

**T.C.**  
**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**MİKROBİYOLOJİ VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ**  
**ANABİLİM DALI**

**HEMODİYALİZ HASTALARINDA GBV-C/HGV**  
**PREVALANSININ ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. SEVGİ YILMAZ HANCI**

**TEZ DANIŞMANI**

**YARD.DOÇ.DR. NURAL CEVAHİR**

**DENİZLİ-2007**

## TEŞEKKÜR

Başta, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, çalışma ortamımızın ve laboratuvar standartlarımızın ülkemiz standartları üstünde olmasında büyük emeği olan Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. İlknur Kaleli'ye;

Tezimin oluşması, uygulaması ve yazımı aşamalarında ve asistanlık eğitimim süresince, bilgilerimi benimle paylaşmaktan çekinmeyen ve her türlü manevi desteği sağlayan tez danışman hocam Yard. Doç. Dr. Nural Cevahir'e;

Uzmanlık eğitimimde büyük emekleri olan çok değerli hocalarım, Doç. Dr. Çağrı Ergin, Yard. Doç. Dr. Mustafa Şengül, Yard. Doç. Dr Ergün Mete'ye;

Anlattığı dersler, uyguladığı sınavlarla bizlere kazandırdığı Mikrobiyoloji bilgisi yanında, sosyal duyarlılıkları ve şiiirleriyle de, sadece asistanlık sürecimizi değil, yaşantımızı da zenginleştiren hocam Yard. Doç. Dr Melek Demir'e teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Tezimin istatistiksel değerlendirmesinde bilgilerinden faydalandığım, değerli hayat arkadaşım Yard. Doç. Dr. Volkan Hancı'ya;

Hayatımın önemli bir dönemi olan asistanlık sürecinin acı tatlı anlarını paylaştığım değerli doktor arkadaşlarım; Uzm. Dr. Sual Öztürk, Uzm. Dr. Yusuf Polat, Uzm. Dr. Umut Yıldırım, Dr. Cansev Yılmaz, Dr. Ebru Çevik, Dr. Melahat Gürbüz, Dr. Soner Tikveşli, Dr. Habibe Övet, Dr. Özgün Kiriş Satılmış, Dr. Yüksel Akkaya ve Uzm. Dr. Rasim Şahin'e;

Mikrobiyoloji Anabilim Dalı çalışanları Bio. Nilgün Arıkan, Bio. Nesrin Buluş, Yasemin Şanlı, Zahide Atalay , Kubilay Taylan, Alev Çelik, Musa Arıkan ve Hikmet Dağ'a sağladıkları uyumlu çalışma ortamı için teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın en önemli parçasını oluşturan, yaşam kaynağım olan çocuklarım Ferid Baran Hancı ve Bedriye İris Hancı, asistanlık sürecim sırasında evimdeki yardımcıları olan annelerim Habibe Hancı ve Bedriye Yılmaz'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sevgi Yılmaz Hancı

# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
a. Hepatit G Virüsünün Keşfi	3
b. Hepatit G Virüsünün Genomik ve Yapısal Özellikleri	4
c. Hepatit G Virüsünün Patogenezi	10
d. Hepatit G Virüsünün Kliniği	13
i. <i>Akut İnfeksiyon</i>	13
ii. <i>GBV-C/HGV ve Fulminan Hepatit</i>	14
iii. <i>GBV-C/HGV ve Kronik Karaciğer Hastalıkları</i>	14
iv. <i>GBV-C/HGV İnfeksiyonunun Uzun Süreli Klinik Seyri</i>	15
v. <i>GBV-C/HGV İnfeksiyonu ve Karaciğer Transplantasyonu</i>	15
vi. <i>GBV-C/HGV ve Hepatosellüler Karsinoma</i>	15
vii. <i>GBV-C/HGV ve Karaciğer Dışı Patolojiler</i>	15
viii. <i>GBV-C/HGV ve HIV</i>	16
e. Hepatit G Virüsünün Epidemiyolojisi	18
f. Hepatit G Virüsünün Bulaş Yolları	19
i. <i>Parenteral bulaş</i>	19
1. <i>Kan transfüzyonu sonrası GBV-C/HGV infeksiyonu</i>	19
2. <i>İntra venöz uyuşturucu kullanıcılarında GBV-C/HGV infeksiyonu</i>	19
3. <i>Hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV infeksiyonu</i>	19
4. <i>Transplantasyon ve GBV-C/HGV infeksiyonu</i>	19
ii. <i>Parenteral olmayan bulaşma</i>	19
1. <i>Cinsel yolla bulaşma</i>	19
2. <i>Vertikal bulaşma</i>	20
3. <i>Cinsel olmayan yakın ilişki sonucu gelişen bulaşma</i>	20
g. Hepatit G Virüsünün Tanısı	20
h. Hepatit G Virüsünün Tedavisi	22
i. Hepatit G Virüsünden Korunma	22

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>24</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>34</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>42</b>
<b>6. SONUÇ</b>	<b>58</b>
<b>7. ÖZET</b>	<b>60</b>
<b>8. SUMMARY</b>	<b>61</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>62</b>

## TABLolar ÇİZELGESİ

		Sayfa No
<b>Tablo 1</b>	:Hastalara Uygulanan Anket Soruları.	24
<b>Tablo-2</b>	:Çalışmamızda Kullanılan Primerler ve Çeşitli Özellikleri	29
<b>Tablo – 3</b>	:Gruplara göre GBV-C/HGV RNA, GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitiflik oranları	36
<b>Tablo-4</b>	:GBV-C/HGV RNA pozitif bulunan diyaliz hastalarının özellikleri	37
<b>Tablo-5</b>	:GBV-C/HGV RNA pozitif ve negatif bulunan hemodiyaliz olguların bazı özellikleri	37
<b>Tablo-6</b>	:GBV-C/HGV RNA pozitif bulunan kan donörlerinin özellikleri	38
<b>Tablo-7</b>	:GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitif bulunan kan donörlerinin özellikleri	38
<b>Tablo-8</b>	:Hemodiyaliz hastalarında belirlenen hepatit virüslerine bağlı infeksiyonlar ile ALT düzeyleri ve GGT düzeyleri normalin üzerinde olan hastaların sayıları	40
<b>Tablo-9</b>	:Çeşitli Ülkelerde Yapılan Çalışmalarda Hemodiyaliz Hastalarında GBV-C/HGV RNA Pozitifliği Oranları	44
<b>Tablo-10</b>	:Ülkemizde Yapılmış Çeşitli Çalışmalarda Hemodiyaliz Hastalarında GBV-C/HGV RNA Pozitifliği Oranları	45

