

T.C
ÇALIŞMA VE SOSYAL GÜVENLİK BAKANLIĞI
SOSYAL SİGORTALAR KURUMU BAŞKANLIĞI
SAĞLIK İŞLERİ GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
OKMEYDANI EĞİTİM HASTANESİ
3. İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ
Şef: Doç. Dr. Necati YENİCE

HBsAg (+) ASEMPTOMATİK HBV TAŞIYICILARINDA TTV
SEROPREVALANSI

UZMANLIK TEZİ

Dr.Yasemin GÖKDEN

İSTANBUL-2003

ÖNSÖZ

Engin bilgi deneyim ve hoşgörüsü ile yetişmemde büyük katkıları olan değerli hocam, klinik şefim sayın Doç.Dr.Necati YENİCE'ye

Asistanlık yaşamımın her aşamasında desteklerini gördüğüm başhekim yardımcısı ve klinik şef yardımcımız Uzm.Dr.Kemal KUTOĞLU'na, Uzm.Dr.İsmail ARIKOĞLU'na, Uzm.Dr.Nevzat AKSOY'a, Uzm.Dr.Demet AYDIN'a, Uzm.Dr.Fazlı MUTLU'ya, Uzm.Dr.Mahmut KURTULUŞ'a, Uzm.Dr.Alaattin AVCUL'a

Uyum içinde ve sevgiyle birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma,

Eşim Dr.Sefa GÖKDEN'e

Hastane başhekimimiz Prof. Dr. Servet Rüştü KARAHAN'a

Sonsuz teşekkürlerimle

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
TT VİRUS(TTV)	2
TT VİRUS'UNUNYAPISI VE MOLEKÜLER ORGANİZASYONU.....	2
TT VİRUS EPİDEMİYOLOJİSİ.....	6
TT VİRUS KLİNİĞİ.....	9
TT VİRUS TANISI.....	10
HEPATİT B VİRUS.....	11
HEPATİT B VİRUSUN GENOMİK YAPISI.....	12
HEPATİT B İNFEKSİYON EPİDEMİYOLOJİSİ.....	18
HEPATİT B VİRUS BULAŞMA YOLLARI.....	20
HEPATİT B İNFEKSİYONU KLİNİK BULGULAR.....	23
HEPATİT B VİRUS İNFEKSİYON SEROLOJİSİ.....	27
MATERYAL VE METOD.....	29
BULGULAR.....	34
TARTIŞMA.....	38
SONUÇ.....	39
ÖZET.....	40
KAYNAKLAR.....	45

GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde duyarlı teknikler ile yapılan taramalara rağmen nedeni bilinmeyen bazı hepatit olgularının bulunması araştırmacıları sorumlu olabilecek yeni etkenlere yönlendirmiştir. Kronik hepatit olgularının yaklaşık %5-10'undan, akut viral hepatit olgularının da özellikle içinde bulunduğumuz coğrafyada yaklaşık %10'undan bilinen viral etkenler sorumlu değildir.

Son olarak 1997 yılında Japonya'da kan transfüzyonu sonrası hepatit gelişen ve bilinen hepatit virüslerinin saptanamadığı 3 olguda yeni bir virüs bulunmuş ve TTV (Transfüzyon Transmitted Virus) olarak isimlendirilmiştir. TTV ciridoviridea virüslerine benzer özelliklere sahip zarfsız, tek sarmallı ve 3739 nükleotidli bir virüstür.

Japonya'da, kriptojenik siroz ve fulminant hepatit olan hastalarda %40-50'ye varan prevalans bildirilmiş, ancak, diğer çalışmalarda bu hastalarda daha düşük oranlar çıkmıştır. Bu araştırmalar kan vericiler arasında da yüksek oranda TTV-DNA olduğunu göstermiş ve TTV'nin düşük patojenik etkiye sahip bir ajan olduğunu ileri sürmüşlerdir. TTV'nin bulaşma yolları açık değildir. Ancak, kan transfüzyonunun rolü olduğuna dair kuvvetli kanıtlar vardır ve muhtemelen fekal/oral bulaşma gösteren bazı çalışmalar vardır. TTV'nin yol açtığı infeksiyonun dağal seyri ve virusa karşı ortaya çıkan immun yanıtlar hakkındaki bilgiler henüz oldukça yetersizdir.

Etyolojisi bilinmeyen akut viral hepatit olgularında TTV'nin rolü araştırıldığında bu olguların bir bölümünde TTV DNA saptanmasına rağmen TTV titresini ile serum ALT seviyeleri arasında bir tutarlılık bulunamamıştır.

Tuveri ve arkadaşlarının çalışmasında TTV için Akdeniz orjinli olmak ve HBV infeksiyonu pozitifliği risk faktörü olarak bildirilmiştir. Ancak HBV ve TTV arasındaki güçlü ilişkiye rağmen geniş spektrumlu karaciğer hastalığı olan (asemptomatik taşıyıcılardan, siroz ve HCC hastalarına kadar) vakalarda HBV'nin kötüye gidişinde TTV'nin rolüne ilişkin kanıtlar saptanamamıştır.

Bizde HbsAg (+) asemptomatik HBV taşıyıcılarında TTV virus varlığını araştırdık. Ayrıca asemptomatik Hepatit B taşıyıcısı ve beraberinde TTV(+) hastalar 4 yıl süreyle takip edilerek TTV 'nin Hepatit B nin kliniği üzerine etkilerini inceledik.

GENEL BİLGİLER

TT VİRUS (TTV)

TTV kılıfsız ,tek zincirli, 3739 nukleotidilik bir DNA virusudur.

Günümüzde bilinen viral serolojik belirleyicilerin, duyarlı tanı yöntemlerine rağmen gösterilemediği, bir kısım posttransfüzyonel hepatitin, ayrıca kriptojenik olarak tanımlanan bir grup kronik hepatit ve sirozun ve nihayet fulminant hepatit olgularının bir bölümünün nedeninin henüz saptanamamış olması, keşfedilmeyi bekleyen yeni viral hepatit etkenlerinin bulunduğunu düşündürmektedir. Bu nedenle moleküler biyoloji teknikleri ile, yeni etkenlerin araştırılması yoluna gidilmiştir.

Nitekim 1997 yılı sonunda Japonyada posttransfüzyonel nonA-G hepatit tanısı konmuş beş hastanın serumunda, klonlama-sekanslama işlemi uygulanmış ve 500 baz çiftlik yeni bir DNA dizisi izole edilmiştir. N22 olarak tanımlanan bu klonun, bilinen viral nükleik asit dizileri ve insan genomuyla homoloji göstermediği ve yeni bir virusa ait olduğu düşünülmüş ve ilk kez saptandığı hastanın isminin baş harflerine gönderme yapılarak "TT" virusu (TTV) adı verilmiştir. TTV isimlendirmesinin, "transfüzyon transmitted virus" ile uyumlu olduğu görülerek bu şekilde de kullanılabileceği öngörülmüştür. N22 klonu kullanılarak, ilk olarak 3739 nukleotidilik baz dizisi elde edilen bu viral genomun (Gen Bank accesion no:ABOO8394), DNA-az l'e duyarlı olduğu bulunmuş ve bu nedenle bir DNA virusu olabileceği anlaşılmıştır.

İndeks olgu dahil, post-transfüzyonel nonA-G hepatitli beş olgunun üçünün serumunda TTV-DNA'sı tespit edilmiştir ve bu hastalarda transaminazlarının artışı ile paralellik gösterdiği, bu nedenle TTV'nin postransfüzyonel non A-G hepatitlerinden sorumlu yeni bir virus olabileceği öne sürülmüştür(1).

VİRUSUN YAPISI VE MOLEKÜLER ORGANİZASYONU

TTV, İkozahedral simettrili (-) tek iplikli ,zarfsız bir DNA virusudur. Kapsid boyutları bilinmemektedir. Sirküler yapıdaki DNA'sı 3852 nukleotidden oluşmuştur. TTV-DNA'sının tümünün sekans analizi tamamlanmıştır (Gen Bank

no:AF122913). CsCl deki boyut dansitesi $1.31-1.32\text{g/cm}^3$ (2). Şimdiye kadar elektron mikroskopta gösterilemeyen virus, henüz hücre kültür sisteminde de üretilmemiştir(3).

TTV'nin virus taksonimetresindeki yeri tartışmalıdır. Bu virüsü ilk keşfeden Nishizawa-Mayumi gurubu, tek iplikli lineer DNA içerdiğini, zarfsız olduğunu bu nedenle parvovirus ailesinde yer alması gerektiğini bildirmişlerdir(2). Ama TTV'nin yoğunluğunun daha az olması (parvovirus için 1.49g/cm^3) ve yapılan TTV sekans analizlerinde, parvovirusun ORF lerinin gözlenmemesi, bu aileden olma olasılığını azaltmıştır. Daha sonra iki ayrı çalışma gurubunun birbirinden bağımsız yaptığı araştırmalar, viral genomun negatif, çembersel tek iplikli 3852 baz çiftlik DNA olduğunu ortaya koymuştur(4,5). Bunun sonucunda da, TTV'nin zaten varolan Circoviridae familyasına ait bir virus olduğu veya ayrı bir familya olarak circinoviridae adı altında sınıflandırılması önerilmiştir(5). TTV bulunun ilk insan cirnovirusudur. Circoviridae familyası, çembersel tek iplikli DNA'lı hayvan viruslarının yer aldığı bir ailedir. Bu familyanın önemli üyeleri ise, Chicken Anemia virus (CAV), Beak and Disease virus (BFDV) ve porcine Circovirus (PCV)dur. Kübik simetrik, zarfsız, CsCl deki yoğunluğu $1.33-1.37\text{g/cm}^3$ olan bu familyada, pek çok bitki virusunun da yer aldığı düşünülmektedir (6). CAV DNA'sı 2298, BFDV nin 1993 ve PCV nin ki ise 1759 baz şekli Circoviridae familyasında yer alan diğer virustan bazı farklılık göstermektedir(7,8).

TTV-DNA sınıfının tümünü kapsayan sekans analizlerinde, TTV-DNA ORF'lerinin, CAV-DNA sında bulunan ORF'lerle büyüklük ve yerleşim olarak benzerlik gösterdiği görülmüştür. Ancak TTV 'nin DNA nükleotid ve aminoasit dizilimi, biri hariç CAV ile benzer homoloji göstermez. Benzer homoloji gösteren bölge TTV-DNA'sında yakın zamanda tanımlanan ORF-2 de bulunan 113 nükleotidli GC-rich region (G-C den zengin bölge) olup sekans analizlerinde CAV'daki ilgili DNA bölgesi ile %80.6 homoloji saptanmıştır(4). Takahashi ve arkadaşları, TTV ORF-I ile CAV ORF-I'nin, CAV'nin aminoterminal ucunda bulunan argininden zengin domen içeren yapısal proteini kodladığını bilirmişlerdir(9). Genom organizasyonlarındaki belirgin bu benzerliğe dayanarak, TTV ve CAV'nin Circoviridae familyası içinde yer alan bu iki virustan ibaret yeni bir genusun üyeleri olduğu düşünülmektedir(9).

TTV-DNA'sı, kısmen üst-üste gelen, Mushohwar ve arkadaşları tarafından 1999 'da gösterilen 3 adet ORF, 1997 'de Nishizawa(1) tarafından bildirilen virusun ilk klonu olan ORF-I'de yer alan N22 klonu ve yakın zamanda tariflenen ORF-2'deki (5,6) GC-rich region (GC'den zengin bölge) den oluşmuştur. Daha büyük olan ORF-I, 589-2898, ORF-2 107-712, baz çiftleri arasında yer alır. Üçüncü ORF ise iki yüklü parçadan oluşmuştur. Birincisi 45-344, ikincisi 372-686 baz çiftleri arasında bulunur.

TTV'unun genetik yapısındaki heterojenite, günümüzde bu konuda yapılan araştırmaların esasını oluşturmaktadır. Çok sayıda hasta serumunda PCR ile amplifiye edilerek uygulanan TTV-DNA sekans analizlerinde, ciddi boyutlarda sekans değişimleri olduğu görülmüştür. Diğer DNA virusları ile mukayese edildiğinde, TTV'nun önemli düzeyde genetik varyasyon gösterdiği bilinmektedir. Araştırmalar arasında bu konuda tam bir görüş birliği henüz oluşmamıştır. Okamoto ve arkadaşları(5) 3 tane, Tanaka ve arkadaşları(10) ise 6 farklı ana genotipi ve bir dizi subtipi olduğunu tanımlamıştır. (1a-b,2a-b,3,4,5,6). Genotip 1 ve ondan sonra 2 en sık rastlanan genotiplerdir. Japonyada yapılan iki ayrı araştırmanın sonuçlarına bakıldığında, Masashi ve ark. (12) nın araştırmasında izole edilen 50 TTV izolatının genotip dağılımı 1a(%14.5), 1b(%30.9), 2a(%38.1),2b(%5.4) ve 4(%1.8), Takanuba ve ark.'(13) nın kinde ise 115 izolatın genotip 1(%70.4), 2(%22.6), 3(%0) , 4(%6.1), 5(%0.9) şeklindedir. Ülkemizde Erenoy ve arkadaşlarının(14) yaptığı araştırmada ise, kan donorlerinde(KD) izole edilen 10, hemodializ gurubundan(HD) altı ve fulminant hepatitli(FH) guruptan sekiz izolatı sekanslanmış ve yedi KD, Dört HD, beş FH izolatı TTV genotip 2 ,üç KD, iki HD, üç FH izolatı ise genotip 1 olarak saptanmıştır. Başta çoğul kan transfuzyonu yapılan hastalarda olmak üzere, birden fazla TTV genotipinin yol açtığı mixt veya ko-enfeksiyonların da sık rastlanan bir durum olduğu bildirilmektedir(15).

Virusun Deteksiyonu

TTV'nin keşfinden sonra, değişik populasyonlarda prevalans belirlemeye yönelik çoğunluğu Japonlar tarafından olmak üzere çok sayıda araştırma yapılmış. Ve TTV viremisinin tüm kıtalarda görüldüğü anlaşılmıştır. Bu araştırmaların tümü

PCR esasına dayalı çalışmalardır. Ancak araştırmacılar arasında PCR uygulamalarında, primer seçimi, siklus sayısı ve ısı bakımından farklılıklar söz konusudur. Bu da araştırmalardaki farklı seroprevelans oranlarını kısmen izah etmektedir. Nitekim sağlıklı kişilerde TTV viremi, %1.9 (İngilterede) dan %92'ye (Japonya) kadar değişik oranlarda saptanmıştır(9,11). Hatta aynı ülkede yapılan araştırmalarda bile farklı sonuçlar zaman zaman bildirilmektedir. Tayvan'da, sağlıklı gönüllülerde yapılan iki ayrı çalışmadan birinde %7'lik değerinde %36 'lık TTV-DNA pozitifliği saptanmıştır(16-17).

Günümüzde TTV-viremi PCR yöntemiyle gösterilmektedir. Ancak TTV-PCR testlerinde, henüz tam olarak standardizasyon ve optimizasyonun sağlandığını söylemek mümkün değildir. Rutin tanıda kullanılmak üzere geliştirilmiş basit bir yöntem yada hasta serumunda veya KC dokusunda virusa özgül antikor-antijen sistemini aramaya yönelik testler henüz mevcut değildir. Uygulanan TTV-PCR'lerinin hemen hepsi araştırma amaçlı olup, rutin kullanıma girmemiştir. Çoğunlukta Okamoto ve ark.'larının geliştirdiği primer seti olan P2'yi ya da bunun modifikasyonu olan primer setlerinin kullanıldığı seminested ya da nested PCR testleridir. İlk kullanılan primer seti (P1) Nishizawa tarafından (1) geliştirilen ORF-1'deki N22 klonunu hedef alan RDO37, RDO38, RDO52 primerlerinden oluşmuştur. Daha sonra Okamoto ve Tanaka 1998'de ORF-1'in belli bölgelerini hedef alan NGO59, NGO63, NGO61 primer seti(P2)'ni kullanmışlardır(2,16) .

