

NonA-E Hepatit Virüsleri

Özlem KANDEMİR¹

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, MERSİN

Hepatitler konusunda yapılmış bir dolu çalışmaya ve ilerlemeye rağmen bugün hala viral hepatitlerin %10-20'sinin, kronik hepatitlerin %30'unun, fulminan hepatitlerin %50-60'ının nedeni bilinmemektedir. Son yıllarda moleküler biyolojik yöntemler kullanılarak hepatitten sorumlu olabilecek yeni virüsler üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. İlk kez hepatit G virüsü (HGV) ve GB virüsü (GBV) bu yöntemlerle tanımlanmış ve HGV'nin GBV tip C'nin bir genotipi olduğu belirlenmiştir. NonA-E hepatitin etyolojisini saptamada GBV-C'nin yetersiz kalması nedeniyle başka virüsler araştırılmaya başlanmıştır. 1997 yılından bu yana TT virüsü (TTV) ve TTV ile ilişkili olabileceği düşünülen SANBAN virüs, YONBAN virüs, TT benzeri mini virüs (TLMV), SEN virüs (SENV), sentinel virüs (SNTV)'ün nonA-E hepatit virüsleri olabileceği üzerinde durulmaktadır. Bunlar arasında üzerinde en çok çalışılan ve veri biriktirilen TTV olup, diğerleri TTV ile ilişkilendirilmiştir.

GBV-C/HGV

1995 yılında akut hepatit geçiren GB adlı bir cehraha ait olan serumla bir primat türü olan tamarinlerde hepatit geliştiği saptanmıştır. Etken üzerinde yapılan çalışmalarda, GBV-A ve GBV-B olarak adlandırılan iki farklı virüsün genomik RNA'ları klonlanmış ve GBV-A'nın tamarinlerde latent bir virüs olduğu, GBV-B'nin ise hayvanlardaki hepatit tablosundan sorumlu olduğu gözlenmiştir. Aynı grup, Afrikalı bir kişinin serumunda GBV ile ilişkisi olduğu varsayılan yeni bir virüs daha bul-

muş ve bu virüse GBV-C adını vermiştir (1). Linnen ve arkadaşları ise 1996 yılında kronik hepatitli bir olgunun serumunda yeni bir etkenin varlığını göstermiş ve buna G virüsü adını vermiştir (2). Daha sonra yapılan DNA homoloji çalışmaları sonucunda GBV-C ve HGV arasında %86 nükleotid, %96 aminoasit homolojisi saptanmış ve bu virüsün GBV-C/HGV olarak adlandırılması uygun görülmüştür (3).

HGV 9400 nükleotidli tek iplikli RNA genomuna sahiptir. Flavivirus ailesinde Hepacivirus genusunun bir üyesidir. Uzun ve tek bir ORF'si vardır. Bu bölge 2873 aminoasitli bir poliprotein kodlar. Aminoasit sekans analizleri sonucunda 5' ucunda E1 ve E2 olarak adlandırılan yapısal zarf glikoproteinleri 3' ucunda ise NS2, NS3, NS4 ve NS5 olarak tanımlanan, yapısal olmayan proteinleri kodlayan bölgeler yer almaktadır. E2 bölgesi virion yüzeyinde yer alan bir glikoproteini NS2 ve NS3 bölgeleri ise iki proteaz ve helikaz yapılarını kodlar. HGV, hepatit C virüsü (HCV) genomu ile %25 oranında benzerlik göstermektedir. Her iki virüs de Flaviviridae ailesinde yer almasına rağmen HGV, HCV'den farklı bir virüs izolatu olarak değerlendirilmektedir (2,3). GBV-C/ HGV'nin sınıflandırması üzerinde tam bir görüş birliği yoktur. Bunun nedeninin, analizlerde kullanılan ortak bir yöntem ve bölgenin olmaması olabileceği belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda, genomik değişikliğin biyolojik veya klinik farklılıkla ilişkisi bulunamamıştır (4). Çeşitli bölgelerden elde edilen HGV suşla-



rını klonlama ve genetik analiz bulgularına göre en az beş farklı genotipin varlığı gösterilmiştir. Tip 1: Batı Afrika, tip 2: Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa, tip 3: Asya, özellikle Japonya, tip 4 ve 5: Güney Afrika'da saptanmıştır. Türkiye'de ise en fazla tip 2 saptanmıştır (5,6).

HCV'ye benzer olarak HGV'de de NS3 bölgesinde genomik varyasyonlar saptanmış ve bunlar quasispecies olarak tanımlanmıştır. Bu varyasyonların virüsün persistanında önemi olabileceği üzerinde durulmaktadır.

Epidemiyoloji

Bulaş: Başlangıçta HGV'nin transfüzyonla geçtiği belirtilmiş ve transfüzyonla ilişkili virüs olarak tanımlanmıştır. Ancak kan ve kan ürünlerine maruziyet öyküsü olmayanlarda da virüsün persistanının gözlenmesi başka yollarla da virüsün bulaşabileceğini düşündürmüştür. Bundan sonra çeşitli hasta gruplarında çalışmalar yapılmıştır. Sonuçta viral geçiş için belli risk grupları olduğu belirtilmiştir. Bunlar;

1. Kan ve kan ürünü alma öyküsü olanlar,
2. Damar içi ilaç bağımlıları,
3. Sürekli hemodiyaliz yapılanlar,
4. Tatuaj veya akupunktur yaptırılanlar,
5. Aynı yolla geçen insan immünyetmezlik virüsü (HIV), HCV, hepatit B virüsü (HBV) olan olgular (koinfeksiyon)'dır.

Özellikle aynı türün seksüel partnerler arasında ve aynı annenin çocuklarında saptanması, virüsün seksüel ve vertikal yolla geçebileceğini göstermiştir (7,8). Eşler arasında sürekli tek partner

olmasının infeksiyon sıklığını azaltması, genelev kadınlarında yaş ve seksüel ilişki sayısının infeksiyon sıklığını arttırması seksüel temasın infeksiyonu kazanmak için bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu yolla bulaş, parenteral yola göre daha az öneme sahiptir. Aksine perinatal geçiş ise genellikle önemli oranda daha yüksek bulunmuştur (%33.3-80). Perinatal geçiş özellikle viral yükü fazla olan HCV pozitif ve daha önce damar içi ilaç kullanıcısı olan HIV pozitif annelerin bebeklerinde daha fazla olmaktadır. Bu tür geçişin anne sütünden ziyade intrauterin dönemde veya doğum kanalından olduğu düşünülmektedir. Çünkü anne sütünde virüs saptanamamıştır (7,9). Bütün bunların dışında HGV'nin horizontal geçişinden de söz edilmektedir (10).