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

		Sayfa No
<b>Şekil-1</b>	:GBV-C/HGV'nin Şematik Çizimi.	4
<b>Şekil 2</b>	:GBV-C/HGV Genomik Yapısı.	5
<b>Şekil-3</b>	:Hepati G Virüsü Genomik Yapısının HCV, GBV-A, GBV-B ve GBV-C ile Karşılaştırılması.	6
<b>Şekil-4</b>	:E2 Geni Nükleotid Dizilimine Göre GBV-C/HGV Filogenetik Ağacı.	8
<b>Şekil-5</b>	:GBV-C/HGV Genotiplerinin Dünya'da Dağılımı.	9
<b>Şekil-6</b>	:GBV-C/HGV Virüsünün Replikasyon Döngüsü.	10
<b>Şekil-7</b>	:Posttransfüzyonel Akut GBV-C/HGV Hepatitli Bir Hastada Klinik Seyir.	13
<b>Şekil-8</b>	:GBV-C/HGV ile HIV Etkileşimi.	18
<b>Şekil-9</b>	:RT-PCR ile Elde Edilen GBV-C/HGV RNA'ya Ait Jel Elektrofrez.	35
<b>Şekil-10</b>	:Kan Donörleri Grubunda GBV-C/HGV Anti E2 EIA	35

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ABD</b>	:Amerika Birleşik Devletleri
<b>ALT</b>	:Alanin Amino Transferaz
<b>CHO</b>	:Chinese Hamster Ovary
<b>cDNA</b>	:Komplemanter DNA (Deoksiribo Nükleik Asit)
<b>DEPC</b>	:Dietilpirocarbonate
<b>DNA</b>	:Deoksiribo Nükleik Asit
<b>dNTP</b>	:Deoksinükleotid Trifosfat
<b>DTT</b>	:Ditioerithritol
<b>E</b>	:Envelope (zarf)
<b>EIA</b>	:Enzyme İmmuno Assay
<b>GBV-A</b>	:GB virüs A
<b>GBV-B</b>	:GB virüs B
<b>GBV-C</b>	:GB virüs C
<b>GGT</b>	:Gamma Glutamil Transferaz
<b>HAV</b>	:Hepatit A Virüsü
<b>HBV</b>	:Hepatit B Virüsü
<b>HCC</b>	:Hepatosellüler karsinom
<b>HCV</b>	:Hepatit C Virüsü
<b>HDV</b>	:Hepatit D Virüsü
<b>HEV</b>	:Hepatit E Virüsü
<b>HFV</b>	:Hepatit F Virüsü

<b>HGV</b>	:Hepatit G Virüsü
<b>IRES</b>	:İnternal Ribosome Entry Site
<b>IV</b>	:İntravenöz
<b>NCR</b>	:Non Coding Region (Kodlamayan Bölge)
<b>NS</b>	:Non Structural (Yapısal Olmayan)
<b>ORF</b>	:Open Reading Frame (Açık Okuma Çerçevesi)
<b>PCR</b>	:Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincirleme Tepkimesi)
<b>RDS</b>	:Respresentational Difference Analysis
<b>RFLP</b>	:Restriction Fragment Lenght Polymorphism
<b>RNA</b>	:Ribo Nükleik Asit
<b>RT-PCR</b>	:Revers Transcriptase - Polymerase Chain Reaction (Ters Transkriptaz - Polimeraz Zincir Tepkimesi)
<b>SISPA</b>	:Sequence Independent Single Primer Amplification
<b>Taq</b>	:Thermus aquaticus



## GİRİŞ

Hepatit sözcüğü, karaciğerde viral, toksik, farmakolojik bir ajan veya immünolojik nedenlerle oluşan hasarın sonucu olarak meydana gelen, geniş bir klinikopatolojik hastalıklar grubunu tanımlamak için kullanılır ve karaciğer hücrelerinin inflamasyonunu ifade eder (1). Dünya’da ve Türkiye’de belirlenen hepatit olgularının en önemli nedeni viral hepatitlerdir (2). Ülkemizde yılda ortalama 30.000 civarında viral hepatit ihbarına karşın, gerçek sayının 200.000’in üzerinde olduğu tahmin edilmektedir (3).

Viral hepatitlerin önemli bir kısmı, moleküler yapıları ve klinik özellikleri büyük oranda aydınlatılmış, hepatotropizm gösteren, insan hepatit virüsü olarak tanımlanmış, A dan E ye kadar harflerle anılan hepatit virüsleri ile oluşur. Bunlardan ikisi enterik yolla bulaşan, kronik enfeksiyon oluşturmayan Hepatit A virüsü (HAV) ve Hepatit E virüsü (HEV), diğer üçü parenteral bulaş gösteren, kronikleşme eğiliminde olan Hepatit B virüsü (HBV), Hepatit C virüsü (HCV) ve Hepatit D virüsü (HDV)’dür. Bununla birlikte gelişen tanı yöntemlerine karşın, transfüzyon sonrası oluşan hepatitlerin düşük bir yüzdesinin, toplum kaynaklı hepatitlerin %20’sinin, parenteral hepatitlerin %10’unun ve olası hepatit virüsleri ile ilişkili kronik karaciğer hastalıklarının yaklaşık %10’unun hepatit virüslerine ait protein, antikor veya nükleik asitlerin tespitinde kullanılan duyarlı yöntemlere rağmen tanımlanması mümkün olmamaktadır (4, 5). Araştırmalar yeni hepatit etkenlerinin olabileceği konusuna yoğunlaşmış ve Hepatit G virüsü (GBV-C/HGV) bu çalışmalar sonucunda 1995 yılında iki farklı araştırma grubu tarafından eş zamanlı olarak tanımlanmıştır (4, 5).

GBV-C/HGV’nin kan yoluyla bulaştığı bilinmektedir. Kan vericilerde yapılan taramalarda, %1-5 oranında GBV-C/HGV viremisi bildirilmektedir. Kan donörleri genellikle risk yönünden sorgulanarak seçildikleri için genel popülasyonda bu oranın daha da yüksek olabileceği bildirilmiştir (5).

Hemodiyaliz hastaları da GBV-C/HGV için yüksek riskli grubu oluşturmaktadırlar. Hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda GBV-C/HGV prevalansının %3 ile % 57 arasında değiştiği görülmektedir. Bu farklılıkların nedeni

açık olmamakla birlikte, bölgesel prevalans farklılıklarını yansıtabileceği bildirilmiştir (5, 6, 7).

Hemodiyaliz hastalarında, bölgeler arasındaki prevalans farklarının normal popülasyondan daha fazla olması, yakın coğrafik bölgelerde bile prevalansın büyük değişkenlikler göstermesi, bulaş riskini etkileyen pek çok nedenin bulunduğunu düşündürmekte; GBV-C/HGV'nin hemodiyaliz hastaları ve sağlıklı popülasyonda prevalansının belirlenmesini gerekli kılmaktadır.