TTV-DNA'sının, P2 primer seti ile negatif olduğu bazı örneklerin P1(21), P3(11) ve P5(8) primer setleriyle pozitif sonuç verdikleri görülmüştür. TTV genomundaki heterojenite, kullanılan primer setlerine göre, farklı sonuç alınmasına neden olmaktadır. TTV-DNA'sında ORF-2'nin 5'non-coding bölgesi (5'NCR) ORF-1'göre çok daha iyi korunan bir bölgedir.

Gerçekten de Tanahashi ve ark. 'ları(8), ORF-2'nin 5'NCR dan elde ettikleri P5 primer setinin, ORF-1'i hedef alan primer setlerine göre özgüllük ve duyarlılığın çok daha yüksek olduğunu, P5 seti ile yapılan PCR testleri ile Japon toplumunda P2 ile %23 olan TTV-DNA pozitifliğinin %92 'lere çıktığını göstermiştir. Benzer şekilde Masashi ve ark.'ları da (12), aynı hasta grubunda P2 seti ile %29.2, P5 ile ise %70.8, P2+P5 ile ise %72.5 TTV-DNA pozitifliği saptamış ve P2 primer setinin, P5 den 10-100 kez daha duyarlı olduğu bildirilmiştir. Bütün bu sonuçlar, TTV-DNA 'sının

tek bir primer seti ile gösterilmesinin doğru olmadığı, gelecekte yapılacak araştırmalarda özgüllük ve duyarlılığı daha yüksek primer setlerinin bulunmasını takiben TTV-PCR'ında standardizasyon sağlanıncaya kadar iki farklı primer setinin birlikte kullanılması gerektiği ancak bu sayede en yüksek TTV-DNA pozitifliğinin gösterilmesinin mümkün olabileceğini göstermektedir.

Son zamanlarda, Tsuda ve ark.'ları (22) TTV-DNA 'sı pozitif kişilerin dışkılarında elde edilen TTV 'unu kullanarak,TTV antikorlarını kanda saptayan yeni bir metod geliştirmişlerdir. Bu metod ile, TTV-DNA 'sı (+) altı donörden birinde ve TTV-DNA'sı negatif otuzsekiz kişinin onbirinde TTV antikor pozitifliği gösterilmiştir. Ancak antikor saptamaya yönelik bu metodun, rutin kullanımına girmesi için daha çok sayıda araştırma yapılması gerekmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

TT virus (TTV) enfeksiyonu dünyada yaygın olarak görülebilen bir enfeksiyondur. Enfeksiyonun doğal hikayesi akut ve geçirilmiş enfeksiyonu göstermeye yönelik yeterli antikor testleri geliştirilmesi ile daha iyi anlaşılabilir.(22) TTV prevelansı %1.9-7.4 arasında değişmektedir. Avrupa'da (%20) TTV prevelansı, Asya popülasyonundan daha (%34) düşüktür(17). Güney Amerikada ,orta Afrikada ,Papua Yeni Ginede viremi sıklığı yüksektir(29). Nijerya, Gambia, Brezilya, Ekvator gibi ülkelerde TTV prevelansı %7-74 arasında bildirmiştir(21).

TTV-DNA'nın İngiliz kan donörlerinde oranı %1.9 olup, yaşlı donörlerde (ortalama 53 yaş) artmaktadır (28). TTV enfeksiyonunun, Japonyada kan donörlerinde oranı %12, sağlıklı kontrollerde %10 oranında belirlenmiştir (28). Japonya'da etyolojisi belirlenmeyen non-A non-G kronik karaciğer hastalığı olanlarda TTV DNA %46, fulminant hepatitlilerde %47 oranlarındadır(2). Amerikada volanter kan donörlerinde %10, ticari kan donörlerinde %13, IV ilaç bağımlılarında %17 oranlarında bulunmuştur.İtalya'da TTV-DNA volanter kan donörlerinde %18, karaciğer hastalığı olanlarda %25, kronik HBV olanlarda %35, kronik HCV olanlarda %32, kriptojenik karaciğer hastalığı olanlarda %16 oranlarındadır.TTV prevelansı kan teması olanlarda (%42) risk faktörü olmayanlarda (%21) 2 kat daha yüksektir (30).

Akut ve kronik kriptojenik nonAnonG karaciğer hastalığı olanlarda kan donörleri ve viral nedenli olmayan karaciğer hastaları, alkolik karaciğer hastalığı ile karşılaştırıldığında TTV prevalansı önemli derecede arttığı bildirilmiştir(17).

Tuverive ark.'nın çalışmasında Akdeniz orijinli olmak ve HBV ifeksiyonu pozitifliği risk faktörü olarak bildirilmiştir. Analiz edilen sekansların çoğu genotip 1 iken az bir kısmında genotip 2 saptanmıştır(17).

TTV ile HBV ve herpes virus, HBV+HCV ifeksiyonu arasında önemli ilişki saptanmış, ancak aynı ilişki HCV ile belirlenememiştir(17). Bunun aksine Mikoze ve ark.'nın çalışmasında kronik HCV ifeksiyonu olanlarda TTV ifeksiyonunun sık olduğu bildirilmiş, ancak klinik yönden önemli bulunmamıştır(3).

Hepatosellüler karsinoması olan hastalarda TTV pozitifliği araştırmasında TTV DNA en az 1 primer seti kullanılarak %24, 3 primer seti ile %45 oranlarında bildirilmiştir(31).

Danimarka'da HIV ile infekte hastalarda TTV pozitifliğinin araştırıldığı çalışmada oran %76 iken, kan donörlerinde TTV pozitifliği sadece %7 bulunmuştur. TTV pozitif bulunanların %51'inde yüksek viremi saptanmıştır. Yüksek TTV viremi ile hastanın sürvisinin azalması ve düşük CD4 sayısı arasında önemli ilişki saptanmıştır. HIV pozitif hastalarda düşük TTV viremi yada TTV negatif olanlar arasında ise sürvisi açısından fark bulunmamıştır. TTV ifeksiyonu HIV infekte hastalar arasında fark bulunmamıştır. TTV ifeksiyonu HIV infekte hastalar arasında prevalandır, TTV titreleri immün statusu zayıflamış hastalar arasında artmıştır. TTV, HIV progresyonunda önemli etkisi olan bir oportünistik patojen olarak düşünülebilir(32).

Volanter kan donörlerin arasında TTV pozitifliği oranı GBV'den 7 kat daha fazla iken GBV 'nin predominant olarak paranteral geçişli olduğu bildirilmiştir. TTV'nin bulaşma yolları açık değildir. TTV ifeksiyonlu çoğu hastada kan transfuzyonu veya IV ilaç kullanımının varlığı transmisyonun parenteral yönünün önemini vurgulamaktadır(33).

TTV viremisinin genel donör popülasyonun daki sıklığı onun plazmadaki varlığının kan ürünlerinin kontaminasyonuna yol açtığını gösterebilir. Ancak kan donörlerinde belirlenen viremi miktarı diğer kan yolu ile bulaşan viral etkenlerden daha düşüktür(28).

TTV ifeksiyonunun geçiş yolunun belirlenebilmesi için seksüel ve paranteral geçişli ifeksiyonlar için yüksek riskli olduğu düşünülen gruplar araştırılmıştır. Kan ile

bulaşabilen viruslar için riskli guruplarda hemofili hastalarında %68, hemodializ hastalarında %46, IV ilaç bağımlılarında %40 oranlarında belirlenmiştir(2). Bir diğer nokta hemofilide asemptomatik taşıyıcılığın güçlü kanıtına rağmen geçici infeksiyon bazı vakalarda fulminan hepatitle ilişkili bulunmuştur(22).

Bu çalışmalar TTV'nin kan veya kan ürünleri ile geçebileceği ve bazı kriptojenik hepatitlerde ilişkili olabileceği önerilir(21). Nishizawa ve ark. TTV ile transfüzyon sonrası hepatitler arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir.(1). TTV 'nin kontamine kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu yolu ile geçişinin güçlü kanıtına rağmen, bu yol ile geçiş infeksiyonunun toplumda gözlenen yüksek sıklığını açıklayamamaktadır. Parquet ve ark.'nın çalışmasında TT virus DNA'sı sadece sporadik akut hepatitli hastalarda değil, aynı zamanda genel popülasyondada yüksek oranda bulunmuştur(24). Genel popülasyondaki yüksek prevalans transmisyon için alternatif geçiş yollarının varlığını önermektedir.

TTV infeksiyonu için vertikal yol diğer bir geçiş yolu olarak ileri sürülmüştür. Morrica ve ark.'nın çalışmasında kord kanı virüs yükü annenin serumuna benzer bulunmuştur. Bu bebeğe transplasental yol ile geçişinin olabileceğini ortaya koyabilir(35).

Buna karşın Simmond ve ark. yaşamın ilk 3 ayına kadar süredeki bebeklerde TTV DNA sonuçlarını negatif bildirmişlerdir. 3ay ile 1 yaş arasındaki çocuklarda belirlenebilen TTV viremi prevalansı ise %46-47 oranındadır. Çalışmacılar infeksiyonun in utero kazanılmadığını, ancak perinatal veya post natal dönemde muhtemelen çevresel faktörlerin etkisi ile kazanıldığını savunmuşlardır(11).

Diğer çalışmalarda TTV pozitif kadınlardan doğan çocuklarda infeksiyonun prevalansının yüksekliğine rağmen(%68), TTV negatif annelerin çocuklarındada TTV prevalansı (%43) bildirilmiştir. Bu çalışmada TTV geçişi annenin HIV durumundan etkilenmemiş, anne yaşı ile TTV infeksiyonu arasında ilişki saptanamamıştır(29). Bu çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde TTV'nin vertikal yol ile geçişi halen çelişkilidir.

Fekal-oral infeksiyonun bulaşması için diğer bir yol olabilir. TTV infeksiyonunun fekal oral geçişini bildiren raporlar mevcuttur. Bazı infekte kişilerde TTV DNA'nın feçeste düşük titrede belirlenmesi enteroviruslarda olduğu gibi fekal oral yolla geçişe işaret edebilir(36-37). Bir diğer çalışmada TTV infeksiyonunun ABD'deki çiftlik hayvanlarında gözlenmesi, iyi pişirilmemiş ycekler vasıtasıyla enterik yol ile de geçebileceğini düşündürür(28).

TTV infeksiyonunun infekte kan ve kan ürünleri ile bulaşı ve fekal-oral yolla geçebilmesi mümkündür. Tropikal ülkelerdeki yüksek prevalans, bulaşın parenteral yol dışı olabileceğini güçlü bir şekilde düşündürmektedir(29). TTV DNA böbreklerde, prostatta, beyin dokusunda da belirlenebilmiştir(31). Tükürükte, gözyaşında, menide, gaitada da TTV-DNA gösterilmiştir .Normal sağlıklı kişilerde belirlenen yüksek oranda TTV prevalansı bu etkenin olası fekal-oral, damlacık,seksüel geçişine bağlı olabilir.(22) .Gelişmekte olan ülkelerde TTV'nin yüksek insidansından ajanın fekal – oral transmiyonu ile sonuçlanan kötü sağlık koşulları sorumlu olabilir(21).

Sonuç olarak TTV 'nin her yerde yaygın, patojenitesi kanıtlanmamış bir insan simbiyotu olduğu tartışılabilir.

KLİNİK

TTV 'nin inkübasyon periyodu 6 hafta olarak bildirilmiştir.Bununla birlikte inkübasyon periyodu bulaşa ve geçiş yoluna bağlı olarak değişebilir.

TTV'nin primer hepatit virusu olup olmadığı ve ortaya çıkardığı patojenik etki açık değildir.(17) Non A-non G sporadik akut hepatitli hastalarda TTV DNA %26 oranında belirlenmiştir (24). TTV 'nin kronik hepatit, kriptojenik siroz, idiyopatik fulminant hepatik yetmezlik, hepatocellüler Ca ile ilişkisini savunan çalışmacılar(2,1), olduğu gibi diğer çalışmacılar da akut ve/veya kronik karaciğer hastalığı arasında ilişki bulmamışlardır(33,23,25).

TTV-DNA fulminant hepatitli ve etyolojisi bilinmeyen kronik karaciğer hastalığı olan hastaların serumlarında da belirlenmiştir.Ancak hepatitden sorumlu olduğuna dair fazla kanıt yoktur(28,25,26). TTV DNA titreleri safrada serumdakinden 10-100 kat daha fazla oranda tespit edilmiştir(36,17). Bu bulgular virusun hepatotropik olabileceğine işaret eder(30).

TTV post transfüzyon hepatite neden olabilir. Klinik olarak saptanan hepatit bulgularının olmamasına rağmen, TTV DNA seviyeleri ile ALT seviyeleri arasında ilişki bildirilmiştir(1). Transfüzyondan sonra orta derecede ALT artışı(<200U/L) olan hastaların serumlarında TTV DNA belirlenmiştir(30,28). Buna karşıt olarak bir diğer çalışmacı TTV pozitif ve TTV negatif hasta grupları arasında ALT seviyeleri veya bilirubin konsantrasyonları açısından önemli fark saptamamıştır(24).

Asemtomatik HBV taşıyıcıları ve sirotik hastalarda TTV DNA prevelansında önemli artış bulunmamıştır. HBV ile TTV 'nin birlikte olduğu olgularda TTV 'nin hepatit B infeksiyonunun seyrinin kötüleşmesine katkıda bulunmadığı bildirilmiştir(17).

Çoğu TTV pozitif hastada prospektif izlemde 4 ay ve daha uzun süreyle persistan viremi saptanmıştır .Hastalarda klinik ve biyokimyasal iyileşmeden sonra uzun süreli viremi kronik TTV taşıyıcılığını gösterebilir(24). TTV 'nin kan donörlerinde belirlenmesi de asemtomatik taşıyıcılığını ortaya koymaktadır(28).

Tuveri çalışmasında TTV 'nin yaygın olarak görüldüğü ancak zayıf patojeniteye sahip olduğunu bildirmiştir.(17) TTV pozitif olguların çoğunluğunda önemli karaciğer hasarının histolojik ve biyokimyasal kanıtı bulunmamıştır(33). TTV karaciğer hücrelerini infekte edebilmesine rağmen karaciğer hastalığına neden olduğu hakkında dayanak yoktur(17). Bu çalışmada hastalar yalnız TTV pozitif ve hem TTV hem de HBV ya da HCV pozitif olarak ayrılarak infekte hepatositler ve ALT seviyeleri açısından karşılaştırıldı .HCV veya HBV birlikteliği olan TTV pozitiflerde histolojik aktivite indeksi, infekte hepatositlerin yüzdesi veya bireysel skorlamada fark yoktu(17). Bu sonuçlar TTV ile infeksiyon, karaciğerin hasarını artırmadığı, karaciğer hastalığında minör rolü olduğu şeklinde yorumlanır. Bu çalışmayla TTV'nin karaciğer hücrelerini infekte ettiği, ancak onlarda replike olmadığı bildirilmiştir. Hibridizasyon sinyalli hepatositlerin herhengi bir morfolojik değişiklik göstermemesi, TTV'nin infekte hücreler için patojenik olmadığını göstermektedir. TTV DNA'sı ayrıca periferik kanda mononükleer hücrelerde belirlenmiştir(17).