Prevalans: Dünyanın çeşitli bölgelerinde kan donörlerinde yapılan araştırmalarda; Avrupa'da %3-15, Kuzey Amerika'da %3-8, Afrika ve Güney Amerika'da %20, Asya'da %3-6, Japonya'da %0.5-1.7, Hindistan'da %4, Suudi Arabistan'da %2 ve Çin'de %1 oranında HGV pozitifliği saptanmıştır. Ülkemizde bu oran yaklaşık %2 civarındadır (İstanbul ve Samsun'da %2, İzmir'de %1) (11). HGV için saptanan risk gruplarında oranlar değişmektedir. Çok sayıda kan transfüzyonu alan hastalarda HGV oranı %35'lere yükselmektedir. Diğer risk gruplarındaki oranlar Tablo 1'de görülmektedir. (12).

İnfekte annelerin bebeklerinin 12 aylık izlemlerinde HGV viremisinin devam ettiği, ancak bunlarda hepatit gelişmediği belirtilmiştir (7). Anneden bebeğe bulaşma nükleik asit dizi analizleriyle kanıtlanmıştır.

Türkiye için bildirilen oranlar Tablo 2'de görülmektedir (12,13).

Tablo 1. Dünyanın çeşitli bölgelerinden bildirilen farklı risk gruplarında HGV prevalansı.

| Gruplar | % | Gruplar | % |
|----------------------------|-------|-----------------------|-------|
| Kan transfüzyonu | 10-35 | Akut nonA-C hepatit | 0-40 |
| Hemodiyaliz | 39-58 | Akut hepatit A | 0-25 |
| Talasemi-hemofili | 20-38 | Akut hepatit B | 9-32 |
| Damar içi ilaç kullananlar | 19-54 | Akut hepatit C | 10-48 |
| Genelev çalışanları | 13-25 | Kronik nonA-C hepatit | 5-35 |
| Renal transplantasyon | 13-36 | Kronik hepatit B | 0-18 |
| Kİ transplantasyonu | 25-61 | Kronik hepatit C | 4-39 |
| İnfekte anne bebekleri | 56-89 | | |

Kİ: Kemik iliği.

**Tablo 2.** Türkiye'den bildirilen çeşitli risk gruplarında HGV prevalansı.

| Gruplar | % | Gruplar | % |
|-----------------------|-------|-------------------|------|
| Kan transfüzyonu | 3-15 | Kronik hepatit B | 0-18 |
| Renal diyaliz | 25-35 | Kronik hepatit C | 4-28 |
| Kİ transplantasyonu | 15 | Kriptojen hepatit | 3-21 |
| Renal transplantasyon | 42 | Kanser | 10 |

Kİ: Kemik iliği.

Farklı oranların bildirilmesi, muhtemelen laboratuvar standardizasyonunda eksiklik veya kullanılan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniğindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır.

Sonuç olarak, tüm dünyada HGV yüksek sıklıkta gözlenmektedir. Bazı özel durumlar hariç HGV'nin prevalansı HCV'den daha yüksektir. Benzer bulaş yollarını paylaştığından HCV bulaşını önlemek için yapılan öneriler HGV için de geçerli olabilir.

Patogenez: Patogenezde üzerinde en çok durulan konular, virüsün persistan bir infeksiyon oluşturup oluşturmadığı ve hepatotropizminin olup olmadığıdır.

Birçok çalışmada, HGV'nin kronik infeksiyon meydana getirerek yıllarca replike olabildiği savunulmaktadır (14,15). Örneğin; kan transfüzyonu sonrası yaklaşık %10-30 oranında, karaciğer transplantasyonu sonrası %46.2 oranında persistan infeksiyon meydana geldiği gösterilmiştir. HGV viremik annelerin infantlarında 12 ay sonra %91, 24 ay sonra %57 oranında serumda viral RNA gösterilmiştir (16). Aslında HGV'nin genom stabilitesi iyi bilinmesine ve E2 domaininde hipervariabl bölge saptanmamış olmasına rağmen farklı dokularda bazı viral quasispeciesler bulunmuştur (17). Bunların diğer domainlerden özellikle de NS3 kısmından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu quasispeciesler klinik seyri ve tedaviye cevabı etkileyebildiği gibi viral persistanda da rol oynuyor olabilir.

Viral persistanda bunun dışında diğer birçok faktörün etkili olabileceği belirtilmekle beraber bunlar yeteri kadar kesinlik kazanmamıştır. Örneğin; GBV infeksiyonunda HLA tipleri araştırılmış ve infeksiyonun bazı haplotiplerle ilişkisi gösterilmiştir (HLA DQ7, DR15, DR8 gibi) (18). Ayrıca, virüsün lenfositler, kupffer hücreleri ve endotel hücrelerinde replike olduğu ve hasar yaptığı, sonuçta onların antijen sunma, hücre ölümü ve immü-

nolojik olarak diğer önemli mekanizmalarını bozup viral persistana bu şekilde neden olabileceği belirtilmiştir (19).

Virüsün hepatotropizmi ve hepatositlerde replikasyon yeteneği ile ilgili bilgiler ise oldukça çelişkilidir. Serumda viral RNA bulduktan sonra birçok araştırmacı infeksiyonun primer yerini bulmak amacıyla negatif sensini karaciğer ve diğer dokularda aramış, bazıları virüsün primer olarak karaciğerde replike olduğunu bildirmesine rağmen büyük bir çoğunluk bunun tersini savunmuştur (20). Çünkü simültane alınan serum örneğinde, karaciğerdekenden daha fazla virüs RNA'sı saptanmış ve karaciğerde saptanan bu virüsün dolaşımdan gelmiş olabileceğini belirtmişlerdir. Karaciğerde primer replikasyon varlığının karşılığı görüşler viral RNA negatif sensini dalak ve kemik iliğinde saptamışlar ve sonuçta HGV'nin primer hepatotropik bir virüs olmaktan çok lenfotropik bir virüs olabileceğini savunmuşlardır (21).