Çalışmamızda GBV-C/HGV'nin parenteral bulaşı açısından riskli bir grup olan hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV'nin prevalansı ve risk faktörlerinin analiz edilmesi amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### HEPATİT G VIRÜSÜNÜN KEŞFİ

Hepatit G virüsünün keşfi ile ilişkili tarihsel süreç günümüzden 43 yıl öncesine dek uzanır. 1964 yılında, hepatit geçiren G.B. isimli bir cerrahın sarılığının 3. günü alınıp saklanan serum örnekleri, tamarinlere (*Sanguinus spp.*) verilip seri olarak pasajlanmıştır. 1967 yılında Friedrich Deinhardt ve arkadaşları; tamarinlere verilen bu serumu verdikleri marmoset maymunlarında viral hepatit geliştiğini yayınlamışlardır. Bu çalışma ile viral hepatit ilk kez insanlardan insan olmayan primatlara geçirilmiştir (3, 8, 9).

1995 yılına dek yapılan çalışmalar sonucunda, tamarinlerde oluşan hepatite bir virüsün neden olabileceği düşünülmüştür (10). Simons ve ark. (11) 1995 yılında tamarin marmosetlerinin 11. pasaj serum havuzunda özgül nükleotid sekanslarını selektif bir şekilde çoğaltan özel bir yöntem olan “representational difference analysis” yöntemi ile, iki farklı RNA genomunu, komplementer DNA (cDNA) olarak elde etmişlerdir. Bu virüsler, cerrahın isminin baş harfleri olan G.B. kullanılarak GBV-A ve GBV-B olarak isimlendirilmiştir (5, 8, 9, 12-15).

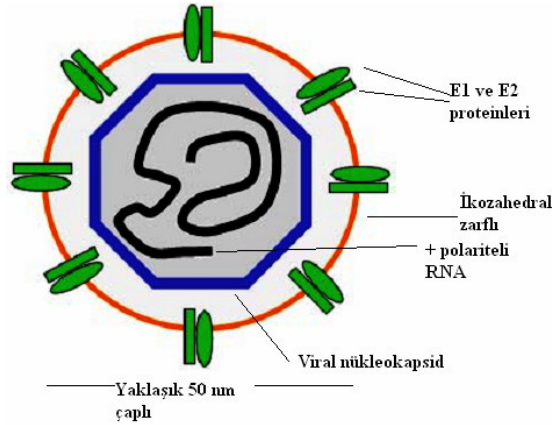
Fakat cerrahın serum örneği de dahil olmak üzere, insan serumlarında bu iki tip virüse rastlanmamıştır. Bu iki virüsün Flavivirüslere özellikle de HCV’ye benzer genomik yapıda olduğu belirlenmiştir (10, 11). Aynı çalışma grubu HCV, GBV-A ve GBV-B varsayımsal helikaz bölgelerindeki ortak nükleotidleri hedefleyen dejenere primerler ile bu üç virüsten farklı bir virüs tanımlamışlar ve bu virüsü insanda hepatit etkeni GB virüs C (GBV-C) olarak isimlendirip, tam genom dizisi elde etmişlerdir. GBV-A ve GBV-B tesadüfen infekte olmuş tamarinlerin viral hepatit virüsü olarak kabul edilmiş, GBV-C’nin ise bu grubun insanlarda viral hepatite yol açan tek üyesi olduğu belirtilmiştir (8, 9, 12, 15, 16).

Aynı yıl Simons ve ekibinden bağımsız olarak Genelabs araştırma grubundan Linnen ve ark. (17) biri ALT yüksekliği gösteren fakat hepatit bulguları olmayan, diğeri ise posttransfüzyonel kronik hepatitli iki hastanın plazmasında, “Sequence Independent Single Primer Amplification” yöntemi ile Flavivirüslere benzer bir RNA virüsü belirlemişler ve bu yeni virüsü, 1994 yılında Hepatit F virüsü olarak

adlandırılan bir virüs bildirildiği için, Hepatit G virüsü (HGV) olarak adlandırmışlardır. Hepatit F virüsü ise daha sonra doğrulanmamış ve yeri boş olarak kalmıştır (15, 17). Parenteral yol ile bulaşan virüsün GBV-A ve GBV-B'den farklı olduğu, ancak GBV-C ile %86 oranında nükleotid, %96 oranında aminoasit benzerliği olduğu ve iki virüsün aynı türün farklı izolatları olarak homoloji gösterdiği fark edilmiştir. Bu nedenle virüs GBV-C/HGV olarak adlandırılmıştır (4, 8, 9, 12, 13).

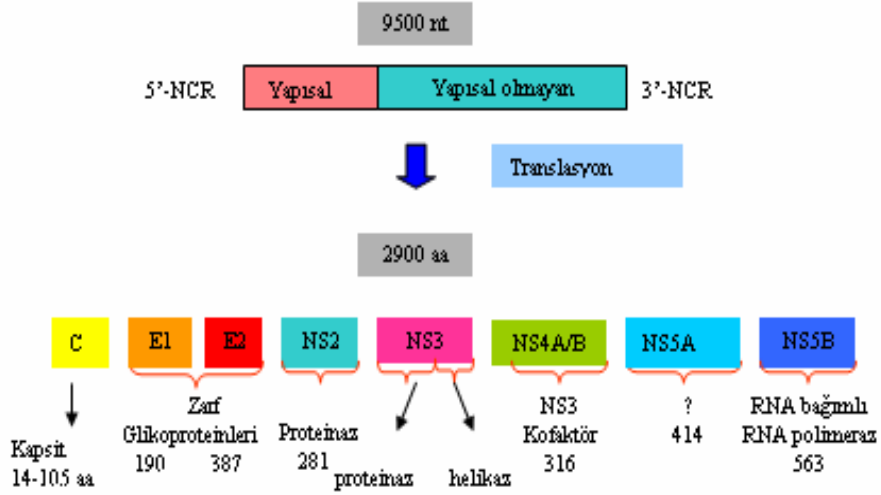
### HEPATİT G VİRÜSÜNÜN GENOMİK ve YAPISAL ÖZELLİKLERİ

Hepatit G virüsü, Flaviviridae ailesinde incelenen 50 nm çapında, zarflı, ikozahedral simetrik, pozitif polariteli bir RNA virüsüdür. Viral nükleokapsidi lipid bir zarf çevreler. Viral zarf yapısında envelope 1 (E1) ve envelope 2 (E2) olmak üzere iki ayrı glikoprotein yer almaktadır (Şekil-1) (8, 9, 12-15).



**Şekil-1: GBV-C/HGV'nin şematik çizimi.**

Viral genom yaklaşık 9500 nükleotitten oluşmaktadır. Genom 2900 aminoasitlik polipeptid öncülünü kodlayan, büyük ve tek açık okuma çerçevesi (Open Reading Frame-ORF), 5`protein kodlamayan bölge (non coding region-NCR) ve 3`protein kodlamayan bölgeleri içerir. Yapısal genler genomun 5` kısmında, yapısal olmayan genler ise 3` kısmında yoğunlaşmıştır. İzolatlar arasında ORF bölgesinin ve viral genlerin uzunlukları farklılıklar göstermektedir. Hepatit G virüsünün PNF 2161 izolatında 5`NCR 458, ORF 9352 ve 3`NCR 315 nükleotidden oluşmaktadır. GBV-C/HGV'nin protein motiflerinin lokalizasyonu ve primer dizi analizlerinden elde edilen sonuçlara göre gen lokalizasyonları ve büyüklüklerinin haritası çıkarılmıştır (Şekil-2) (8, 9, 12-14, 18, 19).



