

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANTI-HCV POZİTİF HEMODİYALİZ HASTALARINDA HEPATİT G VİRUS PREVALANSI

DOKTORA TEZİ

ŞEBNEM NERGİZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. NEZAHAT AKPOLAT

MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR
2010

DİCLE ÜNİVERSİTESİ MERKEZ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	41285
Tasnif No.	616.61
	NERGİZ
	2010

Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir.

(PROJE NO: 2008-60-75)

T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

“Anti-HCV Pozitif Hemodiyaliz Hastalarında Hepatit G Virus Prevalansı” başlıklı
Doktora tezi 27.10.2010 tarihinde tarafımızdan değerlendirilerek başarılı
bulunmuştur.

Tez Danışmanı :Prof.Dr.Nezahat AKPOLAT

Tezi Teslim Eden :Şebnem NERGİZ

Jüri Üyesinin Ünvanı

Adı Soyadı

Üniversitesi

Başkan :Prof.Dr

Eralp ARIKAN

D.Ü. Tıp Fak.

Üye :Prof.Dr

Mustafa BERKTAŞ

Y.Y.Ü.Tıp Fak

Üye :Prof.Dr

Kadri GÜL

D.Ü. Tıp Fak.

Üye :Prof.Dr

Nezahat AKPOLAT

D.Ü. Tıp Fak.

Üye :Prof.Dr

Mukadder ATMACA

D.Ü. Tıp Fak.

Yukarıdaki imzalar tasdik olunur.

27 / 10 / 2010

Prof. Dr. Cümhur KILINÇ

Dicle Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ANTİ-HCV POZİTİF HEMODİYALİZ HASTALARINDA
HEPATİT G VİRUS PREVALANSI**

DOKTORA TEZİ

ŞEBNEM NERGİZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. NEZAHAT AKPOLAT

MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**DİYARBAKIR
2010**

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANTI-HCV POZİTİF HEMODİYALİZ HASTALARINDA HEPATİT G VİRUS PREVALANSI

DOKTORA TEZİ

ŞEBNEM NERGİZ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. NEZAHAT AKPOLAT

MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DİYARBAKIR
2010

Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından desteklenmiştir.

(PROJE NO: 2008-60-75)

İÇİNDEKİLER	Sayfa No
ŞEKİLLER DİZİNİ	I
TABLolar DİZİNİ	II
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	III
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. HGV'nin Keşfi	3
2.2. HGV'nin Genomik ve Yapısal Özellikleri	5
2.3. HGV'nin Replikasyonu	8
2.4. Patogenezi	8
2.5. HGV'nin Genotipleri	9
2.6. Klinik Önemi	10
2.6.1. Akut hepatitler	11
2.6.2. Kronik hepatit, siroz, hepatoselüler karsinoma ve karaciğer transplantasyonu	11
2.6.3. Fulminan hepatit	11
2.6.4. HGV ve HIV	12
2.6.5. HGV ve koenfeksiyonlar	12
2.6.6. Diğer ilişkili hastalıklar	12
2.7. Epidemiyoloji	12
2.8. Bulaş Yolları	13
2.8.1. Parenteral yolla bulaş	13
2.8.1.1. Damar içi uyuşturucu kullanıcılarında HGV enfeksiyonu	13

2.8.1.2. Kan transfüzyonu sonrası HGV enfeksiyonu	13
2.8.1.3. Hemodiyaliz hastalarında HGV enfeksiyonu	13
2.8.1.4. Transplantasyon ve HGV enfeksiyonu	13
2.8.2. Parenteral olmayan bulaş	14
2.8.2.1. Cinsel yolla bulaşma	14
2.8.2.2. Vertikal bulaşma	14
2.8.2.3. Cinsel olmayan yakın ilişki sonucu gelişen bulaşma	14
2.9. Tanı	14
2.10. Tedavi ve Korunma	16
2.11. Hemodiyaliz Hastaları ve Viral Hepatitler	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
3.1. ELISA çalışması	19
3.2. HGV RNA RT-PCR Çalışması	21
3.2.1. RNA Ekstraksiyonu	21
3.2.2. Kantitatif HGV RNA RT-PCR Amplifikasyonu	22
3.3. İstatistiksel Analiz	25
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	38
7. KAYNAKLAR	39

ŞEKİLLER DİZİNİ**Sayfa No****ŞEKİL 1 :** HGV'nin filogenetik analizi.

5

ŞEKİL 2 : HGV'nin şematik çizimi.

6

ŞEKİL 3 : HGV'nin genomik organizasyonu.

7



TABLÖLAR DİZİNİ**Sayfa No**

Tablo 1 : EZ-RT PCR Kit için kullanılan PCR sıcaklık döngü ve süreleri.	25
Tablo 2 : Hasta ve kontrol gruplarında HGV RNA prevalansı.	27
Tablo 3 : HGV enfeksiyonu saptanan Anti-HCV negatif hastaların özellikleri.	27
Tablo 4 : HGV enfeksiyonu saptanan Anti-HCV pozitif hastaların özellikleri.	28
Tablo 5 : Dünyada yapılmış çeşitli çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında HGV RNA pozitiflik oranları.	32
Tablo 6 : Türkiye’de yapılmış çeşitli çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında HGV RNA pozitiflik oranları.	33

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALT	: Alanin Amino Transferaz
CHO	: Chinese Hamster Ovary
cDNA	: Komplementanter Deoksiribo Nükleik Asit
CMV	: Cytomegalo Virus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
dNTP	: Deoksinükleotid Trifosfat
E	: Envelope
EIA	: Enzyme Immuno Assay
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
GBV-A	: GB Virus A
GBV-B	: GB Virus B
GBV-C	: GB Virus C
HAV	: Hepatit A Virusu
HBV	: Hepatosellüler karsinom
HCC	: Hepatit B Virusu
HCV	: Hepatit C Virusu
HDV	: Hepatit D Virusu
HEV	: Hepatit E Virusu
HGV	: Hepatit G Virusu
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
IRES	: Internal Ribosome Entry Site

IV	: İntravenöz
NANB	: Non A - Non B
NCR	: Non Coding Region
ORF	: Open Reading Frame
PCR	: Polymerase Chain Reaction
RDA	: Respresentational Difference Analysis
RFLP	: Restriction Fragment Lenght Polymorphism
RNA	: Ribo Nükleik Asit
RT-PCR	: Revers Transcriptase - Polymerase Chain Reaction
Taq	: Thermus aquaticus
UTR	: Untranslated region
YFV	: Yellow fever virus
°C	: Santigrad derece
µL	: Mikrolitre

ÖZET

ANTI-HCV POZİTİF HEMODİYALİZ HASTALARINDA HEPATİT G VİRUS PREVALANSI

HGV, 1995 yılında moleküler klonlama ile tanımlanmış, *Flaviviridae* ailesi içerisinde yer alan bir RNA virusudur. Tüm dünyada yaygın olarak bulunan HGV, temel olarak parenteral yolla bulaşır. Virus nedeni bilinmeyen hepatit olguları, kan aktarımı yapılan hastalar, damar içi uyuşturucu kullananlar ve hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda yüksek sıklıkta saptanmaktadır.

Bu çalışmada, Anti-HCV pozitif hemodiyaliz hastalarında HGV prevalansı araştırıldı. Bu amaçla Anti-HCV pozitif 100 hemodiyaliz hasta grubu, Anti-HCV negatif 50 hemodiyaliz hastadan oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldı.

Çalışmamızda gerçek HGV prevalansının belirlenebilmesi için HGV RNA ve HGV Anti E2 antikor düzeyleri birlikte değerlendirildi. Anti-HCV pozitif grupta HGV RNA ve HGV Anti E2 oranları sırasıyla %30 ve %1 olarak bulundu. Gerçek prevalans %31 olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda ise HGV RNA oranı %12 ve HGV Anti E2 oranı %2 olarak saptandı ve prevalans oranı %14 olarak bulundu. Anti-HCV pozitif hemodiyaliz hasta grubunda HGV prevalansı, Anti-HCV negatif kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($P=0.040$). Ayrıca hemodiyalize giriş süresi, ALT düzeyi ve yaş faktörleriyle HGV prevalansı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($P>0.05$).

Anahtar Kelimeler : Hemodiyaliz, HCV-HGV koinfeksiyonu, prevalans, hemodiyaliz süresi, ALT, yaş.

ABSTRACT

THE PREVALENCE OF HEPATITIS G VIRUS AMONG ANTI-HCV POSITIVE HEMODIALYSIS PATIENTS

HGV is an RNA virus within the *Flaviviridae* family whose presence was determined by molecular cloning techniques in 1995. The virus is common throughout the world and its mainly transmitted by parenteral routes. HGV infections are more frequent in unknown hepatitis cases, blood transfusion recipients, IV drug abusers and in hemodialysis patients.

In this study, the prevalence of HGV was investigated in hemodialysis patients with Anti-HCV positive. To that end 100 Anti-HCV positive patients group was compared with control group consisting of 50 hemodialysis patients with Anti-HCV negative.

In the present study, in order that the real HGV prevalence could be determined, HGV RNA and HGV Anti E2 antibody levels were evaluated together. In Anti-HCV positive group, HGV RNA and HGV Anti E2 rates were found to be 30% and 1% respectively. The real prevalence was determined as 31%. And in control group, the rates of HGV RNA and HGV Anti E2 were found as 12% and 2% respectively and the prevalence was determined as 14%. In Anti-HCV positive hemodialysis patient group the HGV prevalence was determined to be significantly higher with respect to Anti-HCV control group ($P=0.040$). In addition no significant relationship was determined between duration of hemodialysis, ALT levels and HGV prevalence with age ($P>0.05$).

Key Words: Hemodialysis, HCV-HGV coinfection, prevalence, duration of hemodialysis, ALT, age.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik diyaliz hastalarında karaciğer hastalığı önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Diyalizle birlikte olan karaciğer hastalıklarının en sık nedeni viral hepatitlerdir (1). Viral hepatitler yüzyıllar boyunca tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmuş ve yapılan çalışmalar ile viral hepatite neden olan viruslar tanımlanmaya çalışılmıştır. Günümüzde viral hepatite yol açtığı bilinen hepatit A, B, C, D ve E virusları çok iyi tanımlanmış durumdadır. Geliştirilen duyarlı testlere rağmen hepatitlerin bir kısmında etken hala bilinmemektedir. Etyolojisi belirsiz hepatitlerden sorumlu olabilecek yeni viruslar üzerinde çalışmalar yapılmaktadır (2).

Bunlardan birisi 1995 yılında birbirinden bağımsız iki çalışma grubu tarafından bulunan Hepatit G virusudur. Bir grup araştırmacı Hepatit G Virus (HGV) adını kullanırken, diğer grup hepatit GB virusu C (GBV-C) adını kullanmıştır. GBV-C'nin tanımlanması 1967'de akut hepatit geçiren, isminin baş harfleri G.B olan bir cerraha dayanmaktadır. HGV ve GBV-C'nin moleküler özellikleri karşılaştırıldığında, bu iki ajanın aslında aynı virusun farklı izolatları olduğu anlaşılmış ve GBV-C/HGV isimlerinin birlikte kullanılması uygun görülmüştür (3). Bu çalışmada kolaylık olması açısından HGV terimi kullanıldı.

HGV; zarflı, ikozahedral simetrik, pozitif polariteli, *Flaviviridae* ailesinin üyesi olan bir RNA virusudur. Virusun replikasyon yeri ve mekanizması henüz açıklanamamıştır. Klinik önemi tartışmalıdır. HGV'nin karaciğer hastalıklarının gerçek nedeni mi olduğu, yoksa sadece ilişkisinin mi olduğu konusu net değildir. HGV enfeksiyonuna genel popülasyonda %1-3 oranında rastlanırken, risk gruplarında bu oranın %30'lara kadar çıktığı bildirilmiştir (4).

Çoklu kan transfüzyonu yapılan hastalarda ve hemodiyaliz hastalarında HGV görülme sıklığının oldukça yüksek olması en önemli bulaş yolunun transfüzyon olduğunu göstermektedir. HGV'nin parenteral ve seksüel yolla bulaşabileceği ve anneden bebeğine perinatal geçebileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (5).

HGV'nin tanısı için en hassas test revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonudur (RT-PCR). Bu reaksiyonla viral genomik RNA saptanmaktadır. Geçirilmiş enfeksiyonu saptamak için ise ELISA ile E2 glikoproteinlerine karşı oluşan antikorlar araştırılabilir.

HGV infeksiyonu HCV ya da HBV ile koenfeksiyonlar oluşturabilmektedir. Ancak HGV infeksiyonunun varlığının, HCV infeksiyonunun klinik seyrini, kronikleşme oranını, serum enzim düzeylerini ve interferon yanıtını etkilemediği bildirilmiştir (6).

Bu çalışmada Anti-HCV pozitif hemodiyaliz hastalarında HGV'nin görülme sıklığının ve risk faktörlerinin belirlenmesi amaçlandı. Anti-HCV pozitif 100 kişiden oluşan hasta grubuyla, Anti-HCV negatif 50 hastadan oluşan kontrol grubu karşılaştırıldı. Parenteral bulaş açısından HGV için risk grubunda bulunan hemodiyaliz hastalarında HGV'nin görülme sıklığı üzerine HGV-HCV birlikteliğinin etkisi araştırıldı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. HGV’NİN KEŞFİ

20.yüzyılda viral hepatit etkenlerinin saptanması konusunda önemli adımlar atılmış, duyarlı serolojik testlerin geliştirilmesinin yanı sıra, özellikle moleküler biyoloji alanında kaydedilen ilerlemeler, bu enfeksiyon hastalığına yol açan çeşitli etkenlerin belirlenmesine olanak tanımıştır.

1947 yılında McCallum tarafından enfeksiyöz hepatit ve serum hepatiti olarak sınıflandırılan klinik tabloların A ve B hepatitleri şeklinde isimlendirilmesi ile başlayan bu süreç, 1960’lı yılların sonunda önce B tipi viral hepatit tanısı için spesifik serolojik testlerin kullanımı; 1975 yılında ise hepatit A virusunun immun elektron mikroskopunda gösterilmesi ile ivme kazanmıştır. 1980’li yıllarda non A-non B (NANB) hepatiti kavramı gündeme gelmiş ve moleküler biyoloji teknikleri ile önce 1989 yılında parenteral yoldan bulaşan NANB hepatiti etkeni olarak HCV; bir yıl sonra da enterik NANB hepatitinden sorumlu HEV tanımlanmıştır.

Viral hepatitler konusunda kaydedilen bu önemli gelişmelere rağmen 1990-2000 tarihleri arasında yapılan taramalar, özellikle posttransfüzyonel hepatitler başta olmak üzere, viral hepatitlerin ortalama %10-20 kadarında etkenin hala belirlenemediğini göstermiştir (7). Son yıllarda özellikle Representative Differential Amplification (RDA) gibi güçlü moleküler biyolojik yöntemler kullanılarak, hepatitten sorumlu olabilecek yeni viruslar üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır. HGV (Hepatit G Virus) ve TTV (Transfusion Transmitted Virus) bu çalışmalarla tanımlanmıştır. Bunlara daha sonra SENV adı verilen bir DNA virusu daha eklenmiştir (3,8,9).