Hepatosellüler karsinoması olan hastalarda TTV pozitif olanlar ile negatif olanlar arasında tümör çapı ve siroz prevelansın bakımından önemli farklar bulunmuştur. Hepatosellüler Ca'lı hastalarda TTV önemli derecede HBV infeksiyonu ile ilişkili olduğu izlenmiştir.TTV pozitif hastalarda siroz oranının yüksekliği HBV veya HCV infeksiyonu ile ilişkili prevelansı yansıtır. TTV'nin bu viruslarla sinerjistik patojenik etkisi bulunmamıştır(31). TTV konakta kommensal ilişki kurabilen yaygın ve hayli başarılı bir örnek gibi görülmektedir(11). Sonuç olarak TTV'nin yeni hepatit virusu olarak yer alabilmesi içindaha fazla çalışmalara ihtiyaç vardır(17).

TANI

Serum örneklerinde TTV DNA, nükleik asit amplifikasyon yöntemleri ile aranmaktadır. Henüz rekombinant viral proteinler elde bulunmadığından TTV

infeksiyonunun tanısı genomik DNA'nın araştırılmasına dayanmaktadır. İlk çalışmaların çoğunluğu TTV genomunun protein kodlayan bölgelerinden biri olan ORF-1'i hedefleyen primerlerin kullanıldığı polimeraz zincir reaksiyonu (semi-nested PCR) ile yapılmıştır. Daha sonraki çalışmalarda protein kodlamayan bölgenin 5 ' veya 3' ucuna yakın bölgelerini hedefleyen primerlerin kullanıldığı sistemlerin daha duyarlı olduğu bildirilmektedir. Bir çalışmada sağlıklı popülasyonda TTV- DNA pozitifliği ilk primerlerle %7 saptanırken yeni primerlerle %93'e, başka bir çalışmada da kan donörlerinde oran %13 iken %40 yükselmektedir(16,17). TTV'nin yüksek düzeydeki değişkenliği ve konaktaki viral popülasyonun karmaşıklığı nedeniyle seçilen primerlere bağlı olarak TTV-DNA pozitiflik oranları değişebilir. Ayrıca tüm RNA-PCR testlerinde olduğu gibi örneklerin işlenmesinden saptama sistemlerine kadar her basamak testlerin duyarlılığını etkiler. Sonuçlar değerlendirilirken bu faktörler dikkate alınmalıdır.

HEPATİT B VİRUSU

Hepatit B virusu (HBV), uzun kuluçka süreli hepatit, serum hepatiti, MS-2 hepatiti ve viral hepatit B diye isimlendirilen infeksiyon hastalığının etkenidir.

HBV, Hepadnaviridae ailesinden ortohepadna virus cinsinde yer alan hepatotropik, zarflı ve kısmen çift sarmallı bir DNA virusudur. Sadece 3200 nükleotidden oluşan genomik yapısı nedeniyle, bilinen tüm hayvan DNA virusları içinde en küçük olanıdır. Hepadnaviridae ailesinin üyeleri içinde insanlarda infeksiyon oluşturan tek tür HBV'dir. HBV'nin kısmen saflaştırılmış preparasyonları elektron mikroskopunda incelendiğinde; büyüklük, yapı ve miktar gibi değişik özellikleri bakımından birbirine benzemeyen üç tip partiküle rastlanır(38,39,40-41).

- a- Yaklaşık 42nm(42-47nm) çapında, infeksiyel özellikte, tam bir viryon yapısında, küresel şekilli, Dane partikülleri.
- b- Yaklaşık 22nm(16-25nm) çapında, içinde nükleik asit bulunmayan, non-infektif, küresel partiküller.
- c- Özellikle replikasyonun söz konusu olduğu kişilerin serumlarında bulunan 22nm çapında, 50-500nm uzunluğunda nükleik asit ihtiva etmeyen ,non infektif, tübüler partiküller

Her üç formda infekte konak serumunda yüksek miktarda (200-500MG/ML) saptanabilen ve HbsAg adı verilen ortak yüzey antijenine sahip olup, immunojeniktir.

Anti-HBs antikorları ile reaksiyon verirler. Non-infektif formlar daha fazla miktarda üretilir ve kanda dolaşan HbsAg'nin büyük kısmını, 22nm'lik küresel partiküller oluşturur.

Dane partikülünün dış yüzeyi 7-8 nm genişliğinde bir kılıf ile kaplıdır. Bu zarf yüzey antijeni (HbsAg) protein ve glikoproteinleri ile hücrel lipidleri içerir.

Viryonların daha iç bölümünü 27-28 nm çapında elektron-yoğun küresel (hegzagonal) nükleokapsid (internal core) oluşturur. Kor partikülünün içinde HBV-DNA, DNA polimeraz ve DNA'ya uzun zincirin 5' ucundan kovalan bağlarla birleşmiş bir polipeptid bulunur. Non enfeksiyöz formlar çok miktarda üretilir. Sonuç olarak akut ya da kronik hastaların serumunda HbsAg düzeyleri 200-500 µg/ml'ye kadar ulaşılabilir, oysa enfeksiyöz HBV partikülleri serumda nadiren 0.1µg/dl 'yi aşar(36,37).

GENOMİK YAPISI

HBV, kısmen çift sarmallı sirküler bir DNA molekülü taşır. 3200 nükleotid taşıyan uzun (Lveya negatif) ve 1800-2700 nükleotid içeren kısa (S veya pozitif) zincir olmak üzere iki sarmaldan oluşmuştur. Bu zincirler ortak baz çiftlerine sahip olup, sirküler bir yapı halinde bulunmakla beraber herbirinin 3' ve 5' uçları birleşik olmadığından aslında lineer moleküldür. İki sarmal arasında değişik uzunlukta tek sarmallı bir bölge vardır. Negatif zincirin 5' ucunda, sentez sırasında "primer" olarak görev yapan terminal bir protein bulunurken; pozitif zincirin 5' ucunda aynı işlevi gören bir RNA oligomeri yer alır. Negatif sarmalın 3' ucu ise 9-10 nükleotidlik artık uç (terminal redundancy) ile sonlanır. Bu alan viral replikasyon sırasında pozitif DNA sarmalının sentezinde "template switching" işleminde DNA polimerazında etkisi ile kısa zincirin tamamlanmasında ve sonuçta süper kıvrımlı, tamamen çift sarmallı, çember şeklindeki DNA molekülünün oluşumunda rol oynar(42,40,43).

HBV'nda genetik bilginin tamamı uzun sarmal üzerinde kodlanmış olup bu sarmal S, C, X ve P kısaltmaları ile gösterilen dört değişik protein kadlayan nükleik asit dizisi (open reading frame:ORF)ne sahiptir. ORF'lerin transkripsiyonu promoter (prom=başlatıcı) ve enhancer (enh=güçlendirici) denilen düzenleyici dizinler tarafından kontrol edilmektedir. HBV genomunda fonksiyonel olarak tanımlanmış en az 4 promoter (pre-S1 prom, S prom, X prom ve pre C prom) ve 2 enhancer (Enh 1 ve Enh 2) bölgesi bulunmaktadır. Ayrıca S geni içinde yer alan ve Enh 1 ile bağlantılı olarak glukokortikoid varlığında gen ekspresyonunu yaklaşık 5 kat arttıran

bir elemanın (GRE:glucocorticoid responsive element) varlığı da tanımlanmıştır(44,43).

HBV-DNA'daki genler, arka arkaya dizilmiş ve birbirinden tamamen ayrı bölgelerde bulunmazlar, aksine bazı bölgelerde içiçe girmiş diğer bir deyişle birbiriyle çakışmış durumdadır.

Gen organizasyonu uzun sarmaldaki S geni yüzey proteinlerini, C kapsid proteinlerini ve X geni X proteinini ve P geni de DNA polimeraz kodlamaktadır. Ancak başlangıç kodonları farklı olduğu için S geni üzerinde preS-1, preS-2 ve S olmak üzere üç, C geni üzerinde ise pre-C ve C olmak üzere iki bölge bulunmaktadır; dolayısıyla farklı başlangıç kodonlarından sentezlenen proteinler de farklı olmaktadır. Bu nedenle 4 adet ORF'e sahip olmasına rağmen HBV tarafından yedi değişik polipeptid üretilmektedir(45,43,46).

Replikasyon stratejisi

HBV'nin konak hücreye bağlanmasında rol oynadığı düşünülen fibronektin, transferrin reseptörü, apolipoprotein H, polimerize insan serum albumini, pre -S2 glikan, HBV bağlayan faktör gibi birçok reseptör adayı tanımlanmıştır.(21-25) Son yıllarda, her ne kadar, S proteine özgü bazı reseptörlerin (endoneksin II, siyaloglikoprotein gibi) varlığı gösterilmiş olsa da, HBV'nun hepatositlere tutunmasında L ve M proteinlerinin de önemli olduğu saptanmıştır.İn vitro olarak pre S-1 ve pre S-2 'de karaciğere spesifik tutunma bölgeleri tanımlanmıştır(39,41).

Hepadnavirusların replikasyonu ile ilgili bilgilerin çoğu hayvan modelleri üzerinde yürütülen çalışmalar sonucunda elde edilmiş olup viral replikasyonda üç önemli özellik vardır.

1-DNA sarmallarının sentezi sırasında negatif iplikçiğin sentezi pozitif iplikçiğin sentezinden önce tamamlanmalıdır.

2- Viral polimeraz aynı zamanda ,revers transkriptaz olarak fonksiyon görür.

3- Negatif iplikçiğin sentezinde 5' ucuna kovalen olarak bağlı terminal protein "prime" edilirken, pozitif iplikçiğin primingi viral genomik RNA' dan derive olan bir oligoribonükleotiddir.

HBV;muhtemelen reseptöre bağımlı endositoz yoluyla hücre içine girmekte, viral DNA ile nükleokapsid viryondan ayrılmakta ve işlenmeden konak hücre

çekirdeğine taşınmaktadır. Kısmen çift sarmallı ve her iki ucu serbest halde bulunan DNA'nın kısa sarmalının eksik olan bölümü endojen DNA polimeraz tarafından tamamlanır. Bu sırada uzun sarmalın 5' ve 3' uçları arasındaki açıklık da onarılmış ve sonuçta tümüyle çift sarmallı, süper kıvrımlı, uçları kapalı sirküler yapıda(covalantly-closed-cirkuler) bir HBV-DNA(cccDNA) meydana gelir. Her enfekte konak nukleusunda 10-50ccc DNA bulunur ve bu enfeksiyonun süregenliğini sağlayan depo oluşturmaktadır. Bu DNA'dan oluşturulan mRNA sitozole geçmekte ve pregenomik RNA (pg RNA) olarak zarf ve çekirdek antijenlerini DNA ve RNA bağımlı DNA polimerazı ve HBe antijenini sentezlemektedir. Pre-genomik RNA, RNA bağımlı DNA polimeraz (reverse transkriptaz) yardımıyla en son sitozoldeki klasik gevşek HBV-DNA formunu oluşturur. Kendisi ribonuklez aktivitesi ile ortadan kaldırılır. Bu HBV-DNA'nın bir kısmı ise tekrar nükleusa girerek ccc DNA deposunu artırır. Bir kısmı ise endoplazmik retikuluma girerek zarf antijenleri ile birleşip golgi aparatında yapısı tamamlandıktan sonra ekzosiyoz ile hepatositi terk ederek yeni hepatositleri enfekte eder.

VİRAL PROTEİNLER

Kılıf (yüzey) proteinleri;

HBV-S geni tarafından kodlanan kılıf (yüzey) proteinleri (HBs), hem Dane partiküllerinin yüzeyinde hem de enfekte hastaların karaciğer ve serumlarında saptanan 22nm çapında küresel ve tübüler (eksik viral) partiküllerin yapısında bulunmaktadır. Tek bir gen tarafından kodlanan bu proteinlerdeki farklılıklar sentezin aynı gen üzerindeki farklı başlangıç kodonlarından başlaması nedeniyle olmaktadır. 2850 ve 3174. nukleotidler arasında yer alan pre-S1 gen bölgesi 108 aminoasitten oluşan polipeptidi sentezlerken 3174-157. nukleotid arasında bulunan pre-S2 bölgesi 55 aminoasitlik bir protein molekülünü, 157-833. nukleotidler arasındaki S bölgesi ise 226 aminoasitten oluşan polipeptid sentezini gerçekleştirmektedir. Her üç bölgenin başlangıç kodonları farklı olmakla beraber ortak 3' ucuna sahip olduklarından, sentez hangi kodondan başlarsa başlasın aynı 3' ucunda sonlanmakta ve üç değişik protein molekülü sentezlenmektedir.(40-45)

Okuma işlemi gen üzerindeki pre-S1+preS2+S bölgelerinin tümü okunacağından kılıfın büyük proteini (L protein:LHBs) sentezlenir. LHBs en fazla Dane partiküllerin yüzeyinde bulunur. Viryonun konak hücreye bağlanmasında L proteinin rolü olduğuna inanılmaktadır. Dane partiküllerinin oluşumu, bir araya gelmesi (assembly) ve konak hücreden salınması için M proteinin varlığı şart olmakla birlikte S ve L proteinlerinin mutlaka sentezlenmiş olması gerekmektedir(76,77). Asemptomatik HBsAg taşıyıcılarında düşük düzeyde ama devamlı üretilen LHBs'nin hepatositlerde lezyon oluşumuna ve HCC gelişimine neden olabileceği düşünülmektedir. Hepatosit içinde pre-S1 ürünlerinin birikimi endoplazmik retikulumda dilatasyona neden olmakta, hücreler balonlaşmakta, hidropik ve eozinofilik özellik kazanarak buzlu cam (ground glass) görünümü almakta, sonuçta koagülasyon nekrozu ile hücreler ölmektedir(41).

Pre-S1 proteini hücreden tek başına salınamaz. Bu molekülün sekresyonu için S proteinine gerek vardır. Ancak aşırı L protein konsantrasyonları M ve S proteinlerinin salınımını bloke eder. Yüzey proteinlerinin sekresyonundaki bu karışık durum ve LHBs/SHBs oranı hepatositlerde oluşan partikülün morfolojisini belirler. Okuma işlemi S geni üzerindeki ikinci kodondan başlarsa bu kez pre-S2+S bölgelerinin ürünü olan orta protein (M protein :MHBs) sentezlenir. Bu protein 33 kDa molekül ağırlığında 281 aminoasitten oluşmuş bir polipeptid olup, hemen hemen daima bir ya da iki bölgesinden glikolize edilmiş haldedir. Replikasyon olmadığı durumlarda HbsAg içinde yer almaz. Bu nedenle pre-S2 antijeninin varlığı viral replikasyonun bir göstergesi olarak kabul edilir.

Okuma işlemi sadece S bölgesini içerir ise kılıfın küçük proteini (S protein:SHBs) sentezlenir. HbsAg 'nin büyük kısmını oluşturan SHBs kılıfın majör proteini olarak bilinir. B lenfositleri için epitotik bölgeye sahiptir(39,47).

Daha önce sadece S proteini ihtiva ettiği sanılan klasik HbsAg 'nin son yıllarda yapılan çalışmalar sonucunda değişik oranlarda diğer kılıf proteinlerini (L ve M)de içerdiği anlaşılmıştır.

