *J Med Virol* 1999; 59: 318-322.
90. Morrica A, Maggi F, Vatteroni ML, Fornai C, Pistello M, Ciccorossi P, Grassi E, et al. TT virus: evidence for transplacental transmission. *J Infect Dis* 2000; 181: 803-804.
91. McDonald DM, Scott GR, Clutterbuck D, Simmonds P. Infrequent detection of TT virus infection in intravenous drug users, prostitutes and homosexual men. *J Infect Dis* 1999; 179: 686-689.
92. Poovorawan Y, Theamboonlers A, Samee PJ, Kaew-in N, Hirsch P, Tangkitvanich P. Hepatitis TT virus infection in high-risk groups. *Infection* 1998; 26: 335-358.
93. Sugiyama K, Goto K, Ando T, Mizutani F, Terabe K, Kawabe Y, Wada Y. Route of TT virus infection in children. *J Med Virol* 1999; 59: 204-207.
94. Osioy C, Sauder C. Detection of TT virus in human hair and skin. *Hepatol Res* 2000; 16: 155-162.
95. Leary TP, Erker JC, Chalmers ML, Desai SM, Mushahwar IK. Improved detection systems for TT virus reveal high prevalence in humans, non-human primates and farm animals. *J Gen Virol* 1999; 80: 2115-2120.

96. Yokozaki S, Toyoda H, Nakano I, Katano Y, Ebata M, Fukuda Y, Takamatsu J, Saito H, Hayakawa T. Infection with TT virus, a novel transfusion transmissible DNA virus, in haemophiliacs and in blood products. *Br J Haematol* 1999; 105: 1114-1119.
97. Lefrere JJ, Roudot-Thoraval F, Lefrere F, Kahfer A, Mariotti M, Lerable J, Thauvin M, Lefeure G, Rouger P, Girot R. Natural history of the TT virus infection through follow up TTV DNA-positive multiple-transfused patients. *Blood* 1999; 95: 347-351.
98. Yuki N, Kato M, Masuzawa M, et al. Clinical implications of coinfection with a novel DNA virus (TTV) in hepatitis C virus carriers on maintenance hemodialysis. *J Med Virol* 1999; 59: 431-436.
99. Okamoto H, Kato N, Iizuka H, Tsuda F, Miyakawa Y, Mayumi M. Distinct genotypes of a nonenveloped DNA virus associated with post transfusion non-A to G hepatitis (TT virus) in plasma and peripheral blood mononuclear cells. *J Med Virol* 1999; 57:252-258.
100. Tanaka Y, Mizokami M, Orito E, Ohno T, Nakano T, Kato T, Iida S, Ueda R. Lack of integrated TT virus (TTV) genomes into cellular DNA in infected human hematopoietic cells. *Leuk Lymphoma* 2000; 38: 411-417.
101. Rodriguez-Inigo E, Casqueiro M, Bartolome J, Ortiz-Movilla N, Alchorocho JML, Heirero M, Manzarbeitia F, Oliva H., Carreno V. Detection of TT virus DNA in liver biopsies by in situ hybridization. *Am J Pathol* 2000; 156: 1227-1234.
102. Maggi F, Fornai C, Moriccia A, Vatteroni ML, Giorgi M, Marchi S, Ciccorossi P, Bendinelli M, Pistello M. Divergent evolution of hepatitis C virus in liver and peripheral blood mononuclear cells of infected patients. *J Med Virol* 1999; 57: 57-63.
103. Kanda Y, Tanaka Y, Kami M, et al. TT virus in bone marrow transplant recipients. *Blood* 1999; 93: 2485-2490.
104. Pistello M, Morriccia A, Maggi F, et al. TT virus levels in plasma of infected individuals with different hepatic and extrahepatic pathologies. *J Med Virol* 2001; 64: 190-194.
105. Lo SY, Peng KF, Ma HC, Yu JH, et al. Prevalence of TT virus DNA in eastern Taiwan aborigines. *J Med Virol* 59: 198-203.
106. Tsuda F, Okamoto H, Okita M, et al. Determination of antibodies to TT virus (TTV) and application to blood donors and patients with posttransfusion non-A to G hepatitis in Japan. *J Virol Methods* 1999; 77:199-206.
107. Tischer I, Bode L, Apodaca J, et al. Presence of antibodies reacting with porcine circovirus in sera of humans, mice and cattle. *Arch Virol* 1995; 140: 1427-1439.