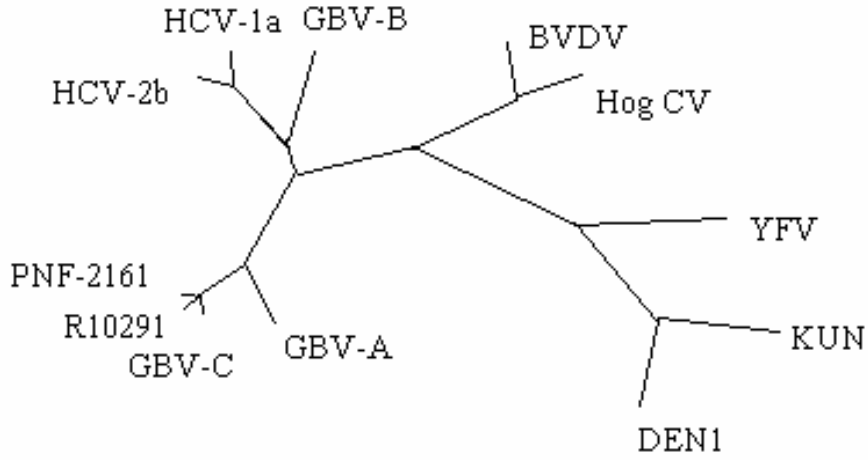
Aslında HGV ile ilgili ilk bilgiler 46 yıl öncesine dayanmaktadır. 1964 yılında akut hepatitli G.B isimli bir cerrahın alınıp saklanan serum örnekleri 1967 yılında Deinhardt ve arkadaşları tarafından küçük bir Güney Amerika maymunu olan tamarinlere (*Sanguinus spp.*) inoküle edilip seri olarak pasajlanmıştır ve bu çalışma ile viral hepatit ilk kez insanlardan insan olmayan primatlara geçirilmiştir (5,10,11-15). Ancak bu deney hayvanlarında oluşan hepatit tablosundan yeni bir etkenin mi yoksa hayvanlarda bulunup reaktivasyon sonucu belirtilere yol açan bir virusun mu sorumlu olduğu anlaşılamamıştır. Mevcut serum örnekleri HAV ve HBV

açısından da test edilmiş ancak ajan fiziksel olarak tespit edilememiş ve olgu NANBH olarak adlandırılmıştır (7).

Simons ve ark. 1995 yılında moleküler klonlama teknikleri ile tamarin serumlarından iki farklı RNA genomu elde etmişler ve cerrahın isminin baş harflerini kullanarak GBV-A ve CBV-B olarak adlandırmışlardır (16). Fakat GBV-A ve GBV-B insanlarda hiç tespit edilememiştir. Primat kökenli olduğu saptanan bu iki virusun Flaviviruslara özellikle de HCV'ye benzerlik gösterdiği saptanmıştır. GBV-A'nın tamarin karaciğerinde replike olmadığı latent olarak kaldığı oysa GBV-B'nin tamarinlerde serum alanin transferaz düzeyini yükselttiği ve hepatit etkeni olduğu gösterilmiştir (5).

Her iki virusun rekombinan proteinleri ile yapılan serolojik tarama çalışmaları sırasında, aynı ekip tarafından bu kez Afrika'lı bir kişinin serumundan klonlanan farklı bir virus saptanmıştır. Helikaz bölgesine ait sekans analizinde GBV-A, HCV-1 ve GBV-B sekansları ile sırasıyla %59, %53 ve %48 benzerlik bulunan bu ajana ayrı bir virus olarak GBV-C adi verilmiştir. GBV-C orijinal tamarin serum havuzunda saptanamamıştır. GBV-C virusunun daha sonra tüm genomik sekansları tanımlanmıştır. GB viruslarının genomik sekanslarının kendi aralarında ve HCV ile benzerlikleri söz konusu olmasına rağmen, üç GB virusunun HCV ile sınırlı oranda nükleotid sekans benzerliği gösterdiği ve HCV'nin genotipleri olmadıkları ortaya konulmuştur (5,17-19). GBV-A ve GBV-B tesadüfen enfekte olmuş tamarinlerin viral hepatit virusu olarak kabul edilmiş, GBV-C'nin ise bu grubun insanlarda viral hepatite yol açan tek üyesi olduğu belirtilmiştir.

Aynı yıl Linnen ve arkadaşları biri ALT yükselmesi gösteren fakat hepatit bulguları olmayan, diğeri transfüzyon sonrası kronik hepatite yakalanan iki hastanın serumunda yeni bir etkenin varlığını göstermişler ve 1994 yılında Hepatit F Virus (HFV) olarak adlandırılan bir virus bildirildiğinden bu yeni virusu Hepatit G Virus (HGV) olarak adlandırmışlardır. HFV daha sonra doğrulanmamış ve yeri boş olarak kalmıştır (5,20). HGV'nin filogenetik analizi Şekil 1'de görülmektedir.

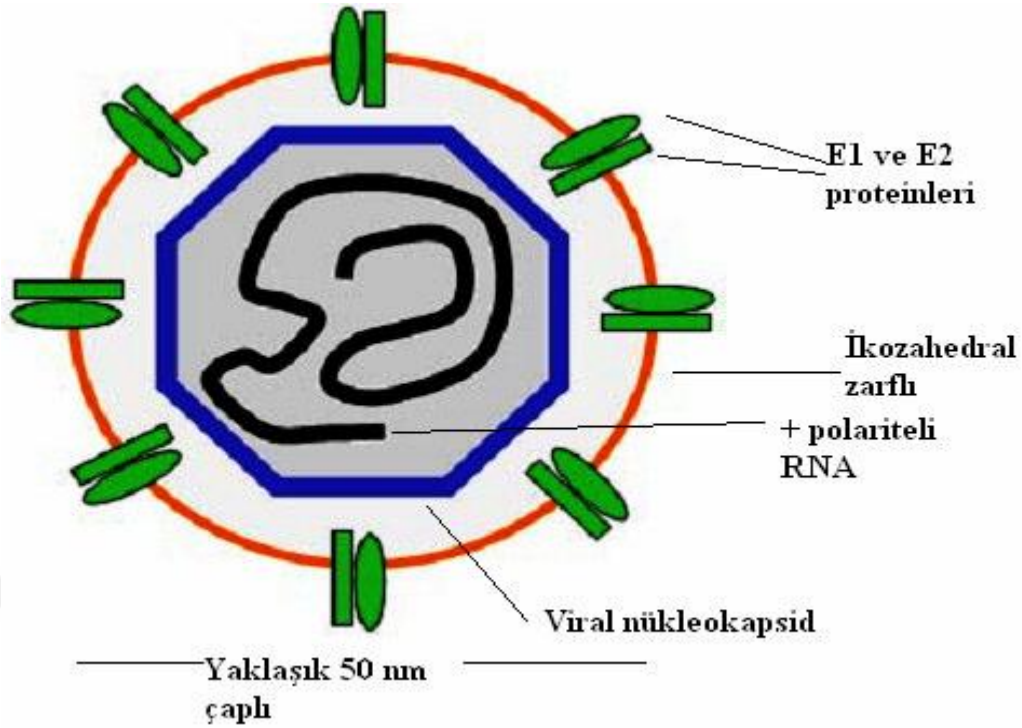


Şekil 1 : HGV'nin filogenetik analizi (5)

Parenteral olarak bulaşan virusun GBV-A ve GBV-B'den farklı olduğu, ancak GBV-C ile %86 oranında nükleotid, %96 oranında aminoasit benzerliği gösterdiği ve iki ajanın aynı virusun farklı izolatları olduğu kabul edilmiş ve GBV-C/HGV isimlerinin birlikte kullanılması uygun görülmüştür. HGV, HCV genomu ile %25 oranında benzerlik göstermektedir. Her iki virüs de *Flaviviridae* ailesinde yer almasına rağmen HGV, HCV'den farklı bir virüs izolatı olarak değerlendirilmektedir (5,12,21-23).

2.2. HGV'NİN GENOMİK ve YAPISAL ÖZELLİKLERİ

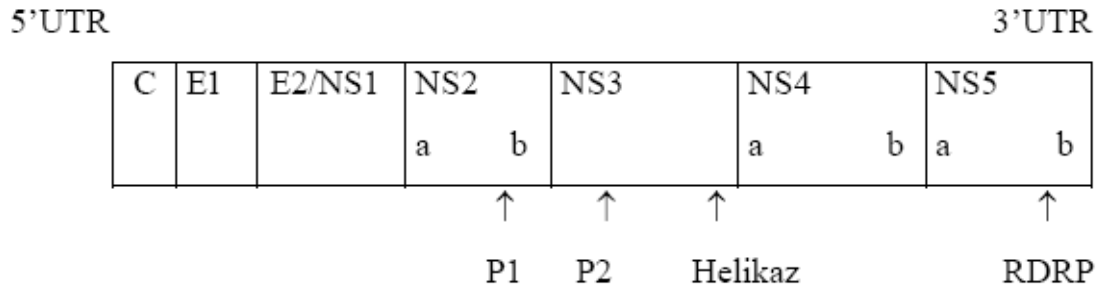
HGV, yaklaşık 50 nm çapında, zarflı, ikozahedral simetridir, tek iplikçikli, pozitif polariteli bir RNA virusu olup, *Flaviviridae* ailesinde Hepacivirus genusunun bir üyesidir. Viral nükleokapsidi lipid bir zarf çevreler. Zarf yapısında envelope 1 (E1) ve envelope 2 (E2) olmak üzere iki ayrı glikoprotein yer almaktadır. E1 ve E2, HCV'ye oranla daha az yoğunlukta glikozillenmiştir, bu durum belkide HCV enfeksiyonlarında viral kaçış ve persistansın neden daha sık olduğunu açıklayabilir. Özyapı proteininin tanımlanması zor olsa da, elektron mikroskopik görüntüler bir nükleokapsidin var olduğunu göstermiştir (5,12,10,13,22-26).



Şekil 2 : HGV'nin şematik çizimi

HGV genomu, yaklaşık 9400 nükleotid uzunluğunda olup 2900 amino asitlik poliprotein öncülünü kodlayan büyük ve tek açık okuma çerçevesi (Open Reading Frame-ORF) içerir. Viral genomun her iki ucunda protein kodlamayan gen bölgeleri (Non Coding Region- NCR: 5'NCR - 3'NCR) bulunur. 5' NCR bölgesi 458 nükleotidden oluşmaktadır ve genomun en iyi korunan bölgesidir. Bu korunan bölgelerin, muhtemelen virus replikasyonu için gerekli olan yapıları içerdiği ve viral protein translasyonu ile genom replikasyonunu başlatma fonksiyonlarına sahip olduğu düşünülmektedir. Ayrıca 5' NCR'nin bir bölümü internal ribozom giriş bölgesi (Internal Ribosome Entry Site, IRES) olarak iş görür, ancak etkinliği HCV IRES'e göre daha zayıftır (10,17,25,27).

HGV'nin 3' NCR bölgesi 350 nükleotidden oluşmakta olup HCV'nin aynı bölgesine göre oldukça uzundur. Genomun en değişken bölgesi olarak saptanmasına rağmen bu değişkenlik HCV'ye göre çok düşüktür. Nükleotid dizinin 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 bulunmaktadır (3,5,6).



P1: Zn proteaz

P2: Kimotripsin benzeri serin proteaz

RDRP: RNA bağımlı RNA polimeraz

Şekil 3 :HGV'nin genomik organizasyonu (5)

3' ucunda yüksek derecede korunmuş üç motif bulunur. Bunlar NS2 bölgesi, NS3 bölgesi ve NS5b bölgesidir. Yapısal olmayan proteinlerden NS2'nin metalloproteaz, NS3'ün serin proteaz ve helikaz, NS5b'nin ise RNA bağımlı RNA polimeraz aktivitesi gösterdiği belirlenmiştir (5,12,22,23). NS2 tarafından kodlanan metalloproteaz, poliproteinden NS2-NS3 bölgesinin kesilmesini düzenler. NS3'den kodlanan serin proteaz ise NS3-NS4a, NS4a-NS4b, NS4b-NS5a ve NS5a-NS5b bölgelerinin ayrıştırılmasından sorumludur. NS4a bölgesi, serin proteaz enziminin aktivitesi için kofaktör görevi görmektedir. Sonuç olarak, serin proteaz, metalloproteaz ve henüz tam olarak tanımlanmamış olan NS4a proteini, posttranslasyonel proteolitik aktiviteden sorumludur ve poliprotein öncülünden olgun proteinlerin ayrıştırılmasını sağlar (5,22,28-31).

HGV ve HCV poliproteinleri yapısal olmayan bölgelerinde önemli ölçüde aminoasit sekans benzerliği paylaşmaktadır. HGV poliproteininin fonksiyonel olarak HCV'nin NS2, NS3 ve NS4a aktivitelerine benzer proteaz aktivitelerini kodladığı gösterilmiştir. NS3 proteazının substrat spesifitesi dışında yapısal olmayan bölgedeki HGV poliprotein ayrılımı HCV'ninki ile oldukça benzerlik göstermektedir (5,12,14,22,23,30,32).

2.3. HGV’NİN REPLİKASYONU

HGV’nin replikasyonu, özellikle Hepacivirüs ve Pestivirüs’lere benzemektedir. Bu genusların replikatif döngüsü, 1-Adsorbsiyon, 2-Reseptör aracılıklı endositoz, 3-Füzyon, 4- Kapsid soyulması, 5-IRES aracılıklı translasyon, 6-Poliprotein sentezi, 7-Hücrel ve viral proteazlarla proteolitik parçalanma, 8-Membran ilişkili antigenomik (negatif) ve progeni RNA (pozitif) sentezi, 9-Nükleokapsidle birleşme, 10-Endoplazmik retikulumdan viral tomurcuklanma, 11-Golgi cisimciğine transport ve olgunlaşma, 12-Vezikül füzyonu ve 13-Olgun viral partikülün serbestleşmesi aşamalarından oluşmaktadır (33).

2.4. PATOGENEZ

HGV’nin patogenezi ve hastalık oluşturma kapasitesi tam olarak bilinmemektedir. Patogeneizde üzerinde en çok durulan konular, virüsün persistan bir enfeksiyon oluşturup oluşturmadığı ve hepatotropizminin olup olmadığıdır (9).

Viral persistanda birçok faktörün etkili olabileceği belirtilmekle beraber bunlar yeteri kadar kesinlik kazanmamıştır. Örneğin; HGV enfeksiyonunda HLA tipleri araştırılmış ve enfeksiyonun bazı haplotiplerle ilişkisi gösterilmiştir (34). Ayrıca, virüsün lenfositler ve endotel hücrelerinde replike olduğu ve hasar yaptığı; sonuçta onların antijen sunma, hücre ölümü ve immünolojik olarak diğer önemli mekanizmalarını bozup viral persistana bu şekilde neden olabileceği belirtilmiştir (35).

HGV’nin hepatotropizmi ve karaciğerde replike olup olmadığı ise henüz kesinlik kazanmamıştır, veriler çelişkilidir. Viruslar, genel olarak primer replikasyon bölgelerinde serumdan daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmalarına karşın, HGV karaciğerde serum seviyelerinden yaklaşık 10-100 kat düşük miktarlarda saptanmıştır (9,36).

Pessoa ve ark. serum ve karaciğer HGV RNA düzeylerini karşılaştırmışlar ve HCV’nin aksine HGV’nin karaciğer/serum oranının çok düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bunu da iki şekilde açıklamaya çalışmışlardır. Birincisi, dolaşımda HCV ve HGV’nin klirensi farklı olabilir. Her iki virus sadece karaciğerde çoğalsa dahi, HCV’nin daha yüksek karaciğer/serum oranı göstermesi serumda HGV’den daha hızlı temizlendiğini gösterebilir. İkincisi, virusun hepatositlerdeki

replikasyonunu hızla serum içine transportu izlemekte ve düşük karaciğer/serum oranına neden olabilmektedir (9,37).