HbsAg'de en fazla bulunan aminoasitler lösin, prolin, fenilalanin, sistein ve sistindir. Ayrıca daha az miktarda asidik ve bazik aminoasitler de (lizin, arginin, histidin, glisin alanin threonin, valin, methionin, serin, aspartik ve glutamik asit) bulunur. HbsAg yapısında proteinler yanında hücre membranı orjinli fosfolipid, trigliserid ve kolesterol (serbest ve esterleşmiş halde) de yer alır. Ayrıca yapısında %3.6-%6.5 kadar karbonhidrat bulunan iki değişik lipid daha tespit edilmiştir.

Bunlardan siasilik asite sahip olmayan ve suda çözünebilen glikospingolipid komponenti HbsAg 'nin spesifik haptendir(48).

SHBs'yi oluşturan aminoasitlerin belli bölgelerdeki diziliş farklılıklarına göre HbsAg üzerinde en az 5 antijenik determinant (a,d/yve w/r)bulunduğu saptanmıştır.” a “ determinantına karşı oluşan antikorlar HBV' nun hepatositlere bağlanmasını engeller. Ve tüm subtiplere karşı etkili bir bağışıklık sağlar.

Pepsin ile muamele edilerek pre-S1 ve pre-S2 gen ürünleri uzaklaştıran,;sonuçta içinde sadece S proteinleri bulunan HbsAg 'den derive edilmiş plasma aşıları ile yapılan çalışmalar HBV'na karşı oldukça etkili bir bağışıklık oluştuğunu göstermiştir. S determinatına karşı gelişen humoral immun cevabın HBV'ndan korunmada etkili olması ve tüm HbsAg preperasyonlarında “a detrminantının bulunması, farklı veya benzer subtiplerle reinfeksiyonlardan korunmanın “a” detrminantına karşı gelişen cevap ile olduğunu göstermektedir(49).

Kor proteinleri

HBV genomu C geninde bir ORF bulunmasına rağmen, gen üzerindeki okuma işleminin başladığı iki farklı kodon yer alır. C geni pre-C ve C olmak üzere iki bölgeye ayrılır ve antijenik özellikleri farklı protein (HbeAg ve HbcAg) sentezleme özelliğine sahiptir. HbeAg ile HbcAg ortak determinantlar içerir. HbeAg serumdaki proteinlere bağlanma özelliğine sahip olduğundan yapısındaki HbcAg ile ilgili determinantlar maskelenir.ve özgül olarak antiHbe ye bağlanabilirken, anti HBc ile reaksiyona girmez. HbcAg, viral DNA'ya bağlı olduğundan anti HBc ile reaksiyona girebilmesi için kor partiküllerin parçalanması ve serbest polipeptid zincirinin açığa çıkması ile mümkün olmaktadır(45,46). HbeAg aktif HBV replikasyonunun belirlenmesinde uygun bir marker olabileceği düşünülüp yıllarca önemli bir marker olarak kullanılmıştır. Ancak HBV-DNA testlerinin yaygın olarak kullanılmaya başlamasıyla anti Hbe ile HBV-DNA seropozitifliği birlikte saptanan hastaların olması üzerine Hbe'nin vireminin saptanmasında güvenilir marker olmadığı anlaşılmıştır.(46)

üksek derecede saflaştırılmış viryon korlarında ve HBV ile infekte hasta hepatositlerinde gösterilebilen HbcAg sıklıkla intranükleer yerleşimlidir. Ancak aktif hastalık döneminde ve aşırı viral replikasyon gösteren olgularda sitoplazmada

yaygın olarak saptanabilir. HbcAg ekstrasellüler ortama sekrete edilmez. Bu nedenle dolaşımda serbest HbcAg' ye rastlanmaz. Kanda sadece Dane partiküllerinde bulunur(45,46).

HbeAg ve HbcAg oldukça immunojeniktir. HbcAg immunojenitesi HbsAg den daha fazladır. HBV ile infekte hastaların hemen hemen hepsinde HbeAg ve HbcAg ye karşı hem hücresel hem de humoral cevap gelişir. Anti-HBs'nin tersine HbcAg 'ye karşı oluşan antikorlar koruyucu değildir. Uzun süre kalıcı özelliği olan anti HBc antikorları HBV enfeksiyonu geçiren sağlıklı bireyler yanı sıra persistant HBV enfeksiyonlu hasta serumlarında da bulunur. Anti-HBc Ig M akut dönemde, HbsAg'nın kaybolup anti HBs'nin henüz oluşmadığı dönemde pozitifleşir. Fakat bu markerler tek başına akut enfeksiyon göstergesi olarak kabul edilmemelidir. Çünkü taşıyıcı ve kronik hastalarda düşük titrelerde de olsa bu antikora rastlanır(51,52,53,50).

P proteini: P geni, HBV genomunun yaklaşık $\frac{3}{4}$ 'ünü kapsayan en uzun gendir. P proteini, revers transkriptaz, endonukleaz ve hem DNA hem de RNA'ya bağımlı polimeraz aktivitesi gösterir. Hasta serumunda bulunan anti-DNA polimeraz antikorları, sentetik peptid antijenleri ile gösterilebilmektedir(41,54,53).

X proteini: X geni HBV genomunda en küçük gen bölgesidir. Transkripsiyoner ve transaktivatör olarak görev yapan iki protein sentezler. Tümör süpresör gen ürünü (p53)'nün işlevini bozarak HBV ilişkili hepato karsinogenezde rol aldığı düşünülmekte. AntiHBx Ag antikorlarının saptanması HCC'un erken tanısında yararlı olabileceği bildirilmiştir(55,52).

HBV VARYANTLAR

HBV'nin kısmen çift sarmallı bir DNA virusu olması, yaşam siklusu sırasında pregenomik RNA'dan transkripsiyonla DNA'ya dönüşmesi, revers transkriptazın ilk okuma yeteneğinin zayıf olması transkripsiyon sırasında nükleotidlerin yüksek oranda yanlış yerleşimine neden olmaktadır. Sonuçta genom yapısında moleküler düzeyde küçük mutasyonel değişimler ortaya çıkmaktadır. HBV enfeksiyonlulardan elde edilen suşlarda her gen bölgesi ile ilgili mutantlar saptanmış olup, bunlardan kimileri önemli klinik gidiş ve tedavi sonuçlarına yol açmaktadır(56,54).

Yüzey antijen mutantları:S geninde ortaya çıkacak mutasyonlardan en önemlisi “a” detrminantında ortaya çıkanlardır ki bağışıklama ile ilgili önemli sorunlara neden olmaktadır. Diğer taraftan serolojik tepkimeleride etkilemekte, tek başına HBV-DNA pozitifliği, tek başına HbsAg pozitifliği, Anti HBs ve HbsAg ‘nin birlikte pozitifliği gibi alışılmışın dışında serolojik profillerin görülmesine neden olmaktadır.

Pre-cor Mutant HBV: Precor bölgesinde görülen en önemli mutasyon 1896.nukleotidde meydana gelen ve HbeAg’nin üretimemesi ile karakterize olan stop kodon oluşumudur. Burada triptofan kodonunda denilen kodon 28(TGG)’deki guaninin yerine adenin(A) gelerek stop kodon (TAG)’nun oluşması söz konusudur.HbeAg sentezlemeyen mutatt suş muhtemelen konağın sitotoksik cevabından kaçarak dominant hale gelir.Bir çok fulminant hepatit B’li hastada HbeAg seronegatifliği gösterilmiştir(57).

Kor mutantları: Kor bölgesi ile ilgili mutasyonlar sıklıkla immunojenik olarak seçime uğradığı düşünülen T helper, CTL ve B hücre epitopunda ortaya çıkar.T helper epitopu içinde yer alan aminoasit 12. pozisyonundaki treonin serin ile yer değiştirmesi HBV’nun CD4+T hücre cevabından kaçması sağlanmaktadır. Bu ilişkinin Uzak Doğu da değildi sadece Akdeniz ülkeleri grubunda görülüyor olması bu tip mutasyonun viral faktörlerden çok konağa ilişkin olduğunu düşündürmektedir(57).

X Mutatları: HBV-DNA’nın X gen bölgesi virusun replikasyonu ve ekspresyonu için çok önemlidir. X geninde meydana gelen değişik mutasyonların fonksiyonel önemi tam olarak bilinmemektedir. Bu tip varyantların infektiviteleri zayıf, replikasyon seviyeleri düşüktür(55).

HBV İNFEKSİYONU EPİDEMİYOLOJİSİ

Bütün dünyada yaygın olarak görülen hepatit B virusuna (HBV) bağlı akut hepatittin ortalama %5’inin kronikleştiği ve bunların önemli bir bölümünün siroza

dönüştüğü, sirozlu olguların da hepatosellüler kanser gelişme riskinin yüksek oluğu bilinen bir gerçektir. Bu yüzden önemli bir sağlık sorunu olmaktadır.

Dünyada HBV İnfeksiyonu prevelansı:

Bugün dünyada 400-500 milyon taşıyıcı olduğu tahmin edilmektedir(52). HBV'nin coğrafi dağılımı değişken olup Çin,Güneydoğu Asya ve Afrikada yüksek endemik iken, Kuzey Amerikabatı Avrupa ve Avusturalya daha az yaygın görülmektedir.

HBV endemisinin düşük olduğu bölgelerde HBV taşıyıcılık prevelansı %2 'den azdır. Erişkinler arasında infeksiyonla karşılaşma oranı da %20'yi geçmez. Cinsel temas en önemli bulaşma nedenidir. Etken ile çoğunlukla erişkin dönemlerde karşılaşılır. Düşük endemisite profili Kuzey Amerika, Kuzey ve Batı Avrupa, Avusturalya,Yeni Zelanda gibi gelişmiş ülkelerde görülmektedir.

Orta endemisite profili Güney ve Doğu Avrupa, Güney ve Orta Amerika, Orta Asya ile Türkiye'ninde içinde bulunduğu Ortadoğuda izlenmektedir. Bu grupta toplumda %2-10 arasında değişmektedir. Ve erişkinlerin %20-60'ında anti-HBs pozitifliği bulunmaktadır. İnfeksiyon çoğunlukla çocukluk, ergenlik veya genç erişkinlik dönemlerinde alınmaktadır. Başlıca bulaş yolu horizontal bulaşmadır(58).

Afrika ve Asya gibi yüksek epidemisite gösteren bölgelerde HBV infeksiyonunun epidemiyolojik paterni oldukça farklıdır.Toplumun %10 'dan fazlası HBV ile kronik olarak infektidir. Ve erişkinlerin %70'den fazlası daha önce geçirilmiş infeksiyon kanıtı (anti-HBs) taşırlar.Bu bölgelerin insanları yaşamlarının 10-20 yaşları arasında %50'nin üzerinde antiHBs pozitifliği edinirler(59).Yüksek epidemisite gösteren bölgelerde perinatal ve ya horizontal bulaşma ana bulaşmadı.

Türkiye'de HBV İnfeksiyonu prevelansı: Türkiyede'deki HbsAg seroprevelansı ELİSA yöntemi ile bölgeden bölgeye değişmek üzere %3.9-12.5 olarak belirlenmiştir. Bu sonuçlar orta derecede endemik bir bölgede olduğumuzu ve yurdumuzda 4 milyon civarında taşıyıcı bulunduğunu göstermektedir.

Ülkemizde HBV infeksiyonu seroprevelansının araştırıldığı çalışmalar oldukça yetersizdir. Bu grupta yapılan çalışmalar arsında en yüksek olgu sayısının bulunduğu araştırma (1190 olgu ve %7.1 HbsAg seropozitifliği, %21.9 anti-HBs seropozitifliği) Pasha ve ark tarafından yapılmıştır(60). Anti-HBs'nin tarandığı çalışmalardan elde edilen verilere göre anti-HBs pozitifliği oranı %20.6-52.3 arasında

değişmektedir(60). Böylece Türkiye’de HBV enfeksiyonu seroprevelansının (HbsAg pozitifliği+anti-HBs pozitifliği) %25-60 arasında olduğu söylenebilir ki bu oranlar gelişmiş ülkelere göre oldukça yüksektir.

BULAŞMA YOLLARI

Tek önemli rezervuarı insan olan HBV’nun yayılmasında taşıyıcılık kavramı oldukça önemlidir.Bugün dünyada 400-500milyon taşıyıcı olduğu sanılmaktadır.(78)

HBV’nun 4 ana bulaşma paterni vardır. İnfekte kan ya da vucut salgıları ile parenteral temas (perkütan), cinsel temas, infekte anneden yeni doğana bulaşma (perinatal-vertikal), infekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temas (horizontal).

HBV’nun bulaşmasında mevsim ve yaş faktörü rol oynamaz.İnfeksiyonun yayılmasında su ve gıdaların önemi yoktur. Çünkü fekal-oral yolla bulaşmaz. Oral yolla ancak infekte kanın hasarlanmış oral mukozaya temas etmesiyle gerçekleşebilir. Virus geçişinde göz ve bütünlüğü bozulmuş deri de önemli rol oynar(59).

Perkütan bulaşma: HBV enfeksiyonunun en önemli bulaş yollarından biridir. Virusun perkütan inokülasyonu, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, hemodializ, endoskopi yapay solunum cihazı gib tıbbi aletlerin kullanımı, akapunktur tatbiki, aynı enjektörün farklı bireylerde kullanımı ve dövme (tatuaj) yaptırmayla olmaktadır.

Kan ve kan ürünleri dışında semen tükürük idrar, feçes, ter, gözyaşı, vajinal salgılar, sinoviyal sıvılar, BOS ve kordon kanında da virus varlığı (HbsAg ve HBV-DNA pozitifliği) gösterilmiştir. Doğrudan kandan oluşan eksüdalar, plevra ve periton sıvıları gibi vucut sıvılarındaki ile benzer düzeydedir. Diğer salgılarda ise yoğunluk çok daha düşük olarak bulunduğundan bulaşmada önemli rol oynamazlar. (61) .Ancak sadece tükürük ve semenin bulaşmada önemli birer aracı olmaları söz konusudur.

Cinsel temasla bulaşma: Homoseksüeller arası cinsel temas, HBV’için en önemli seksüel bulaşma yoludur. Rektal mukoza mikrotravmalarına bağlı infekte kan veya infekte semen teması riski arttırmaktadır. Heteroseksüel yolla bulaşmada HBV

taşıyıcılarının eşleri en çok tehlike altında olanlardır. Multipl heteroseksüel partneri veya başka cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlarda risk daha fazladır.

Perinatal bulaşma:Taşıyıcı annenin perinatal dönemde infeksiyonun bebeğe geçirme olasılığı %40-50 dir(61). Bu oran HbeAg pozitif bir annede daha yüksektir(61). Annenin HBV taşıyıcı olması durumundan başka, hamileliğin üçüncü trimesterinde veya doğum sonrasında ilk iki ay içinde akut hepatit B infeksiyonu da bu tip bulaşmaya yol açar. Perinatal bulaşmanın en önemli özelliği, infekte olan bebekte hastalığın kronikleşme oranının annenin HbeAg pozitif olduğu durumlarda %90 gibi çok yüksek düzeylere ulaşmasıdır(62).

Horizontal bulaşma HBV'nun hepatositler yanı sıra perifer kanı mononükleer hücrelerinde de replike olabilme yeteneğinin olması nedeniyle, çok küçük miktarlardaki infekte kanın, infekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temasdaki bireylerin hasarlı deriyle temasının horizontal bulaşmaya yol açabileceği düşünülmektedir(63). Horizontal yol özellikle ev içi bulaşmaya neden olmaktadır.