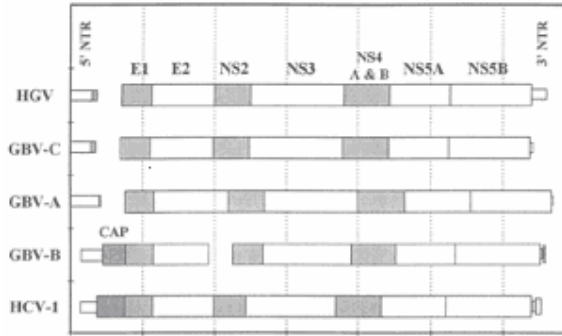
**Şekil-2: GBV-C/ HGV Genomik Yapısı (14).**

Genomdan sentezlenen poliproteininin amino terminalinde zarf (envelope) proteinleri E1 ve E2 olmak üzere, yapısal olmayan proteinler NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ve NS5B karboksi terminaline doğru sıralanmaktadır. Yapısal olmayan proteinlerden NS2'nin metallo proteaz, NS3'ün serin proteaz ve helikaz, NS5B'nin ise RNA bağımlı RNA polimeraz aktivitesi gösterdiği belirlenmiştir (8, 9, 12, 13). Genomda yüksek düzeyde korunan üç bölge bulunur; bunlar çinko proteaz (NS2), helikaz ve kimotripsin benzeri serin proteaz (NS3) ve RNA'ya bağımlı RNA polimeraz (NS5B) bölgeleridir (5, 8, 13, 15).

NS2 tarafından kodlanan metalloproteaz virüs tarafından sentezlenen poliproteinden, NS2-NS3 bölgesinin kesilmesini düzenler. NS3-NS4A, NS4A-NS4B, NS4B-NS5A ve NS5A-NS5B bölgelerinin ayrıştırılmasından ise NS3'den kodlanan serin proteaz sorumludur. NS4A bölgesi serin proteaz enziminin aktivitesi için kofaktör görevi görmektedir. Serin proteaz, metalloproteaz ve henüz tam olarak tanımlanmamış olan NS4A proteini, posttranslasyonel proteolitik aktiviteden sorumludur ve poliprotein öncülünden olgun proteinlerin ayrıştırılmasını sağlar (8, 12, 18, 20-22).

Hepatit G virüsü'nün ORF analizi ile, Flaviviridae ailesinin bir üyesi olduğu gösterilmiştir. Hepatit G virüsü genomik organizasyon açısından da HCV'ye ve diğer flavivirüslere benzerlik göstermektedir. Ancak genomunun bazı özellikleri, protein

büyüklikleri ve bağlantıları farklıdır. GBV-C/HGV ORF'si, HCV ORF'si ile %26 oranında homoloji göstermektedir. GBV-C/HGV 3`NCR bölgesi 350 nükleotid, HCV'nin 3`NCR bölgesi ise 27 nükleotid uzunluğundadır. 5`NCR bölgesi ise oldukça farklılık göstermektedir (8, 23). GBV-C/HGV ve HCV'nin poliproteinleri ise, yapısal olmayan bölgelerde önemli ölçüde aminoasit sekans benzerliği taşımaktadır. GBV-C/HGV poliproteini fonksiyonel olarak HCV'nin NS2, NS3 ve NS4A aktivitelerine benzer proteaz aktiviteleri içerir. Ayrıca Flavivirüslerde çinko proteaz sadece HCV, GBV-C/HGV, GBV-A ve GBV-B virüslerinde bulunmaktadır (Şekil-3) (5, 8, 9, 12, 13, 19).



**Şekil-3: Hepati G Virüsü Genomik Yapısının HCV, GBV-A, GBV-B ve GBV-C ile Karşılaştırılması (9).**

Helikaza ilişkin dizi analizinde, GBV-C/HGV'nin GBV-A ile %59, HCV-1 izolatı ile %53 ve GBV-B ile %48 benzerlik gösterdiği; aminoasit homolojisi açısından incelendiğinde ise GBV-C/HGV'nin, GBV-A ile %48, HCV ile %29 ve GBV-B ile %28 oranında homoloji gösterdiği belirtilmektedir (5, 13, 16).

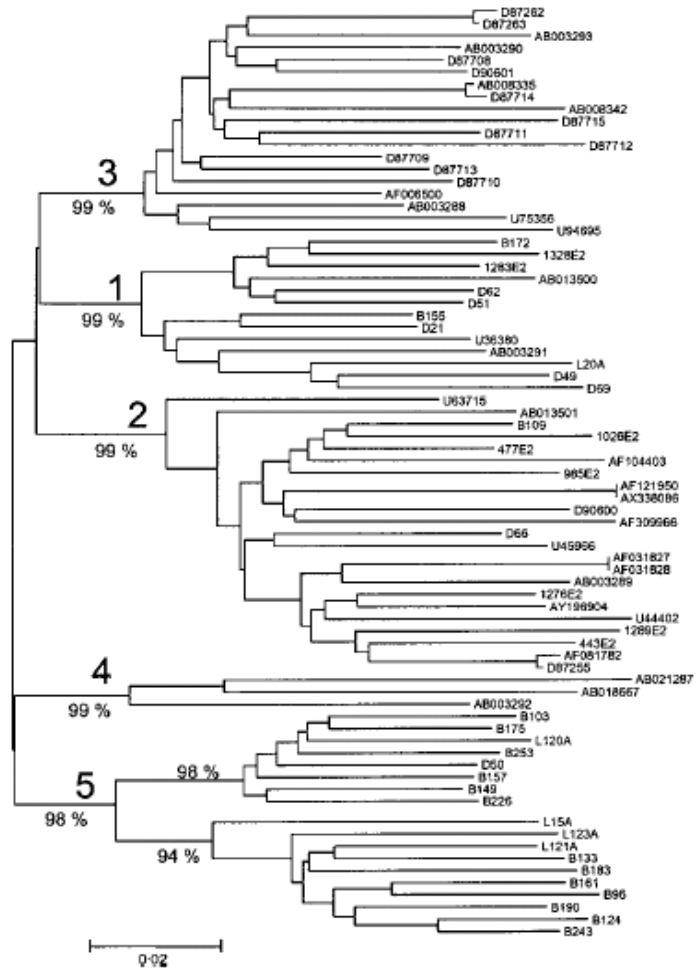
Yapılan çeşitli çalışmalarda GBV-C/HGV kor proteininin HCV kor proteininden kısa, kor bölgesinin HCV kor bölgesinden daha küçük ve HCV ile aynı lokalizasyonda olmadığı, bazı izolatlarda ise hiç bulunmadığı belirtilmektedir (5, 8, 17). Bu yüzden, GBV-C/HGV'nin nükleokapsid olmayan partiküller ürettiği düşünülmüştür. Ancak Xiang ve ark. (24) plazma dansite analizleriyle GBV-C/HGV'nin infekte bireylerin kanlarında, HCV'ye benzer şekilde; 1.07-1.09 g/ml'lik çok düşük dansiteli virion partikülleri ve olasılıkla nükleokapsid içeren 1.18 g/ml'lik yüksek dansiteli virion partikülleri olmak üzere iki farklı dansiteye sahip partiküller biçiminde bulunduğunu bildirmiştir. Düşük dansiteli HCV partiküllerinin infektivite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak GBV-C/HGV için düşük ve yüksek