Daha yeni raporlarda viral tropizm hala tartışmalı gözlenmektedir. Tüm veriler göz önüne alındığında HGV az miktarda karaciğerde replike olabileceği de primer olarak hepatotropik bir virüs değildir.

Klinik

Akut ve fulminan hepatit: HGV ile infekte olguların çoğu yıllarca infekte kalmalarına rağmen, akut veya kronik hepatitin herhangi bir klinik bulgusunu vermez. Hastalığın inkübasyon süresi kan transfüzyonu sonrası 1-20 hafta kadardır. HGV infeksiyonunun klinik bulguları çok hafiftir veya hiç yoktur. Akut hepatitli olgularda HGV sarıksız ve normal karaciğer fonksiyon testi (KCFT) ile seyreden hafif bir hastalık tablosu yapmaktadır. Hemen hemen tüm hastalarda replikasyon devam etmesine rağmen klinik bulgu gözlenmeyebilir. Ayrıca HGV, akut C hepatiti ile birlikte olduğunda bu hastalığın da seyrini değiştirmemektedir (22).

HGV'nin fulminan hepatik yetmezlikteki rolü de tartışmalıdır. Genellikle %16-39 gibi oranlar verilirken, bazı farklı primerler kullanan araştırmalarda oran %4-10 olarak verilmektedir (23,24). Fulminan hepatik yetmezlikte virüsle ilgili belli mutasyonlar saptanmış ve hastalığın ciddi seyretme nedeni olarak bu mutantların varlığı öne sürülmüştür (24). Ancak başka araştırmacılar bu mutantların sağlıklı olanlarda da olabileceğini göstermiş ve bu görüşü desteklememişlerdir (25). Japonya'dan bildirilen çalışmalarda HGV'nin fulminan hepatik yetmezlikte rolü olmadığı, önceki çalışmalarda yüksek oranda saptanmasının nedeninin seçilen hasta grubunun multipl kan transfüzyonunu da içeren yoğun destek tedavisi alan olgular olmasından kaynaklandığı belirtilmiştir (26,27). Tüm veriler göz önüne alındığında akut ve fulminan hepatit ile HGV arasında iyi bir ilişki kurulamamıştır.

Kronik hepatit: HGV'nin persistan infeksiyon oluşturduğu bilinmesine rağmen, kronik hepatite neden olup olmadığı bilinmemektedir. Klinik biyolojik ve histokimyasal veriler karaciğer hastalığında virüsün rolü olmadığı yönündedir. Kronik HCV ve HBV infeksiyonu ile birlikte bulunduğu klinik ve biyokimyasal olarak bu hastalıkların karakterlerini etkilememektedir. Ayrıca, hepatoselüler karsinoma (HSK) gelişimi ve HGV arasında da bir ilişki kurulamamıştır (28).

Histolojik Değerlendirme

HGV'nin neden olduğu hepatitte karaciğerde steatoz, hafif portal inflamatuvar lezyon, portal alanlarda hafif fibröz genişleme ve ince fibröz septa varlığı gözlenmiştir. Kronik HCV infeksiyonu ile karşılaştırıldığında önemli bir patolojik değişiklik yapmadığı, ancak HCV ve HGV birlikteliğinde bazı histolojik değişikliklerin geliştiği izlenmiştir (29). Bu değişiklikler daha fazla safra kanalı hasarı, perivenüler fibrozis, periselüler fibrozis ve hepatositlerde irregüler rejenerasyon şeklindedir.

Tanı

Bugün HGV'yi saptamada RT-PCR ve "branched chained DNA (bdDNA)" teknikleri kullanılmaktadır. Her iki yöntem de serumda ve diğer vücut sıvıları ile dokularda virüsü saptayabilmektedir. Viral RNA'yı saptayan bu yöntemler viral persistanı belirlemekle beraber karaciğer transplantasyonu ve greft reinfeksiyonunda çok düşük miktarlardaki virüsün saptanmasında da önemlidir. Virüs RNA'sının sekans analizi viral tropizmin be-

lirlenmesinde ve infeksiyon kaynağının saptanmasında dolayısıyla epidemiyolojik çalışmalarda, kantitasyonu ise antiviral tedaviye cevabın değerlendirilmesinde faydalıdır (12). Bu kadar avantajlı olmasının yanı sıra metodun standardizasyonu ve ticari üretimi aşamalarında sorunlar yaşanmaktadır.

HGV-RNA saptanmasından sonra HGV-E2 (envelope) antijenine karşı antikor saptayan yöntemler geliştirilmiş, bu yöntemlerde HGV-E2 proteini antijen olarak kullanılmıştır (30).

HCV'nin aksine HGV'de hümmoral immün yanıt (anti-E2 antikorları) oldukça önemlidir. Viral RNA bu antikorların belirlenmesini izleyerek serumdaki kaybolur ve bir daha gözlenmez. Bu nedenle oluşan antikorlar başarılı immün yanıtı yansıtmakta ve gelişen bu immünite uzun süreli olmaktadır.

Transplantasyon öncesi serumda anti-E2 antikorlarının varlığı greftin tekrar infekte olmayacağını göstergesi olarak kabul edilmektedir.

Yapılan çalışmalarda alanin aminotransferaz (ALT) değerleri normal olan olgular ile yüksek olanlarda viremi oranları benzer bulunmuş ve bu nedenle KCFT'nin GBV-C/HGV infeksiyonunu saptama yönünden yardımcı bir tanı yöntemi olamayacağı belirtilmiştir (31,32).

Sonuç olarak, HGV infeksiyonunda aktif infeksiyon tanısı viral RNA'nın saptanmasıyla konmaktadır. Bunun için en uygun yöntem RT-PCR'dir. HGV infeksiyonunun kaybolduğunu belirlemek için ise HGV'nin zarf proteini olan E2'ye karşı oluşan antikorları araştıran ELISA yöntemi kullanılmaktadır. E2'ye karşı bağışık yanıtın oluşmasıyla bir yıl içinde HGV viremi kaybolmaktadır. Antikor oluşmayanlarda virüsün kaybolmadığı düşünülmektedir.

