

# İnsan Anellovirüsleri

## Human Anelloviruses

**Semra Öz, Mustafa Altındiş, Merve Pilavcı Adıgöl**

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji AD (Tıbbi Viroloji BD), Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

**Semra Öz**

Arabacıalanı Mah. 529. Sk. No 22/1 Serdivan/SAKARYA

T: +90 532 053 05 46 E-mail: [drsemragurel@hotmail.com](mailto:drsemragurel@hotmail.com)

Geliş Tarihi / Received : 27.07.2018 Kabul Tarihi / Accepted : 27.08.2018

### Öz

Yakın zamanda keşfedilen ve insanları enfekte ettiği bilinen insan anellovirüs ailesi, Torque teno virüs, Torque teno mini virüs ve Torque teno midi virüsü içermektedir. Dünya nüfusunda Anellovirüs prevalansı oldukça yüksektir. Sağlıklı kişilerin çoğunun viromunda bu virüs bulunmaktadır. Ama şu ana kadar yapılan çalışmalarda bu virüslerin insanlar için patojeniteleri net olarak açıklanamamıştır. Anellovirüslerin hematopoetik, solunum ve bağışıklık sistemi hastalıkları ile ilişkili olduğu görülmüş olmakla birlikte bu konuda kesin veriler bulunmamaktadır. Temel viroloji ve immünoloji alanında yapılacak daha kapsamlı çalışmalar ile Anellovirüsler hakkında bilgilerimiz artacaktır ve çözüm bekleyen sorularımız cevap bulacaktır. ( **Sakarya Tıp Dergisi 2018, 8(3):462-469** )

Anahtar Kelimeler Anellovirüs; Torque teno virüs; virom

### Abstract

This human anellovirus family, discovered recently and infecting people, contains Torque teno virus, Torque teno mini virus and Torque teno midi virus. The prevalence of Anellovirus in the world is very high. Most of the healthy people have this virus in virom. But so far the studies have not clearly explained the pathogenicity of these viruses to humans. Anelloviruses have been found to be associated with hematopoietic, respiratory and immune system diseases, but there are no definite data in this respect. As a result of more comprehensive work in the field of basic virology and immunology, we will increase our knowledge of Anelloviruses and answer our pending questions. ( **Sakarya Med J, 2018, 8(3):462-469** ).

Key Words Anellovirus; Torque teno virus; virome

## Giriş

Günümüzde çeşitli biyolojik insan numuneleri üzerinde yüksek verimli sekanslamanın yaygın kullanımı sonucunda bilinen viral tiplerin dağılımı değişmiş ve virüs karmaşıklığı ile ilgili birçok kavramı hızla değiştiren birçok yeni virüs ortaya çıkmıştır.<sup>1</sup> Yeni keşfedilen virüslerden olan Anelloviridae ailesinin üyeleri içerisinde birbirleriyle yakından ilişkili bulunan Torque teno virüsleri (TTVs) de yakın zamanda keşfedilen bu virüslere aittir. Patojeniteleri ve işlevleri henüz net olarak anlaşılmamıştır. Bununla birlikte, Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü (HCV) ve insan immün yetmezlik virüsü tip 1 (HIV-1) ile eşzamanlı enfeksiyonlarda yaygın olarak çalışılan ve aynı zamanda etiyolojisi bilinmeyen hepatit vakaları ile ilişkilendirilmişlerdir.<sup>2,3,4</sup> Ayrıca Anellovirüsler, CRESS-DNA olarak adlandırılan dairesel, replikasyon başlatıcı protein (Rep) kodlaması içeren, tek iplikli DNA (CRESS-DNA) içeren virüslere aittir.<sup>5</sup> Önceleri CRESS-DNA virüsleri sadece bitkileri ve hayvanları enfekte eden patojenler olarak bilinmekteydi ancak son on yıl içinde insanlar da dahil olmak üzere çok çeşitli omurgasız ve omurgalı hayvanlarda saptanmıştır. İnsanlarda tanımlanan bazı CRESS-DNA virüslerinin listesi Tablo 1’de belirtilmiştir. Bu virüslerin kan güvenliği ve/veya insan hastalığı üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Yakın zamandaki raporlar, CRESS-DNA virüslerinin kan viromunun en büyük kısmını oluşturduğu ve bu küçük DNA virüsleri arasında Anellovirüslerin (AVs) toplam viromun yaklaşık% 70’ini oluşturduğunu ortaya çıkarmıştır.<sup>6</sup>