dansiteli partiküller ile patojenite arasındaki ilişki açık değildir. Ayrıca kronik GBV-C/HGV enfeksiyonlu hastalarda, GBV-C/HGV kor proteinine karşı antikor oluştuğunun belirlenmesi, GBV-C/HGV'nin bir nükleokapsidi olduğu düşüncesini desteklemekte ve varsayılan kor bölgesinin bir kısmının in vivo ortamda eksprese edildiğini göstermektedir (5, 8, 9, 13). Flaviviridae ailesindeki virüslerin çoğu, 100 aminoasid uzunluğunda kapsid proteinlerini üretmektedir. Farklı GBV-C/HGV izolatlarında, E1 bölgesinde kapsid kodlayan bölgelerinin farklı olabileceği de görülmüştür. Bu bölge PNF-2161 izolatında 34, R-10921 izolatında 71 aminoasid uzunluğundadır. Viral genomda yer alan E2 bölgesi virion yüzeyi ile ilişkili bir glikoproteini kodlar. Bu glikoproteine karşı oluşan antikorlar arasında yer alan anti-E2 IgG, ELISA gibi yöntemlerle belirlenip, geçirilmiş enfeksiyonun tanısını sağlar (5, 8, 9, 12, 13, 15).

GBV-C/HGV genomunun 5`NCR bölgesi genomun en iyi korunan bölgeleri içinde yer alır. Değişik coğrafi bölgelerden izole edilen GBV-C/HGV suşlarında 5`NCR bölgesinde %90 oranında genomik dizi homolojisi görülmektedir. 5`NCR bölgesinde, RNA'nın keşif bağımsız translasyonuna imkan sağlayan IRES (internal ribosome entry site) bölgesi tanımlanmıştır. Bu bölgede, virüsün replikasyonu için gerekli yapıları içerdiği ve viral protein translasyonu ile genomik replikasyonu başlatma fonksiyonlarına sahip olduğu düşünülen 4 adet yüksek oranda korunmuş alan da mevcuttur (13, 14, 17, 19, 20, 25).

Günümüzde GBV-C/HGV sınıflandırılması ve grupların belirlenmesinde, nükleotid dizilerinin karşılaştırılması ve filogenetik dizi analizi kullanılmaktadır. Ancak pek çok RNA virüsünde olduğu gibi, GBV-C/HGV virüsünde de RNA polimerazın yanlışlıkları düzeltme işlevindeki yetersizliğe bağlı olarak önemli derecede genom değişkenliği olmaktadır. Genotiplemede, virüs genomunun spesifik bir bölgesindeki bir sekans parçası karşılaştırılır (5, 8, 12, 26).

Farklı bölgelerden elde edilen GBV-C/HGV izolatları 5`NCR, NS3 ve NS5A bölgeleri kullanılarak filogenetik olarak sınıflandırılmaya çalışılmıştır. Geçmişte, 5`NCR'nin filogenetik analizde en iyi bölge olduğu öne sürülmüşse de, son yıllarda E2 geninin analizi ile daha tutarlı filogenetik gruplama sonuçları elde edildiği belirtilmiştir (Şekil-4). Sınıflandırmada coğrafi farklılıkların saptanabildiği en uygun yaklaşım, tüm genom dizisi karşılaştırılmasıyla sağlanabilir (13).



**Şekil-4: E2 geni nükleotid dizilimine göre GBV-C/HGV filogenetik ağacı (31)**

GBV-C/HGV filogenetik gruplarının coğrafi dağılımı, tarih öncesi insanların Afrika'dan diğer kıtalara göç yolları ile uyum göstermekte ve virüsün infekte ettiği konaklar ile birlikte evrimleştiği sanılmaktadır (27-30). Grup 1'de Afrika kökenli GBV-C/HGV izolatları ve prototip GBV-C incelenmektedir. Grup 2, 2a ve 2b subgruplarından oluşur ve Kuzey Amerika, Avrupa ve Hindistan'dan gelen izolatlar ile Japonya ve Afrika'dan bazı izolatları kapsar. Grup 3 çoğunlukla Asya kökenli izolatlardan oluşur. Grup 4'e ise Çin'den gelen bir GBV-C/HGV izolatı belirgin farklılığı nedeniyle dahil edilmiştir. Grup 5'in de Afrika kökenli olduğu belirtilmektedir (Şekil-5) (4, 5, 13, 15, 27, 28, 30-32). Ülkemizde de Erensoy ve ark. (33) Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesindeki böbrek transplantasyon alıcıları arasında yaptıkları çalışmalarında genotip 2a daha baskın olmak üzere yaygın olarak tip 2'nin bulunduğu bildirmişlerdir.