Flaviviridae ailesi negatif iplik aracılığı ile replikasyon gösterdiğinden negatif ipliğin belirli bir doku ya da organda gösterilmesi de özgül replikasyon alanının tanımlanmasında kullanılan bir yöntemdir. Laskus ve ark. HGV ve HCV koenfeksiyonlu 10 hastanın karaciğer biyopsi örneklerinde HGV RNA negatif sarmalını saptayamamış, altısında HGV pozitif sarmalı düşük düzeyde bulmuşlardır (3,38).

Bütün bu veriler ışığında karaciğerin HGV için primer replikasyon bölgesi olmadığı düşünülmektedir. HGV'nin lenfotropik bir virüs olduğu, dalak, kemik iliği ve mononükleer hücrelerde replike olduğu, farklı HGV kökenlerinin farklı tropizmleri olduğu da öne sürülmektedir (3,8).

HGV'nin karaciğerde hasar oluşturma etkisi, HCV'nin etkilerinden bir hayli uzaktır. Deneysel olarak HGV ile enfekte edilen iki şempanzede 10 ve 11 hafta sonra viremi saptanmış ve 120 haftalık izlem periyodunda vireminin sürmesine karşın hepatit oluşmamıştır. İzlem süresince haftalık yapılan karaciğer biyopsi örneklerinde patolojik bir bulgu görülmemiştir (39). Aynı şekilde Ege Üniversitesi Hastanesi'nde böbrek transplantasyonlu, HCV veya HBV enfeksiyonu bulunmayan HGV RNA olumlu altı hastanın karaciğer biyopsisinin histopatolojisi tamamen normal bulunmuş olup bu çalışmayla da HGV'nin tek başına karaciğer patolojisine neden olmadığı desteklenmiştir (40).

Karaciğerdeki HGV'nin hasar yapmayışı belirgin bir kor proteininden yoksun oluşu ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bilindiği gibi viral nüleoproteinlerin patogeneze ve klinik seyirde önemli etkileri vardır. Kor bölgesinin kısalığı humoral ve hücrel immün yanıtın azalarak, hepatik inflamasyonun olmamasına veya az olmasına yol açabileceği düşünülmüşse de tam olarak doğrulanamamıştır (41).

2.5. HGV'NİN GENOTİPLERİ

Günümüzde HGV'nin sınıflandırılmasında ve grupların belirlenmesinde nükleotid dizilerinin karşılaştırılması ve filogenetik analizi kullanılmaktadır. Genotiplerin belirlenmesinde en güvenilir sonuçlar, karşılaştırmanın genomik dizinin tümü ile yapılması ile elde edilmektedir. Buna karşın, tam genom dizilerinin

belirlenmesindeki güçlükler nedeniyle farklı subgenomik bölgelerden elde edilen dizilerle de HGV filogenetik analizi yapılabilmektedir (42,43).

HGV'nin sınıflandırması üzerinde tam bir görüş birliği yoktur. Bunun nedeninin, analizlerde kullanılan ortak bir yöntem ve bölgenin olmaması olabileceği belirtilmektedir. Önce 5'NCR'nin en iyi bölge olduğu öne sürülmüşse de, son olarak E2 geninin analizi ile daha tutarlı filogenetik gruplama sonuçları elde edildiği belirtilmiştir (8). Filogenetik analiz için kullanılan genomik bölgeler ne olursa olsun, HCV ile karşılaştırıldığında HGV izolatlarının birbirine genetik olarak daha yakın oldukları görülmüştür. Dünyanın çeşitli bölgelerindeki HGV izolatlarının genomları % 85'in üzerinde nükleotid sekans benzerliğine sahipken, HCV izolatlarının genomları %65 gibi düşük bir nükleotid sekans benzerliği gösterirler (32).

HCV'nin tersine HGV'nin genom dizileri çok değişken değildir. HCV gibi majör genotipleri yoktur. Genetik varyasyonları daha çok rastlantısalıdır (4). HGV genotiplerinin prevalansları coğrafi bölgelere göre farklılık gösterir. 5' UTR'nin analizi sonucu HGV'nin 5 genotipi olduğu bildirilmiştir. Genotip 1 Batı Afrika'da; Genotip 2 Kuzey Amerika, Avrupa, Hindistan, Japonya ve Doğu Afrika'da; Genotip 3 Asya'da; Genotip 4 Güneydoğu Asya'da ve Genotip 5 ise Güney Afrika'da yaygındır. Ayrıca genotip 2; 2a ve 2b olarak ayrılmıştır (26,44). ABD'de genotip 2 baskın olmasına karşın, Kuzey ve Güney Amerika yerlilerinde genotip 3'e daha sık rastlanmaktadır (42,45,46).

Ülkemizde Erensoy ve ark. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesindeki böbrek transplantasyon alıcıları arasında yaptıkları çalışmada, genotip 2a daha baskın olmak üzere yaygın olarak tip 2'nin bulunduğunu rapor etmişlerdir (40). Yine Türkiye'de Elazığ'da hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada da tüm izolatlar genotip 2 olarak bildirilmiştir (44). HGV filogenetik grupları ile klinik tablo, prognoz, sağaltıma direnç ya da tanı arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (47).

2.6. KLİNİK ÖNEMİ

HGV'nin oluşturduğu enfeksiyon ve klinik öneminin belirlenmesi için dünyada birçok merkezde çalışma yapılmasına rağmen elde edilen bulgular yoruma açıktır. HGV'nin karaciğer hastalıklarındaki etiyolojik rolü halen tartışmalıdır.

HGV'nin tek etken olarak akut ve kronik karaciğer hastalıklarında bulunduğu vakalar vardır;bu durum akut ve kronik karaciğer hastalıklarının gelişmesinde HGV'nin rol oynadığını göstermektedir. Ancak hastalığın gerçek nedeni olarak mı yoksa sadece ilişkili olarak mı bulunduğu belli değildir (5).

Bugünkü görüş HGV'nin virölansı yüksek bir virüs olmadığı, belirgin karaciğer hasarına yol açmadığı, mevcut karaciğer hasarını kötüleştirmedeği, HBV ve HCV'nin seyrine etkisi olmadığı şeklindedir (21).

2.6.1. Akut hepatitler : Bu virüsü ilk keşfedenlerden olan Linnen ve arkadaşları, prospektif çalışmalarında transfüzyon sonrası hepatitlerde HGV'nin akut hepatit yapabileceğini göstermişlerdir (20). HGV akut enfeksiyonları genellikle asemptomatiktir, hepatik ya da ekstra hepatik bir bulgu saptanmaz ve olguların bir çoğunda biyokimyasal ve histolojik değişiklikler gözlenmez. ALT seviyeleri diğer viral hepatit olgularına oranla ılımlı seyretmekte olup normal ya da daha yüksek ALT seviyeleri de bildirilmiştir (48-50).

2.6.2. Kronik hepatit, siroz, hepatoselüler karsinoma ve karaciğer transplantasyonu : HGV'nin kronik hepatit, siroz veya hepatoselüler karsinomaya neden olduğuna dair bir kanıt yoktur. Etiyolojisi tanımlanamayan kronik hepatit olgularındaki HGV enfeksiyonu oranı ile (%8-27) kronik hepatit C (%11-28) ve kronik hepatit B (%10-18) olgularındaki oranlar benzerlik göstermektedir (8,41). Çeşitli nedenlerle karaciğer transplantasyonu yapılan olgularda HGV prevalansı %16-36 arasında değişmektedir. Kriptojenik siroz nedeniyle karaciğer transplantasyonuna giden olguların çoğunluğu HGV ile enfekte değildir. HGV enfeksiyonunun transplantasyon sonrası hepatit sıklığı veya greft ömrü üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır (8,51-53).

2.6.3. Fulminan hepatit : HGV'nin fulminan hepatite neden olup olmadığı tartışmalıdır. HGV pozitif non A-E fulminan hepatitli olgularda etkenin HGV olduğunu kanıtlamak güçtür. Fulminan hepatik yetmezlikte virüsle ilgili belli mutasyonlar saptanmış ve hastalığın ciddi seyretme nedeni olarak bu mutantların varlığı öne sürülmüştür (54). Ancak başka araştırmacılar bu mutantların sağlıklı olanlarda da olabileceğini göstermiş ve bu görüşü desteklememişlerdir (55).

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 (56,57). Tüm veriler göz önüne alındığında fulminan hepatit ile HGV arasında iyi bir ilişki kurulamamıştır.

2.6.4. HGV ve HIV : HGV'nin belki de en önemli klinik yönü, her iki virüsle de enfekte bireylerde HIV enfeksiyonu üzerine belirgin olarak yararlı bir etkisinin olmasıdır. Birçok çalışmada, HGV viremisi olan hastalarda HIV düzeylerinin daha düşük, CD4 sayılarının daha fazla olduğu ve yaşam süresinin arttığı gösterilmiştir (10).

HGV viremisinin belirgin koruyucu etkisi, yüksek etkinlikte anti retroviral tedavi çağında bile sürmekte olup HGV RNA düzeyleri HIV RNA düzeyleri ile ters orantılıdır. Araştırmacılar HGV'nin HIV replikasyonu üzerine, olasılıkla HIV inhibitör sitokinlerin uyarılması ya da HIV koreseptörü CCR5 ekspresyonunda azalmaya neden olarak, doğrudan inhibitör etkisinin olduğunu öne sürmektedir (58).

Rodriguez ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada antiretroviral tedavinin etkinliğinin koenfeksiyon durumunda arttığı, ayrıca HGV koenfeksiyonunun virüs replikasyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bunun nedeninin viral interferans olabileceği belirtilmiş, ancak başka faktörlerin de neden olabileceği üzerinde durulmuştur (59).

2.6.5. HGV ve koenfeksiyonlar : Bulaş açısından ortak risk grubunu oluşturmaları nedeniyle HGV pozitif hastaların çoğu HBV ve HCV ile de enfektidir. Bu viruslarla HGV'nin koenfeksiyonu sık görülmesine rağmen, enfeksiyonların klinik seyrinde bir değişiklik gözlenmediği karaciğer histopatolojisini ve interferona yanıtı etkilemediği bildirilmiştir (60).

2.6.6. Diğer ilişkili hastalıklar : Ayrıca non-hodgkin lenfoma ve aplastik anemili hastalarda da etken olarak olmasa da bu hastalıklarla ilişkili HGV varlığı bildirilmiştir (5).

2.7. EPİDEMİYOLOJİ

Hepatite neden olan viruslar ana geçiş yollarına göre; enterik geçişli (HAV, HEV) viral hepatitler ve parenteral geçişli (HBV, HCV, HDV) viral hepatitler olarak 2 temel gruba ayrılmaktadır. HGV'nin de parenteral geçişli olduğunun saptanmasıyla, HGV ile ilgili epidemiyolojik çalışmaların çoğunu kan donörleri, talesemi, hemofili ve hemodiyaliz hastaları ile yapılan çalışmalar oluşturmaktadır.

HGV RNA olumluluk oranı akut veya kronik non A-E hepatitlerinde sağlıklı popülasyona göre yüksek oranlarda olmakla birlikte, etyolojisi bilinen viral hepatit hastalarında da benzer şekilde yüksektir. Bu da HBV veya HCV ile benzer bulaşma yollarını paylaştığını göstermektedir (8).

HGV enfeksiyonları tüm dünyada yaygın olarak görülmektedir. Epidemiyolojik veriler, virusun Dünya'nın çeşitli bölgelerinde bulunduğunu ve sağlıklı popülasyonlarda %1-4 oranında, risk gruplarında % 30 oranında saptanabildiğini göstermektedir. Virusun prevalansı coğrafi farklılıklar göstermekte, ülkeler hatta ülke içi bölgeler arasında önemli değişiklikler sergilemektedir (5,12,13,22,23,26).

2.8. BULAŞ YOLLARI

2.8.1. Parenteral yolla bulaş : HGV'nin en önemli bulaş yolu parenteraldir.

2.8.1.1. Damar içi uyuşturucu kullanıcılarında HGV enfeksiyonu : İntravenöz uyuşturucu kullananlarda ortak kullanılan enjektör iğneleri ile bulaş söz konusu olabilmektedir. Bağımlılık süresi uzadıkça HGV ile karşılaşma riski artmaktadır (5,13,18,23,61).

2.8.1.2. Kan transfüzyonu sonrası HGV enfeksiyonu : Önceden HGV RNA negatif iken, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonundan sonra pozitifleşen alıcılar ve HGV RNA pozitif vericileri saptanmıştır (20,49).Genellikle kan transfüzyonu sayısı arttıkça HGV ile enfeksiyon riski de artmaktadır (5,12,13,21-23,26,62).

2.8.1.3. Hemodiyaliz hastalarında HGV enfeksiyonu : Hemodiyaliz hastalarında, diğer parenteral geçişli viral hepatitler gibi, HGV'nin de sık görüldüğü bilinmektedir. HGV RNA olumluluğu ile hemodiyaliz süresi ve kan aktarımı miktarı arasında korelasyon bulunduğu öne sürülmektedir ancak kan transfüzyonu yapılmamış ve hemodiyaliz süreleri kısa olan hastalarda da bu virusun saptanması başka olası bulaş yollarını düşündürmektedir (5,12,22,23,63-65).

2.8.1.4. Transplantasyon ve HGV enfeksiyonu : Böbrek transplantasyon alıcılarında HGV ile karşılaşma oranı yüksektir. Bu durumun transplantasyon

öncesinde hemodiyaliz sağaltımı ya da kan transfüzyonlarına bağlı olabileceği belirtilmektedir (5,12,21-23).

2.8.2. Parenteral olmayan bulaş

HGV'nin kan donörleri arasındaki prevalansının HCV'den yüksek olması ve HGV ile enfekte hastaların önemli bir bölümünde açık bir parenteral girişim anemnezinin olmaması, bulaşma için başka yolların olabileceğini düşündürmüştür.

2.8.2.1. Cinsel yolla bulaşma : Serumunda HGV RNA pozitifliği saptanan 12 kişinin 6'sının seminal sıvısında da virus saptanması ile seksüel yolun önemli olduğu, ayrıca HGV prevalansının homoseksüel erkekler ve hayat kadınları arasında yüksek olması ile bu grubun, virus için toplumda önemli bir rezervuar olabileceği bildirilmiştir (66-68).

2.8.2.2. Vertikal bulaşma : Moleküler yöntemlerle yapılan çalışmalar sonucu, anneden bebeğe vertikal geçişin olduğu bildirilmiştir (69-72). Kord kanında virusun saptanmaması ve doğumdan sonraki erken dönemde bebekte virusun saptanması, geçişin intrauterin olmaktan ziyade perinatal olduğunu düşündürmektedir. Sezaryen ile yaptırılan doğumların HGV vertikal bulaş riskini azalttığı bildirilmektedir (69,70,73-75).

2.8.2.3. Yakın ilişki sonucu gelişen bulaşma : HGV'nin tükürükte saptanmış olması nedeniyle kalabalık ortamlarda yaşama koşuluna bağlı olarak horizontal bulaş riski bulunmaktadır (7).