Tedavi

HGV infeksiyonu hafif seyretmekte ve kendi kendine iyileşmektedir. Kronik hepatite veya karaciğer hasarına yol açtığına, ayrıca HSK'ya neden olduğuna dair bir bilgi yoktur. HGV'nin transplantasyon sonrası karaciğer hasarı ve greft ömrü üzerine etkili olmadığı da bildirilmektedir. Çeşitli çalışmalarda kronik C hepatitinde kullanılan interferon (IFN) tedavisinin HGV replikasyonunu baskıladığı ve anti-E2 serokonversiyonunu sağladığı gösterilmiş, ancak klinik ve biyokimyasal iyileşmenin HGV viremi ile değil, HCV viremi ile



ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca HGV'nin, HCV'nin viral yükü üzerine ve IFN'ye yanıtına etkisi olmadığı da gözlenmiştir (33). Bu nedenle sadece HGV enfeksiyonunda tedaviyi düşünmek bugün için yersizdir. Aynı zamanda donörlerin taramasını düşünmek de anlamlı bulunmamaktadır.

HIV ve HGV koinfeksiyonlu olguları araştıran çalışmalarda ise CD4+ hücre sayısı ve yaşam süresi koinfekte olanlarda, sadece HIV pozitifliği olanlardan daha fazla ve daha uzun bulunmuş, ayrıca antiretroviral ajanların HGV üzerine etkisinin bulunmadığı da gösterilmiştir (34,35).

Bu konuda Rodriguez ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada antiretroviral tedavinin etkinliğinin koinfeksiyon durumunda arttığı, ayrıca HGV koinfeksiyonunun virüs replikasyonunu azalttığı gösterilmiştir (36). Bunun nedeninin viral interferans olabileceği belirtilmiş, ancak başka faktörlerin de neden olabileceği üzerinde durulmuştur.

Nunnari ve arkadaşları da HGV viremili HIV pozitif olgularda antiretroviral tedaviye yanıtın daha iyi olduğunu bulmuşlardır (37). Bu araştırmacılar sitokinlerin bu konuda önemli olabileceği üzerinde durmuşlar ve Th1 sitokin cevabını HGV pozitif grupta değişmemiş bulurken, HGV negatif grupta azalmış bulmuşlardır. Th2 cevabını ise interleükin (IL)-4, IL-10, HGV negatif grupta önemli ölçüde yüksek bulmuşlardır. Ancak HGV'li olgularda Th2 ekspansiyonunun inhibisyonunun mu yoksa Th1 sitokinlerinin dominant oluşunun mu AIDS progresyonunu geciktirdiği konusunda yorum yapamışlardır.

TTV

TTV 1997 yılı sonunda Japonya'da etyolojisi bilinmeyen akut posttransfüzyon hepatitli bir hastanın serumundan izole edilmiştir. Zarfsız bir virüstür. Sirküler tek zincirli DNA'sı vardır. TTV genomunun büyüklüğü yaklaşık 3.8 kb olup, negatif polaritelidir. İki ORF'si vardır. Genom iki farklı protein kodlamaktadır. Circoviridae ailesinde insani infekte eden yeni bir virüstür. İlginç bir özelliği genomunun çok değişken olmasıdır. Genotiplere göre sınıflandırma çalışmalarında 1999 yılında Okamoto ve arkadaşları %30'dan fazla sekans farklılığı gösterme baz alındığında en az 16 genotipi olduğunu, 2002 yılında Peng ve arkadaşları 23 ve daha fazla genotipi olduğunu ve bunların filogenetik analize göre dört büyük gruba ayrıldığını, Takacs ve arkadaşları ise 2003 yılında 30'dan fazla

genotipi ve beş filogenetik grubu olduğunu belirtmişlerdir (38-40). Bunlara göre grup 1: TTV prototipini (genotip 1) ve genotip 2-6'yı, grup 2: 7, 8, 17, 22 ve 23'ü, grup 3: genotip 11 ve grup 4: genotip 9'u kapsamaktadır. Avrupa ve Amerika'da daha çok genotip 2 saptanmış olup, ülkemizde de Erensoy ve arkadaşlarının İzmir ve İstanbul'dan çeşitli hasta gruplarını içeren (kan donörleri, hemodiyaliz olguları, talasemi, fulminan hepatit) çalışmalarında en çok genotip 2 (%64), daha az sıklıkta genotip 1 (%36) saptanmıştır (41). Sağlıklı kişilerde TTV prevalansının çok yüksek olması, bilinen diğer virüslerden farklı olarak ilgi çekmektedir.

Epidemiyoloji

TTV enfeksiyonuna tüm dünyada yaygın olarak rastlanmaktadır. Özellikle sağlıklı bireylerde ve kan donörlerinde de yüksek oranlarda saptanması, virüsün asemptomatik enfeksiyon tablosu oluşturabileceğini ve parenteral dışı başka yollarla da bulaşımın olabileceğini göstermektedir. Virüsün fekal-oral, cinsel temas ve vertikal yolla geçişini destekleyen çeşitli çalışmalar mevcuttur (42,43). Gebelerde TTV pozitiflik oranı %20 olarak belirtilmiştir. Anneden bebeğe geçişi araştıran bir çalışmada, TTV pozitif annelerin amniyon sıvısında bu annelerin bebeklerinde ilk beş gün ve üç ay sonra alınan serum örneklerinde TTV saptanamamıştır (44). Aynı çalışmada yapılan incelemelerde pelvis ve doğum kanalında da virüsün bulunmadığı belirtilmiş ve sonuçta anneden bebeğe bulaşta vertikal geçişten çok horizontal geçişin daha önemli olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, TTV pozitif annelerin sütünde de virüs saptanmış ve bu nedenle anne sütünün bulaşta rol oynayabileceği üzerinde durulmuştur (44).

Sağlıklı kan donörlerinde TTV-DNA varlığını inceleyen çalışmaların sonuçlarına bakıldığında pozitiflik oranlarının değişkenlik gösterdiği görülmektedir. Bu önemli farklılıkta virüsün epidemiyolojik dağılım özelliklerinin yanı sıra, çalışmalarda kullanılan yöntem ve primerlerin de rolleri olduğu belirtilmektedir. Genellikle Avrupa'da ve Amerika'da kan donörlerinde %10 civarında oranlar bildirilirken, ülkemizde bu grupta oran %0.5-30'dur (45-47). Bunun yanı sıra Gambia'da %83, Singapur'da %98 gibi oranlar da bildirilmektedir (48).