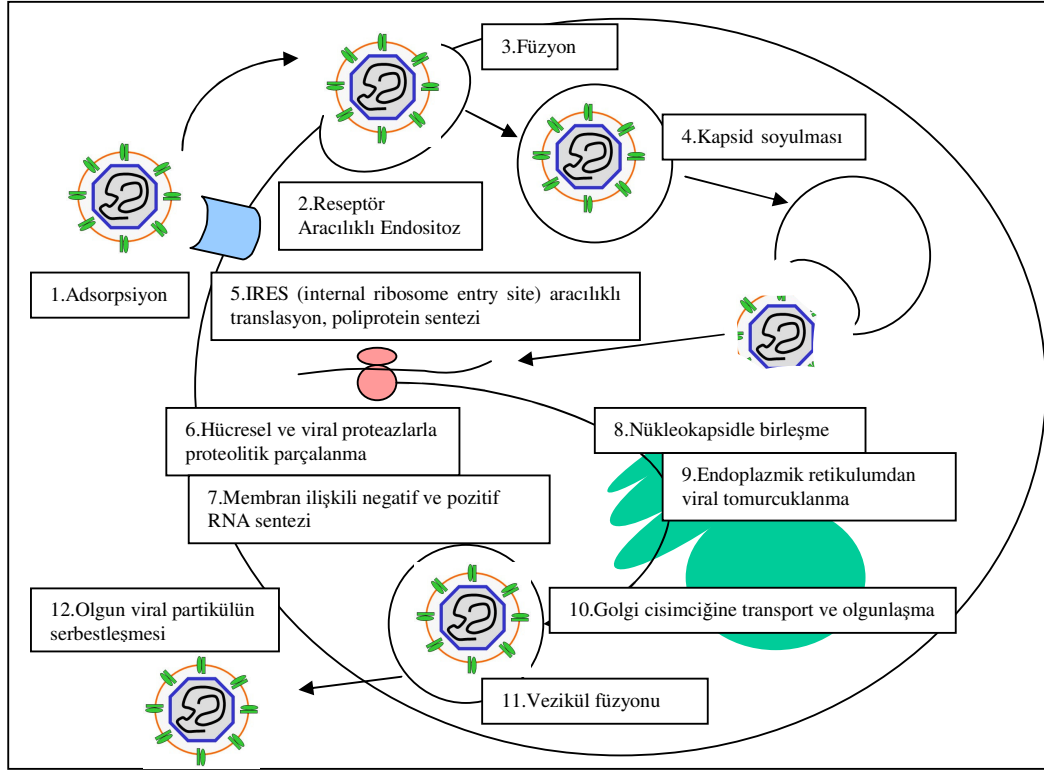




**Şekil 5: GBV-C/HGV genotiplerinin Dünya’da dağılımı (32)**

Filogenetik analiz için kullanılan genomik bölge ne olursa olsun, HCV ile karşılaştırıldığında, GBV-C/HGV izolatlarının birbirine genomik olarak daha yakın oldukları, dünyanın çeşitli bölgelerindeki GBV-C/HGV izolatlarının genomlarında %85’in üzerinde nükleotid sekans benzerliği mevcut iken, HCV izolatlarının bu oranın %65 olduğu belirtilmektedir (19). Bu veriler GBV-C/HGV’nin mutasyon hızının, HCV’nin mutasyon hızı olarak belirtilen yılda bölge başına  $1-2 \times 10^{-3}$  baz değişkenliği değerinden daha düşük olabileceğini göstermektedir (34). Bu bulguları destekler şekilde, GBV-C/HGV ile infekte bir hemodializ hastasında 8.5 yıl ara ile elde edilen iki GBV-C/HGV izolatının genomik yapısında %0.33 farklılık belirlenmiş ve yıllık bölge başına mutasyon hızı  $3.9 \times 10^{-4}$  baz değişikliği olarak hesaplanmış, geçmiş çalışmalara uygun şekilde virüsün 5’NCR bölgesinde 522 nükleotid ve kısa defektif C geninin korunmuş olduğu tespit edilmiş, bu bölgeler dışında baz değişiklikleri benzer şekilde dağıldığı ve hipervariabl bölgeye rastlanmadığı belirtilmiştir (19).

GBV-C/HGV replikasyonu, özellikle Hepacivirüs ve Pestivirüs’lere benzemektedir. Bu genusların replikatif döngüsü, 1 - Adsorbsiyon, 2 - Reseptör aracılıklı endositoz, 3 - Füzyon, 4 - Kapsid soyulması, 5 - IRES (internal ribosome entry site) aracılıklı translasyon, 6 - Poliprotein sentezi, 7 - Hücresel 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 (Şekil-6) (35).



**Şekil-6: GBV-C/HGV Virüsünün Replikasyon Döngüsü (35).**

## HEPATİT G VİRÜSÜNÜN PATOGENEZİ

Günümüzde, GBV-C/HGV infeksiyonunda oluşan patolojik süreç tam anlamıyla açıklığa kavuşturulamamıştır. GBV-C/HGV genomunda kapsid için farklı büyüklükte kodlayıcı bölgeler olması, HCV'den daha yüksek seviyede zincir koruması ve daha az oranda baz değişimi olmasına karşın, persistan infeksiyona neden olması, replike olduğu yer, önemli bir karaciğer hastalığına sebep olup olmadığı gibi sorular halen aydınlatılmayı beklemektedir (8).

Virüsün oluşturduğu infeksiyonların çoğu, bazen serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeylerinde hafif bir yükselmenin eşlik edebildiği, asemptomatik, geçici ve kendi kendini sınırlayan bir tablo şeklindedir (13). Virüs az sayıda olguda ise fulminan hepatite neden olabilmektedir. Bu görüşü destekleyecek şekilde, transfüzyon sonrası GBV-C/HGV infeksiyonu gelişen kişilerin sadece %23'ünde vireminin persiste ettiği, %77 oranında hastada ise viral klirensin gerçekleştiği bildirilmektedir (24).

Transfüzyon sonrası hepatitlerde GBV-C/HGV'nin neden olduğu akut

hepatitin hafif seyirli, ALT düzeyleri ortalama 200U/L, ender olarak sarılık gelişen, karaciğer dışı semptom veya bulguların saptanmadığı hepatit tabloları olarak tanımlandığı bildirilmektedir. GBV-C/HGV ile infekte kan alan kişilerin %73'ünde karaciğer hasarının göstergesi olabilecek bir bulguya rastlanmadığı, hepatit tablosu gelişen hastalarda da GBV-C/HGV RNA ve ALT değerleri arasında bir korelasyon bulunamadığı bildirilmiştir (5, 9, 12).

Deneysel olarak, GBV-C/HGV  $10^8$  genom/ml kontamine insan plazması kullanılarak GBV-C/HGV ile infekte edilen iki şempanzede, infeksiyondan 10 ve 11 hafta sonra viremi saptandığı, 120 haftalık izlemde vireminin devam ettiği,  $10^6$ - $10^7$  genom/ml plato düzeyinin belirlendiği, ancak hepatit gelişmediği, haftalık olarak yapılan karaciğer biyopsi incelemelerinde patolojik değişikliğe rastlanmadığı bildirilmiştir. İki şempanzeye daha birinci pasaj plazma havuzu inoküle edilmiş,  $10^{6.7}$  genom/ml inoküle edilende 1. haftada;  $10^{4.7}$  genom/ml inoküle edilende ise 7. haftada viremi saptanmıştır (5, 34).

Hemodiyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada 16 yıl süren viremiye karşın, transaminaz yüksekliğinin olmadığı tanımlanmış hastalığın benign seyri vurgulanmıştır. Virüsün yıllar boyu yüksek ve sabit plazma viremisi sürdürmesi ve karaciğer hasarına neden olmadan persistan infeksiyona neden olması replikasyon bölgesi konusunda soruları gündeme getirmiştir (8, 14, 17, 36 37).

Gerçekten de GBV-C/HGV'nin halen çözüm bekleyen biyolojik ve virolojik yanı, hepatotropizmi ve replike olduğu bölgedir. Kan donörlerinde, çoğul transfüzyonlu hastalarda, kronik karaciğer hastalıklarında ve benzer patolojilerde yüksek prevalans oranında GBV-C/HGV görülmesine karşın karaciğer enzimlerinde belirgin artış olmaması ve klinik hepatit tablosunun gelişmemesi GBV-C/HGV'nin primer olarak karaciğer dışı alanlarda, mononükleer hücrelerde replike olabileceği görüşünün ileri sürülmesine neden olmuştur (4).