**Tablo 1: İnsanlarda tanımlanan bazı CRESS-DNA virüslerinin listesi <sup>7</sup>**

Anellovirüs
Circovirüs
Cyclovirüs
Gemycircularvirüs
Gyrovirüs
Smacovirüs
Pecovirüs

## Tarihçe

İnsanları enfekte ettiği bilinen Torque teno virüsleri (TTVs) birbirleriyle yakından ilişkili üç virüsü içermektedir. İlk defa 1997’de keşfedilmiş ve yakın zamanda Anelloviridae ailesine dahil edilmiş olup Alphatorquevirüs genusundan Torque teno virüs, Betatorquevirüs genusundan Torque teno mini virüs ve Gammatorquevirüs genusundan Torque teno midi virüsü içermektedir. Anelloviridae familyası ayrıca, domuzları (torque teno sus virüsü, TTsuV), kedileri (torque teno felis virüsü), köpekleri (torque teno canis virüsü) ve tupaialar (torque teno tupaia virüsü) gibi hayvanları enfekte eden virüsleri de içerir.<sup>8</sup>

Torque teno virüs (TTV) ilk kez 1997 yılında etiyolojisi bilinmeyen post-transfüzyon hepatiti olan bir Japon hastadan bildirilmiştir.<sup>9</sup> Daha sonra 2000 yılında, TTV’ye uzaktan benzer Torque teno mini virüsü (TTMV) olarak adlandırılan başka bir küçük DNA virüsü keşfedilmiştir.<sup>10</sup> 2007 yılında ise Anellovirüs cinsine üçüncü bir ilave virüs bildirilmiştir. Yeni virüsün 3.2 kb’lık bir genomu vardır. Daha önce bulunan TTV ve TTMV’lerin sırasıyla genom uzunluklarını ise 3.8 ve 2.8 kb olduğundan dolayı boyut olarak ikisinin arasında kalan bu virüs Torque teno midi virüs (TTMDV) olarak adlandırılmıştır (TTMDV).<sup>11</sup>

Torquetenovirüs (Latince orijinali şu şekildedir:torques;kolye ve tenuis;ince) Anellovirüslerin prototipidir.<sup>8</sup> TTV’nin keşfini, her biri Alfatorquetenovirüs cinsi, Anelloviridae ailesinde gruplanmış sayısız suştan oluşan, şimdi en az 29 ana tür içinde genetik olarak sınıflandırılan, diğer birçok yakın

TTV dizileri izlemiştir.<sup>12</sup> Takip eden yıllarda, TTV ile ilişkili insanlarda ve hayvanlarda keşfedilmiştir. Bu virüsler, TTV prototip suşlarından daha küçük genomlar içermektedir.<sup>7</sup> Anelloviridae familyasının taksonomisi Tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2: Anelloviridae familyasının taksonomisi** <sup>7</sup>

Aile	Cins	Tür sayısı	Tür tipi
Anelloviridae	Alphatorquevirüs	29	Torque teno virüs
	Betatorquevirüs	9	Torque teno mini virüs
	Gammatorquevirüs	2	Torque teno midi virüs
	Deltatorquevirüs	1	Torque teno tupaia virüs
	Epsilontorquevirüs	1	Torque teno tamarin virüs
	Zetatorquevirüs	1	Torque teno douroucouli virüs
	Etatorquevirüs	1	Torque teno felis virüs
	Thetatorquevirüs	1	Torque teno canis virüs
	Iotatorquevirüs	2	Torque teno sus virüs

### Virolojik Özellikler

Anellovirüsler tek sarmallı, negatif polariteli dairesel bir DNA genomuna sahip, küçük zarfsız virüslerdir. Anellovirüsler uyumlu hücre sistemlerinin bulunmaması nedeniyle in vitro ortamda çoğaltılamaz ve bu nedenle, yapıları ve işlevlerinin doğrudan araştırıldığı çok az çalışma yapılabilmektedir.<sup>13</sup> Virüs yaygınlığı ve genetik çeşitlilik çalışmasında elde edilen ilerlemelere rağmen, Anellovirüs üyelerini karakterize eden temsilci genetik kümelenmelerin insan popülasyonlarında dağılımı hakkında çok az şey bilinmektedir.<sup>14</sup>

TTV'lerin en iyi tanımlanan bileşenleri genomlarıdır. Guanin-sitozin (GC) bakımından zengin bölgeye (% 89-%90.6) sahiptirler. Genom boyutları TTV için 3.6 ila 3.9 kb, TTMDV için 3.24 ile 3.25 kb ve TTMV için 2.86 ile 2.91 kb arasında değişmektedir.<sup>13</sup>