Nedeni bilinmeyen hepatit olgularının bir kısmından sorumlu olduğu düşünülen TTV'nin belli bir hastalıkla ilişkisi saptanamamıştır. TTV-DNA se-

ropozitivitesinin ALT yükselmesi görülmeden yaşla birlikte arttığı bildirilmektedir. Ülkemizde çeşitli hastalıklarla ve bulaşma yolları ile TTV enfeksiyonunun ilişkisini araştırmak amacıyla farklı gruplarda TTV-DNA araştırılmıştır (Tablo 3).

Aynı amaçla farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda varılan ortak sonuç, etyolojisi belli olmayan karaciğer hastalığı olan hastalarla etyolojisi tanımlanmış karaciğer hastalığı olanlardaki TTV-DNA seroprevalansı arasında anlamlı fark olmadığıdır. Parenteral bulaşma riski yüksek gruplarda TTV enfeksiyon oranları yüksek bildirilmekle birlikte, riskli grup dışındakilerde de oranların yüksek olması parenteral dışı bulaşma yollarının da olabileceğini göstermektedir.

Patoloji ve Klinik

TTV'nin akut ve persistan enfeksiyonlarla ilişkisini gösteren çalışmalar olmakla birlikte, klinik önemi henüz bilinmemektedir. Virüsün karaciğer hastalığı ile ilişkisi kesin olarak kanıtlanmamıştır. Son çalışmalarda TTV pozitif olgularda karaciğer yıkımının göstergesi olarak kabul edilebilecek biyokimyasal ve histolojik bulguya rastlanmamıştır (49).

HBV ve HCV enfeksiyonları ile birlikte görülme sıklığı en az kriptojenik karaciğer hastalığı olanlar kadar yüksektir. HBV ve HCV enfeksiyonunda TTV pozitif ve negatifler arasında hastalığın seyri yönünden anlamlı bir fark olmadığı için karaciğer hasarını arttırmada da etkisi olmadığına inanılmaktadır. Ancak yapılan bir çalışmada, kronik HCV in-

feksiyonlu olgularda TTV enfeksiyonu birlikteliğinin histolojik olarak nekroinflamasyonu (grade) arttırabildiği gösterilmiş olmakla birlikte, fibrozis (stage) üzerine etkisi gösterilememiştir (50).

Virüsün hepatotrop özelliği vardır. Karaciğerde serumdan 10-100 kat daha fazla virüs bulunduğu saptanmıştır. Ancak hepatositlerde belirgin bir morfolojik değişiklik olmaması, TTV'nin karaciğer patogeneğinde önemli bir rolü olmadığını göstermektedir. Genotipler ve karaciğer hasarı arasında da anlamlı bir ilişki genelde saptanamamıştır.

Sağlıklı kan donörlerinde yüksek oranlarda TTV-DNA pozitifliği bildirilmesi asemptomatik TTV taşıyıcılığı olabileceğini düşündürmektedir.

Virüs DNA'sına periferik kan mononükleer hücrelerinde, kemik iliğinde, dalak, böbrek, kalp ve pankreasta da rastlanmış, ancak buralarda virüs yoğunluğu daha düşük bulunmuştur (51). Bu verilere göre karaciğer hala primer tutulan organ gibi görünmesine rağmen, karaciğer dışı bölgelerdeki virüsler immün sistemin etkisinden kaçıyor olabilir ve bu nedenle de buralar karaciğerin yeniden infekte olması için kaynak görevi görüyor olabilir. Bu da TTV enfeksiyonunun kronik olmasını ve tüm toplumda yüksek prevalansını kısmen açıklamaktadır.

Tanı

Henüz tanıda kullanılacak güvenilir bir TTV antikor testi yoktur. TTV'deki genetik ve aminoasit düzeyindeki yüksek değişkenlik, virüsün immün sistemin etkilerinden kolayca kurtulmasına neden olmakta ve oluşan antikorların tekrarlayan enfeksiyonlardan koruyuculuğunu önlemektedir.

Serumda TTV-DNA, nükleik asit amplifikasyon yöntemleri ile aranmaktadır. 5' veya 3' NCR ucuna yakın bölgeleri hedefleyen primerlerin kullanıldığı sistemler daha duyarlı bulunmaktadır (38). TTV'nin yüksek düzeyde değişkenliği ve konaktaki viral popülasyonun karmaşıklığı nedeniyle seçilen primerlere bağlı olarak TTV-DNA pozitiflik oranları da değişebilmektedir. Bunun dışında örneklerin işlenmesinden, saptama sistemlerine kadar her basamakta testlerin duyarlılığı etkilenebilmektedir.

Tedavi

Virüs genellikle tek başına belirgin karaciğer hasarı yapmadığından, çoğunlukla birlikte eşlik etti-

Tablo 3. Türkiye'den bildirilen farklı gruplarda TTV-DNA pozitiflik oranları.

| Hasta grupları | % |
|------------------------------------|-------|
| Kan donörleri | 5-52 |
| Kronik hepatit B | 14-40 |
| Kronik hepatit C | 7-40 |
| Fulminan hepatit | 0-80 |
| Siroz | 20 |
| Kriptojen hepatit | 38 |
| Talasemi | 60-80 |
| HIV | 42-50 |
| Genelev çalışanları/homoseksüeller | 86 |
| Hemodiyaliz | 20-75 |
| Renal transplantasyon | 52 |

HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü.



ği hastalıkların tedavisi sırasında TTV'nin durumu araştırılmıştır. Konu ile ilgili yapılmış olan çalışmalarda yüksek doz IFN- α tedavisi alan kronik hepatit C infeksiyonlu olgularda TTV'nin klinik önemi araştırılmıştır (52,53). Sonuçta tedavi öncesi HCV viremi düzeyi, ALT düzeyi ve HCV genotipinin kalıcı cevap üzerine etkili olduğu, TTV vireminin etkisinin olmadığı saptanmıştır. Kronik hepatit B infeksiyonu ile birlikte olduğunda ise yine IFN tedavisine hepatit B infeksiyonunun yanıtını değiştirmedeği gibi, serumda TTV-DNA'nın kaybolmasının da hastalığın klinik seyrini etkilemediği gözlenmiştir (54). Lamivudine de aynı çalışmada TTV'nin duyarlı olmadığı belirtilmiştir.