2.9. TANI

Aktif HGV enfeksiyonunun tanısı viral genomik RNA'nın saptanması ile konmaktadır. Bugün HGV'yi saptamada revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ve branched chained DNA (bDNA) teknikleri kullanılmaktadır.

Her iki yöntem de serumda ve diğer vücut sıvıları ile dokularda virüsü saptayabilmektedir. Viral RNA'yı saptayan bu yöntemler viral persistansı belirlemekle beraber karaciğer transplantasyonu ve greft reenfeksiyonunda çok düşük miktarlardaki virüsün saptanmasında da önemlidir. Virüs RNA'sının sekans analizi viral tropizmin belirlenmesinde ve enfeksiyon kaynağının saptanmasında

dolayısıyla epidemiyolojik çalışmalarda, kantitasyonu ise antiviral tedaviye cevabın değerlendirilmesinde faydalıdır (21).

Bugün için en yaygın kullanılan yöntem olan RT-PCR'da ya iki evreli amplifikasyon ('nested' veya 'semi-nested') ya da bir PCR sonrası özgül problarla hibridizasyon kullanılır. Çalışmalarda çoğunlukla laboratuvarların kendi geliştirdikleri PCR veya kısmen standardize edilmiş ticari kitler kullanılmaktadır (3,18). Sentetik RNA; *E.coli* temelli bir vektörde klonlanmış HGV'den elde edilmiştir. Sentetik RNA kullanılarak yapılan PCR yönteminde 1 ml serumda 200 kopya saptanabilir. PCR ürünlerinin gösterilmesinde elektro-kemilüminesans, PCR ELISA, Southern blot, Gel elektroforez gibi çeşitli yöntemler kullanılabilir. Eğer gerekli önlemler alınırsa, HGV'nin PCR ile tanısı ileri derecede duyarlı ve özgüdür (5,21).

HGV PCR'da başlangıçta NS3 bölgesi primer olarak kullanılmıştır. Ancak halen daha duyarlı olan NS5 ve 5'NCR bölgelerine yönelik primerler ile RT-PCR yaygın olarak kullanılmakta ve böylece çoklu PCR yapılarak duyarlılık artırılmaktadır (5,13,18,21).

bDNA yöntemi, hedef amplifikasyonuna bağlı olmayan hibridizasyon yöntemidir. Daha az iş gücü gerektirmesi ve kullanılan yöntemde kontaminasyondan kaynaklanan yalancı pozitiflik oranının düşük olması gibi avantajları olmasına karşın ml'de 40000 kopya ayrımı ile sınırlı olduğu için optimize PCR kadar duyarlı değildir (5).

PCR'a ilişkin kontaminasyon, ampikon taşınması, teknik sorunlar ve HGV'nin heterojenitesi nedeniyle standardizasyon sorun olabilir. Fransa'da yapılan çok merkezli kalite kontrol çalışmalarında hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, deneyimli laboratuvarların bile yalancı olumlu ve yalancı olumsuz sonuçlar verebileceği gösterilmiştir. Bu çalışmalardaki değişken sonuçlar kalite kontrol çalışmalarının gerekliliğini vurgulamaktadır (76,77). PCR yönteminin karmaşıklığı, pahalı olması, standardizasyonunun laboratuvarlar arasında zor olması bu yöntemin kan bankalarında, klinik alanlarda veya epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmasını kısıtlamıştır (4).

HGV RNA pozitifliği enfeksiyonunun devamlılığını göstermektedir. Ancak geçirilmiş enfeksiyona ait bir bilgi vermemektedir. Bunun için, E2 proteininin klonlanarak ‘Chinese hamster ovary’ hücrelerinde ya da *E.coli*’de eksprese edilmesiyle Anti E2 antikorlarını saptayan bir ELISA geliştirilmiştir (61,78).

HCV’nin aksine HGV’de hümmoral immün yanıt (Anti-E2 antikorları) oldukça önemlidir. Viral RNA bu antikorların belirlenmesini izleyerek serumdan kaybolur ve bir daha gözlenmez. Bu nedenle oluşan antikorlar başarılı immün yanıtı yansıtmakta ve gelişen bu immünite uzun süreli olmaktadır (3).

Kısaca E2’ye karşı antikor yanıtı HGV ile teması ve virusun ortadan kalkmış olduğunu, HGV RNA pozitifliği ise akut veya kronik enfeksiyonu gösterir.

2.10. TEDAVİ VE KORUNMA

HGV enfeksiyonu hafif seyreden ve kendi kendini sınırlayan bir enfeksiyondur. Kronik hepatite veya karaciğer hastalığına yol açtığına dair kesin bir kanıt yoktur (8,79-81). HCV –HGV koenfekte kişilerde uygulanan interferon tedavisinin HGV replikasyonunu baskıladığı, ancak tedavinin kesilmesi ile tekrar aktive olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca bu olgularda klinik iyileşme ve biyokimyasal bulgulardaki düzelmeler HGV viremisinden ziyade, HCV viremisi ile ilişkilidir (74,82-83).

NS2b bölgesi Zn-proteaz ve NS3 bölgesi serin proteaz aktivitesine sahip proteinleri kodlamaktadır. İnhibitörler ile bu proteaz aktivitesi hedeflenerek antiviral tedavinin belirlenmesinin mümkün olabileceği belirtilmektedir (5).

Kan donörlerinin taramalarında ve transfüze edilecek kanlarda HGV’nin bakılması, yüksek maliyet getirisi ve virüs kliniğinin ılımlı seyri nedeniyle anlamlı bulunmamakta ve rutin olarak uygulanmamaktadır.

HGV bulaşının HBV ve HCV enfeksiyonları ile ortak özellikler göstermesi nedeniyle, korunmada aynı ortak önlemlerin alınması gündeme gelmiştir. Kan ve kan ürünü bulaşı olabilecek enjektör, diş fırçası ve traş bıçağının ortak kullanılmaması, steril edilmemiş materyal ile dövme, kulak delme ve akupunktur yapılmaması, kan ve kan ürünleri ile çalışırken mutlaka eldiven giyilmesi ve cinsel ilişkide koruyucu önlemlerin alınması ile HGV bulaşı önlenabilir (5,6,8,10).

HGV ile ilgili aşı çalışmaları sürmektedir. HCV ile kıyaslandığında, HGV sekans yapısının oldukça yüksek oranda korunmuş olması, bu virusa karşı aşı geliştirme ihtimalini daha güçlü kılmaktadır (6,84).

2.11. HEMODİYALİZ HASTALARI VE VİRAL HEPATİTLER

Hemodiyaliz ünitelerinde sık karşılaşılan sorunlardan birisi de hepatittir. Bu gruptaki hastalar, sık hastaneye yatmaları, kan transfüzyonuna ihtiyaç göstermeleri, immun sistemin zayıf olması ve parenteral girişimin sık olmasına bağlı olarak hepatit açısından risk altındadır. Hemodiyaliz hastalarında gelişen hepatit, kronikleşme olasılığının yüksek olması ve bu hastaların renal transplantasyon şansını azaltması nedeniyle hastaları ve ilgili hekimleri uğraştıran önemli sorunlardan biridir (85,86).

Kronik viral hepatitlerin sonucu karaciğerde fibrozis ve hepatosellüler kanser gelişimi uzun bir zaman dilimini aldığı için, hemodiyaliz hastalarında böbrek yetmezliğinin takip ve tedavisi daha ön plandadır (87). Kronik hepatitlerin tedavisinde kullanılan antiviral ilaçların kemik iliği depresyonu ve anemi gibi yan etkileri, kronik hepatiti olan hemodiyaliz hastalarında tedavi düşüncesini olumsuz etkilemektedir (85,88).

Hepatit virusları karaciğerde inflamasyon yapan hepatotropik viruslardır. Bunlardan hepatit A ve E virusları enterik; B,C,D ve G virusları ise parenteral yolla bulaşır ve kronikleşme eğilimi gösterirler.

Hemodiyaliz hastalarında HAV insidansı, normal popülasyondan daha fazla değildir ve bu hastalarda da olağan seyrini izler ve kronikleşmez (86,89).

HBV enfeksiyonu, 1976 yılından beri hemodiyaliz hastalarında bilinmekte ve giderek azalma eğilimi göstermektedir. Hemodiyaliz hastalarında kronikleşme olasılığının fazla olması ve renal transplantasyona engel olabilmesi nedeni ile hepatit B enfeksiyonunun önemi daha fazladır (86).

Aşılanmamış kronik böbrek hastalarında hemodiyalize başlamadan önce en kısa sürede HBV aşılmasının yapılması, eritropoietin uygulaması, ev tipi hemodiyaliz veya devamlı ayaktan periton diyalizi uygulamasının yaygınlaştırılması, taşıyıcı hastalar için izole diyaliz ünitelerinin kurulması ve hemodiyaliz ünitelerinde enfeksiyon kontrol stratejilerinin eksiksiz yerine getirilmesiyle bu enfeksiyon sıklığının önemli oranda azaltılabileceği bildirilmiştir (90).

HCV ise, ilk defa 1989 yılında tanımlanmıştır ve halen hemodiyaliz üniteleri için önemli bir tehlike oluşturmakta olup ,hemodiyaliz hastalarında kronik karaciğer hastalığının en sık nedenidir (1,89,91,92). Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda, hemodiyaliz ünitelerinde HCV antikorlarının yaygınlığının %5 ile %60 arasında değiştiği bildirilmektedir (93). Diyaliz hastalarında HCV enfeksiyonu yaygınlığının yüksek olması; kan transfüzyonu, diyalizin süresi, diyalizin tipi ve önceden yapılmış organ nakli veya intravenöz ilaç alışkanlığının bulunması gibi çeşitli risk faktörlerine bağlanmaktadır (94,95).

Hemodiyaliz merkezlerinde HDV için rutin test önerilmez.Bilinen enfeksiyon veya HDV bulaşı düşünülüyorsa bakılmalıdır. HDV virusu sadece HBV enfekte konakta replike olduğundan HBV bulaşını engellemeye yönelik girişimler HDV enfeksiyonlarını da önleyecektir (96).

Bilindiği gibi HEV, hepatit A'ya benzer yolla, sıklıkla fekal-oral yolla bulaşmaktadır. Bazı çalışmalarda bu virüsün HCV pozitif olgularda görülme sıklığının arttığı bildirilmiş ve tıpkı HCV gibi kan transfüzyonu yoluyla bulaşma olasılığının olabileceği vurgulanmıştır (90). Bu olasılık birçok diyaliz ünitesinde hastaların HEV enfeksiyonu açısından taranmasına neden olmuştur. Hemodiyaliz ünitelerinde HEV enfeksiyonunun bulaş sebebi kesin olarak aydınlanmamış olsa da, transfüzyonel ve/veya nozokomial bir enfeksiyon etkeni olduğu düşünülmektedir (97).

1995 yılında iki farklı araştırma grubu tarafından eş zamanlı olarak tanımlanan HGV'nin diyaliz hastalarında pozitiflik oranı normal popülasyona göre yüksektir (63). HGV'nin hemodiyaliz hastalarında sık olduğu ama hemodiyalizde yeni bir enfeksiyon riski olarak düşünülmediği, hemodiyaliz ünitelerinde hastadan hastaya nazokomial olarak geçebileceği ve sık yapılan transfüzyonların da HGV sıklığına yol açabileceği bildirilmiştir (1).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2007 - Ocak 2008 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesinde ve özel bir diyaliz merkezinde hemodiyaliz programında olan Anti-HCV değeri pozitif bulunan 100 hasta çalışma grubunu ve aynı merkezlerde diyalize giren Anti-HCV değeri negatif olan 50 hasta ise kontrol grubunu oluşturdu. Hasta ve kontrol gruplarının hiçbirinde HBV enfeksiyonu yoktu.

Hastalardan alınıp Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'na gönderilen kan örnekleri hemen santrifüj edildi. Serumları ayrılarak iki ayrı ependorf tüpüne konuldu ve PCR ve ELISA çalışıncaya kadar -80 °C'de saklandı.

3.1. ELISA ÇALIŞMASI

➤ HGV Ab EIA

HGV Ab EIA (Alfa scientific designs, INC. Poway, CA 92064, USA); insan serum veya plazmasında hepatit G virusuna karşı spesifik antikorların saptanmasına dayanan bir ELISA testidir.

Kuyucuklar HGV sentetik peptidlerin multiple epitopları ve rekombinant proteinleri ile kaplıdır. Serum veya plazma örneklerinde HGV'ye karşı antikorlar bulunduğu zaman, bu antikorlar rekombinant protein ve peptidlerle tepkimeye girer ve solid-faza bağlanır. Non spesifik antikorlar yıkama tamponu ile uzaklaştırılır. Antijenik proteinlere bağlı HGV spesifik human IgG, goat-anti-human IgG peroxidaz konjugatı ile reaksiyona girer ve kromojenik substratlı son reaksiyon ile gözlemlenebilir. Pozitif örnek kuyucukta koyu mavi renk oluşturur. Renk oluşmaması veya çok soluk mavi renk negatif sonucu gösterir. Reaksiyonun yoğunluğu fotometrik olarak ölçülür.

Bu teknik hassas, duyarlı, basit ve hızlı oluşuyla avantajlıdır. Bu test kan bankası ve hastanelerde HGV'nin ayırıcı tanısının yapılmasında, kan donörlerinin taranmasında ve kan transfüzyonundan hepatit G'nin önlenmesinde kullanılır.

➤ **Reaktifler**

1. HGV sentetik peptid ve rekombinant protein ile kaplı mikropalak kuyucuklar: Bir kutuda 96 test
2. Dilue edilmiş negatif kontrol : Bir şişe 0.5 ml HGV negatif kontrol
3. Dilue edilmiş pozitif kontrol : Bir şişe 0.5 ml HGV pozitif kontrol
4. İki şişe 5 ml enzim konjugat
5. İki şişe 5 ml Specimen diluent (numune seyreltici)
6. 96 test için 2 şişe 20 ml konsantre wash buffer (yıkama tamponu). Tampon kullanılmadan önce distile suyla 20 kat sulandırıldı
7. Substrat solüsyonu A : 96 test için bir şişe 5 ml HRP substrat
8. Substrat solüsyonu B : 96 test için bir şişe 5 ml TMB kromajen substrat
9. Stop solüsyonu : Bir şişe 5ml 2N sülfirik asit

➤ **Test Prosedürü**

1. Kullanmadan önce tüm reaktifler oda ısısına çıkarıldı.
2. Test plağı çıkarıldı. 2 kuyucuk negatif ve pozitif kontrol için boş bırakıldı. Bu iki kuyucuk hariç diğer kuyucuklara 2 damla (100µL) numune seyreltici eklendi. Boş olan 2 kuyucuğa negatif ve pozitif kontrol serumlarından 100'er µL ve geri kalan her bir kuyucuğa serum örneklerinden 5µL dağıtıldı. Hafifçe çalkalanıp, 37°C de 30 dakika inkübe edildi.
3. Bütün kuyucuklardan solüsyonlar uzaklaştırıldı. Konsantre yıkama tamponu, distile su ile 20 kez seyreltildi ve kuyucuklara dolduruldu. 20 saniye bekletilip kurutuldu. Bu prosedür 5 kez tekrar edildi.
4. Her bir kuyucuğa 2 damla (100µL) enzim konjugatı eklenip, nemli bir kutuda 37°C' de 30 dakika inkübe edildi.
5. Yıkama: 3. adım tekrarlandı.
6. Bütün kuyucuklara substrat solüsyonu A ve B'den 1'er damla dağıtılıp, iyice karıştırıldı, nemli bir kutuda 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.