TTV genomu, 1.2 kb'lik bir "tercüme edilmeyen bölgeye (untranslated region=UTR) ve 2.6 kb'lik bir potansiyel kodlama bölgesine ayrılabilir. UTR bölgesi nispeten korunur ve viral replikasyonda önemli bir düzenleyici olarak rol alır. Anellovirüslerin kodlama bölgesi, ORF1 ve ORF2 olmak üzere iki büyük açık okuma çerçevesi içerir. ORF1, TTV (izolat TA278 dizisi) için 770 amino asit, TTMDV için 637 amino asit (izolat MD1-073 dizisi) ve TTMV için 663 amino asit (izolat CBD231 dizisi) içeren bir protein kodlamaktadır. ORF2 ise TTV (izolat TA278 dizisi), TTMDV (izolat MD1-073 dizisi) ve TTMV (izolat CBD231 dizisi) için sırasıyla 120, 123 ve 91 amino asit içeren proteinler kodlamaktadır. Başka birkaç açık okuma çerçevesi daha tarif edilmiştir ve kodladıkları peptitler farklı izolatlar için farklı uzunluklardadır.<sup>13</sup>

ORF1'in bir kapsid proteinini kodladığı bilinmektedir. ORF1'in, DNA bağlama aktivitesine sahip olduğu ve viral DNA'nın paketlenmesinde işlev gördüğü ileri sürülen, circovirüs benzeri replikasyona bağlı motifler ve arjininden zengin N-terminusu vardır. ORF1, amino asit değişikliklerine yol açan mutasyonların, proteinin kalan kısmından daha sık meydana geldiği ve hipermutasyonlar yoluyla immün kaçak olduğunu gösteren hiperdeğişken bölgeler içerir.<sup>15</sup> Ek olarak ORF1 yapısal olmayan proteini kodlayan N22 bölgesini içerir.<sup>9</sup>

ORF2, korunmuş bir amino asit motifine sahip yaklaşık 200 amino asitli bir proteini kodlar. Birkaç genotipte bir durdurma kodonu ORF2'yi iki küçük çerçeveye, ORF2a ve ORF2b'ye böler. ORF2b proteini, amino asit seviyesinde ORF2a'dan daha az korunmuş olsa da, tavuk anemi virüsü (chicken anaemia virus, CAV) benzeri bir motif içerir. Son zamanlarda, ORF2 proteininin nükleer faktör kappa B (NF- B) yolağını baskıladığı ve dolayısıyla doğuştan gelen ve adaptif immünite üzerinde varsayılan düzenleyici etkileri olduğu gösterilmiştir.<sup>16</sup> ORF2, enfeksiyon sırasında hücrel ve viral proteinlerin düzenlenmesinde rol alan bir protein üretir.<sup>17</sup> TTV, hem nükleotid hem de amino asit seviyelerinde çok yüksek bir dizi varyasyonu göstermektedir. Genotipleri ve alt tiplerinin sayısı konusunda bir fikir birliği yoktur. Viazov ve arkadaşları iki ayrı alt grup olduğunu öne sürmüşlerdir.<sup>19</sup> Bununla birlikte, Okamoto ve arkadaşları 16 TTV genotipini bildirmiştir.<sup>19</sup> Son zamanlarda, Muljono ve arkadaşları ise en az 23 genotip olduğunu belirtmektedirler.<sup>20</sup> Bazı genotiplerin belirli coğrafi bölgelerle sınırlı olabileceği düşünülmektedir.<sup>21</sup> TTV genotipleri arasındaki varyasyon, amino asit seviyesinde nükleotid seviyesine göre daha yüksek olmasına rağmen, farklı genotipler tarafından kodlanan proteinler benzer işlevlere sahiptir.<sup>22</sup>