SEN VİRÜS

Virüs DNA'sı ilk kez HIV ile infekte bir hastanın plazmasından izole edilmiş ve hastanın adının baş harfleri verilerek SEN virüs (SENV) olarak adlandırılmıştır. Tek sarmallı yaklaşık 3600-3900 nükleotid uzunluğunda dairesel DNA'sı olan en az 3 ORF'si bulunan küçük, zarfsız bir virüstür. Dokuz farklı izolatu vardır (A-I). SENV-D ve SENV-H transfüzyon ile ilişkili nonA-E hepatitli hastaların serum örneklerinde, sağlıklı kan donörlerinden daha fazla saptanmaktadır. Bunların transfüzyonla bulaşan hepatitlerle yakın ilişkisi gösterilse de, etken olduğuna dair kesin kanıtlar bugün için mevcut değildir. SENV ile infekte kişilerin çoğunda hepatit gelişmemektedir. SENV infeksiyonu ve karaciğer hasarı arasındaki ilişki belirsizdir (13).

Epidemiyoloji

SENV varyantlarının coğrafi dağılımı kesin olarak bilinmemektedir. SENV-D Japonya'da, SENV-H ise daha çok Amerika ve Tayvan'da saptanmıştır (55). Bildirilen SENV-D ve H sonuçlarına göre Tablo 4'te çeşitli ülkelerdeki sağlıklı kan donörleri ve farklı hasta gruplarında virüsün rastlanma oranları görülmektedir. Tabloda riskli gruplarda ve karaciğer hastalığı olanlarda sağlıklı kişilere göre SENV oranları anlamlı olarak yüksek gözlenmektedir. HBV ve HCV ile SENV-D ve H koinfeksiyonuna sık rastlanmaktadır. Akut ve kronik HCV infeksiyonlu hastaların SENV ile infeksiyon oranı %24-40 olarak bildirilmektedir (56). Kao ve arkadaşlarının çalışmasında, özellikle HCV genotip 2a ile infeksiyon durumunda SENV birlikteliğinin (%37) sadece HCV pozitif olanlardan (%16) daha yüksek olduğu gözlenmiş ve SENV ile HCV genotip 2a arasında bir bağlantı olabileceği düşünülmüştür (56). Koinfeksiyon durumunda virüsün karaciğer hasarını arttırdığına dair herhangi bir veri yoktur. Bulaş yollarının benzer olduğu bildirilmekle birlikte, parenteral dışı bulaşın da SENV infeksiyonlarında mümkün olabileceği belirtilmektedir. Özellikle transfüzyon dışında seksüel temas ve vertikal yolla da bulaşın olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (57,58).

Virüs %45 oranında bir yıl ve üzerinde, %13 oranında 12 yıl ve üzerinde persiste edebilmektedir. Bu persistandan yılda 7.2×10^{-4} oranında mutasyon hızı olan hipervariabl bölgelerin sorumlu olabileceği üzerinde durulmaktadır (59).

Tablo 4. Çeşitli ülkelerdeki sağlıklı kan donörleri ve farklı hasta gruplarında SENV prevalansı.

| Hasta grupları | Amerika (%) | Japonya (%) | Tayvan (%) |
|---------------------------------------|-------------|-------------|------------|
| Kan donörleri | 2 | 10 | 15 |
| Akut nonA-E hepatit | 18 | 17 | |
| Kronik nonA-E hepatit | 45 | 27 | |
| Kriptojen hepatit | 50 | | |
| Transfüzyonla ilişkili nonA-E hepatit | 30 | | |
| Fulminan hepatit | | 32 | 30 |
| IVDU* + HIV | 46 | | 54 |
| Kronik hepatit B | | | 41 |
| Kronik hepatit C | | | 67 |
| Hemodiyaliz | | 38 | 68 |
| Hemofili | | | 68 |

* İntravenöz ilaç kullanıcıları.

HIV: İnsan immünyetmezlik virüsü.

Sonuç olarak, SENV-D ve H infeksiyonları transfüzyonla ilişkili hepatitlerde daha sık gözlenmekle birlikte, karaciğer hasarındaki rolleri henüz gösterilememiştir. TTV'de olduğu gibi SENV'de klinik hastalık yapmadan konakçıyla kommensal yaşama yeteneğinde olan, yaygın rastlanan bir virüs gibi görünmektedir.

Tanı

Kesin tanı için özgül primerlerin kullanıldığı PCR sistemleri kullanılmaktadır (60).

Tedavi

Tek başına SENV infeksiyonunun tedavisi ile ilgili çalışma olmamakla beraber, HCV ile koinfekte olduğunda HCV infeksiyonunun IFN ile tedavisi sırasında bu tedavinin SENV üzerine de etkili olduğu (%50) gösterilmiştir (61).

Umamura ve arkadaşları ise çalışmalarında SENV-D'nin IFN'ye SENV-H'den daha duyarlı olduğunu saptamışlardır (62). Aynı sonuç Lin ve arkadaşları tarafından da gösterilmiştir (63). Bu çalışmada ayrıca, SENV varlığı ve ALT cevabı arasında tedaviye yanıt açısından bir fark bulunmamıştır.

HCV-RNA düzeyinin koinfeksiyon durumunda değişmediği gözlemlendiğinden SENV'nin HCV replikasyonunu etkilemediği düşünülmektedir. Demografik özellikler, ALT düzeyi, HCV-RNA ve histolojik aktivite koinfekte ve sadece HCV'li olgular arasında farklı olmadığından SENV ile koinfeksiyon HCV'nin IFN'ye kalıcı yanıtını etkilememektedir.

TTV ile İLİŞKİLİ DİĞER VİRÜSLER

TTV çalışmaları sırasında farklı izolatlar da tanımlanmaya başlamıştır. Bunlar; SANBAN, YONBAN, PMV, TLMV, SENV ve sentinel virüstür. TLMV dışındakiler dört gruba ayrılmaktadır (60).

Grup 1'de YONBAN, grup 2'de TTV, grup 3'te PMV, grup 4'te ise SEN-V, SANBAN ve TUS01 yer almaktadır. Bu sınıflama ve yeni önerilen sınıflamalar üzerinde görüş birliği yoktur.