7. Renk reaksiyonunu durdurmak için her bir kuyucuğa 1 damla (50µL) stop solüsyonu eklendi. OD değerleri ELISA okuyucusunda 450 nm dalga boyunda okutuldu.

➤ Sonuçların yorumlanması

Cut off değeri = 0.15 + negatif kontrolün ortalama OD değeri

Eğer örneğin OD değeri < cut off değeri ise Anti-HGV E2 antikoru negatiftir.

Eğer örneğin OD değeri ≥ cut off değeri ise Anti-HGV E2 antikoru pozitiftir.

3.2. HGV RNA RT-PCR Çalışması

3.2.1. RNA Ekstraksiyonu

High Pure Viral RNA Kit (Roche Applied Science, Germany) kullanılarak, üretici firmanın önerileri doğrultusunda viral RNA izolasyonu yapıldı.

➤ Kit İçeriği

- Binding Buffer
- Poly (A)
- Inhibitor Removal Buffer
- Wash Buffer
- Elution Buffer
- Filtreli tüpler
- Toplama tüpleri

➤ Çalışma solüsyonlarının hazırlanması

Poly (A) Carrier RNA: 0.4 ml elution buffer ile sulandırılır. 50µL'lik hacimlere bölünerek saklanabilir. Her 50µL 12 örnek için kullanılır.

Çalışma Solüsyonu: 50µL Poly (A) carrier RNA içerisine 5 ml Binding Buffer eklenip karıştırılır. Bu karışım 12 örnek için kullanılır. Çalışma solüsyonu kullanılmadan önce her zaman taze hazırlanmalıdır.

Inhibitor Removal Buffer: Şişe içerisine 20 ml absolute etanol eklenip karıştırılır. +15°C ile +25°C'de kitin son kullanma süresi doluncaya kadar saklanabilir.

Wash Buffer: Her bir şişeye 40 ml etanol eklenirp karıştırılır. +15°C ile +25°C de kitin son kullanma süresi doluncaya kadar saklanabilir.

➤ Test Prosedürü

1. Nükleaz içermeyen 1.5 ml’lik ependorf tüpüne 200 µL serum eklendi. Üzerine 400 µL çalışma solüsyonu aktarılıp iyice karıştırıldı, 10 dak. oda ısısında bekletildi.
2. Filtreli tüp toplama tüpü içerisine yerleştirildi. Örneğin tamamı pipetle çekilerek filtreli tüpe aktarıldı.
3. 15 s 8000 X g’de santrifüj edildi.
4. Filtreli tüp alınarak yeni toplama tüpü içerisine yerleştirildi.
5. 500 µL Inhibitor Removal Buffer eklenip, 1 dakika 8000 X g’de santrifüj edildi. Filtreli tüp alınıp yeni toplama tüpü içerisine yerleştirildi.
6. 450 µL wash buffer eklenip, 1 dakika 8000 X g’de santrifüj edildi.
7. Filtreli tüp alınarak yeni toplama tüpünün içerisine yerleştirildi. Üzerine 450 µL wash buffer eklenip 1 dakika 8000 X g’de santrifüj edildi. Geride hiç wash buffer kalmaması için 10 saniye maksimum hızda santrifüj işlemi tekrarlandı.
8. Filtreli tüp alınarak 1.5ml’lik steril ependorf tüpünün içerisine yerleştirildi.
9. 50 µL elution buffer eklenip 1 dakika 8000 X g’de santrifüj edildi.
10. Ependorf tüpü içerisinde olası viral RNA’ların izolasyonu gerçekleşmiş oldu. RNA örneği ya hemen RT-PCR’da kullanılır ya da sonraki analizler için -80°C ’de saklanır.

3.2.2. Kantitatif HGV-RNA RT-PCR Amplifikasyonu

Taqman® EZ RT-PCR Kit (Applied Biosystems, Fostercity, USA) kullanıldı. Bu kit; içersisindeki enzim sayesinde RNA’nın cDNA’ya çevrilmesi (ters transkripsiyon) ve DNA’nın çoğaltılması aşamalarının tek tüp içerisinde yapılmasına imkan sağlamaktadır. Tek bir tüp, tek bir enzim sistemi kullanılarak RNA cDNA’ya dönüştürülmekte ve PCR işlemi ile çoğaltılmaktadır.

➤ **Kit içeriği**

- rTth DNA Polimeraz
- AmpErase UNG
- deoxy ATP
- deoxy CTP
- deoxy GTP
- deoxy UTP
- 5 X TaqMan EZ Tamponu
- Manganez Asetat Solüsyonu

➤ **Spesifik primer ve problar**

HGV'nin 5' NCR bölgesine özgü primer dizileri şunlardır:

Primer 1: 5' - GCCCTACCGGTGTGAATAAGG -3' sense (forward)

Primer 2: 5' - TGGGTAATGGGCTCGGTTTA -3' antisense (reverse)

Prob : 5' - (FAM) CCCGACGTCAGGCTCGTCGT (TAMRA) -3'

Her bir primer 100 pmol / μ L, prob ise 20 pmol / μ L olacak şekilde sulandırılıp, primerlerden 10 pmol / μ L, probdan ise 5 pmol/ μ L olacak şekilde çalışma stokları hazırlandı.

➤ **Reaksiyon miksinin (Master Mix) hazırlığı**

Her bir serum ile pozitif ve negatif kontroller için aşağıdaki karışım üzerinden hesaplama yapılarak toplam hacim 12.5 μL olacak şekilde reaksiyon miksi hazırlandı:

Su	2.55 μL
5X TaqMan EZ Tamponu	2.5 μL
Manganese Asetat solüsyonu	1.5 μL
dATP	0.4 μL
dGTP	0.4 μL
dUTP	0.4 μL
dCTP	0.4 μL
Amperase UNG	0.1 μL
rTth DNA Polimeraz	0.25 μL
Primer 1	0.5 μL
Primer 2	0.5 μL
Prob	0.5 μL
RNA ekstraksiyon ürünü	2.5 μL
Toplam hacim	12.5 μL

Toplam hacmi 12.5 μL olan serumlar 7300 Real Time PCR Cihazına (Applied Biosystems, Fostercity, USA) yerleştirildi. PCR işlemi için uygulanan sıcaklık, döngü ve süreler Tablo 1’de verildi.

PCR amplifikasyonu boyunca artan floresan emisyon artışı ile amplifiye olmuş ürünün ölçümü yapıldı. Örneklerden alınan floresan, dedektörler tarafından saptanarak monitöre yansıtıldı. Kantitatif değerlendirme için HGV Armored RNA (Asurgen, Austin, TX, USA) kullanıldı. Pozitif bulunan sonuçlar Armored RNA’nın standart olarak kullanıldığı deneylere göre belirlendi.

Tablo 1 : EZ-RT PCR Kit için kullanılan PCR sıcaklık döngü ve süreleri

Hedef sıcaklık (°C) ve inkübasyon süresi				
			35 döngü	
UNG aktivasyonu	Ters transkripsiyon	UNG inhibisyonu	Denatürasyon	Bağlanma/Uzama
50°C	60°C	95°C	94°C	60°C
2 dakika	30 dakika	5 dakika	20 saniye	1 dakika

3.3. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri için ortalama $\pm$ standart sapma kullanıldı. Kesikli değişkenler için çapraz tablo hazırlanarak analizlerinde Yates düzeltmeli Khi-Kare testi kullanıldı. 2 grup ortalama farkları için ise Student's t testi kullanıldı. Hipotezler çift yönlü olup $P \leq 0.05$ olduğunda fark anlamlı kabul edildi. İstatistik değerlendirmelerde SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chiago, IL, USA) kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Ocak 2007 - Ocak 2008 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hemodiyaliz Ünitesinde ve özel bir diyaliz merkezinde hemodiyaliz programında olan, Anti-HCV değeri pozitif bulunan 100 kişiden oluşan hasta grubunda ve aynı merkezlerde diyalize giren Anti-HCV değeri negatif olan 50 hastadan oluşan kontrol grubunda HGV'nin prevalansı araştırıldı. Her iki grupta da HGV enfeksiyonu ile hemodiyalize giriş süresi, hastanın yaşı ve ALT düzeyleri arasındaki ilişki irdelendi.

Anti-HCV değeri pozitif hemodiyaliz hasta grubunun yaş ortalaması 57.29 ± 15.6 olup, 53'ü erkek 47'si kadın hastadan oluşmaktaydı. 28'i erkek, 22'si kadın hastadan oluşan kontrol grubunun yaş ortalaması ise 50.8 ± 15.4 olarak bulundu.

Hemodiyaliz hastalarında HGV prevalansının belirlenebilmesi amacıyla aktif enfeksiyonu gösteren HGV RNA belirteci ve geçirilmiş enfeksiyonu işaret eden HGV Anti E2 antikor düzeyleri birlikte değerlendirildi. Toplam 150 hemodiyaliz hastasından oluşan hasta ve kontrol gruplarında HCV enfeksiyonu dikkate alınmadığında HGV'nin görülme sıklığı %25 (n:38) olarak bulundu.

Anti-HCV pozitif 100 hemodiyaliz hasta grubunda HGV RNA 30 (%30) hastada pozitif olarak bulunurken, kontrol grubunu oluşturan 50 Anti-HCV negatif hastada HGV RNA 6 (%12) kişide pozitif olarak saptandı. Hasta grubunda HGV RNA pozitiflik oranının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($P<0.05$).

HGV Anti E2 antikor pozitiflikleri değerlendirildiğinde; hasta grubunda 1 (%1) hastada ve aynı şekilde kontrol grubunda 1 (%2) hastada bu antikoru pozitif olduğu görüldü ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($P>0.05$).

HGV RNA ve HGV Anti E2 antikor pozitifliğinin birlikte değerlendirilmesi ile elde edilen HGV görülme sıklığı hasta ve kontrol gruplarında sırasıyla %31 ve %14 olarak belirlendi (Tablo 2). İki grup arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olduğu Yates düzeltilmeli Khi-kare testi ile bulundu ($P=0.040$).

Tablo 2: Hasta ve Kontrol Gruplarında HGV Prevalansı

Hemodiyaliz hastaları	Anti - HCV pozitif n (%)	Anti - HCV negatif n (%)
HGV RNA pozitif	30 (30)	6 (12)
HGV Anti E2 pozitif	1 (1)	1 (2)
HGV Prevalansı	31 (31)	7 (14)

HGV RNA ve HGV Anti E2 antikor pozitifliği birlikte bulunan 7 Anti-HCV negatif (5'i erkek, 2'si kadın) ve 31 Anti-HCV pozitif (19'u erkek, 12'si kadın) hemodiyaliz hastasının özellikleri Tablo 3 ve Tablo 4'te verildi. Hem hasta hem de kontrol grubunda HGV enfeksiyonu pozitif ve negatif bulunan olgularla yaş, diyalize giriş süresi ve ALT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($P>0.05$).

Tablo 3 : HGV enfeksiyonu saptanan Anti-HCV negatif hastaların özellikleri

HASTA NO	CİNSİYET	YAŞ	DİYALİZE GİRİŞ SÜRESİ (AY)	ALT
1	Kadın	37	12	44
2	Erkek	68	40	29
3	Erkek	55	72	56
4	Erkek	39	28	42
5	Kadın	45	61	52
6	Erkek	47	15	38
7	Erkek	43	24	64

1-6 : HGV-RNA pozitif, HGV Anti E2 negatif

7 : HGV-RNA negatif, HGV Anti E2 pozitif

Tablo 4 : HGV enfeksiyonu saptanan Anti-HCV pozitif hastaların özellikleri

HASTA NO	CİNSİYET	YAŞ	DİYALİZE GİRİŞ SÜRESİ (AY)	ALT
1	Erkek	18	24	70
2	Kadın	19	12	66
3	Erkek	24	15	43
4	Kadın	70	24	46
5	Erkek	44	32	32
6	Kadın	42	84	37
7	Erkek	42	21	79
8	Kadın	39	56	51
9	Erkek	57	59	100
10	Kadın	62	20	48
11	Erkek	51	18	31
12	Erkek	49	110	35
13	Erkek	36	32	43
14	Erkek	38	25	33
15	Kadın	53	19	87
16	Erkek	46	14	50
17	Erkek	51	17	43
18	Kadın	50	112	39
19	Erkek	38	65	42
20	Erkek	37	42	62
21	Kadın	52	46	52
22	Erkek	67	30	38
23	Erkek	47	28	47
24	Kadın	28	29	54
25	Kadın	33	49	38
26	Erkek	43	12	50
27	Erkek	50	70	46
28	Kadın	59	88	48
28	Erkek	48	16	36
30	Kadın	52	22	42
31	Erkek	51	26	44

1-30 : HGV-RNA pozitif, HGV Anti E2 negatif

31 : HGV-RNA negatif, HGV Anti E2 pozitif

5. TARTIŞMA

Viral hepatitler yüzyıllar boyunca tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmuş ve yapılan çalışmalar ile viral hepatite neden olan viruslar tanımlanmaya çalışılmıştır. Günümüzde viral hepatite yol açtığı bilinen hepatit A, B, C, D ve E virusları hem genom yapıları hem de oluşturdıkları hastalıklar açısından çok iyi tanımlanmış durumdadır (2). Bunlardan birinci grupta yer alan HAV ve HEV enterik yolla bulaşmakta ve akut hepatite yol açmaktadır. Oysa tümü parenteral yoldan bulaşan HBV, HCV ve HDV'den ibaret ikinci bir primer hepatotrop virus grubu, dünya nüfusunun önemli sayılabilecek bir bölümünü ciddi şekilde tehdit etmektedir.

Geliştirilen duyarlı testlere rağmen bugün hala viral hepatitlerin %10-20'sinin, kronik hepatitlerin %30'unun, fulminan hepatitlerin %50-60'ının nedeni bilinmemektedir (9). Özellikle sık parenteral girişimde bulunulan bireylerde zaman içerisinde kronik nitelikli karaciğer hastalıklarının gelişiyor olması adını, yapısını, karakteristik özelliklerini henüz bilemediğimiz ve keşfedilmeyi bekleyen birçok non A-E viruslarının bulunduğunu işaret etmektedir (98).

Son yıllarda moleküler biyolojik yöntemler kullanılarak etiyojisi belirsiz hepatitlerden sorumlu olabilecek yeni viruslar üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar sayesinde HGV, TTV, SANBAN virus, YONBAN virus, TLMV, SEN virus, SNTV gibi yeni viruslar tanımlanmıştır (2,3,7,9).

Bu yeni viruslardan HGV'nin, HCV gibi *Flaviviridae* familyasında bulunması, genomik yapısının kısa sürede ortaya konulmasına ve üzerinde çok sayıda çalışma yapılmasına yol açmıştır (30,99,100). 1995 yılında iki farklı araştırma grubu tarafından eş zamanlı olarak tanımlanan HGV; tek sarmallı pozitif polariteli bir RNA virusu olup HCV ile %25 oranında yapısal benzerlik göstermektedir (26).