Filogenetik analiz Anellovirüs'lerin büyük ve beş ana kümeli bir filogenetik ağ oluşturduğunu göstermiştir. Kapsamlı genomik varyasyonun nedeni ve mekanizması bilinmemekle birlikte, birkaç hipotez öne sürülmüştür. Bunlardan en kabul göreni virüslerin çok yüksek oranda mutasyona uğradığıdır. Yüksek mutasyon oranı ile DNA virüsleri karakteristik özelliklerini kaybederler, kendi çoğaltma mekanizmalarına sahip değildirler ve bu nedenle konakçının DNA polimerazlarını kullanırlar.<sup>23</sup> Ayrıca TTV genomunun yüksek değişken bölgeleri ile bağışıklık tepkisinden kaçınma ve kronik enfeksiyon gerçekleştirme özelliğinin olabileceği de düşünülmektedir.<sup>24</sup> Başka bir hipotez ise TTV'lerin yalnızca küçük bir bölümünün konakçıları başarılı bir şekilde enfekte etmek için gerekli tüm bileşenleri içerdiğini önermektedir.<sup>25</sup> Dahası, çok yakın tarihli bir çalışmada, bir herpesvirüs olan Epstein-Barr virüsünün TTV için yardımcı olduğu gösterilmiştir. Virüslerin evrimleşmesine neden olan bir diğer mekanizma rekombinasyondur ve TTV için rekombinasyon olaylarının sık meydana geldiği tahmin edilmektedir.<sup>26</sup>

### Epidemiyoloji ve Bulaş

Dünya nüfusunda Anellovirüs prevalansı oldukça yüksektir. Yaş, ekonomi ve sağlık faktörlerinden bağımsız olarak bazı bölgelerde %95 üzerinde prevalansa ulaşmaktadır ve yaşamın çok erken döneminde edinilmektedir. Geniş kapsamlı moleküler teknikler kullanılarak yapılan epidemiyolojik araştırmalarda, herhangi bir zamanda, araştırılan popülasyonların üçte ikisi veya daha fazlasının plazmasında TTV olduğu saptanmıştır.<sup>28</sup> Dünya literatürü incelendiğinde kan donörlerinde TTV prevalansının %1 ile %62 arasında değiştiği görülmektedir. Ülkemizde kan donörlerinde TTV prevalansı İstanbul'da yapılan bir çalışmada % 4.5 olarak bulunmuştur.<sup>28</sup> Afyon'da Altındış ve arkadaşlarının yaptığı farklı risk gruplarındaki TTV ve Hepatit G prevalansının araştırıldığı başka bir çalışmada TTV prevalansı %21.1 saptanmıştır.<sup>29</sup> Yine ülkemizde farklı gruplarla yapılan farklı çalışmalarda TTV prevalansı %23.5, %44.4 gibi oranlarda bulunmuştur.<sup>30,31</sup>

TTV ilk önce kan örneklerinde tespit edildiğinden, transfüzyon yoluyla bulaşan (Transfusion transmitted) virüs olarak anılmıştır. Daha sonraki çalışmalar, fekal-oral, parenteral, cinsel, plasental gibi diğer yollarla da TTV bulaşının yaşamın çok erken dönemlerinde bile olabileceğini göstermiştir.<sup>32</sup> TTV virüsü, Hepatit A ve C'ye bağlı fulminan hepatit, kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) olmayan hastaların serumunda tespit edilmiştir. TTV de diğer kanla taşınan virüsler gibi

genellikle damar içi uyuşturucu bağımlıları, talasemi ve hemofili hastaları, herhangi bir nedenle kan transfüzyonu uygulananlar veya kronik hemodiyaliz hastaları gibi yüksek enfeksiyon riski taşıyan bireylerin serumunda bulunur. TTV ayrıca tükürükte yüksek konsantrasyonda bulunur. Çeşitli koşullar altında bireylerin serumundaki varlığına rağmen, TTV'nin hepatit oluşturduğuna dair kesin bir kanıt yoktur.<sup>33</sup>

Yeni keşfedilen TTMV anneden bebeğe iletilebilir; anne ve bebekte benzer virüs dizileri göbek kordonu kanı, anne sütü, amniotik sıvı ve yenidoğanların serumlarında saptanmıştır.<sup>32</sup>

TTV DNA birçok dokuda ve sekresyonda bulunmuştur, ancak insan hastalıklarıyla ilişkisi belirsiz kalmıştır. TTV, solunum yolları, karaciğer ve kemik iliği dahil olmak üzere birçok dokuda replike olabilir. Bu nedenle, solunum yollarının birincil bulaş yolu olabileceği düşünülmektedir. Tek bir TTV suşu, yıllarca kronik viremiye neden olabilir ve farklı TTV varyantları tarafından eşzamanlı enfeksiyonlar olabilir.<sup>34</sup>