Virüsle ilgili başlangıçta yapılan çalışmalarda elde edilen bulguların bir kısmı GBV-C/HGV'nin karaciğerde replike olduğunu göstermiştir. Daha sonra GBV-C/HGV ve HCV ko-infeksiyonlu hastalarda yapılan çeşitli çalışmalarda, HCV RNA düzeylerinin karaciğer dokusunda serum düzeyinden daha yüksek olmasına karşın, GBV-C/HGV RNA düzeyleri için ise durumun tersi olduğu gösterilmiştir. Bu

çalışmalarda GBV-C/HGV'nin asıl replikasyon yerinin karaciğer olmadığı görüşü bildirilmiştir (38-40). Karaciğer transplantasyonu yapılmış hastalardaki GBV-C/HGV-RNA karaciğer düzeylerinin serum düzeylerine göre belirgin olarak daha düşük olduğu da belirtilmektedir (41). Bunun tersine, yapılan bir çalışmada GBV-C/HGV-HCV koinfeksiyonu olan 6 hastada GBV-C/HGV RNA titrelerinin karaciğerde, serum ve periferik mononükleer hücrelerde bulunandan en az 10 kat fazla olduğu gösterilmiştir (42).

Daha sonra yapılan çalışmalarda GBV-C/HGV ile enfekte hastaların lenfositlerinde, periferal kan mononükleer hücrelerinde GBV-C/HGV RNA'sı karaciğer hücrelerinden daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmuş ve viral replikasyonun kemik iliğinde de olduğu gösterilmiştir. Post mortem olarak kadavralarda yapılan bir çalışmada GBV-C/HGV'nin primer olarak dalak ve kemik iliğinde replike olduğu ve bu özelliği nedeniyle lenfotropik bir virüs olduğu ileri sürülmüştür. İn vitro şartlarda GBV-C/HGV'nin hepatosit hücre kültürleri yanında, periferal kan mononükleer hücre kültürleri, CD4 T hücrelerde replike olabildiği gösterilmiştir. GBV-C/HGV hepatit yapma yeteneğinde olan bir virüstür fakat karaciğer, replikasyonun primer bölgesi olmayabilir. Bu konuda karaciğer hasarı olmaksızın persistan infeksiyonların sık olması GBV-C/HGV'nin EBV ve CMV gibi ara sıra karaciğeri enfekte edebilen bir virüs olabileceğini düşündürmüştür (4, 5, 8, 12-15, 18).

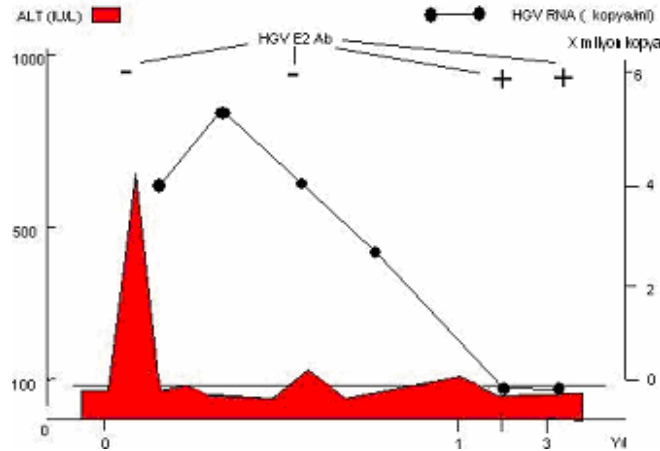
Virüsün replikasyon bölgesinin neresi olduğunun yanında immün yanıtta kaçış mekanizmaları da tam olarak aydınlatılamamıştır. GBV-C/HGV'nin zarf proteinleri olan E1 ve E2'de, alttaki proteine antikorun bağlanmasını önleyen karbonhidrat kısımlarının HCV'ye oranla daha az olduğu, bu proteinlerin HCV'ye oranla daha az glikolize olduğu dikkati çeker. Yine GBV-C/HGV'de bu zarf proteinlerinde immün kaçışa neden olan hipervariabl bölgeler yoktur. E1 ve E2 bölgelerinin bu nedenlerle nötralizan antikorlar için ana hedefi oluşturmaları olasıdır. Bu nedenle vireminin devamı için immün yanıtta kaçış dışında başka bir mekanizmanın olabileceği de belirtilmektedir (5, 9, 12, 19).

## HEPATİT G VIRÜSÜNÜN KLİNİĞİ

GBV-C/HGV akut sporadik non A-E hepatit, fulminant hepatit ve kronik karaciğer hastalığı olan bazı hastalarda tanımlandığı gibi; klinik ve biyokimyasal karaciğer hastalığı belirtileri olmayan kişilerde de sık olarak bulunabilir (5, 8, 13).

GBV-C/HGV'nin sıklıkla diğer hepatotropik virüsler ile birlikte bulunması, bu virüsün tek başına klinik önemi olup olmadığının anlaşılmasında sorun oluşturmaktadır. Yapılan bir çalışmada tek başına GBV-C/HGV ile infekte olan 33 kan donörünün hiç birinde karaciğer hastalığına işaret eden klinik ve biyokimyasal anormallik saptanmamıştır. Bunların 17'sine karaciğer iğne biyopsisi yapılmış, hiçbir hastada inflamasyon veya fibrozis gözlenmemiştir (43). Bugünkü görüş GBV-C/HGV'nin virülansı yüksek bir virüs olmadığı, belirgin karaciğer hasarına yol açmadığı, mevcut karaciğer hasarını kötüleştirmedeği, HBV ve HCV'nin seyrine etkisi olmadığı şeklindedir (4).

**Akut İnfeksiyon:** Akut GBV-C/HGV infeksiyonunun klinik belirtileri, diğer hepatit virüsleri ile oluşan akut hepatit tablolarındaki klinik belirtilere benzerdir. Ancak klinik seyir, diğer hepatit virüslerinin akut infeksiyonlarına kıyasla daha hafiftir (3-5, 8, 9, 12-15). Genelde 2-4 haftalık bir inkübasyon döneminden sonra, 6-8 hafta devam eden orta derecede bir ALT yüksekliği ve ardından persistan viremi gözlenir. GBV-C/HGV RNA'nın kaybolması anti-E2 antikorlarının serumda ortaya çıkışı ile eş zamanlıdır. Bu nedenle anti-E2 antikorlarının viral klirens ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Şekil-7) (4, 15).



Şekil-7: Posttransfüzyonel Akut GBV-C/HGV Hepatitli Bir Hastada Klinik Seyir (15)

Viremi süresi genellikle uzundur ve 13-17 yıla dek uzayabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur. GBV-C/HGV ile infekte hastaların yaklaşık yarısında transaminaz düzeyleri hafif bir artış gözlenirken, geri kalanlarında karaciğer fonksiyonları normaldir (4, 5).