108. Okamoto H, Nishizawa T, Ukita M, Takahashi M, et al. The entire sequence of a TT virus isolate from the United States (TUS01): comparison with reported isolates and phylogenetic analysis. *Virology* 1999; 259: 437-448.
109. Viazov S, Ross RS, Warenholz C, et al. Lack of evidence for an association between TTV infection and severe liver disease. *J Clin Virol* 1998; 11: 183-187.
110. Berg T, Schreier E, Heuft HG, et al. Occurrence of a novel DNA virus (TTV) infection in patients with liver diseases and its frequency in blood donors. *J Med Virol* 1999; 59: 117-121.
111. Chayama K, Kobayashi M, Tsubota A, et al. Susceptibility of TT virus to interferon therapy. *J Gen Virol* 1999; 80:631-634.
112. Pineau P, Meddeb M, Raselli R. Effect of TT virus infection on hepatocellular carcinoma development: results of a Euro-Asian survey. *J Infect Dis* 2000; 181: 1138-1142.
113. Orii K, Tanaka E, Umemura T, et al.. Prevalence and disease association of TT virus infection in Japanese patients with viral hepatitis. *Hepato Res* 1999;14: 161-170.
114. Zein NN, Arslan M, Li H, Charlton MR, et al. Clinical significance of TT virus in infection patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3020-3027.
115. Ikeda H, Takasu M, Inoue K, et al. Infection with an unenveloped DNA virus (TTV) in patients with acute or chronic liver disease of unknown etiology and in those positive for hepatitis C virus RNA. *J Hepato Res* 1999; 30: 205-212.
116. Tanaka M, Nishiguchi S, Tanaka T, et al. Prevalence of TT virus in patients with fulminant hepatic failure in Japan. *J Gastroenterol* 1999; 34: 589-593.
117. Cheng JD, Hada T, Liu WD, et al. Investigation of TTV by in situ hybridization in patients with chronic hepatitis. *Hepato Res* 2000; 18: 43-53.
118. Okamoto H, Ukita M, Nishizawa T, et al. Circular double stranded forms of TT virus DNA in the liver. *J Virol* 2000; 74: 5161-5167.
119. Cacoub P, Halfon P, Musset L. Transfusion transmitted virus and mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1999; 130: 451-452.
120. Iriyama M, Kimura H, Nishizawa K, et al. The prevalence of TT virus (TTV) infection and its relationship to hepatitis children. *Med Microbiol Immunol* 1999; 188: 83-89.
121. Gallian P, Berland Y, Olmer M, et al. TT virus infection in French hemodialysis patients: study of prevalence and risk factors. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2538-2542.

122. Chua PK, Nerurkar VR, Yu Q, et al. Lack of association between Kawasaki syndrome and infection with parvovirus B19, human herpesvirus 8, TT virus, GB virus C/hepatitis G virus or Chlamidia pneumoniae. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19: 477-479.
123. Maggi F, C Fornai, A Morrica, et al. High prevalence of TT virus viremia in Italian patients, regardless of age, clinical diagnosis, and previous interferon treatment. *J Infect Dis* 1999;180:838-842.
124. Hirata D, Kaneko N, İwamoto M, et al. Infection with an unenveloped DNA virus TTV associated with non-A to G hepatitis patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 1361-1362.
125. Christensen JK, Olsen JE , Sorensen M, et al. Prevalence and prognostic significance of infection with TT virus in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis* 2000; 181: 1796-1799.
126. Bassagoiti FP, Cabana M, Guilera M, et al. Prevalence route of transmission of infection with a novel DNA virus (TTV), hepatitis C virus and hepatitis G virus in patients infected with HIV. *J Acquired İmmunodefic Syndr* 23: 89-94.
127. Griffiths P. Time to consider concept of a commensial virus? *Rev Med Virol.* 1999; 9: 73-74.
128. Yuasa N, Taniguchi T, Yoshida I. Isolation and some properties of an agent inducing anaemia in chicks. *Avian Dis* 1979; 23: 366-385.
129. Özdamar K. Paket programlar ile istatistiksel veri analizi-I. Eskişehir: Anadolu Üniversitesi Basımevi,1997.
130. Sayers MH. Transfusion-transmitted viral infections other than hepatitis and human immunodeficiency virus infection, Cytomegalovirus, Epstein Barr virus, human herpesvirus 6 and human parvovirus B19. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 346-349.
131. Wylie BR. Transfusion transmitted infection: viral and exotic disease. *Anaesth Intensive Care* 1999; 3;21:24-30.
132. Erensoy S. Hepatit etyolojisinde sorgulanan yeni virusler. In: Kılıçturgay K, Badur S (eds). *Viral Hepatit (1.baskı)*. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 2001; 260-273.
133. Tanaka H, Okamoto H, Luengrojanakul P et al. Infection with an unenveloped DNA virus (TTV) associated with posttransfusion non-A to G hepatitis in hepatitis patients and healthy blood donors in Thailand. *J Med Virol* 1998; 56: 234-238.
134. Devocioğlu C, Dikici B, Yıldırım İ, Boşnak M. Kan ve kan ürünleri verilen hastalarda hepatit A, B, C ve E seropozitifliği. *Viral Hepatit Derg* 1999; 2: 65-68.