Etiyojisi bilinmeyen akut veya kronik non A-E hepatitlerinde HGV RNA pozitiflik oranı, sağlıklı popülasyona göre yüksek oranlarda olmakla birlikte, etiyojisi bilinen viral hepatit hastalarında da benzer şekilde yüksek oranlar görülmektedir. Bu da HBV ve HCV ile benzer bulaşma yollarını paylaştığını göstermektedir (25). HGV, başlıca kan ve kan ürünlerinden parenteral yolla bulaşmaktadır. Ancak serum HGV RNA'sı pozitif olan kişilerde, tükürük ve sperm örneklerinde viral RNA'nın saptandığının rapor edilmesi başka yollarla da virüsün

bulaşabileceğini düşündürmüştür. Parenteral bulaş dışında vertikal, perinatal ve seksüel bulaş; ayrıca tükürkte saptanmış olması nedeniyle kalabalık ortamlarda yaşama koşuluna bağlı olarak horizontal bulaş riski bulunmaktadır (4,7,12,23).

Bilindiği gibi HBV ve HCV gibi parenteral yolla bulaşan hepatit virusları kan donörlerinde rutin olarak taranmaktadır. HGV'nin de kan transfüzyonu ile bulaşan hepatit virusları içinde gösterilmesi, acaba bundan sonra transfüzyondan önce kan donörlerinde HGV'nin araştırılıp araştırılmayacağı sorusunu akla getirmiş ve kan donörlerini bu konuda önemli bir çalışma grubu pozisyonuna getirmiştir. Ancak HGV kan ürünlerinde yalnızca PCR ile saptanabildiğinden dolayı kan bankalarında HGV yönünden tarama yapmak oldukça zordur.

Ülkemizde sağlıklı kişilerde ve kan donörlerinde yapılan çalışmalarda HGV RNA pozitiflik oranlarını Eskitürk ve ark. %1, Pekbay ve ark. %2, Sünbül ve ark. %3.3, Uygun ve ark. %1.2, Kaya ve ark. %1.4, Kaya ve ark. %1.66, Savaş ve ark. %1.6, Güney ve ark. %2.2 ve Hancı ve ark. ise %2 olarak bildirmişlerdir (101-109). Ancak Kaya ve ark. ile Hancı ve ark.'nın verileri, geçirilmiş HGV enfeksiyonu bulgusu olan Anti HGV E2 pozitiflik oranları eklenince sırasıyla %5 ve %8.33 olarak değişmiştir (106,109). Başka iki grup araştırmacı ise yaptıkları çalışmalarda donörlerin hiç birinde HGV RNA'ya rastlanmadığını belirtmişlerdir (44,110).

Gerçek prevalansın belirlenebilmesi için HGV RNA'nın yanında ELISA ile HGV Anti E2 antikorlarının da araştırılması gerekmektedir. E2 antikorlarının HGV RNA ile birlikte bakıldığı çalışmalarda, HGV prevalansının normal popülasyonda bile %10-20'lere çıktığı gösterilmiştir. Dünyanın çeşitli bölgelerinde sağlıklı 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 (9).

HGV için saptanan risk gruplarında oranlar değişmektedir. Epidemiyolojik veriler; hemofili hastaları, talasemi hastaları, hepatit B ve C taşıyıcıları, akut ve kronik non A-E hepatitli hastalar, böbrek, karaciğer, kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalar ve donörler, IV ilaç kullananlar, hemodiyaliz hastaları ve HIV taşıyıcılarında HGV'nin görülme sıklığının daha fazla olduğunu göstermektedir (6).

Bazı riskli grupları kapsayan çeşitli çalışmalarda talesemili hastalarda %14.2 (111), damar içi uyuşturucu bağımlılarında %20-38 (2,112), kemik iliği transplantasyonu yapılan olgularda %14 (2,112), kriptojenik siroz nedeniyle karaciğer transplantasyonuna giden hastalarda %22-26 (3), renal transplantasyon olgularında %13-36 (3) ve hemofili hastalarında %10-35.2 (62,113-116) arasında farklı pozitiflik oranları bildirilmiştir.

Son yıllarda HGV ile HIV arasındaki ilişki oldukça popülerdir. HIV ile enfekte kişilerde %35-40 oranında HGV viremi gösterilmiştir (117,118). HGV viremisinin, HIV ile enfekte kişilerde mortalite ve hastalığın klinik gidişatında gecikmeye yol açabileceği belirtilmiştir (24,77). Toyoda ve ark. yaptıkları çalışmada, HGV ile enfekte HIV hastalarında yaşam süresinin sadece HIV taşıyan hastalardan anlamlı derecede uzun olduğunu, koenfekte hastalarda HIV RNA düzeylerinin sadece HIV taşıyan hastalardan anlamlı olarak düşük olduğunu belirtmişlerdir (34). Başka bir çalışmada da HGV viremili HIV pozitif olgularda antiretroviral tedaviye yanıtın daha iyi olduğu bildirilmiştir. Bu araştırmacılar sitokinlerin bu konuda önemli olabileceği üzerinde durmuşlar ve Th1 sitokin cevabını HGV pozitif grupta değişmemiş bulurken, HGV negatif grupta azalmış bulmuşlardır (9).

Bizim çalışma grubumuzu da oluşturan hemodiyaliz hastalarında HGV enfeksiyon oranları oldukça değişkenlik göstermektedir. Dünyanın çeşitli ülkelerinden ve Türkiye'den bildirilen HGV RNA pozitiflik oranları Tablo 5 ve Tablo 6'da verilmiştir. Çalışmamızda HCV enfeksiyonu dikkate alınmadığında toplam 150 hemodiyaliz hastasında HGV RNA prevalansı % 25 olarak bulundu.

**Tablo 5 : Dünyada yapılmış çeşitli çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında
HGV RNA pozitiflik oranları**

Araştırmacı	HGV prevalansı %	Yıl	Ülke	Kaynak No
Masuko ve ark.	3.1	1996	Japonya	119
Lamballerie ve ark.	57.5	1996	Fransa	120
Tribl ve ark.	13	1998	Avusturya	121
Martin ve ark.	17	1999	Amerika	122
Anastassopoulou ve ark.	37.6	2000	Yunanistan	65
Huang JJ ve ark.	25	2001	Tayvan	123
Li ve ark.	14	2002	Çin	124
Hinrichsen ve ark.	17.5	2002	Almanya	125
Filho ve ark.	15.3	2004	Brezilya	126
Kumar ve ark.	6	2005	Hindistan	127

**Tablo 6 : Türkiye’de yapılmış çeşitli çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında
HGV RNA pozitiflik oranları**

Araştırmacı	HGV prevalansı %	Yıl	Kaynak No
Günaydın ve ark.	31.3	1997	128
Uyanık ve ark.	7.1	1997	129
Hafta ve ark.	21.1	1997	130
Hızel ve ark.	25	1998	131
Üstündağ ve ark.	31.1	2001	132
Yavuz ve ark.	31.3	2001	63
Altındış ve ark.	20	2004	110
Özdarendeli ve ark.	9	2005	44
Afşar ve ark.	1.4	2006	133
Akçalı ve ark.	25	2006	134
Gültekin ve ark.	8.5	2007	1
Hancı ve ark.	14	2008	109

Görüldüğü gibi ülkemizde ve yurt dışında HGV RNA’nın görülme sıklığı değişkenlik göstermektedir. Hemodiyaliz hastaları arasındaki farklı viremi oranları, muhtemelen bölgesel HGV RNA prevalans farklılıklarının sonucu olarak yorumlanabileceği gibi evrensel enfeksiyon kontrol kurallarına uyulup uyulmaması ile de ilişkili olabilir. Ayrıca kullanılan primerler ve PCR ile amplifiye edilen bölgelerin farklılıkları ve PCR duyarlılıklarıyla da ilişkili olabileceği belirtilmiştir (63,134).

HGV RNA kaybolmasından sonra pozitifleşen ve viral klirensin bir göstergesi olduğu kabul edilen HGV’nin glikoproteinlerine karşı oluşmuş antikorlar göz ardı edilirse, HGV’nin akut veya geçirilmekte olan enfeksiyonunu gösterecek ne bir antijen ne de virusa karşı oluşmuş antikorun tespit edilememesi, HGV için yapılan epidemiyolojik çalışmaların hepsini PCR ile HGV RNA’nın saptanmasına bağımlı kılmıştır (114). Ancak gerçek prevalansın belirlenebilmesi için HGV

RNA'nın yanında ELISA ile HGV Anti-E2 antikorlarının da araştırılmasının gerektiği belirtilmektedir. Böylece hem geçirilmekte olan hem de geçirilmiş enfeksiyonlar ortaya konulmuş olacaktır (6,9,26). Her ne kadar HGV Anti-E2 antikorlarının nötralizan antikor niteliğinde bulunduğu, viral klirensin bir göstergesi olarak HGV RNA'nın kaybından sonra oluştuğu belirtilse de HGV-RNA ve HGV Anti E2 antikorlarının birlikte saptandığı bazı yayınlarda bildirilmiştir (65,109,125).

Hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda HGV Anti E2 pozitifliği Yunanistan'da %13.5, Tayvan'da %15.6, Almanya'da %17.5, İran'da %3.89, Japonya'da % 10.7 ve Fransa'da %15 olarak bulunmuştur (65,123,125,135-137). Ülkemizde ise hemodiyaliz hastalarında HGV Anti E2'nin araştırıldığı yayınlar sınırlıdır. Gültekin ve ark. ile Hancı ve ark. yaptıkları çalışmalarda HGV Anti E2 pozitiflik oranlarını sırasıyla %8.5 ve %1 olarak bildirmişlerdir (1,109). Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında HGV Anti E2 antikorları sırasıyla %1 ve %2 olarak beklenenden düşük bulundu. Bu düşük oranların hemodiyaliz hastalarında immün cevabın zayıflamasına bağlı olarak aktif enfeksiyonun uzun sürmesi, antikor cevabının geç ve zayıf oluşmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir (65,137).

Hemodiyaliz hastalarında HBV enfeksiyonu, duyarlı tanı kitlerinin bulunarak taramanın yaygınlaştırılmasından ve hemodiyaliz tekniğinde bulaşı önleyecek gelişmeler kaydedilmesinden önce oldukça sık görülmekteydi. Ancak, enfekte hastaların belirlenmesi, bunların ayrı cihazlarda diyalize alınması ve kan transfüzyonu yerine eritropoietin kullanımının yaygınlaştırılması nedeniyle bu sıklık toplumda karşılaşılan düzeylere indirilebilmiştir (85,86,90). Bizim çalışma ve kontrol grubumuzdaki hastaların hiç birinde HBV enfeksiyonu mevcut olmadığından bu çalışmada HGV-HBV ilişkisi araştırılmadı.

Tüm önlemlere rağmen hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonu oldukça yaygın olarak görülmektedir. Bu grupta, ortak bulaş yollarını paylaşmaları ve benzer genomik yapıda olmaları nedeniyle HCV-HGV koenfeksiyonuna sık rastlanmaktadır. Koenfeksiyon durumunda karaciğer hastalığının seyri HGV'ye değil, HCV enfeksiyonuna bağlı olmaktadır (121,137). Bu çalışmada hepatit C enfeksiyonu olan 100 hemodiyaliz hasta grubuyla, Anti-HCV değeri negatif 50 hemodiyaliz hastadan oluşan kontrol grubunu karşılaştırdık. Parenteral bulaş açısından HGV için risk

grubunda bulunan hemodiyaliz hastalarında HGV'nin prevalansı üzerine HGV-HCV birlikteliğinin etkisini araştırmayı amaçladık. Çalışma sonucunda anti-HCV (+) hemodiyaliz hastalarında HGV prevalansı (%31), Anti-HCV (-) kontrol grubuna göre (%14) anlamlı olarak yüksek bulundu ($P=0.040$).

Elazığ'da hemodiyaliz hastalarında HGV prevalansının ve genotiplerinin belirlendiği bir çalışmada 89 hemodiyaliz hastasının 9'unda (%10.2) HGV RNA saptanmış olup bu 9 hastanın 2'sinde (%22.2) anti-HCV birlikteliği bulunmuştur (44). Uyanık ve ark. yaptıkları çalışmada HCV enfeksiyonlu hemodiyaliz hastalarında HGV enfeksiyon sıklığını % 13.6 olarak bildirmişlerdir (129). Hızel ve ark.da hemodiyaliz hastalarında %25 oranında HGV pozitifliği bulduklarını, bunun HCV pozitif hastalarda HCV negatif olanlara göre daha yüksek olduğunu bildirmektedirler (131). Hafta ve ark.'nın yaptığı çalışmada 76 hemodiyaliz hastasında HGV RNA prevalansı ile HGV-HCV arasındaki ilişki araştırılmıştır. 16 hastada (%21) HGV RNA pozitif olarak bulunmuş olup bu hastaların 3'ünün aynı zamanda HCV ile koenfekte olduğu bildirilmiştir (130). Ülkemizde hemodiyaliz hastalarında HGV-HCV koenfeksiyon oranları, farklı çalışmaları derleyen bir kaynakta %13.6-34 olarak verilmiştir (21).

Yurt dışında yapılan çalışmalarda da farklı oranlar bildirilmiştir. Schleicher ve ark.100 HCV RNA (+) hemodiyaliz hastasında HGV RNA pozitifliğini %19 olarak bildirmişlerdir. Aynı çalışmada HGV'nin özellikle parenteral olarak taşındığını ve sıklıkla hepatit C koenfeksiyonu ile bağlantılı olduğunu vurgulamışlardır (138). Fabris ve ark. kronik HCV enfeksiyonu olan hastaların %16.3'ünü HGV ile koenfekte olarak rapor etmişlerdir (139). Farklı çalışmalarda da HCV pozitif kişilerde HGV enfeksiyon oranının %6.1-20 olduğu belirtilmektedir (140-141).

HGV enfeksiyonunun varlığının, HCV enfeksiyonunun klinik seyrini, kronikleşme oranını, serum enzim düzeylerini ve interferon yanıtını etkilemediği bildirilmiştir (6,41,98). Hemodiyalizli hastalarda yapılan bir çalışmada, eğer hasta başka bir hepatotropik virus (HBV, HCV) ile koinfekte değilse, HGV ile infekte kişilerin karaciğer hastalığının klinik ve biyokimyasal bulgularından yoksun olduğu gösterilmiştir (41).

HCV ve HBV viremlerinin aksine, HGV viremi ile ALT yükselmesi arasında çok zayıf bir korelasyon vardır (10). HGV enfeksiyonu genellikle hafif klinik belirtilerle ya da semptomsuz olarak ya da genellikle normal ALT seviyeleri ile seyretmektedir ancak bazılarında hafif bir yükselme görülebilir (5). Yapılan çalışmalarda ALT değerleri normal olan olgular ile yüksek olanlarda viremi oranları benzer bulunmuş ve bu nedenle karaciğer fonksiyon testlerinin HGV enfeksiyonunu saptama yönünden yardımcı bir tanı yöntemi olamayacağı belirtilmiştir (9).

Bu çalışmada HGV prevalansı ile ALT düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($P>0.05$). Yavuz ve ark. yaptıkları çalışmada HGV RNA pozitifliği ile ALT düzeyi arasında korelasyon olmadığını ve ALT düzeyi yüksek olan 6 hastadaki enzim yüksekliğinden HGV'den ziyade HCV'nin sorumlu olabileceğini bildirmişlerdir (63). Başka bir çalışmada da benzer şekilde hemodiyaliz hastalarında HGV RNA pozitifliği ile ALT düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış ve bunun nedeni olarak HGV'nin birincil olarak karaciğere yerleşmemesi gösterilmiştir (65).

Hemodiyalize giriş süresi ile HGV enfeksiyonu arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda farklılık göstermektedir. Bazı yayınlarda diyalize giriş süresi arttıkça HGV enfeksiyonunun bulaş riskinin arttığı savunulurken (44,63,119-121) bazı yayınlarda da bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (1,109,121,125,126,131,137).