KLİNİK BULGULAR

Akut hepatit B infeksiyonunun inkübasyon dönemi 4-28 hafta olarak belirlenmiş, fakat çoğu vakada bu aralık 60-180 gündür.Hepatitin ortaya çıkması serumda HbsAg 'nin saptanmasından ortalama 4 hafta (1-7hafta) sonradır(64-65).

Vira l hepatitler asemptomatik infeksiyonlardan fulminan hastalığa kadar değişen farklı klinik seyir göstermektedir. Hastalık çocuklarda ve gençlerde yetişkinlere göre daha hafif ve aseptomatik olarak seyretmektedir.

Akut hepatitin başlangıç semptomları nonspesifiktir. Semptomatik akut hepatit B hafif ve anikterik veya daha ciddi ve ikterle birlikte olabilir. Sklerada ikter, serum bilirübin düzeyi: %2.5-3 mg üstünde olunca gerçekleşir. Tipik semptomlar halsizlik ve yorgunluk olup bu iştahsızlık bulantı kusmayı üst kadranda ağrısı takip eder. Preikterik dönemde bu semptomlar genellikle 3-10 gün sürer.

Sarılık ve koyu idrar çıkmayla ikterik dönem başlar. Bu dönemde hastalar genellikle kendilerini iyi hissederler. Kaşıntı, idrar renginde koyulaşma, dışkı rengi açık veya çamur rengindedir.(64) Sarılığın süresi genellikle 1-3 haftadır ve 4 haftayı

nadiren aşar. Viral hepatitli hastaların %25 de halsizlik, başağrısı, myalji, titreme ve ateş gibi semptomşar görülür(64,66,67).

Akut hepatit B 'li hastaların %10-20'sinde klinik olarak belirgin karaciğer hastalığı belirtilerinin başlamasından birkaç gün önce veya hafta önce eritematöz makulopapüler raş, ürtiker, artralji, nadiren artrit ve bazende ateş ile kendini gösteren ve "serum hastalığına benzer sendrom" olarak isimlendirilen bir tablo mevcuttur. Preikterik dönemdeki bu belirtiler hepatit B'nin lehine teşhis koydurucudur. Bu semptomlar genellikle 2-10 gün sürer, sarılığın ortaya çıkmasıyla hızla ortadan kaybolur, nadiren ise haftalar veya aylarca sürebilir(64,66).

Akut ve kronik hepatitin seyri esnasında "serum hastalığına benzer sendrom" dan başka immun kompleks ile ilgili olarak gelişen hastalıklar tanımlanmıştır. Poliarteritis nodoza'lı hastaların %69'unun HBV ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Ayrıca akut ve konik hepatit'in seyri esnasında glomerulonefrit, miks kriyoglobulinemi, reynoud fenomeni, büllöz fomasyon, eritemanodozum, ciddi depresyon, nörolojik hastalıklar, hematolojik hastalıklar (agranülositoz, aplastik anemi) EKG anormallikleri, polimyaljia romatika gibi hastalıklara rastlanılmıştır(64,66,67).

Çoğu enfeksiyonda belirgin semptom ve bulgular olmamasına rağmen serum transaminaz aktivitesinde anormallikler mevcuttur. Akut hepatit B hikayesi olmayanların serum markerlerinde yüksek oranda taşıyıcılık olması, hastalığın sıklıkla subklinik olarak geçirildiğini düşündürmektedir(67). İktersiz olan bu tip olgularda ikterli olanlara göre daha çok kronik olma eğilimi vardır (64,67). Daha az sıklıkla HBV enfeksiyonu karaciğer fonksiyon anormalliği olmadan ortaya çıkar ve sadece virüs için serolojik tetkiklerle teşhis edilebilir. Fizik muayenede sağ üst kadranda hassasiyet, hepatomegali, sklera, mukoza ve deride ikter mevcuttur. Hastalığın %10-15 'inde splenomegali tespit edilir. Servikal lenfadenopati özellikle arka servikal bölgede palpe edilebilir. Geçici jinekomasti olabilir fakat nadirdir. Çocuklar genellikle 2 hafta, erişkinlerde ise 4-6 haftada iyileşir(64).

Akut hepatit B'de labratuvar testleri normal gözlenir veya orta derecede azalmış hemotoktit veya hemoglobin'e rastlanır. Lokosit sayısı normal, granülositopeni ve relatif lenfositoz olabilir. Geçici steatore erken hastalık döneminde olabilir(64).

Total serum bilirubini genellikle 10-14 gün yüksektir ve çoğu hastada %10 'u geçmez. Akut viral hepatitin esas göstergesi serum transaminaz aktivitesindeki hızlı yükseliştir. Trasaminazların yükselmesi semptomlar başlamadan önce başlar ve

genellikle semptomların birinci haftasında pik yapar. Serum pik düzeyi genellikle 1000Ü/ml' nin üzerindedir ve alanin aminotransferaz (ALT), genelde aspartat aminotransferaz (AST)'dan daha fazla yükselir(64,65). Pik seviyeleri karaciğer hastalığı ile doğru orantılıdır. Ancak prognostik değildir. Serum alkalen fosfataz seviyesi normal veya hafif yükselmiştir. Ancak fulminant hepatitlerde değişebilir. Serum albumin ve globulin değeri genellikle normaldir(64). Akut viral hepatitte protrombin zamanı normaldir. Ancak fulminant hepatitlerde değişicidir. Protrombin zamanının 17 sn üzerinde olması prognozun ciddiyetin gösterir. Ve fulminant karaciğer yetmezliği gelişmesi yönünden değerlendirilmesi gerekir(65).

Uzamış akut hepatit B'de anormal labaratuvar değerleri, hafif semptomlar ve anormal fizik bulgular 3-4 aydan 12 aya kadar devam edebilir. Akut viral hepatitin sadece %3-5'inde 3-4 aydan fazla bu tablo oluşabilir. Uzamış akut hepatit B'nin prognozu tipik kısa gidişli hepatitden farksızdır, fakat uzamış akut hepatit B 'yi hepatitin kronik formundan ayırmak, HbsAg'nin negatif olması ve hepatit düzelinceye kadar zor olabilir.

Fulminant hepatit, karaciğer yetmezliği ve ensefalopatinin eşlik ettiği ciddi bir formdur ve böyle vakalarda mortalite çok yüksektir. Fulminan hepatitden ölüm genellikle semptomların başlangıcından itibaren 1-3 hafta içinde ortaya çıkar. Hastalarda huzursuzluk, dalgınlıktan komaya kadar değişen bilinç değişiklikleri gözlenir. Karaciğerde küçülme, serum transaminaz düzeylerinde ani azalma ve protrombin zamanında uzama , oligori, azotemi, ödem ve ascit gelişebilir.(64)

HBV İNFEKSİYONUNUN SEROLOJİSİ

HBV ile temastan 1-12 hafta sonra veya semptomların başlangıcından 2-8 hafta önce inkübasyon periyodu boyunca HbsAg serumda saptanır ve 3 ay sonra kaybolur(64,65,67). HbsAg nin 3 aydan daha fazla süre sebat etmesi kronik hepatit B infeksiyonu gelişeceğini işaret etmektedir. Yetişkinlerin %95'inde HbsAg kaybolur. %5'inde kronik HBsAg taşıyıcılığı gelişir. Kronik HBsAg taşıyıcılığı infekte olan yenidoğanda %90, bebeklerde %50 ve çocuklarda %20 oranlarında gerçekleşir(68,69,70). HbsAg taşıyıcılığı yüksek olduğu risk gruplarında sadece HBsAg pozitifliği ile akut hepatit tanısı koymak doğru değildir. Hasta kronik HBsAg taşıyıcısı olabilir ve üzerine başka bir etkene bağlı karaciğer hasarı eklenebilir(66).

Anti-HBs, HBsAg kaybolduktan sonra ve genellikle hastalığın başlangıcından 3 ay sonra ortaya çıkar, iyileşmeyi ve immüneyi gösterir. Anti-HBs çoğu kişilerde hayat boyu kalıcıdır. Anti-Hbs ile birlikte anti-HBc IgG pozitifliği aşılama ile oluşan koruyuculuğu gösterir. Ayrıca HBsAg taşıyıcılarının %10-40' ında düşük titrede anti-HBs olabilir. Bu durum mekanizması kesin olmamakla birlikte farklı subtiplerle aynı zamanda infeksiyon olmasına bağlıdır(64,66,70).

Anti-HbclgM ve IgG semptomların başlamasıyla ortaya çıkar, IgM birkaç ay pozitif kalır ve hastalığın başlangıcından 4-8 ay sonra serumda tespit edilemez. HBsAg'nin serumdan kaybolup anti-HBs gelişinceye kadar geçen pencere döneminde antiHBclgM'nin sebat etmesi hastalığın kronikleşeceğinin işaretidir. AntiHBcAgM kronik HBV infeksiyonunda düşük titrede bulunur(64,68).

HBV'ye maruz kalanlarda anti-HbclgG yıllarca veya hayat boyu pozitif kalabilir. HBsg taşıyıcılarında anti-HbclgG yüksek titrede bulunur. AntiHBs olmadan yüksek titrede antiHBclgG olması viral infeksiyonun devam ettiğini gösterir. Anti-HBs ile birlikte antiHBclgG'nin düşük titrede bulunması hepatit B infeksiyonun çok eskiden geçirildiğini gösterir(67,70).

HBeAg, viral replikasyonun devam ettiğini ve infektiviteyi gösterir.HBsAg'den kısa bir süre sonra pozitifleşir,10 haftadan daha uzun süre devam etmesi infeksiyonun kronikleşeceğinin göstergesidir. Anti-Hbe nispeten düşük infektivitenin ve hastalığın tamamen iyileşeceğinin güçlü bir göstergesidir. Anti-Hbe genellikle akut infeksiyondan yıllar sonra kaybolur. HBV-DNA viral replikasyonun en sensitif göstergesidir. HBsAg varlığında PCR ile serumda HBV-DNA tespiti viremi düzeyini ortaya koyan en iyi markerdir ve serum trasaminaz düzeyleri ile koreledir(64,67,70).

KRONİK HEPATİT B KLİNİK VE TANI

Sağlıklı yetişkinlerde akut infeksiyondan sonra kronikleşme riski %5 civarındadır. 6 aydan fazla serumda HBsAg tespit edilmesi taşıyıcılığı ifade eder. Serum transaminaz değerleri normal olan ve karaciğer hastalığının diğer belirtileri olmayan HBsAg pozitif kişilere sağlıklı taşıyıcı terimi kullanılmaktadır (70,71). Kronik HBsAg taşıyıcılarının sadece %1-2'sinin her yıl HBsAg negatif olacakları tahmin edilmektedir. HbeAg kaybolduğu zaman HBV replikasyonu sona erer ve kronik HBsAg taşıyıcıları infeksiyonun nonreplikatif dönemine geçerler. HbeAg–antiHBe

serokonversiyonunun yıllık %2.7-25 oranlarında gerçekleştiği bildirilmektedir(70). Genellikle taşıyıcılarda anti-HBc pozitifdir. HbeAg'nin pozitif, anti-Hbe'nin negatif olması viral replikasyonun olduğunu; HbeAg'nin negatif, antiHBe'nin pozitif olması replikasyonun sona erdiğini gösterir. Ancak bazı durumlarda anti-Hbe pozitif olmasına rağmen HBV-DNA'nın pozitif olması mutant bir HBV infeksiyonunu gösterir(71). Bu durum kronik hepatitlerde prognoz ve tedavinin belirlenmesi bakımından oldukça önemlidir. Anti-Hbe pozitif olgularda %20, HbeAg pozitif olgularda %80 oranında HBV-DNA'nın gösterilmesi, HBsAg pozitif vakalarda viral replikasyonun varlığını göstermesi bakımından özellikle kronik hepatitlerde PCR ile HBV-DNA bakılması zorunlu hale getirmiştir(72).

Yapılan çalışmalarda HbeAg pozitif olan annelerde HBV'nin bebeklere geçiş riski %80-90 kadardır ve HBV infeksiyonuna yakalanan yeni doğanların %85-90'ında kronik HBsAg taşıyıcılığı ve daha sonrada kronik karaciğer hastalığı gelişmektedir(73,74).

Hastalığın kronikleşmesi karaciğerde viral replikasyonun devam etmesine ve hastanın immunolojik durumuna bağlıdır. Virüsün atılamaması muhtemelen HBV antijenini tanıyan spesifik T hücre yetmezliği ile ilişkilidir. Eğer konağın immün cevabı zayıf ise, karaciğer fonksiyonu ile birlikte virüs çoğalmaya devam eder. Böyle hastalar sağlıklı taşıyıcıdır. Hücresel immün cevabı biraz daha iyi olan hastalarda hepatosellüler nekroz devam eder, fakat hücresel cevap virüsü temizlemek için yetersiz olduğundan hastalık kronik hepatitle sonuçlanır.

Kronik hepatit B'de en önemli genel semptom yorgunluktur. Bulantı, üst abdominal ağrı, kas ve eklem ağrısı da şikayetlere eklenebilir. Klinik bulgular sarılık, nadiren örümcek nevüs, büyük veya küçük karaciğer ve splenomegalidir. Ascit ve özefagus varis kanamalı geç ortaya çıkan portal hipertansiyon belirtilerdir.

AST, ALT ve gamaglobulin orta derecede yükselmektedir. Serum bilirubin ve albumini ciddi hastalık dışında normaldir. Serum transaminazları karaciğerdeki hastalığın ciddiyetini tam olarak yansıtmaz. Ancak yaklaşık fikir vermesi açısından hafif şiddette <100IU, orta şiddetde 100-400IU, ağır şiddetde >400IU olarak kullanılmaktadır(69).

Asemptomatik HBsAg pozitif 242 kan donörünün karaciğer biyopsilerinde %95 normal, %5 kronik aktif hepatit veya siroz bulguları tespit edilmiştir. Uzun dönemde klinik ve histolojik olarak takibinde taşıyıcıların %5.4'ünde kronik aktif hepatit geliştiği bildirilmiştir(75). Kronikleşme daha çok yenidöğün, homoseksüel, AIDS'li, lösemi ve

kanser, böbrek yetmezliği ve immunsupresif tedavi alanlar gibi immun sistemi zayıf olan hastalarda görölür(67).

HBsAg taşıyıcılığı ile kronik hepatit arasındaki ayırım, karaciğerdeki kronik nekro inflamatuvar hastalığın histolojik olarak ortaya konması ile mümkündür. HBsAg pozitif, serum tranaminazları yüksek olan kronik hepatitli bir hastada immun histokimyasal yöntemlerle HBsAg ve HbcAg'nin gösterilmesi kesin teşhis koydurucudur(71).

Eskiden karaciğer histolojik incelemesine göre kronik persistan, kronik aktif ve kronik lobuler hepatit terimleri kullanılmaktayken yeni sınıflandırmaya göre kronik hepatit terimleri kullanılmakta, histolojik aktivite indeksi skoru ve evresine göre değerlendirilmektedir(69,71).



MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza SSK Okmeydanı Eğitim hastanesi 3. Dahiliye–Hepatoloji Kliniğinde 1998-1999 yılları arasında takip edilmekte olan HBsAg(+), antiHBs(-), HbeAg(-), antiHBe(+), antiHCV(-), antiDelta(-), AntiHİV(-), karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST,Albumin, bilirubin, LDH, GGT,PTZ) ve fizik muayene bulguları normal olan 29'u kadın, 31'i erkek 60 asemptomatik hepatit B taşıyıcıları alındı(gurup1) Hastaların yaşı kadınlarda 15-60(ortalama 34.09), erkeklerde 16-52(ortalama 31.93) idi. Hastalar 6 ay arayla hepatit markerleri, karaciğer fonksiyon testleri ve fizik muayeneleri yapılarak 4 yıl boyunca takip edildi.