TTV'lerin bulaşında ikinci olarak enterik yol rol oynar ki su ile bulaş sıklıkla suçlanmaktadır. Japonya'daki çalışmalar, TTV DNA'sının mevsimsel değişim olmaksızın o ülkede yüzey suyunun% 5'inde bulunduğunu göstermiştir.<sup>35</sup> TTV DNA Birleşik Arap Emirlikleri'nden çiğ ve pastörize edilmiş deve sütlerinde ve çiğ fakat pastörize edilmemiş manda sütlerinde ve İtalya'daki süt ürünlerinde bulunmuştur.<sup>36,37</sup> TTV ve TTMV DNA'sı Romanya'daki yerel süpermarketlerde toplanan et ve et ürünlerinde de tespit edilmiştir.<sup>38</sup>

### Patogenez

Anellovirüsler genel popülasyonda yüksek bir prevalansa sahiptir.<sup>27</sup> Bu virüslerin insanlar için patojeniteleri hala net olarak açıklanamamıştır ve tartışılmaktadır. TTV, TTMDV ve TTMV birçok hastalıkla potansiyel olarak ilişkili olmasına rağmen, insan popülasyonlarında hastalığa neden olabilecek potansiyelleri ile ilgili görüş birliği yoktur. İnsan anellovirüslerinin sadece bazı genotip / genogrup / türlerinin özellikle patojenik olabileceği düşünülmektedir.<sup>13</sup>

TTV'nin keşfiyle birlikte bu virüs hepatit yapan yeni bir viral etken olarak görülmüştür ancak genel popülasyonun çoğunda virüs prevalansının yüksek olduğu anlaşıldıktan sonra araştırmacılar virüsü spesifik veya spesifik olmayan bir patoloji ile ilişkilendirmeye çalışmışlardır.<sup>9</sup> 1999'da Griffiths ve arkadaşları TTV-konak ilişkilerini tanımlamak için komensal bir virüs kavramını ortaya atmışlardır. TTV patojenitesinin bulunmadığını düşünen araştırmacılar, uzun süren virüs-konakçı ortak evrimin veya spesifik hücre ligandlarının eksikliğinin bir sonucu olarak virüsün hastalık yapabileceğini savunmuşlardır.<sup>39</sup> Anellovirüslerin patojenik mekanizmaları net değildir ve araştırılmaktadır Bununla birlikte, epidemiyolojik çalışmalar, TTV'nin karaciğer, kan, bağışıklık sistemi, solunum sistemi, kanserler gibi çeşitli patolojik durumlarla ilişkili olduğu öne sürülmektedir.<sup>13</sup>

Anellovirüsler hem kanda hem de karaciğerde replike olabilen virüslerdir.<sup>33</sup> Bugüne kadar immü- nitenin virüs enfeksiyonunu ne kadar etkili bir şekilde kontrol ettiği ve virüsün enfeksiyonlara karşı nasıl korunduğu tam anlaşılamamıştır. Yapılan araştırmalarda TTV'nin in vivo bir miRNA'yı kodladığı ve N-myc (ve STAT) interak- törünü (NMI) hedeflediği, böylece interferonlara yanıtın bozulduğu ve interferonun varlığında hücresel proliferasyonu arttırdığı gösterilmiştir. Bu gerçekler, miRNA'nın konakçı antiviral cevabı antagonize ederek immün kaçırma aracılığıyla ettiğ ve bu virüslerin yayılmasına katkı sağladığı düşünülmektedir. Bağışıklık sisteminin virüsün replikasyonunu ne kadar

modüle ettiği ve bunun altında yatan mekanizmaların anlaşılması ile ilgili kesin bir anlayış bulunmamaktadır. İn vivo olarak, virüs esas olarak T lenfositlerinde çoğalmakta gibi görünmektedir, ancak TTV için hücrel reseptörler hala tam olarak bilinmemektedir.<sup>7</sup>

### Klinik

Yapılan çalışmalarda Anellovirüslerin başta hepatit olmak üzere hematopoetik, solunum ve bağışıklık sistemi hastalıkları ile ilişkili olduğu görülmüş olmakla birlikte kesin veriler bulunmamaktadır.<sup>13</sup>

TTV'nin transfüzyon sonrası hepatit ile ilişkilendirilmesinden sonra hem in vivo, hem de in vitro yapılan çalışmalarda virüslerin hepatositlerde çoğalabileceği gösterilmiş ve bu nedenle çok sayıda araştırmada TTV'nin karaciğer patolojisine neden olduğu üzerinde yoğunlaşmıştır. TTV fulminan hepatit ile de ilişkilendirilmiştir. Ama genel popülasyonda TTV ile asemptomatik enfeksiyon oranının yüksek olması nedeniyle, hepatitin tek başına TTV enfeksiyonundan kaynaklanmadığı görüşü de vardır.<sup>13</sup>