Adı geçen virüsler hakkında sürekli yeni çalışma sonuçları, veriler ve yorumlar birikmektedir. Henüz bu virüslerin epidemiyoloji, patogenezi ve klinikleri hakkında yorum yapmak için oldukça erkendir. Ayrıca, bunların karaciğer üzerine patojenlik özellikleri de bilinmemektedir. Hepatit virüsleri olarak kabul edilebilmeleri için tek başlarına karaciğer hasarına neden olduklarının kanıtlanması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Schlauder GG, Dawson GJ, Simons JN, et al. Molecular and serological analysis in the transmission GB hepatitis agents. *J Med Virol* 1995; 46: 81-90.
2. Linnen J, Wages J, Zhang-Keck Z-Y, et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: Transfusion-transmissible agent. *Science* 1996; 271: 43-6.
3. Leary TP, Muerhoff AS, Simons JN, et al. Sequence and genomic organization of GBV-C: A novel member of the Flaviviridae associated with human non A-E hepatitis. *J Med Virol* 1996; 48: 60-7.
4. Konomi N, Miyoshi C, Zerain CF, et al. Epidemiology of hepatitis B, C, E and G virus infections and molecular analysis of hepatitis G virus isolates. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3291-5.
5. Tucker TJ, Simuts HE. GBV-C/HGV genotypes: Proposed nomenclature for genotypes 1-5. *J Med Virol* 2000; 62: 82-3.
6. Erensoy S, Zeytinoglu A, Göksel S, et al. GB virus C/hepatitis G virus infection among renal transplant recipients in Izmir, Turkey: Molecular analysis of phylogenetic groups. *International J Infect Dis* 2002; 6: 242-3.
7. Ohto H, Ujiie N, Sato A, et al. Mother to infant transmission of GB virus type C/HGV. *Transfusion* 2000; 40: 725-30.
8. Frey SE, Homan SM, Sokol-Anderson M, et al. Evidence for probable sexual transmission of the hepatitis G virus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1033-8.
9. Sathar MA, York DF, Gouws E, et al. GB virus type C coinfection in HIV infected African mothers and their infants, KwaZulu Natal, South Africa. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 410-1.
10. Cheng PN, Chang TT, Jen CM, et al. Molecular evidence for transmission of GB virus C/hepatitis G virus infection within family: Close relationship between mother and child. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 151-6.
11. Pekbay A, Günaydin M, Esen Ş ve ark. Çeşitli risk grupları ve sağlıklı toplumda hepatit G virus prevalansının belirlenmesi. *Viral Hepatit Derg* 2000; 1: 58-61.
12. Pahsa A. Yeni hepatit virüsleri. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (editörler). *Viral Hepatit* 2005. 1. Baskı. 2005: 22-42.
13. Erensoy S. Hepatit etiolojisinde sorgulanan yeni virüsler. Tekeli E, Balık İ (editörler). *Viral Hepatit*. 1. Baskı. 2003: 270-85.
14. Sherlock S, Dooley J. Virus hepatitis. In: Sherlock S, Dooley J (eds). *Diseases of the Liver and Biliary System*. 10th ed. Chapter 16. London UK: Blackwell Science Ltd, 1997: 265-302.



15. Zanetti AR, Tanzi E, Romano L, et al. GBV-C/HGV: A new human hepatitis-related virus. *Res Virol* 1997; 148: 119-22.
16. Zuin G, Saccani B, Di Giacomo S, et al. Outcome of mother to infant acquired GBV-C/HGV infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: F72-3.
17. Kato T, Mizokami M, Nakano T, et al. Heterogeneity in E2 region of GBV-C/hepatitis G virus and hepatitis C virus. *J Med Virol* 1998; 55: 109-17.
18. Toyoda H, Takahashi I, Fukuda Y, et al. Comparison of characteristics between patients with GB virus C/hepatitis G virus (GBV-C/HGV) RNA and those with GBV-C/HGV-E2 antibody in patients with hemophilia. *J Med Virol* 2000; 60: 34-8.
19. Rosenberg W. Mechanisms of immune escape in viral hepatitis. *Gut* 1999; 44: 759-64.
20. Mellor J, Haaydon G, Blair C, et al. Low level or absent in vivo replication of hepatitis C and hepatitis G virus/GB virus C in peripheral blood mononuclear cells. *J Gen Virol* 1998; 72: 705-1.
21. Tucker TJ, Smuts HE, Eedes C, et al. Evidence that the GBV-C/HGV is primarily a lymphotropic virus. *J Med Virol* 2000; 61: 52-8.
22. Alter MJ, Gallagher M, Moris TT, et al. Acute hepatitis in the US and the role of hepatitis G virus infection. *N Engl J Med* 1997; 336: 741-6.
23. Halasz R, Barkholt L, Lara C, et al. Relation between GB virus C/hepatitis G virus and fulminant hepatic failure may be secondary to treatment with contaminated blood and/or blood products. *Gut* 1999; 44: 274-8.
24. Kanda T, Yokosuka O, Ehata T, et al. Detection of GBV-C RNA in patients with non-A-E fulminant hepatitis by reverse-transcription polymerase chain reaction. *Hepatology* 1997; 25: 1261-5.
25. Heringlake S, Osterkamp S, Trautwein C, et al. Association between fulminant hepatic failure and a strain of GBV virus C. *Lancet* 1996; 348: 1626-9.
26. Sarrazin C, Ruster B, Lee JH, et al. Prospective follow-up of patients with GBV-C/HGV infection: Specific mutational patterns, clinical outcome, and genetic diversity. *J Med Virol* 2000; 62: 191-8.
27. Munoz SJ, Alter HJ, Nakatsuji Y, et al. The significance of hepatitis G virus in serum of patients with sporadic fulminant and subfulminant hepatitis of unknown etiology. *Blood* 1999; 94: 1460-4.
28. Chiesa R, Donato F, Tagger A, et al. Etiology of hepatocellular carcinoma in Italian patients with and without cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 213-6.
29. Moryama M, Matsumura H, Shimizu T, et al. Hepatitis G virus coinfection influences the liver histology of patients with chronic hepatitis C. *Liver* 2000; 20: 397-404.
30. Perez-Gracia T, Galan F, Gron-Gonzalez JA, et al. Detection of hepatitis G virus (HGV) RNA and antibodies to the HGV envelope protein E2 in a cohort of hemodialysis patients. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4277-9.
31. Notari EP, Orton SL, Cable RG, et al. Seroprevalence of known and putative hepatitis markers in United States blood donors with ALT levels at least 120 IU per L. *Transfusion* 2001; 41: 751-5.
32. Kiyosawa K, Tanaka E. GB virus C/hepatitis G virus. *Intervirology* 1999; 42: 185-95.
33. Yu ML, Chuang WL, Dai CY, et al. GB virus C/hepatitis G virus infection in chronic hepatitis C patients with and without interferon- α therapy. *Antiviral Res* 2001; 52: 241-9.
34. Xiang J, Wunschmann S, Diekema DJ, et al. Effect of coinfection GB virus C on survival among patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 707-14.
35. Tillman HL, Heiken H, Knapik-Botor A, et al. Infection with GB virus C and reduced mortality among HIV infected patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 715-24.
36. Rodriguez B, Woolley I, Lederman MM, et al. Effect of GB virus C coinfection on response to antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus infected patients. *J Infect Dis* 2003; 187: 504-7.
37. Nunnari G, Nigro L, Palermo F, et al. Slower progression of HIV-1 infection in persons with GB virus C coinfection correlates with an intact T-helper 1 cytokine profile. *Ann Intern Med* 2003; 139: 26-30.
38. Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T, et al. Marked genetic heterogeneity and frequent mixed infection of TT virus demonstrated by PCR with primers from coding and noncoding regions. *Virology* 1999; 259: 428-36.
39. Peng YH, Nishizawa T, Takahashi M, et al. Analysis of the entire genomes of thirteen TT virus variants classifiable into the fourth and fifth genetic groups, isolated from viremic infants. *Arch Virol* 2002; 147: 21-41.
40. Takacs M, Balog K, Toth G, et al. TT virus in Hungary: Sequence heterogeneity and mixed infections. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003; 35: 153-7.
41. Erensoy S, Sayiner AA, Turkoglu S, et al. TT virus infection and genotype distribution in blood donors and a group of patients from Turkey. *Infection* 2002; 30: 299-302.
42. Yazıcı M, Comert MR, Mas R, et al. Transfusion transmitted virus prevalence in subjects at high risk of sexually transmitted infection in Turkey. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 363-7.