Kontrol gurubu olarak ise HBsAg(-), AntiHBs(-) ,AntiHCV(-), AntiHİV(-), karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST, Albumin, GGT, bilirubin), PTZ değerleri ve fizik muayene bulguları normal olan 31 sağlıklı gönüllü alındı (gurup 2). Bunların 16'sı kadın ve 15'i erkek idi. Yaşları kadınlarda 18-82 (ortalama 39.4) erkeklerde 27-77(ortalama 41.8) idi.

ALT, AST, GGT, LDH, Bilirubin, Albumin SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi Biyokimya 'da Beckman Coulter'in Synchron LX20 cihazında spektrofotometrik olarak, PTZ ise Amelung-Amax190 plus (Sigma Diagnostik) ile koagulometrik yöntemle incelenmiştir. HBsAg, HbeAg, Anti Delta, Anti HCV, Anti-HİV SSK Okmeydanı hastanesi ELİSA laboratuvarında Minilyser cihaza micro Elisa sistemi ile bakıldı.

TTV-DNA İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD 'da bakıldı.Ekstraksiyonlarda guanidyum tiosiyanat-silika yöntemi kullanıldı. Araştırmamızda primer olarak 5'UTR bölgesinden 200bp'lik bölgeyi belirleyen Tahashi ve arkadaşlarının kullandığı TSs (sense, 5'gctccgtcactaaccaagt3') ve Tsa (antisense 5'actycggtgtgtaaactacc3') primerleri kullanıldı. Her primerden 50pM ve ekstraksiyon ürününden 5ql konulduğu PCR karışımında 50ql'lik son karışımında 10mM Tris HCl (pH:8.8), 50ml KCl 1.5mM MgCl₂ 200qM dNTP(fermantes) olacak şekilde ayarlanmıştır.Karışıma 94°C 3dk denatürasyonu takiben 94°C 50sn, 50°C 80sn ve 72°C 'de 2 dk'lık 40 siklus uygulanmıştır. PCR ürünleri %2'lik agaroz jele yüklenmiş ve edidyum bromid ile görüntülenmiştir.

Bu çalışmada istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi , nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde, %95 lik güven aralığında değerlendirilmiştir.



BULGULAR

Çalışmamıza SSK Okmeydanı Eğitim Hastanesi 3.Dahiliye-Hepatoloji polikliniğinde takip edilen ALT, AST değerleri normal, HBsAg (+) asemptomatik HBV taşıyıcıları alındı (grup 1). Hastaların 31 kadın, 29 erkekti. Kadınların yaşları 15-69 (ortalama 34.09), erkeklerin ise yaşları 16-52 (ortalama 31.93) idi. Bu hastaların 31(%51.7) 'inin öyküsünde geçirilmiş cerrahi işlem mevcuttu. Kan transfüzyonu ise 10(%16.7) hastada vardı. Cerrahi işlem +kan transfüzyonu birlikte 7 (%11.7)hastada bulunmaktaydı. Bu gruptaki hastaların 45 (%75)'inde TTV –DNA (+) saptandı.

Gurup 1 'deki TTV-DNA(+) saptanan hastaların 23(%51) erkek, 22(%48.9) kadındı. 25(%55.6) hastada cerrahi işlem öyküsü, 10(%22) hastada da kan transfüzyonu öyküsü vardı.

TTV-DNA(+) ve TTV-DNA(-) gurup 1 deki hastalar karşılaştırıldığında TTV(+) olan gurupda 10 hastada (%22) kan transfüzyonu varken, TTV(-) olan gurupda kan transfüzyonu 0(%0) bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.($p<0.005$)

Yaş ,cinsiyet,cerrahi işlem öyküsü bakımında ise iki gurup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Kontrol gurubu olarak ise 16'sı kadın 15'i erkek toplam 31 sağlıklı gönüllü alındı (grup 2). Kadınların yaşları 18-82 (ortalama 39.4), erkeklerin yaşları ise 27-77 (ortalama 41.8) idi. Kontrol gurubunda 12 (%38.7) vakada cerrahi işlem ve 2 (%6.5) vakada kan transfüzyonu hikayesi vardı. Kontrol gurubunda TTV-DNA 20 (%64.5) vakada tespit edildi. Bu gruptaki TTV(+) ve TTV(-) vakalar karşılaştırıldıklarında yaş, cinsiyet, cerrahi işlem ve kan transfüzyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar tespit edilmedi.

Tablo-1: Hastaların demografik verileri gösterilmektedir.

		HBV (+) Grubu	Kontrol Grubu	
		(n=60)	(n=31)	
				t:1,45
Yaş		34,05±9,39	37,03±9,07	p>0,05
Cinsiyet	Erkek	29 (%48,3)	15 (%48,4)	χ^2 :0,01
	Kadın	31 (%51,7)	16 (%51,6)	p>0,05
Cerrahi işlem	Yok	29 (%48,3)	19 (%61,3)	χ^2 :1,37
	Var	31 (%51,7)	12 (%38,7)	p>0,05
Kan Transfüzyonu	Yok	50 (%83,3)	29 (%93,5)	χ^2 :1,86
	Var	10 (%16,7)	2 (%6,5)	p>0,05
TTV	(-)	15 (%25)	11 (%35,5)	χ^2 :1,10
	(+)	45 (%75)	20 (%64,5)	p>0,05
	Yok	53 (%88,3)	29 (%93,5)	χ^2 :0,62
Cerrahi İşlem +				
Kan Transfüzyonu	Var	7 (%11,7)	2 (%6,5)	p>0,05

*HBV (+) grup ile kontrol grubu yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (t:1,45 p>0,05).

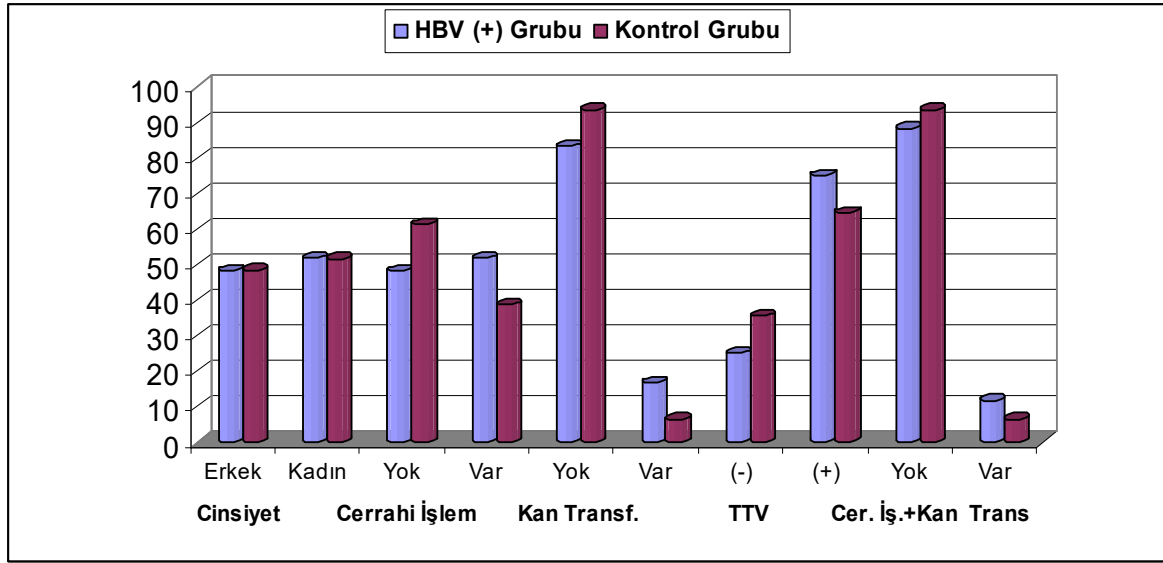
*HBV (+) grup ile kontrol grubu cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (χ^2 :0,01 p>0,05).

*HBV (+) grup ile kontrol grubu kan transfüzyon dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (χ^2 :1,86 p>0,05).

*HBV (+) grup ile kontrol grubu cerrahi işlem geçirip geçirmeme dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (χ^2 :1,37 p>0,05).

*HBV (+) grup ile kontrol grubu TTV varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (χ^2 :0,01 p>0,05).

*HBV (+) grup ile kontrol grubu Cerrahi işlem+Kan transfüzyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (χ^2 :0,62 p>0,05).



Şekil-1: Tablo-1'de gösterilen verilerin grafiksel yorumu

Tablo-2: Grup 1'de TTV pozitif ve negatif vakaların karşılaştırması

		TTV (-) Grubu (n=15)	TTV (+) Grubu (n=45)	
HBV (+)				t:-1,17
Yaş		31,60±7,38	34,8±9,91	p>0,05
Cinsiyet	Erkek	6 (%40)	23 (%51,1)	χ²:0,55
	Kadın	9 (%60)	22 (%48,9)	p>0,05
Cerrahi işlem	Yok	9 (%60)	20 (%44,4)	χ²:1,09
	Var	6 (%40)	25 (%55,6)	p>0,05
Kan Transfüzyonu	Yok	15 (%100)	35 (%77,8)	χ²:4
	Var	0 (%0)	10 (%22,2)	p<0,05
Cerrahi İşlem + Kan Transfüzyonu	Yok	15 (%100)	38 (%84,4)	χ²:2,64
	Var	0 (%0)	7 (%5,6)	p>0,05

* Grup 1'de TTV (+) grup ile TTV(-) grubu Kan transfüzyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($\chi^2:4$ $p<0,05$). TTV(+) grubunda Kan transfüzyonu %22,2 iken TTV(-) grubunda Kantransfüzyonu görülmemiştir.

Tablo-3: Grup 2’de TTV pozitif ve negatif vakaların karşılaştırması

		TTV (-) Grubu (n=11)	TTV (+) Grubu (n=20)	
Kontrol				t:0,26
Yaş		37,09±5,66	37±10,63	p>0,05
Cinsiyet	Erkek	5 (%45,5)	10 (%50)	χ^2 :0,05
	Kadın	6 (%54,5)	10 (%50)	p>0,05
Cerrahi işlem	Yok	9 (%81,8)	10 (%50)	χ^2 :3,02
	Var	2 (%18,2)	10 (%50)	p>0,05
Kan Transfüzyonu	Yok	11 (%100)	18 (%90)	χ^2 :1,17
	Var	0 (%0)	2 (%10)	p>0,05
Cerrahi İşlem + Kan Transfüzyonu	Yok	11 (%100)	18 (%90)	χ^2 :1,17
	Var	0 (%0)	2 (%10)	p>0,05

* Kontrol grubunda TTV (+) ve (-) vakalar arasında yaş, cinsiyet, cerrahi işlem, kan transfüzyonu ve cerrahi işlem+ kan transfüzyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 4: Tüm vakalarda TTV pozitif ve negatif olguların karşılaştırması

		TTV (-) Grubu (n=26)	TTV (+) Grubu (n=65)	
Yaş		33,15±8,43	36,60±13,24	t:1,22
Cinsiyet	Erkek	11 (%42,3)	33 (%59,8)	χ^2 :0,59
	Kadın	15 (%57,7)	32 (%49,2)	p>0,05
Cerrahi işlem	Yok	18 (%69,2)	30 (%46,2)	χ^2 :3,96
	Var	8 (%30,8)	35 (%53,8)	p<0,05
Kan Transfüzyonu	Yok	26 (%100)	53 (%81,5)	χ^2 :5,52
	Var	0 (%0)	12 (%18,5)	p<0,05
Cerrahi İşlem + Kan Transfüzyonu	Yok	26 (%100)	56 (%86,2)	χ^2 :3,99
	Var	0 (%0)	9 (%13,8)	p<0,05

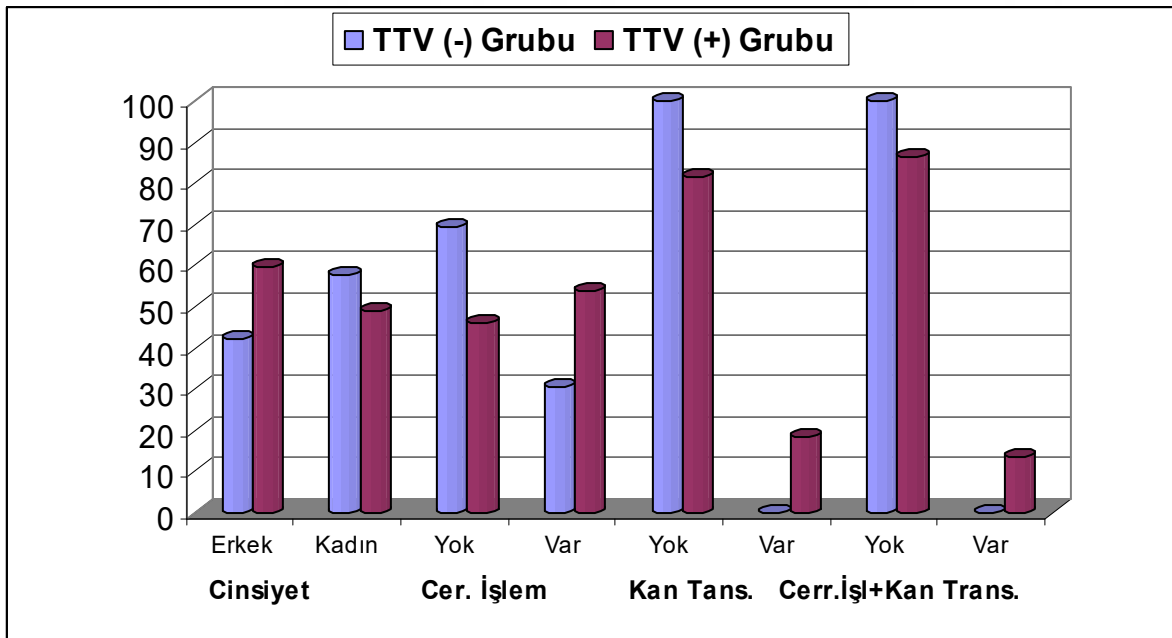
*TTV (+) grup ile TTV(-) grubu yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (t:1,22 p>0,05).

*HBV (+) grup ile kontrol grubu cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (χ^2 :0,59 p>0,05).

*TTV (+) grup ile TTV(-) grubu kan transfüzyon dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (χ^2 :5,52 p<0,05).TTV(+) grubunda kan transfüzyonu %18,5 iken TTV(-) grubunda hiç kan transfüzyonu görülmemiştir.

*TTV (+) grup ile TTV(-) grubu cerrahi işlem geçirip geçirmeme dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (χ^2 :3,96 p<0,05). TTV(+) grubunda cerrahi işlem %53,8 iken TTV(-) grubunda cerrahi işlem %30,8 oranında görülmüştür.

*TTV (+) grup ile TTV(-) grubu Cerrahi işlem+Kan transfüzyonu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (χ^2 :3,99 p<0,05). TTV(+) grubunda cerrahi işlem+Kan transfüzyonu %13,8 iken TTV(-) grubunda cerrahi işlem+Kantansfüzyonu görülmemiştir.