TTV ve hepatit virüsleri (HBV ve HCV) ile eş zamanlı enfeksiyonlar kapsamlı olarak incelenmiştir. Yüksek TTV viral yükleri, kronik hepatit C'li hastalarda hepatoselüler karsinom gelişimi ile ilişkilidir. Dahası, TTV-HCV birlikte enfeksiyonu olan hepatoselüler kanserli hastalarda histolojik grade, sadece HCV ile enfekte olanlara göre daha yüksek görünmektedir.<sup>40</sup>

HBV-TTV koenfeksiyonu olan hastalarda ölüm oranı, tek başına HBV enfeksiyonu olan hastalardan daha yüksektir. Bununla birlikte, TTV'nin nedensel bir ajan olarak, karaciğer hastalığının oluşumu veya ilerlemesi için bir ek faktör olarak dahil edilmesine yönelik açık bir kanıt bulunmamaktadır.<sup>2</sup> Akciğer dokusunun da virüsün çoğalabileceği alanlardan biri olduğu gösterilmiştir. Akut solunum yolu hastalığı olan çocuklarda asıl veya fırsatçı enfeksiyon etkeni olarak rol olabileceği öne sürülmüştür. Bronkopnömoni gibi ciddi solunum yolu hastalıklarına sahip hastalardan alınan nazal sürüntü örneklerinde sağlıklı çocuklara göre viral yük daha yüksek bulunmuştur.<sup>41</sup>

Çeşitli kanser tiplerine sahip hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinde sağlıklı kişilerden on kat daha yüksek oranda virüs tanımlanmıştır. Bununla birlikte, bunun neoplastik patolojinin bir özelliği olup olmadığı veya genel olarak ciddi hastalığı olanlarda yaygın olup olmadığı belirsizdir. B hücresi ve Hodgkin lenfomalı hastalardaki lenfosit ve lenf nodlarında TTV DNA saptanmıştır. TTV'nin enfekte olmuş T hücrelerinin işlevlerini modüle edebileceği ve dolayısıyla lenfomanın patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür.<sup>13</sup>

### Laboratuvar Tanı

Anellovirüslerin izolasyonunda kullanılacak doku kültür sistemlerinin olmaması, viremi durumunda plazmada viral antijenleri saptayan bir metodun bulunmaması ve virüse karşı immün yanıtın tam olarak bilinmemesi gibi nedenlerle laboratuvar tanısında bazı güçlükler vardır.<sup>42</sup>

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) yöntemleri kullanılarak TTV DNA'sı, tükürük, idrar, ter, göz yaşı, burun salgısı, dışkı, boğaz sürüntüsü, karaciğer, safra, gastrik doku, servikal sekresyon, semen, saç ve deri, kemik iliği, lenf düğümleri, kaslar, göbek kordonu kanları, tiroid, akciğerler, dalak, pankreas, böbrekler, beyin omurilik sıvısı, sinir dokusu ve periferik kan mononükleer hücreleri de dahil olmak üzere farklı organ, doku ve biyolojik örneklerde saptanmıştır.<sup>7,13</sup>

Yapılan çalışmalarda TTV negatif hastaların immünsüpresyondan sonra TTV pozitif olabileceği gösterilmiştir. Bu durum da viral kalıcılığın periferik kanda ve vücut dokularında var olabileceğini düşündürmektedir.<sup>7</sup>

TTV enfeksiyonlarının saptanması için mevcut kullanımdaki yöntemler daha çok PCR tabanlı olduğundan, TTV proteinleri ve antijenik potansiyeli az bilinmektedir. Geliştirilecek yeni testler ile insanlarda bu oldukça yaygın bulunan ve potansiyel olarak patojen olmadığı kabul edilen bu virüs hakkında değerli bilgiler verilebilecektir.<sup>22</sup>

### **Sonuç**

Anellovirüs enfeksiyonlarının birçok hastalık ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür ancak bu virüs enfeksiyonlarının rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Sağlıklı kişilerin çoğunun viromunda bu virüs ailesi virüs bulunabilmektedir. Kişide bu virüs enfeksiyonu olmadığına ise bağışıklık sisteminde herhangi bir düzensizlik olup olmayacağı bilinmemektedir. Şüphesiz temel viroloji ve immünoloji alanında yapılacak daha kapsamlı çalışmalar ile Anellovirüsler hakkında bilgilerimiz artacak ve çözüm bekleyen sorularımız cevap bulacaktır.