HGV ile karşılaşma oranlarının yaşla birlikte arttığı bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada HGV enfeksiyonu, 15 yaşın altındaki çocuklarda %9 ve 16 yaşın üstündeki çocuklarda ise %28.6 oranında bulunmuştur (98). Amini ve ark. yaptıkları çalışmada 21 yaşın üstündeki hasta grubunda HGV RNA'nın daha yüksek oranda görüldüğünü bildirmişlerdir (142). Çalışmamızda HGV enfeksiyonuyla hastaların yaşı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. HGV pozitifliği ile yaş arasında bir korelasyonun bulunmadığı başka çalışmalar da bildirilmiştir (63,109).

Sonuç olarak; hemodiyaliz hastalarında HGV enfeksiyonu görülme sıklığının yüksek olması bulaş mekanizmasında parenteral yolun önemini ortaya koymaktadır. Ortak bulaş yollarını paylaşmaları ve benzer genomik yapıda olmaları nedeniyle HGV enfeksiyonu HCV enfeksiyonu ile birlikte görülebilmektedir. Ancak bu

birliktelik HCV infeksiyonunun klinik seyrini, kronikleşme oranını, serum enzim düzeylerini etkilememektedir.

HGV'nin patogenezi ve hastalık yapabilme kapasitesi kesin olarak bilinmediğinden, bu virusun karaciğer için majör bir patojen olarak değerlendirilmesi bugün için mümkün değildir. Çalışmamız, bölgemizde bu konuda ilk yapılan araştırmalardan olması ve ileride yapılacak çalışmalara zemin oluşturması açısından önemlidir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Anti-HCV değeri pozitif 100 hemodiyaliz hastasından oluşan grupta HGV RNA %30 ve HGV Anti E2 antikor %1 olarak bulunurken; Anti-HCV değeri negatif 50 hemodiyaliz hastasından oluşan kontrol grubunda ise bu oranlar sırasıyla %12 ve %2 olarak saptandı. HGV Anti E2 antikor pozitiflik oranlarında gruplar arasında farklılık bulunmazken; hasta grubunda HGV RNA pozitiflik oranının kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü.
- HGV prevalansı (HGV-RNA + HGV Anti E2) Anti-HCV pozitif hastalarda %31, Anti-HCV negatif kontrol grubunda ise %14 olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- HGV'nin görülme sıklığı ile hastaların yaşı, hemodiyalize giriş süresi ve ALT düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.
- Ortak bulaş yollarını paylaştıklarından, hemodiyaliz ünitelerinde hijyenik şartlar ile transfüzyon güvenliğinin sağlanmasının HGV - HCV birlikteliğini ve HGV prevalansını azaltıcı etkenler olduğu kanaatine vardık.

7. KAYNAKLAR

1. Gültekin F, Bakıcı MZ, Sezer H, Murat İ. Hemodiyaliz hastalarında Hepatit G Virus prevalansı. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007;27:9-12.
2. Kaya O, Akçam FZ. Yeni hepatit virusları. Sted 2005 ;14(8):179- 81.
3. Erensoy S. Hepatit etiyolojisinde sorgulanan yeni viruslar. Kılıçturgay K, Badur S (eds). Viral Hepatit, 1.Baskı ,Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2001;260-73.
4. Kaya SP. Hepatit dünyasında iki yeni virus: G ve F. C.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2000;22 (4):229-34.
5. Günaydın M. Hepatit G ve GB virusları. Mutlu G, İmir T, Cengiz T, Ustaçelebi S, Tümbay E, Mete Ö (eds). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji, 1. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi,1999:895-99.
6. Öncül O, Çavuşlu Ş. Hepatit G Virus enfeksiyonlarına güncel yaklaşım. Viral Hepatit Dergisi 2001;7(1):279-85.
7. Badur S. Hepatit G virusu ve yeni hepatit virusları. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M. (eds.). Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 2, Nobel Tıp Kitabevleri, 2002, 1405-8.
8. Cengiz AT, Mısırlıgil A, Aydın M. Tıp ve diş hekimliğinde genel ve özel mikrobiyoloji. Cengiz AT, Ankara ,Güneş Kitabevi , 2004; 994-6.
9. Kandemir Ö. Non A-E hepatit virusları. Viral Hepatit Dergisi 2005;10(3):125-34.
10. Abacıoğlu H. Hepatit C ve G virüsleri. Başustaoğlu A. (ed). Klinik Mikrobiyoloji. 9.Baskı, Cilt 2 , Ankara, Atlas kitapçılık,1436-52.
11. DüNDAR Hİ, Ünal SA. Geçmişten günümüze viral hepattiler. Tabak F, Balık İ, Tekeli E. (eds). Viral Hepatit 2005, 1. Baskı, İstanbul,2004;10-20.
12. Hadlock KG, Fount SKH. GBV-C/HGV: A new virus within the Flaviviridae and its clinical implications. Trans Med Rev 1998;112:94-108.
13. Alter HJ. Hepatitis G virus and TT virus. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and practice of infectious diseases. Fifth edition, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000;1760-65.

14. Erensoy S. HGV enfeksiyonu. Kılıçturgay K (ed). Viral Hepatit 98, 1. Baskı, Viral Hepatitle Savaşım Derneği,1998; 203-11.
15. Zanetti AR, Tonzi E, Romano L, et al. GBV-C/HGV a new human hepatitis related virus. Res Virol 1997;148:119-22.
16. Simons NJ, Pilot-Matias JT, Leary PT, et al. Identification of two Flavivirus-like genomes in the GB hepatitis agent. Proct Natl Acad Sci USA 1997;95:3401-5.
17. Pekbay A. Hepatit G Virusu. Mikrobiyol Bult,1999;33:63-74.
18. Schlueter V, Schmolke S, Stark K, et al. Reverse transcription PCR detection of hepatitis G virus. Journal of Clinical Microbiology,1996;34(11):2660-4.
19. Leary PT, Muerhoff SA, Simons NJ, et al. Sequence and genomic organization of GBVC: A novel member of the Flaviviridae associated with human non A-E hepatitis. J Med Virol 1996;48:60-7.
20. Linnen J, Wages J, Zhang-Keck ZY, et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: A transfusion-transmissible agent. Science 1996; 271:505-8.
21. Pahsa A. Yeni hepatit virusları. Viral Hepatitler. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds). Viral Hepatit 2005, 1. Baskı, İstanbul, 2004:22-42.
22. Robaczewska M, Cova L, Podhajska AJ, Falkiewicz B. Hepatitis G Virus: Molecular organization, methods of detection, prevalence, and disease association. Int J Infect Dis 1999;3:220-33.
23. Ergünay K. Hepatit E, Hepatit G ve hepatitle ilişkili yeni viruslar. Ustaçelebi S, Abacıoğlu H, Badur S (eds). Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji. 1. Baskı. Güneş Kitabevi,Ankara,2004:211-22.
24. Xiang J, Wunschmann S, Schmidt WJ, Shao J ,Stapleton JT. Full-length GB virus C RNA transcripts are infectious in primary CD4-positive T cells. J Virol 2000;74:9125-33.
25. Petrik J, Guela L, et al. Hepatic histology in hepatitis C virus carriers coinfectd with hepatitis G virus. Gut 1998;42:103-6.

26. Kleinman S. Hepatitis G virus biology, epidemiology, and clinical manifestations: Implications for blood safety. *Trans Med Rev* 2001;15(3):201-12.
27. Wilber JC. Hepatitis C and G viruses. Murray PR, Baron EJO, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH (eds). *Manuel of Clinical Microbiology*. 7th ed. Washington, ASM pres,1999;1043-52.
28. Karayiannis P, Pickering J, Zampino R, Thomas CH. Natural history and molecular biology of hepatitis G virus: GB virus C. *Clin and Diag Virol* 1998; 10:103-11.
29. Katayama K, Fukushi S, Kurihara C, et al. New variant groups identified from HGV isolates. *Arch Virol* 1997;142:1021-8.
30. Belyaev AS, Chong S, Novikov A, et al. Hepatitis G Virus encodes protease activities which can effect processing of the virus putative nonstructural proteins. *J Virol* 1998;72(1):868-72.
31. Pavesi A. Detection of signature sequences in overlapping genes and prediction of a novel overlapping gene in hepatitis G virus. *J Mol Evol* 2000;50:284-95.
32. Nakao H, Okamoto H, Fukuda M, et al. Mutation rate of GB virus C/Hepatitis G virus over the entire genome and in subgenomic regions. *Virology* 1997;233:43-50.
33. Leyssen P, Clerco ED, Neyst J. Perspectives for treatment of infections with Flaviviridae. *Clin Microbiol Rev* 2000; 3: 67-82.
34. Toyoda H, Takahashi I, Fukuda Y, et al. Comparasion 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.
35. Rosenberg W. Mechanisms of immune escape in viral hepatitis. *Gut* 1999; 44: 759-64.
36. Mellor J, Haydon 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: 705-14.

37. Pessoa MG, Terrault NA, Detmer J, et al. Quantitation of hepatitis G and C viruses in the liver: evidence that hepatitis G virus is not hepatotropic. *Hepatology* 1998; 27: 877-80.
38. Laskus T, Radkowski M, Wang H. Lack of evidence for hepatitis G virus replication in the livers of patients coinfecting with hepatitis C and G viruses. *J Virol* 1997;10 (71) :7804-6.
39. Bukh J, Kim PJ, Govindarajan S, et al. Experimental infection of chimpanzees with hepatitis G virus and genetic analysis of virus. *J Infect Dis* 1998; 177: 855-62.
40. Erensoy S, Zeytinoglu A, Goksel S, ve ark. GB virus C/hepatitis G virus infection among renal transplant recipients in Izmir, Turkey: Molecular analysis of phylogenetic groups. *Int J Infect Dis* 2002;6:242-3.
41. Kaya S, Arıdoğan BC, Sütçü R, Demirci M. Hepatit G Virüs belirteçleri pozitif hastaların değerlendirilmesi . *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2007;37(1):31-4.
42. Smith DB, Basaras M, Frost S, et al. Phylogenetic analysis of GBV-C/hepatitis G virus. *Journal of General Virology* 2000;81:2329-35.
43. Smith DB, Cuceanu N, Davidson F, et al. Discrimination of hepatitis G virus/GBV-C geographical variants by analysis of the 5'-non coding region. *Journal of General Virology* 1997;78:321-8.
44. Ozdarendeli A, Toroman ZA, Kalkan A, Kilic SS, Ozden M, Doymaz MZ. Prevalence and genotypes of hepatitis G virus among hemodialysis patients in Eastern Anatolia, Turkey. *Med Princ Pract* 2005 ;14(2):102-6.
45. Simmonds P, Smith DB. Structural constraints on RNA virus evolution. *Journal of Virology* 1999;73:5787-94.
46. Konomi N, Miyoshi C, Zerain C.L.F, et al. Epidemiology of hepatitis B,C,E and G virus infections and molecular analysis of hepatitis G virus isolates in Bolivia. *Journal of Clinical Microbiology* 1999;37:3291-5.
47. Fogeda M, Lopez-Alcorocho JM, Bartolome J, Arocena C, Martin MA, CarrenoV. Existence of distinct GB virus C/hepatitis G virus variants with different tropism. *Journal of Virology* 2000;74:7936-42.

- 48.** Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpolder J, et al. The incidence of transfusion associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *New England Journal of Medicine* 1997;336:747-54.
- 49.** Alter MJ, Gallagher M, Morris T, et al. Acute non A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G virus infection. *New England Journal of Medicine* 1997;11:741-6.
- 50.** Alter HJ. The cloning and clinical implications of HGV and HGBV-C. *New England Journal of Medicine* 1996;23:1536-7.
- 51.** Inigo ER, Tomas JF, Garcia de Soria VG, et al. Hepatitis C and G virus infection and liver dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation : results from a prospective study. *Blood* 1997; 90(3):1326-31.
- 52.** Abe K, Edamoto Y, Park YN, et al. In situ detections of hepatitis B, C and G virus nucleic acids in human hepatocellular carcinoma tissues from different geografic regions. *Hepatology* 1998;28(.2) :568-72.
- 53.** Abe K, Mariyama M, Hayashi S, et al. Prevalence of hepatitis G virus infection among patients with liver diseases in Japon. *Hepatology Communications* 1997;6:239-48.
- 54.** 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.
- 55.** 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.
- 56.** 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.
- 57.** 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.

58. Xiang J, George SL, Wünschmann S, Chang Q, Klinzman D, Stapleton JT. Inhibition of HIV-1 replication by GB virus C infection through increases in RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta, and SDF-1. *Lancet*. 2004 ; 363(9426):2040-6.
59. 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.
60. Guilera M, Saiz JC, Lopez- Labrador FX , et al. Hepatitis G virus infection in chronic liver disease. *Gut* 1998; 42 :107-11.
61. Tacke M, Kiyosawa K, Stark K, et al. Detection of antibodies to a putative hepatitis G virus envelope protein .*Lancet* 1997;349:318-20.
62. Lara C, Halazs R, Sönnernborg A, Sällberg M. Detection of hepatitis G virus RNA in persons with and without know risk factors blood-borne viral infections in Sweden and Honduras. *J Clin Microbiol* 1998;38:255-7.
63. Yavuz M, Ersoy A, Aslanhan İ, ve ark. Kronik diyaliz hastalarında Hepatit G Virüs enfeksiyonu. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2001; 10:162-7.
64. Forns X, Llama PF, Costa J, et al. Hepatitis G virus infection in haemodialysis unit: prevalance and clinical implications .*Nephrology Dialysis Transplantation* 1997;12:956-60.
65. Anastassopoulou CG, Paraskevis D, Tassopoulos NC, et al. Molecular epidemiology of GB virus C/hepatitis G virus in Athens, Greece. *J Med Virol* 2000; 61:319-26.
66. Nerurkar VR, Chua PK, Hoffmann PR , et al. High prevalence of GB virus C/hepatitis G virus infection among homosexual men infected with Human Immunodeficiency Virus Type 1: Evidence for sexual transmission. *J Med Virol* 1998;56:123-7.
67. Viazov S, Riffelmann M, Khaudyakov Y, et al. Genetic heterogenity of hepatitis G virus isolates from different parts of the world. *J Gen Virol* 1997 ;78:577-81.