Şekil-2: tablo-4'teki verilerin grafiksel yorumu

TARTIŞMA

Japonyada Nishizawa ve arkadaşları tarafından nonA-G transfüzyon sonrası hepatit olan hastalarda parenteral olarak bulaşan, zarfsız tek zincirli yeni bir virüsün (TTV) keşfi,TTV'yi KC hastalığının muhtemel bir sebebi olabileceği kuşkusuna yol açmaktadır.

TTV'nin dünya ve ülkemizdeki epidemiyolojisi hakkındaki bilgilerimiz oldukça yetersizdir. Bu konuda çok sayıda çalışma devam etmektedir. Ancak TT virus enfeksiyonunun dünyada yaygın olarak görülebilen bir enfeksiyon olduğu görüşü destek kazanmaktadır. TTV prevelansı %1.9-74 arasında dağılmaktadır. Avrupa'da %20 iken Asya popülasyonunda % 34 oranındadır .Güney Amerikada ,orta Afrikada PapuayeniGinede viremi sıklığı yüksektir(10). Davidson ; Nijerya, Gambia, Brezilya ,Ekvator gibi ülkelerde TTV prevelansı %7-74 arasında bildirilmiştir(2). Ülkemizde az sayıda çalışma yapılmış olsada oranlar birbirinden oldukça farklıdır. İzmir'den %51.6, İstanbul'dan %4.5 ve %31, Bursadan %9.6, Ankara'dan %0.5 oranları bildirilmiştir(93,116,110,117). Çeşitli hastalıklarda ve bulaşma yolları ile TTV enfeksiyonunun ilişkisini araştırmak amacıyla farklı gruplarda TTV-DNA'sı araştırılmıştır. İzmir'de hemodializ hastalarında %75, fulminan hepatit hastalıklarında %80, İstanbul'da Kr B hepatit olgularında %13.6, kronik C Hepatitlerde %7.2 akut ve fulminan viral hepatitlerde %0 ,kriptojenik kronik aktif hepatitlerde %38.4, kriptojenik karaciğer sirozunda %20.5, multipl sklerozlu hastalarda %19.5, talasemilerde %79.6 İzmir ve İstanbulda HIV(+) olgularda %50, Ankarada hemodializ hastalarında %8.4 ve 55 Bursada ;hemodializ olgularında %40.7, glomerulopati olgularda %14.8, renal transplantasyon olgularında %51.7 bildirilmiştir(79,80,81,82). Farklı ülkelerden bildirilen verilerdeki ortak sonuçlarda etyolojisi belli olmayan karaciğer hastalığı olan hastalarile etyolojisi tanımlanmış karaciğer hastalığı olanlardaki TTV-DNA seroprevelansı arasında anlamlı fark olmadığıdır.

TTV'nin hem parenteral hem parenteral olmayan yollarla bulaşabildiği düşünülmektedir. Ancak parenteral bulaştığı açıktır. Matsumato ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada açık kalp kalp cerrahisinden sonra prospektif olarak takip edilen hastalar karşılaştırıldığında, transfüzyon ile ilişkisi açık şekilde ortaya konmuştur. Bu çalışmada transfüzyon yapılan hastaların %26'sı TTV ile enfekte iken Transfüzyon yapılmayan hastalarda TTV oranı %5 idi. İlaveten transfüzyon volümü

ile TTV infeksiyonu arasında kuvvetli ilişki vardır. 13Ü veya daha fazla transfüzyon yapılan hastalarda risk %35'e ulaşmaktadır(83).

Bizim çalışmamızda ise Asemptomatik HBV taşıyıcılarında hayatlarının bir döneminde kan transfüzyonu almış olan hastalarda TTV varlığı transfüzyon almayanlara göre daha yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı.($p<0.05$) Aynı zamanda sağlıklı kontrol grubundada kan transfüzyonu almış olmak risk faktörüydü. Bu grupta da TTV varlığı daha öncesinde kan transfüzyonu yapılmış olan kişilerde daha yüksekti.Ancak bu farkta istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fakat vaka sayısı artırılmış olsaydı bu fark belki de anlamlı olabilirdi. Bu sonuçlar bize TTV'nin parenteral geçişinin esas yol olduğunu ancak başka bulaş yollarında olabileceğini düşündürmektedir.

TTV–DNA ile infekte kişilerin dışkılarında da TTV–DNA saptanmıştır. Serumdaki TTV –DNA miktarı fazla olan hastalarda TTV dışkıyla atılmaktadır.TTV'nin dışkıda tam bir viryon olduğu ve fekal-oral yolla bulaştığında infeksiyöz olabileceği düşünülmektedir(27).

TTV ile ilgili anneden bebeğe bulaşma ile bir çok çalışma yapılmıştır.TTV için vertikal yol diğer bir geçiş yolu olarak ileri sürülmüştür. Morrica ve arkadaşlarının çalışmasında kord kanı virus yükü annenin serumuna benzer bulunmuştur. Bu bebeğe transplental yolla bulaşabileceğini ortaya koymuştur(35).

Davidson ve arkadaşları yenidoğanların TTV infeksiyonunu 3 ay sonra kazandığını belirlemişlerdir. TTV(+) anneden doğan çocukların %43'ünde TTV-DNA saptanmıştır.TTV(+) annelerin TTV ile infekte çocuklarında ise annelerin TTV nukleotid dizinlerinden farklı bulunmuştur. Sonuçta TTV infeksiyonunun esasen enterik kaynaklı olabileceği ve anne sütünde de sıklıkla saptanmasından dolayı bu yolla da bulaşabileceği öne sürülmüştür(29).

Halen bilinen viral etkenlerinin saptanamadığı akut viral hepatit olgularında TTV'nin rolü araştırılmaktadır. Bu olguların bir bölümünde TTV-DNA saptanmasına karşın TTV titreleri ve serum transaminaz seviyeleri arasında bir farklılık bulunamamıştır. TTV(+) kişilerin çoğunluğunda anlamlı bir karaciğer hasarını gösteren biyokimyasal veya histolojik bulgu yoktur. Bu olgularda virusun hepatite yol açıp açmadığı veya rastlantısal olarak bulunup bulunmadığı açık değildir.

Love ve arkadaşlarının İcelanda'daki sağlıklı kan vericiler arasında yaptığı çalışmada TTV %6,2 oranında bulunmuştur(86). Dahası kan donörlerinin hepsinde serum ALT değerleri normaldi. Bizim çalışmamızda da hem asemptomatik HBV

taşıyıcılarında, hemde sağlıklı kontrol gurubunda ALT seviyeleri normal değerlerdeydi. Bu da bize kronik TTV enfeksiyonunun gösterilebilir biyokimyasal karaciğer hasarı oluşturmadığını göstermektedir.

Kanda ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada; TTV enfeksiyonunun varlığının Hepatit A, B ve C hastalarının klinik gidişleri üzerindeki etkisi açık değildir, yani TTV enfeksiyonu ile akut hepatitin klinik özellikleri arasında bir ilişki gösterilememiştir(84). Söz konusu çalışmada HBsAg(-) ve antiHCV(-), ve normal karaciğer fonksiyon testlerine sahip olan sağlıklı grupta, sağlıklı kişilerin %37 'sinde TTV(+) tespit edilmiştir..Bu çalışmada TTV prevelansı yaşla birlikte artış göstermiştir.Bizim çalışmamızda ise Karaciğer fonksiyon testleri normal ve HbsAg(-), antiHCV(-) olan sağlıklı kontrol gurubunda TTV-DNA % 64.5 oranında tespit edilmiştir. Ancak bizim çalışmamızdaki hem sağlıklı grupta hemde asemptomatik HBV taşıyıcısı olan grupta TTV(-)ve TTV(+)olanların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tuveri ve arkadaşları TTV ve HBV arasında güçlü bir birliktelik olduğunu iddia etmektedirler(17). Ancak bu birliktelik HCV ile gösterilememiştir. İzole edildiğinde etyolojisi bilinmeyen post transfüzyonel hepatitlerde yüksek transaminaz düzeyleriyle ilintili yeni bir DNA virusu olarak bildirilmişti. Ancak çeşitli çalışmalarda TTV varlığından;HBV enfeksiyonu ve coğrafi orjin olarak Akdenizli olmanın TTV enfeksiyonu açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür.Ancak HBV ve TTV arasındaki güçlü ilişkiye rağmen asemptomatik taşıyıcılardan siroz ve HCC'ye kadar HBV ile infekte hastaların klinik kötüye gidişinde TTV'nin rolü olduğuna dair kanıtlar sağlanamamıştır. Bizim çalışmamızda da Asemptomatik HBV taşıyıcılarında %75 oranında TTV saptanmıştır. Bu oran oldukça yüksektir. Ancak bu TTV(+) ve beraberinde asemptomatik HBV taşıyan hastalar 4 yıl süreyle transaminaz değerleri ve fizik muayeneleri yapılarak takip edildi.Ve bu hastaların hiçbirinde kötüye gidiş tespit edilmedi. Bizim çalışmamızdaki bu bulgular Tuverinin çalışmasını destekler niteliktedir. Bu sonuçlar bize TTV'nin akut ve kronik KC hastalığında minimal bir patolojik rol ile birlikte yaygın bir TTV enfeksiyonu olduğunu göstermektedir.

Hirata ve arkadaşları tarafından romatoid artritli hastalarda yapılan bir çalışmada TTV-DNA %26 oranında bulunmuştur.Ve bu değer kontrol gurubundan anlamlı olarak yüksektir.Bu sonuç TTV'nin etyolojisi bilinmeyen karaciğer hastalığı dışında diğer etyolojisi henüz aydınlatılamamış hastalıklardan da sorumlu olabileceğini düşündürmektedir(85).

Sonuç olarak HBV ve TTV ‘nin bu gl birlikteliğine rağmen normal sağlıklı gurupda TTV-DNA %.64.5 oranında bulunmuştur. Ayrıca 4 yıllık takiplerde TTV’nin HBV’nin seyrinde kötüleştirici herhangi bir etki gösterilememiştir.TTV’nin bu yüksek insidansından fekal-oral transmisyon ile sonuçlanan kötü sağlık koşulları sorumlu olabilir.



SONUÇ

1997 yılında Japonya'da TT virus olarak adlandırılan zarfsız, tek zincirli bir DNA virusu, transfüzyon sonrası nonA-G hepatit olan hastalardan sorumlu olabileceği düşünüldü. Çünkü TT virus DNA'sı kronik nonA-G hepatit olan hastaların karaciğerinde serumlarına oranla 10-100 kat daha fazla görülmüştür. Ancak normal ALT seviyelerine sahip kan vericilerinde ve normal sağlıklı populasyonda da sık olarak tespit edilmesi TT virusu' nun karaciğer hastalığına yol açma ihtimalinin düşük olduğunu düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalarda TTV ile HBV arasında güçlü bir birliktelik gösterilmiştir. Ancak bu ilişki HCV infeksiyonu ile gösterilememiştir.

Bizde çalışmamızda HBV ile TTV arasındaki birlikteliği ve TTV nin HBV infeksiyonu üzerindeki seyrine etkisini araştırmayı amaçladık. Bu amaçla asemptomatik HBV taşıyıcılarını 4 yıl süreyle 6 aylık periyodlarla serum ALT ve fizik muayeneleri yapılarak takip ettik. Asemptomatik HBV taşıyıcılarında TT virus oldukça yüksek oranda tespit ettik. (%75) Ancak bu değere yakın oran sağlıklı kontrol gurubunda da bulunmaktaydı. (%64.5) Fakat TTV pozitifliğinin asemptomatik HBV taşıyıcıları üzerine 4 yıllık takip süresince herhangi bir kötüleştirici etkisi gösterilememiştir. Ayrıca, sağlıklı kontrol gurubunda da TTV pozitifliği ile asemptomatik HBV taşıyıcılarındaki TTV pozitifliği arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,005$). Bu da TTV (+) liğinin anlamlı karaciğer hasarına neden olmadığını ve TTV'nin zayıf hepatotrop bir virüs olduğunu düşündürmektedir.

Her iki grupta da hayatlarının herhangi bir döneminde kan transfüzyonuna maruziyet önemli bir risk faktörüydü. Ancak kan transfüzyonu olmayanlarda da TTV(+)'liğinin bulunması TTV 'nin parenteral dışı başka yollarla da bulaşabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak TTV hakkındaki bilgilerimiz henüz yeterli düzeyde değildir. Uzak Doğu Ülkelerinde daha fazla olmak üzere dünyada değişik sıklıklarla rastlanabilmektedir. Mevcut bilgiler TTV'nin karaciğerde yaptığı hasarın önemsiz olduğu yönündedir. Karaciğer ve karaciğer dışında oluşturduğu hastalık tabloları daha geniş vaka serileriyle yapılacak çalışmalarla önümüzdeki yıllarda daha iyi anlaşılacaktır.

ÖZET

TT virus enfeksiyonu dünya’da yaygın olarak görülebilen bir enfeksiyondur. Enfeksiyonun doğal seyri akut ve geçirilmiş enfeksiyonu göstermeye yönelik antikor testlerinin geliştirilmesiyle daha iyi anlaşılabilir. Ancak son zamanlarda yapılan yayınlarda TTV ‘nin zayıf bir hepatotrop bir virus olduğu ve karaciğer üzerine minimal patojeniteye sahip olduğu görüşü destek kazanmaktadır.

Bu çalışmada kliniğimizde takip edilmekte olan 60 HBsAg(+) asemptomatik hepatit B taşıyıcısı alındı. Hastaların yaşları kadınlarda 15-69, erkeklerde ise 16-52 arasındaydı. Bu gruptaki hastaların %16.7 sinde hayatlarının bir döneminde kan ttransfüzyonu hikayesi vardı. Asemptomatik HBV taşıyıcılarının %75’inde TTV(+) bulundu. Kontrol grubu olarak ise 31 sağlıklı gönüllü alındı. Bu hastalar HBsAg(-), AntiHCV(-) ve ALT değerleri normaldi. Bu gruptaki hastaların yaşları kadınlarda 18-82, erkeklerde 27-77 idi. Kontrol grubunda %2 oranında kan transfüzyonu öyküsü vardı ve bu grupta TTV(+)liği %64.5 bulundu. TTV (+)’liği açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Ayrıca asemptomatik HBV taşıyıcılarında TTV(+) olanlarının ise %10 da kan transfüzyonu varken TTV(-) olanlarında ise bu oran %0 idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı($p>0,05$). Kan transfüzyonu TTV için risk oluşturmaktaydı.

TTV(+) asemptomatik HBV taşıyıcılarının 4 yıl boyunca takiplerinde TTV’nin HBV ‘nin seyrine herhangi bir etkisinin olmadığı görüldü.

Sonuç olarak TTV toplumda yaygın olarak görülen zayıf hepatotrop bir virüsdür. TTV’nin karaciğer ve diğer etyolojisi bilinmeyen hastalıklardaki rolünün daha iyi anlaşılabilmesi için geniş vaka serileri ile yapılacak çalışmalara ihtiyacı vardır.