135. Dündar IH, Yaman A, Çetiner S, Kılıç NB, Apan TZ. Kan donörlerinde ve seçilmiş hasta örneklerinde muhtelif hepatit markerlerinin sıklığı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1994; 24: 236-239.
136. Akbulut A, Kılıç SS, Felek S, Akbulut HH. The prevalence of hepatitis A in the Elazığ region. *Türk J Med Sci* 1996; 26: 375-378.
137. Akçağil Ö, Gülcan EM, Öztürk H. Çocuklarda H pylori ve hepatit A seroprevalansı. IV. Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Kongresi Kongre kitapçığı, Bursa, 2000, s179.
138. Patıroğlu T, Kumandaş S. Kan vericilerinde anti-HIV, sifiliz ve HBsAg araştırması. *İnfeksiyon Derg* 1991; 5:155-157.
139. Uçar B, Akgün Y, Akgün N ve ark. Eskişehir ilinde yaşayan okul çocuklarında hepatit B seroepidemiolojisi. *Viral Hepatit Derg* 1997.
140. Kurt H. HBV enfeksiyonu klinik bulgular. In: Kılıçturgay K, Badur S (eds). *Viral Hepatit (1.baskı)*. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 2001:129-134.
141. Türkoğlu S. HCV enfeksiyonu. Viroloji seroloji. In: Kılıçturgay K, Badur S (eds). *Viral Hepatit (1.baskı)*. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 2001:182-192.
142. Akkız H. HCV enfeksiyonu. Epidemiyoloji ve korunma In: Kılıçturgay K, Badur S (eds). *Viral Hepatit (1.baskı)*. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 2001:193-208.
143. Yousefi AR, Aslantürk A, Bingöl N, Akdenizli MA, Ommety R. Non-donör popülasyonda anti-HCV prevalansı. IX. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kongre Kitabı, Antalya, 1999, s.186
144. Cesaro S, Petris MG, Flavio Rossetti, et al. Chronic hepatitis C virus infection after treatment for pediatric malignancy. *Blood* 1997; 90:1315-1320.
145. Kanra G, Ceyhan M, Cengiz AB. Pasif immünizasyon. *Katkı Pediatri Dergisi* 1998;19: 380-414.
146. Us T, Akgün Y, Durmaz G, Esengen S. HBV ile enfekte kişilerde anti-HDV sıklığı. VIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi Kongre Kitabı, Antalya, 1997, s 444.
147. Us T, Akgün Y, Durmaz G, Esengün S. HBV ile enfekte kişilerde anti-HDV pozitifliği. *Viral Hepatit Derg* 1999, 2:75-78.
148. Poovorawan Y, Tieamboonlers A, Chumdermpadetsuk, et al. Hepatitis E virus and posttransfusion hepatitis. *J Infect Dis* 1994; 169: 229-230.
149. Aydın K. Hepatit E, tarihçe ve epidemiyolojik özellikler. In: Kılıçturgay K, Badur S (eds). *Viral Hepatit (1.baskı)*. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 2001: 247-254.

150. Maeda M, Hamada H, Tsuda A, Kaneko K, Fukunaga Y. High rate of TTV infection in multitransfused patients with pediatric malignancy and hematological disorders. *Am J Hematol* 2000; 65: 41-44.
151. Toyoda H, Fukuda Y, Nakanol, et al. TT virus genotype changes in multiply transfused patients with hemophilia but rarely in patients with chronic hepatitis C and in healthy subjects. *Transfusion* 2001; 41:1130-1135.
152. Azzari C, Resti M, Moriondo M, et al. Lack of transmission of the TT virus through immunoglobulins. *Transfusion* 2001; 41:1505-1508.
153. Masia G, Ingianni A, Demelia L, et al. TT virus infection in Italy: prevalence and genotypes in healthy subjects, viral liver disease and asymptomatic infections by parenterally transmitted viruses. *J Viral Hepat* 2001; 8 : 384-90.
154. Sonsuz A. Karaciğer fonksiyon testleri. In: Kılıçturgay K, Badur S (eds). *Viral Hepatit (1.baskı)*. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 2001: 463-471.
155. Beşışık F. Immünesupresif hastalarda kronik viral hepatit sorunu. In: Kılıçturgay K, Badur S (eds). *Viral Hepatit (1.baskı)*. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 2001: 375-391.
156. Okamoto H, Nishizawa T, Ukita M. A novel unenveloped DNA virus (TT virus) associated with acute and chronic non-A to G hepatitis. *Intervirology* 1999; 42:196-204.
157. Simmonds P, Davidson F, Jarvis LM. Letter. *Lancet* 1998;352:1310-1311.
158. Bilgiç A, Özacar T. Hastane infeksiyonu yönüyle viral hepatitler In: Kılıçturgay K, Badur S (eds). *Viral Hepatit (1.baskı)*. Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yayını, 2001: 393-405.