43. Luo K, Zhang L. Enteric transmission of transfusion-transmitted virus. *Clin Med J (Engl)* 2001; 114: 1201-4.
44. Iso K, Suzuki Y, Takayama M. Mother-to-infant transmission of TT virus in Japan. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 75: 11-9.
45. Desai SM, Muerhof AS, Leary TP, et al. Prevalence of TT virus infection in US blood donors and populations at risk for acquiring parenterally transmitted viruses. *J Infect Dis* 1999; 179: 1242-4.
46. Kocazeybek B. Etiyolojisi saptanamayan ve klinik olarak post transfüzyon hepatit kuşkulu olgularda TT virüsünün araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 2002; 16: 151-7.
47. Türkoğlu S. TTV'nin (transfusion transmitted virus) farklı hasta gruplarında araştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derg* 2001; 31: 259-62.
48. Prescott LE, Simmonds P. Global distribution of transfusion transmitted virus. *N Engl J Med* 1998; 339: 776-7.
49. Matsumoto A, Yeo AE, Shih JW, et al. Transfusion associated TT virus infection and its relationship to liver disease. *Hepatology* 1999; 30: 283-8.
50. Sampietro M, Tavazzi D, Martinez di Montemuros, et al. TT virus infection in adult beta-thalassemia major patients. *Haematologica* 2001; 86: 39-43.
51. Hu ZJ, Lang ZW, Zhou YS, et al. Clinicopathological study on TTV infection in hepatitis of unknown etiology. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 288-93.
52. Dai CY, Yu ML, Chuang WL, et al. The response of hepatitis C virus and TT virus to high dose and long duration interferon-alpha therapy in naive chronic hepatitis C patients. *Antiviral Res* 2002; 53: 9-18.
53. Tokita H, Murai S, Kamitsukasa H, et al. TT virus of certain genotypes may reduce the platelet count in patients who achieve a sustained virologic response to interferon treatment for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 23: 105-14.
54. Garcia JM, Marugan RB, Garcia GM, et al. TT virus infection in patients with chronic hepatitis B and response of TTV to lamivudine. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 1261-4.
55. Umemura T, Yeo AE, Sottini A, et al. SEN virus infection and its relationship to transfusion associated hepatitis. *Hepatology* 2001; 33: 1303-11.
56. Pollicino T, Raza G, Squadrito G, et al. TT virus has a ubiquitous diffusion in human body tissues: Analyses of paired serum and tissue samples. *J Viral Hep* 2003; 10: 95-102.
57. Pirovano S, Bellinzoni M, Matteelli A, et al. High prevalence of a variant of SENV in intravenous drug user HIV- infected patients. *J Med Virol* 2002; 68: 18-23.
58. He Z, Zhuang H, Wang X, et al. Retrospective analysis of non A-E hepatitis: Possible role of hepatitis B and C virus infection. *J Med Virol* 2003; 69: 59-65.
59. Akiba J, Umemura T, Alter HJ, et al. SEN virus: Epidemiology and characteristics of a transfusion transmitted virus. *J Infect Dis* 2001; 184: 1315-9.
60. Tanaka Y, Primi D, Wang YR, et al. Genetic and molecular evolutionary analysis of a newly identified infectious agent (SEN virus) and its relationship to the TT virus family. *J Infect Dis* 2001; 183: 359-67.
61. Lin JG, Goto T, Nakane K, et al. Clinical significance of SEN-virus on interferon response in chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1144-9.
62. Umemura T, Alter HJ, Tanaka E, et al. SEN virus: Response to interferon alfa and influence on the severity and treatment response of coexistent hepatitis C. *Hepatology* 2002; 35: 953-9.
63. Lin JG, goto T, Nakane K, et al. Clinical significance of SEN virus on interferon response in chronic hepatitis C patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1144-9.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Özlem KANDEMİR

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi

Klinik Bakteriyoloji ve

İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

MERSİN

e-mail: kandemirege@hotmail.com