- Wylie KM, Weinstock GM, Storch GA. Emerging view of the human virome. *Transl Res* 2012;160:283-290.
- Desai MM, Pal RB, Banker DD. Molecular epidemiology and clinical implications of TT virus (TTV) infection in Indian subjects. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:422-429.
- Tokita H, Murai S, Kamitsukasa H, Yagura M, Harada H, Takahashi M, et al. High TT virus load as an independent factor associated with the occurrence of hepatocellular carcinoma among patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *J Med Virol* 2002;67:501-509.
- Christensen JK, Eugen-Olsen J, Sørensen M, Ullum H, Gjedde SB, Pedersen BK, et al. Prevalence and prognostic significance of infection with TT virus in patients infected with human immunodeficiency virus. *J Infect Dis*. 2000;181:1796-1799.
- Rosario K, Duffy S, Breitbart M. A field guide to eukaryotic circular singlestranded DNA viruses insights gained from metagenomics. *Arch Virol* 2012;157:1851-1871.
- De Vlaminc I, Khush KK, Strehl C, Kohli B, Luikart H, Neff NF, et al. Temporal response of the human virome to immunosuppression and antiviral therapy. *Cell* 2013;155:1178-1187.
- Focosi D, Antonelli G, Pistello M, Maggi F. Torquetenovirus: the human virome from bench to bedside. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;22:589-593
- International Committee on Taxonomy of Viruses. King AMQ. Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses: ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. London: Academic Press; 2012.
- Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem. Biophys Res Commun* 1997; 241:92-97
- Takahashi K, Iwasa Y, Hijikata M, Mishiro S. Identification of a new human DNA virus (TTV-like mini virus, TLMV) intermediately related to TT virus and chicken anemia virus. *Arch Virol* 2000;145:979-993.
- Ninomiya M, Nishizawa T, Takahashi M, Lorenzo FR, Shimosegawa T, Okamoto H. Identification and genomic characterization of a novel human torque teno virus of 3.2 kb. *J Gen Virol* 2007;88:1939e44.
- Biagini P. Classification of TTV and related viruses (anelloviruses). *Curr Top Microbiol Immunol* 2009;331:21e33.
- Spandole S, Cimponeri D, Berca LM, Mihaescu G. Human anelloviruses: an update of molecular, epidemiological and clinical aspects. *Arch Virol* 2015;160:893-908.
- Biagini P, Gallian P, Cantaloube JF, Attoui H, Micco P and Lamballerie X. Distribution and Genetic Analysis of TTV and TTMV Major Phylogenetic Groups in French Blood Donors. *Journal of Medical Virology* 78:298-304 (2006).
- Takahashi K, Ohta Y, Mishiro S. Partial 2.4-kb sequences of TT virus (TTV) genome from eight Japanese isolates: diagnostic and phylogenetic implications. *Hepato Res* 1998;12:111-120.
- Kakkola L, Hedman K, Vanrobbaeys H, Hedman L, Söderlund-Venemo M. Cloning and sequencing of TT virus genotype 6 and expression of antigenic open reading frame 2 proteins. *J Gen Virol* 2002; 83:979-990.
- Peters MA, Jackson DC, Crabb BS, Browning GF. Chicken anemia virus VP2 is a novel dual specificity protein phosphatase. *J Biol Chem*. 2002;277:39566-39573.
- Viazov S, Ross RS, Niel C, de Oliveria JM, Varenholz C, Da Villa G, et al. Sequence variability in the putative coding region of TT virus: evidence for two rather than several major types. *J Gen Virol* 1998;79:3085-3089.
- Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T, Ukita M, Fukuda M, Tsuda F, et al. Marked genomic heterogeneity and frequent mixed infection of TT virus demonstrated by PCR with primers from coding and noncoding regions. *Virology* 1999;259:428-436.
- Muljono DH, Nishizawa T, Tsuda F, Takahashi M, Okamoto H. Molecular epidemiology of TT virus (TTV) and characterization of two novel TTV genotypes in Indonesia. *Arch Virol* 2001;146:1249-1266.
- Erensoy S, Sayiner AA, Türkoglu DS, Canatan US, Akarca R, Sertöz T, et al. TT Virus Infection and Genotype Distribution in Blood Donors and a Group of Patients from Turkey. *Infection* 2002;30:299-302.