68. Semprini AE, Persico T, Thiers V, et al. Absence of hepatitis C virus and detection of hepatitis G virus/GB virus C RNA sequence in the semen of infected men. *J Infect Dis* 1998 ;177: 848-54.
69. Skidmore SJ, Collingham KE. Prevalence of GB virus C/hepatitis G virus infection in an antenatal population. *Journal of Medical Virology* 1999; 57:235-7.
70. Schröter M, Polywka S, Zöllner B , et al. Detection of TT virus DNA and GB virus type C/ hepatitis G virus RNA in serum and breast milk: determination of mother-to-child transmission. *Journal of Clinical Microbiology* 2000; 38(2):745-7.
71. Ishikawa K, Okajima Y, Inaba N. Hepatitis G virus infection in Japanese pregnant women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1998; 60:59-60.
72. Fischler B, Lara C, Chen M, et al. Genetic evidence for mother-to-infant transmission of hepatitis G virus. *J Infect Dis* 1997 ; 176: 281-5.
73. Martino M, Azzari C, Resti M, et al. Hepatitis G virus infection in Human Immunodeficiency Virus Type 1 infected mothers and their children. *J Infect Dis* 1998 ; 178: 862-5.
74. Horsmans Y, Karayiannis P, Christophe JL, et al. Severe exacerbation of liver disease during pregnancy in a thalassemic GBV-C/HGV positive patient and neonatal hepatitis in offspring. *Journal of Medical Virology* 1999;57:122-5.
75. Lin HH, Kao JH, Yeh KY, et al. Mother-to-infant transmission of GB virus C/hepatitis G virus: The role of high titered maternal viremia and mode of delivery. *J Infect Dis* 1998 ;177:1202-6.
76. Bogard M, Buffet-Janvresse C, Cantaloube J-F, et al. GEMHEP multicenter quality control study of PCR detection of GB virus C /hepatitis G virus RNA in serum. *J Clin Microbiol* 1997;35:3298-300.
77. Lefrere JJ, Lerable J, Mariotti M, et al. Lessons from a multicenter study of the detectability of viral genomes based on two-round quality control of GB virus C (GBV-C) hepatitis C virus (HGV) polymerase chain reaction assay. *J Virol Methods* 2000;85:117-24.

- 78.** Dille BJ, Surowy TK, Gutierrez RA, et al. ELISA for detection of antibody to the E2 protein of GB virus C. *J Infect Dis* 1997;175:458-61.
- 79.** Gimenez-Barcons M, Sanchez Fueyo A, Ampurdanes S, et al. Genetic evolution of GB virus C/hepatitis G virus (GBV-C/HGV) under interferon pressure. *Antiviral Research* 2000 ;46(2):157-70.
- 80.** Moriyama M, Zi-Yi Z, Langren W, et al. Clinico-epidemiological study of GBVC/ HGV infection in Tokyo metropolitan, and Nanjing and Yanbron cities in the people's Republic of China. *Hepatology Research* 2001;21(3):268-79.
- 81.** Pank YM, Mizokami M, Nakano T, et al. GB virus C/hepatitis G virus infection among Korean patients with liver diseases and general population. *Virus Research* 1997;48(2):185-92.
- 82.** Tanaka E, Tacke M, Kobayashi M, et al. Past and present hepatitis G virus infections in areas where hepatitis C is highly endemic and those where it is not endemic. *Journal of Clinical Microbiology* 1998;36(1):110-4.
- 83.** Kaymakoglu S, Türkoğlu S, Demir K, ve ark. Kronik karaciğer hastalığı ve hepatit G enfeksiyonu: Prevalansı, klinik bulgular ve interferon tedavisine etkisi. *Viral Hepatit Derg* 1997;2: 90-3.
- 84.** Kim JP, Fry KE. Molecular characterization of the hepatitis G virus. *J Viral Hepatitis* 1997;77-9.
- 85.** Sırmatel F, Sırmatel Ö, Usalan C, ve ark. Hemodiyaliz hastalarında viral hepatit B ve C seroprevalansı. *İnfeksiyon Dergisi* 2008;22 (1):23-8.
- 86.** Akpolat T, Utaş C. "Hepatit ve Hemodiyaliz: Pratik Bilgiler." http://www.tsn.org.tr/folders/file/hepatit_ve_hemodiyaliz_pratik_bilgiler.pdf. Erişim Tarihi:15.08.2010.
- 87.** Carrilho FJ, Moraes CR, Pinko JR, et al. Hepatitis B virus infection in hemodialysis centers from Santa Catarina State, southern Brazil. Predictive risk factors for infection and molecular epidemiology. *BMC Public Health* 2004; 4: 13-7.
- 88.** Froio N, Nicastrì E, Comandini UV, et al. Contamination by hepatitis B and C viruses in the dialysis setting. *Am J Kidney Dis* 2003;42: 546-50.

- 89.** Diyaliz hekimleri derneği. “Hemodiyaliz nedir? Konu 18:Diyaliz hastalarında hepatit ve AIDS.” <http://www.dihed.org.tr/diyaliz2.asp?ID=18>. Erişim Tarihi: 15.08.2010.
- 90.** Balat A, Durmaz B, Turgut M, ve ark. Kronik hemodiyaliz hastaları ile bu ünitelerde çalışanlarda hepatit B, C, D ve E serolojik göstergeleri. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1998;2:92-6.
- 91.** Akpolat T, Utaş C. Hepatit C. Akpolat T, Utaş C (eds). *Hemodiyaliz Hekimi El Kitabı*.2. Baskı, Kayseri, Anadolu Yayıncılık, 2001;160-71.
- 92.** Afşar B, Elsürer R, Yılmaz Mİ. Hepatit C enfeksiyonu ve diyaliz: Genel bir bakış. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2009;18(3):152-9.
- 93.** Balk M, Saydam G, Cengiz D, Türkmen A, Ayturan İ, Himmetoğlu T. Hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonunun taranması. *Türk Biyokimya Dergisi* 2004;29 (3):243-6.
- 94.** Lai K. Hepatitis C infection screening in hemodialysis units. *American Journal of Kidney Diseases* 2001;38(1):186-8.
- 95.** Noiri E, Nakao A, Oya A, Fujita T, Kimura S. Hepatitis C Virus in Blood and Dialysate in Hemodialysis. *American Journal of Kidney Diseases* 2001;37(1):38-42.
- 96.** Parlar E. “Diyaliz hastalarının nozokomiyal enfeksiyon kontrolü.” <http://www.ctf.edu.tr/stek/pdfs/60/6012.pdf>. Erişim Tarihi:12.08.2010.
- 97.** Bozdayı G, Verdi H, Derici Ü, Duranay M, Rota S, Uzunalımoğlu Ö. Hemodiyaliz hastalarında HEV ve HCV enfeksiyonları arasındaki ilişkinin araştırılması. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2001;10(1):41-4.
- 98.** Reshetnyak VI, Karlovich TI and Ilchenko LU. Hepatitis G virus. *World J Gastroenterol* 2008 ;14(30):4725-34.
- 99.** Xiang J, Klinzman D, Mc Linden J, et al. Characterization of Hepatitis G virus (GB-C Virus) particles: Evidence for a nucleocapsid and expression of sequences upstream of the E1 protein. *Journal of Virology* 1998 ;72(4):2738-44.

- 100.** Hsieh SY, Yang PY, Chen HC, et al. Cloning and characterization of the extreme 5- terminal sequences of the RNA genomes of GB virus C/ hepatitis G virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997; 94:3206-10.
- 101.** Eskiürk A, Minton J, Irwing W. Hematolojik maliniteli hastalarda ve kan vericilerinde hepatit G virüs RNA'sının Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile saptanması. *Flora* 1997;1:70-1.
- 102.** Pekbay A, Günaydın M, Esen S, ve ark. Çeşitli risk grupları ve sağlıklı toplumda Hepatit G virüsü prevalansının belirlenmesi. *Viral Hepatit Derg* 2000;6:58-61.
- 103.** Sümbül M, Günaydın M, Pekbay A, ve ark. Sağlık personelinde hepatit G sıklığı. *Viral Hepatit Derg* 2000;6:123-5.
- 104.** Uygun A, Kadayıfçı A, Kubar A, ve ark. Insignificant role of hepatitis G virus infection in patients with liver enzyme elevations of unknow etiology. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:73-6.
- 105.** Kaya H, Erdem F, Polat MF, Kıkı I, Gundogdu M, Özçiçek F. Prevalence of Hepatitis G Virus in blood donors and recipients. *Turk J Hematol* 2003;20:85-90.
- 106.** Kaya S, Arıdoğan BC, Demirci M. Kan vericilerinde hepatit G virus prevalansı. *İnfeksiyon Dergisi* 2005;19(1):15-8.
- 107.** Savas MC, Güney C, Kadayıfçı A, Foruk M, Balkan A, Kubar A. Prevalence of hepatitis G virüs (HGV) infection in patients with chronic liver disease. *New Microbiol* 2002;25:399-404.
- 108.** Güney C, Kadayıfçı A, Savas MC, Uygun A, Balkan A, Kubar A. Frequency of hepatitis G virus and transfusion-transmitted virusinfection in type II diabetes mellitus. *Int J Clin Pract* 2005;59:206-9.
- 109.** Hancı SY, Cevahir N, Kaleli I, Hancı V. Investigation of hepatitis G virus prevalence in hemodialysis patients and blood donors in Denizli, Turkey. *Mikrobiyol Bult* 2008;42(4):617-25.
- 110.** Altındis M, Aktepe OC, Cetinkaya Z, Özdemir M. TT virus and hepatitis G virus in different risk groups in Afyon. *Mikrobiyol Bult* 2004;38:61-7.

- 111.** Watanabe MA, Milanezi CM, Silva WA Jr, et al. Molecular investigation of GB virus C RNA in hemodialysis and thalassemics patients from Brazil. *Ren Fail* 2003;1:67-75.
- 112.** Muller C. Pathogenicity of GBV-C/HGV infection. *J Viral Hepat* 1999;6:49-52.
- 113.** Cesaire R, Martial J, MaierH, et al. Infection with GB virusC/ hepatitis G virus among blood donors and hemophiliacs in Martinique, a Caribbean Island. *J Med Virol* 1999;59(2):160-3.
- 114.** Mauser-Bunschoten EP, Damen M, Zaaijer HL, et al. Hepatitis G virus RNA and hepatitis G virus-E2 antibodies in Dutch hemophilia patients in relation to transfusion history. *Blood* 1998 ;92,(6):2164-8.
- 115.** Kinoshita T, Miyake K, Nakao H, et al. Molecular investigation of GB virus C infection in hemophiliacs in Japan. *The Journal of Infectious Diseases* 1997;175: 454-7.
- 116.** Feucht HH, Zöllner B, Polywka S, et al. Prevalence of hepatitis G viremia among healthy subjects, individuals with liver disease and persons at risk for parenteral transmission. *Journal of Clinical Microbiology* 1997;35(3):767-8.
- 117.** Rey D, Fraize S, Vidinic J, et al. High prevalence of GB virus C/hepatitis G virus RNA in patients infected with HIV. *Journal of Medical Virology* 1999; 57:75-9.
- 118.** Sergi C, Jundt K, Seipp S, et al. The distribution of HBV, HCV and HGV among livers with fulminant hepatic failure of different aetiology. *Journal of Hepatology* 1998;29:861-71.
- 119.** Masuko K, Mitsui T, Iwano K, et al. Infection with hepatitis GB virus C in patients on maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1996;334:1485-90.
- 120.** Lamballerie X, Dussol B. Hepatitis GB virus C in patients on hemodialysis. *The New England Journal of Medicine* 1996;334(23):1549.
- 121.** Tribl B, Oesterreicher C, Pohanka E, et al. GBV-C/HGV in hemodialysis patients: Anti E2 antibodies and GBVC/ RNA in serum and peripheral blood mononuclear cells. *Kidney Int* 1998; 53:212-6.

- 122.** Martin P, Fabrizi F, Dixit V, et al. Epidemiology and natural history of hepatitis G virus infection in chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 1999;19(5):535-40.
- 123.** Huang JJ, Lee WC, Ruaan MK, Wang MC, Chang TT, Young KC. Incidence, transmission, and clinical significance of hepatitis G virus infection in hemodialysis patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20(6):374-9.
- 124.** Li G, Ma H-H, Lau GKK, et al. Prevalence of hepatitis G virus infection and homology of different viral strains in Southern China. *World J Gastroenterol* 2002; 8:1081-7.
- 125.** Hinrichsen H, Leimenstoll G, Stegen G, Schrader H, Fölsch UR, Schnidt WE. Prevalence and risk factors for hepatitis G (HGV) infection in haemodialysis patients: a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:271-5.
- 126.** Filho RR, Carneiro ASM, Teles SA, et al. GB Virus C/Hepatitis G virus infection in dialysis patients and kidney transplant recipients in central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004;99:639-43.
- 127.** Kumar D, Arora A, Singh NP, Kohli R, Kar P, Das BC. Hepatitis G virus infection in hemodialysis patients from urban Delhi. *Ren Fail* 2005;27(1):87-93.
- 128.** Günaydın M, Bedir A, Akpolat T, ve ark. Prevalance of serum HGV-RNA among hemodialysis patients in Turkey. *Infection* 1997;25:5-7.
- 129.** Uyanık U. Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) yöntemi kullanılarak hemodiyaliz hastalarında Hepatit G Virus (HGV) RNA sıklığının araştırılması. Uzmanlık tezi ,Ankara 1997.
- 130.** Hafta A, Akız H, Yarkın F, ve ark. Hemodiyaliz hastalarında GBV-C insidansı. II. Ulusal Hepatoloji Kongresi, Bildiri kitapçığı, Poster No:189, İstanbul, 5-7 Haziran 1997.
- 131.** Hızıl N, Tunçbilek S, Boyacıoğlu S, et al. Hepatitis G virus infection in haemodialysis patients and its relationship with hepatitis C virus RNA pozitifity. *Scand J Infect Dis* 1998;5:451-4.

- 132.** Üstündag Y, Arslan H, Hızal N, Boyacıoğlu S, Özdemir N. Hemodiyaliz hastalarında Hepatit G/GB Virüs-C enfeksiyonu. *Viral Hepatit Derg* 2001;7:400-4.
- 133.** Afşar İ, Tanrısev M, Şener AG, Türker M, Cirit M. Hemodiyaliz hastalarında HGV RNA ve TTV DNA sıklığının araştırılması. *Viral Hepatit Dergisi* 2006;11(2):76-9.
- 134.** Akcalı S, Sanlıdag T, Ozbakkaloğlu B. Prevalence of GBV-C/HGV viremia among chronic hepatitis B, chronic hepatitis C and hemodialysis patients in Turkey. *Ann Saudi Med* 2006 ;26(1):68-9.
- 135.** Eslamifar A, Hamkar R, Ramezani A, et al. HGV exposure in dialysis patients. *Int Urol Nephrol* 2007;39(4):1257-63.
- 136.** Furusyo N, Hayashi J, Ariyama I, Sawayama Y, Etoh Y, Kashiwagi S. Lower hepatitis G virus infection prevalence compared to hepatitis B and C virus infection prevalences. *Dig Dis Sci* 2000;45(1):188-95.
- 137.** Desassis J-F, Laperche S, Girault A, et al. Prevalence of present and past HGV infection in a French hemodialysis centre. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2692-7.
- 138.** Schleicher S, Chaves RL, Dehmer T, Gregor M, Hess G, Flehmig B. Identification of GBV-C hepatitis G RNA in chronic hepatitis C patients. *J Med Virol* 1996;50(1):71-4
- 139.** Fabris P, Infantolino D, Biasin MR, et al. HGV/GBV-C infection in patients vvith acute hepatitis of different etiology and in patients vvith chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 1998;33(1):57-61.
- 140.** Okuda K, Kanda T, Yokosuka O, et al. GB virus-C infection among chronic haemodialysis patients: clinical implications. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:766-70.
- 141.** Januszkiewicz-Lewandowska D, Wysocki J, Rembowska J, et al. Hepatitis G virus co-infection may affect the elimination of hepatitis C virus RNA from the peripheral blood of hemodialysis patients. *Acta Virol* 2001;45:261-3.

- 142.** Amini S, Andalibi Mahmoodabadi S, Lamian S, Joulaie M, Mahmoodi Farahani M. Prevalence of Hepatitis G virus (HGV) in High-Risk Groups and Blood Donors in Tehran, Iran. *Iranian J Publ Health* 2005;34(4):41-6.