KAYNAKLAR

- 1.Nishizawa T,OkamotoH,Konishi K,Miyakawa Y,Mayumi M:A novel DNA(TTV) associated with elevated transaminase levels in postransfusion hepatitis of unknown etiology.Biomhem Biophys Res Commun 1997, 241:92-7
- 2.Okamoto H,Nishizawa T, Kato N, Ukita M,İlkeda H,Hizuka H,Miyakawa Y,Mayumi M:Molecular cloning and characterisation of a novel DNA virus (TTV) associated with posttransfusion hepatitis of unknown etiology.Hepatol res 1998,10:1-16
- 3.Springfeld C,Bugert J, Schnitzel P, tobiasch E, Kehm R,Darai G:TT virus as a human pathogen:Significance and problems:Virus genes 2000, 20:1,35-45
- 4.Miyamata H,Tsunado H;Kazai A,Yamada A,Khan MA;Murakami J, Kamahora T,Shiraki K,Hino S:Identification of a novel GC-rich 113 nucleotide region to complete the circular, single-stranded DNA genome of Ttvirus, the first human circovirus.J Virol 1999,73:3582-3586
- 5.Mushahwar IK,Erker JC,Muerhoff AS,et al:Molecular and biophysical characterization of TT virus .Evidence for a new virus family infecting humans .Proc.Natl Acad Sci, 1999,96:31-3182
6. Lukert P, De Boer GF, Dale JL, Keese P, McNulty MS, Randles JW, Tischer I: Circoviridae ,In Murphy PA;Fayket CM, Bishop DH, Ghabrial SA, Jarvis Summers MD(eds) " Virus Taxonomy" Sixth Report of The international Committee On Taxonomy of viruses.Springer-Verlag,Vienna new york 1995, 166-168
- 7.Bassami MR, Berryman D, Wilcox GE :Virology: 1998;249:453-459
- 8-Mechan BM, Creelan JL,McNulty MS:Virology 1997, 78:221-227
- 9.Tanahashi K, Ohta Y, Mishiro S:Very high prevalence of TT virus infection in general population of Japan revealed by a new set of PCR primer, Hepatol.res1998,12:223-239
- 10.Tanaka Y,Misokami M, Orito E,et al:New genotypes of tt virus (TTV) and genotyping assay on restriction fragment length polymorphism,FEBS lett1998,437:201-206
- 11:Simmonds P,Davidson F, Lysett C,prescott LE, MacDonald D, et al:Detection of novel DNA virus (TTV) in blood donors and blood products.Lancet 1998, 352:191
- 12.Masashi M, Janice Ktakanobi K, Etsura O, et al:TT virus infection in patients with chronic hepatitis C virus infection- effect of primers,prevalence and clinical significance. Journal of hepatito.2000,32,339-43

- 13.takanobi K, Masashi m, Etsura O et all: High prevalance of TT virus infection in Japanese patients With liver diseases and in blood donors.jour of hepatol 1999,31:221-227
- 14.Erensoy s, sayiner AA,sertöz R,Özacar T, Bilgiç A:TTV infection in turkish Blood donors, European Meeting on molecular diagnostics abstracts,1999,13-16 October
- 15.Prescott LE ,Mac Donald DM,et all:Sequence diversity of TT virus in geographically dispersed human populations.J.Gen Viral ,1990,80:1751-58
- 16.Tanaka H, leuengrojanakul P,et all: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 1998,56:234-38
- 17.Poorvorawan Y,Theamboonlers A,Jantaradsame N,Hirch P, Tangkitvanich P.TTV infection in healthy blood donors in Thailand,Infection.1998,26:355-59
- 18.Viazov S, Ross RS,Varenholz C,Lange R et all:Lack of evidence for an association between TTV infection and severe Liver disease.J.Clin Virol 1998,183
- 19.Takayama S, Miura T, Matsuo S, Taki M et all:prevalance and persistence of novel DNA TTV infection in Japanese haemophiliacs.Br J Haematol 1999,104:626-29
- 20.Holme M, Berg T, Muller AR, Schreider E:Detection of sequences of TT virus ,a novel DNA virus in German Patients. J gen Virol 1998,79:2761-4
- 21.Desai SM,Muchoff AS,Leary TP, Erker JC et al: Prevealence of TT virus infection in US blood donors and population at risk for acquiring parenterally transmitted viruses. J.Infect.Dis 1999,176:1242-4
22. Cossart Y:TTV-a virus searching for a disease J. Clin Viro 2000,17:1-3
- 23Gerlich WN,Caspari G:hepatitis virus and safety of blood donations J.Vir hep 1999,6:6-15
- 24.Parquet MC,Yathuhashi H,Koga m, et al.prevalence and clinical characteristics of TT virus (TTV) in patient with sporadic acute hepatitis of unknown etiology.J.Hepatol 1999; 31:985-99
- 25.Mushahwar IK,Erker JC,Muerhoff AS,et al:Molecular and Biophysical characterization of TT virus :evidence for a new virus family infecting humans.Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:3177-82
- 26Miyata H,Tsunada H Kaziet al:Identification of a novel GC-rich 113-nukleotide region to complete the circular, single- stranded DNA genome of TT virus, the first human circovirus J.virol1999; 73:3582-86

27. CHARLTON M, ADIEL P, POTERUCHA J et al: TT-Virus infection in North American Blood donors, patients with fulminant hepatic failure and cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* September 1998;839-842
28. Simmonds P, Prescott LE, Logue C, Davidson F, Thomas AE, Laidlaw CA. TT virus –part of normal human flora *JID* 1999;180:1748-49
29. Davidson F, MacDonald D, Mokili JLK, Prescott LE, Graham S, Simmonds P, Early acquisition of TTV in area endemic for TTV infection *JID* 1999;179:1070-76
30. Colombatto P, Brunetto MR, Kansopon J, Oliveri F, et al. High prevalence of G1-G2 TT virus infection in subject with high and low blood exposure risk: Identification of G4 isolates in Italy. *J. Hepatol* 1999;31:990-96
31. Pineau P, Meddeb M, Raselli R, et al. Effect of TT virus infection on hepatocellular carcinoma development: Results of a Euro-Asian survey. *JID* 2000;181:1138-42
32. Christensen JK, Eugen-Olsen J, Sorensen M, et al: Prevalence prognostic significance of infection with TT virus in patients infected with human immunodeficiency virus *JID* 2000;181:1736-99
33. Naumov NV, Petrova EP, Thomas MG, Williams R. Presence of a newly described human DNA virus (TTV) in patient with liver disease. *Lancet* 1998;352:195-97
34. MacDonald DM, Scott GR, Clutterburg D, Simmonds P, Infrequent detection of TT virus infection in intravenous drug users, prostitutes and homosexual men. *JID* 1999;179:686-89
35. Morrica A, Maggi F, Matteroni ML, et al: TT virus: Evidence for transplacental transmission *JID* 2000;181:803-04
36. Okamoto H, Akahare Y, Ukimata M, et al. Fecal excretion of nonenveloped DNA virus (TTV) associated with posttransfusion non A-G hepatitis *J Med Virol* 1998;56:128-32
37. Ukita M, Okamoto H, Kato N, Miyakawa M, et al. Fecal excretion of nonenveloped DNA virus (TTV) associated with posttransfusion non A-G hepatitis *J Med Virol* 1998;56:128-32
37. Ukita M, Okamoto H, Kato N, Miyakawa M, Mayumi M. Excretion into bile of novel unenveloped DNA virus (TT virus) associated with acute and chronic non A-G hepatitis *JID* 1999;179:1245-48
38. Robinson WS: Hepadnaviridae: hepatitis B and hepatitis delta virus. Mandel GL, Douglas RG, Bennett JE (eds) *Principles and Practice of Infectious Disease* 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1990:1204-31

39. Robinson WS, Hepadnaviridae and their replication Fields BN, Knipe DM (eds) Fundamental Virology 2nd ed New York, Raven Press Ltd, 1991:989-1021
40. Ganem D: Hepadaviridae and their replication Fields BN, Knipe DM, Howley PM (Eds), Fields Virology 3rd ed. Lippincott, Raven Press 1996, 2703-37
41. Yenen OŞ. Viral hepatitler Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, (Eds) İnfeksiyon hastalıkları İstanbul Nobel kitabevleri Ltd sti 1996:641-700
42. Machoney FJ. Update, management and prevention of hepatitis B virus infection Clin. Mikrobiol. Rev 1999; 12:351-66
43. Thiollais P, Pourcell C, Dejean A, The hepatitis B virus nature 1985; 317:489-95
44. Serter D, Hepatit virusları ve viral hepatitler. Virus riketsia ve klamidya Hastalıkları İstanbul Nobel tıp kitabevleri 1997, 175-206
45. Lee WH: Hepatitis B virus infection. N Engl J. med 1997; 337:1733-45
46. Lau JYN, Wringht TL, Molecular virology and pathogenesis of hepatitis B. Lancet 1993; 342:1335-40
47. Badur S: Hepatit B virusu (HBV) Molekuler viroloji ve serolojik tanı. Kılıçturgay K (ed) Viral hepatit '94, İstanbul, Nobel Tıp kitabevleri Ltd Şti 1994:65-90
48. Akan E: Viral hepatitler. Genel ve özel viroloji 3. baskı İzmir, saray Kitabevleri 1994:502-49
49. Lemon SM, Thomas DL, Vaccines to prevent viral hepatitis N. Engl J. Med. 1997; 336:196-204
50. Tabor E, Buynak E, Swallow A, Snoy P, Hilleman m, Gerety RJ: Inactivation of hepatitis B virus by three methods: treatment with pepsin, urea or formalin. J. Med Virol 1983; 11:1
51. Thorgeirsson SS, Evarts HC, Bisgaard HC, Fujio K, Hu Z. Hepatic stem cell compartment: activation and lineage commitment. Proc Soc Exp Biol Med 1993; 204:253-60
52. Nicoll AJ, Angus PW, Chou ST, et al. demonstration of duck hepatitis B virus in bile duct epithelial cells: implications for pathogenesis and persistent infection, hepatology 1997; 25:263-9
53. Thomas HC, Carman WF, Envelope and precore/core variants of hepatitis B virus Martin PM, Friedman LS (Eds) Viral hepatitis. Gastroenterol Clin. N. Amer. 1994; 23:499-515
54. Nowalk MA, Bonhoeffer S, Hill AM, Viral dynamics in hepatitis B virus infection. Proc. natl. Acad. Sci. USA 1996; 93:4398-402

55. Tennat BC, Mrosovsky N, McLean K, et al: hepatocellular carcinoma in Richardson's ground squirrels: Evidence for association with hepatitis B-like virus infection. *Hepatology* 1991;13:1215-21
56. Thorgeirsson SS: Hepatic stem cells in the liver regeneration, *FASEB J* 1996;10:1249-56
57. Purcell RH: The discovery of the hepatitis viruses *Gastroenterology* 1993;104:955
58. Grete GB, Giusti G: Epidemiology of chronic viral hepatitis in the Mediterranean area: *Infection* 1990;18;29-33
59. Robinson WS: Hepatitis B virus and Hepatitis D virus Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Disease* 4TH edition New York, Churchill Livingstone, 1995 ;1406-1439
60. Mısıtık R: Viral hepatitis savaşı Derneği Raporu ,2000
61. Yenen OŞ, Hepatit B Wilke Topcu A Söyletir G, Doğanay M, İnfeksiyon hastalıkları 1. baskı. Nobel tıp kitabevleri 1996: 664-691
62. Hollinger FB hepatitis B virusu ,Fields BN, Knipe DM (eds), *Virology* 2nd edition New York ,Raven Press, 1990 2171-2238
63. Lamelin JP, Zaulin F, Trepo C: Lymphotropism of Hepatitis B and C virus :An update and a newcomer .*Int J. Clin. Lab. res.* 1995,25:1-4
64. Robinson WS :Hepatitis B virus and hepatitis D virus ,*Principles and Practice of infectious disease* 4th Edition USA. Churchill-Livingstone 1995:1406-1439
65. Terrault NA, Wright TL: Viral Hepatitis A Through G, Sleisenger & Fordtran's *Gastrointestinal and Liver Disease* 6th edition 1998;1123-1170
66. Hsu HH, Feinstone SM, Hoofnagle JH; Acute Viral Hepatitis, *Principles and practice of infectious diseases* 4th edition 1995;1136-1153
67. Sherlock S, Dooley J; Chronic hepatitis, disease of the liver and biliary system 10th edition London The Blackwell Science 1997:265-302
68. Koff RS: Viral hepatitis Disease of the liver 7 th edition .Philadelphia, JB Lipincott Company 1993; 492-577
69. Sherlock S, Dooley J, Chronic Hepatitis, Disease of the liver and biliary system ,10 th edition. London The Blackwell Science, 1997:303-335
70. Sjögren MH: Serologic Diagnosis of viral hepatitis ,*Medical Clinics of North America* Management of chronic liver Disease september 1996,80(5):992-1000
71. Krawitt EL: Chronic Hepatitis ,*Principles and practice of infectious Disease* 4th edition (Eds) 1995:1153-1159

72. Tekeli E: Hepati B virus enfeksiyonlu hastaların serumlarında HBV_DNA tayini ,Ankara Tıp Bülteni 1998,10:135-150
73. Ghendon Y: Perinatal transmission of hepatitis B virus in high-incidence countries, J. Virol. Methods. 1997;17:69-79
74. Simms J., Duff P: Viral hepatitis in pregnancy, seminarss in perinatology 1993;17:384-393
75. Dragosics B, ferenci P, Hitcman E, Denk H, Long term fallow-up study of asytmomatic HBsAg–positive voluntary blood donors in Austria:a clinical and histologic evaluation of 242 cases .Hepatology 1987;7:302-306
76. Kann M, Lux X, Gerlic WH, Recent studies on replication of hepatitis B virus. J. Hepatology 1995;22:9
77. Santantonio T, Jung MC ,Schneider R et al. Hepatitis B virus genomes that can not synthesiza pre-S2 proteins occur frequently and as dominant virus populations in chronic carries in İtaly-Virology 1992;188:948-52
78. Moradpour D, Wands JR: Understanding Hepatitis B virus infection N. Engl. J. Med. 1995,332:1092-1093
79. Erensoy S, Sayiner AA, Akarca US, Sertöz Yazan R, Özacar T, Bilgiç A. Farklı guruplarda TTV genotip dağılımı Birinci ulusal Moleküler ve tanısal Mikrobiyoloji Kongresi 24-27 Nisan 2000 Kapadokya 33: 121-7
80. Türkoğlu S, Çakaloğlu Y, Şentürk H et al. Çeşitli hasta guruplarında yeni bir DNA virusu (TTV) ‘nün araştırılması. IV. Ulusal Viral Hepatit Simpozyumu ,4-6 Kasım 1998 Ankara program ve jongre kirabı s:201
81. Arslan H, Ergin F, Özdemir N, Arat Z, Tarakçı Ö, Hemodializ hastalarında TT virus DNA sıklığının araştırılması. 1. Ulusal Moleküler ve Tanısal Mikrobiyoloji Kongresi, 24-27 Nisan 2000, Kapadokya, A 37
82. Türkoğlu S, Yılmaz G, Altuğlu İ, et al: HIV seropozitif kişilerde TT virus enfeksiyonu prevelansı. 4. Türkiye AİDS Kongresi ,8-10 Nisan 1999 Kuşadası, B33
83. Matsumoto A, Anthony E, Yeo J et al: Transfusion-associated TT virus infection and it's relationship to liver disease. Hepatology July 1999:283-88
84. Kanda T, Yokosuka O, İkeuhhi T et al: The role of TT virus infection in acute viral hepatitis. Hepatology June 1999:1905-1908
85. Hirada D, Kaneko N, İwamoto M et al: İnfeksiyon with an unenveloped DNA virus (TTV) associated with non A-to G hepatitis in patients with rheumatoid arthritis. Br J rheumatol 1998; 37:1361-62

86.A.Löve, B.Stanzeit, L.Li, E.Olafsdottir, S.Gutmundsson, H Briem:TT virus infection among blood donors in Iceland prevalence, genotypes, and lack of relationship to serum ALT levels:Transfusion volume 40, March 2000 ;306-309