- Kakkola L, Bondén H, Hedman L, Kivi N, Moisala S, Julin J, et al. Expression of all six human Torque teno virus (TTV) proteins in bacteria and in insect cells, and analysis of their IgG responses. *Virology* 2008;382:182-189.
- Shackelton LA, Parrish CR, Holmes EC. Evolutionary basis of codon usage and nucleotide composition bias in vertebrate DNA viruses. *J Mol Evol* 2006;62:551-563.
- Jelcic I, Hotz-Wagenblatt A, Hunziker A, Zur Hausen H, de Villiers EM. Isolation of multiple TT virus genotypes from spleen biopsy tissue from a Hodgkin's disease patient: genome reorganization and diversity in the hypervariable region. *J Virol* 2004;78:7498-7507.
- Khudyakov YE, Cong ME, Nichols B, Reed D, Dou XG, Viazov SO, et al. Sequence heterogeneity of TT virus and closely related viruses. *J Virol* 2000;74:2990-3000.
- Borkosky SS, Whitley C, Kopp-Schneider A, zur Hausen H, de Villiers EM. Epstein-Barr virus stimulates torque teno virus replication: a possible relationship to multiple sclerosis. *PLoS ONE* 2012;7:e32160.
- Maggi F, Bendinelli M. Human anelloviruses and the central nervous system. *Rev Med Virol* 2010;20:392e407.
- Tuncbilek S, Coskun D, Cetinkaya F, Hizel N, Tahtaklıc P. "İstanbul'da kan donörlerinde TT virusu (TTV) prevalansinin araştırılması". *Flora* 1999;4:273-277.
- Altindis M, Aktepe OC, Cetinkaya Z, Ozdemir M. TT virus and hepatitis G in different risk groups in Alyon. *Microbiyol Bul.* 2004;38:61-67.
- Kalyon S, Bayram Y, Kutoğlu K, Kalyon ST, Yenice N. Kronik Hepatit B veya C'li Hastalarda TTV (Tork Teno Virüs) İnsidansı. *Okmeydanı Tıp Dergisi* 2012;28(1):8-13.
- Özener İÇ, Türe F, Koç M, Aşvar E. SAPD Hastalarında TT Virüs (TTV) Enfeksiyonu ve Prevalansı. *Türk Nefroloji Diyaliz, ve Transplantasyon Dergisi* 2001;10(2):93-97.
- Al-Qahtani AA, Alabsi ES, AbuOdeh R, Thalib L, Zowalaty ME, Nasrallah GK. Prevalence of anelloviruses (TTV, TTMDV, and TTMV) in healthy blood donors and in patients infected with HBV or HCV in Qatar. *Al-Qahtani et al. J Virol* 2016;13:208.
- Kew MC. Hepatitis viruses (other than hepatitis B and C viruses) as causes of hepatocellular carcinoma: an update. *J Viral Hepat* 2013;20:149-157.
- Jarttia T, Jarttib L, Ruuskanena O and Söderlund-Venemo M. New respiratory viral infections. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:271-278.
- Haramoto E, Katayama H, Oguma K, Ohgaki S. Application of cation-coated filter method to detection of noroviruses, enteroviruses, adenoviruses, and torque teno viruses in the Tamagawa River in Japan. *Appl Environ Microbiol* 2005;71:2403-2411.
- Al-Moslihi MI, Perkins H, Hu YW. Genetic relationship of Torque Teno virus (TTV) between humans and camels in United Arab Emirates (UAE). *J Med Virol* 2007;79:188-191.
- Roperto S, Paciello O, Paolini F, Pagnini U, Palma E, Di Palo R, Russo V, Roperto F, Venuti A (2009) Short communication: detection of human Torque teno virus in the milk of water buffaloes (*Bubalus bubalis*). *J Dairy Sci* 92:5928-5932.
- Spandole S, Tudor A, Berca LM, Adascalului M, Niculae OM, Cimponeri D, et al. Torque teno viruses DNA found in meat products. *Curr Opin Biotechnol* 2013;24(1):94-95.
- Griffiths P. Time to consider the concept of a commensal virus? *Rev Med Virol* 1999;9:73-74.
- Sampietro M, Tavazzi D, Martinez di Montemuros F, Cerino M, Zatelli S, Lunghi G, et al. TT virus infection in adult beta-thalassemia major patients. *Haematologica* 2001;86:39-43
- Maggi F, Pifferi M, Fornai C, Andreoli E, Tempestini E, Vatteroni M, et al. TT virus in the nasal secretions of children with acute respiratory diseases: relations to viremia and disease severity. *J Virol* 2003;77:2418-2425.
- Bendinelli M, Pistello M, Maggi F, Fornai C, Freer G, Vatteroni ML. Molecular properties, biology, and clinical implications of TT virus, a recently identified widespread infectious agent of humans. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:98-113.