**GBV-C/HGV ve Fulminan Hepatit:** GBV-C/HGV ile ilgili bir diğer tartışma konusu fulminan hepatite neden olup olmadığıdır. Çeşitli serilerde fulminan hepatitli hastalarda %0 ile %50 arasında değişken oranlarda ve geniş bir yelpazede GBV-C/HGV pozitifliği bildirilmiştir. Japonya’da yapılan bazı çalışmalarda da GBV-C/HGV’nin fulminant hepatite neden olabileceği iddia edilmiştir. Fakat genelde ALT düzeylerini çok yükseltmeyen ve dolayısıyla karaciğerde nekroz ve inflamasyona bile neden olmayan bir virüsün, masif karaciğer nekrozu ile giden dramatik karakterli bir hepatite neden olması pek mümkün görülmemektedir. Böyle bir tablonun mutant suşlar veya başka etkenlerle tetiklenebileceği üzerinde durulmaktadır (8, 9, 15).

**GBV-C/HGV ve Kronik Karaciğer Hastalıkları:** GBV-C/HGV’nin persistan enfeksiyona neden olduğu açıktır. Fakat bunun ne oranda kronik hepatit ve diğer karaciğer hastalıkları ile sonuçlandığı net değildir. Japonya’da 16 yıla uzayan persistan serum GBV-C/HGV RNA varlığı olan 16 hemodiyaliz hastasının hiç birinde ALT yüksekliği gözlenmemiştir (36). Yüksek ALT’li ve normal ALT’li kan donörlerinde GBV-C/HGV RNA prevalansının benzer olması GBV-C/HGV enfeksiyonunun nadir olarak kronik hepatit nedeni olduğu düşüncesini desteklemektedir (15). GBV-C/HGV kronik karaciğer hastalıklı kişilerde HBV ve HCV ile birlikte sık saptanmakta fakat tek ajan olarak çok nadir bulunmaktadır. Bununla birlikte, bu konuda da tartışmalar sürmektedir. Tanaka ve ark. (44) tek başına GBV-C/HGV’nin etken olduğu, birinde fibrozis düzeyi düşük, ikisinde düşük düzeyli inflamasyon gösteren ve birinde inaktif karaciğer sirozu bulguları belirlenen orta aktivitede kronik hepatitli 3 olguyu bildirmişlerdir. Ancak GBV-C/HGV çalışmalarda, sağlıklı ve hasta popülasyonda benzer oranlarda görülmektedir. GBV-C/HGV’nin Non A-E hepatitlerde, etyolojisi tanımlanamayan kronik hepatit olgularında, kronik hepatit C’li olgularda, kronik hepatit B’li olgularda benzer oranlarda olduğu belirlenmiştir. Bu veriler, GBV-C/HGV’nin kronik karaciğer hastalıklı olgularda aranan etyolojik ajan olmaktan uzak olduğuna işaret eder (4, 5, 8, 13).

**GBV-C/HGV İnfeksiyonunun Uzun Süreli Klinik Seyri:** GBV-C/HGV viremisi vertikal veya parenteral bulaşım ardından en az 36 ay devam eder. Erken yaşta kazanılan infeksiyon da herhangi bir karaciğer hastalığı bulgusu vermeksizin yıllarca sürebilir. Vertikal ve parenteral bulaşım erken yaşlarda klirensinin çok nadir olduğu bildirilmektedir. Bunun sağlıklı erişkinlerdeki yüksek GBV-C/HGV RNA prevalansını açıklayabileceği ileri sürülmektedir (5, 8, 13).

**GBV-C/HGV İnfeksiyonu ve Karaciğer Transplantasyonu:** Çeşitli nedenlerle karaciğer transplantasyonu yapılan olgularda GBV-C/HGV prevalansı %16-36 arasında değişmektedir. GBV-C/HGV infeksiyonunun transplantasyon sonrası karaciğer hastalığının şiddeti, hepatit sıklığı, greft ömrü ve yaşam süresi üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı belirtilmektedir (5, 8, 9, 15).

**GBV-C/HGV ve Hepatosellüler Karsinoma:** HBV ve HCV'nin etyolojide yer aldığı hepatosellüler karsinomalı (HCC) hastalarda GBV-C/HGV RNA görülme sıklığı %0 ile %15 arasında değişmekte olup ortalama %10.3'dür. Non A-C HCC'da da GBV-C/HGV RNA oranı benzer şekilde %0 ile %14 arasında olup, ortalama %9.2'dir (4). Çeşitli çalışmacılar kronik HBV ve HCV'li hastalarda GBV-C/HGV koinfeksiyonunun tümör gelişiminde bir risk oluşturmadığını belirtmelerine rağmen, GBV-C/HGV varlığında HCC gelişme riskinin 5.4 kat arttığını ileri süren yayınlar da mevcuttur (4, 15).

**GBV-C/HGV ve Karaciğer Dışı Patolojiler:** GBV-C/HGV'nin immün yetmezlikli hastalarda daha patojen olup olmadığı tam olarak bilinmemektedir. Bu tip hastalarda GBV-C/HGV'nin karaciğer hasarının major etkeni olabileceğini destekleyen yeterli veri yoktur (15).

GBV-C/HGV infeksiyonu sırasında ciddi aplastik anemi gelişimi olabileceği iddia edilmektedir. Aplastik aneminin nedeni tam açıklanamasa da, aplastik anemiye neden olan infeksiyonların başında hepatitler gelmekte ve aplastik aneminin bir çeşidi de hepatit/aplastik sendrom olarak adlandırılmaktadır. Ancak hepatit/aplastik sendrom olgularının çoğunda hepatit serolojisinin negatif olduğu da bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada aplastik anemi etyolojisinde GBV-C/HGV'nin etken olmadığı belirtilmiştir (9, 15).

GBV-C/HGV otoimmün hepatitin major nedeni değildir. HCV gibi GBV-C/HGV'nin de otoimmün hepatitteki prevalansı düşüktür (14, 15).

GBV-C/HGV ile çeşitli malignensilerin ilişkisi araştırıldığında, non-Hodgkin lenfomalı hastalarda üç değişik çalışmada GBV-C/HGV %16.3 - %7.1, %0 oranında, Hodgkin lenfomalı hastalarda %8 oranında olduğu belirtilmiştir. Bir çalışmada ise, hematolojik ve solid maligniteli hastalarda GBV-C/HGV RNA pozitifliğine rastlanmadığı belirtilmiştir (4).

**GBV-C/HGV ve HIV:** Son yıllarda popüler olan bir konu da GBV-C/HGV ile HIV arasındaki ilişkidir. Toyoda ve ark. (45) bu konuda ilk yayınlanan çalışmalarında, GBV-C/HGV ile infekte HIV hastalarında yaşam süresinin sadece HIV taşıyan hastalardan anlamlı derecede uzun olduğunu, koinfekte hastalarda HIV RNA düzeylerinin sadece HIV taşıyan hastalardan anlamlı olarak düşük olduğunu belirtmiştir. Heringlake ve ark. (46) ise GBV-C/HGV viremisinin yaşam süresi üzerine olumlu etkisi olduğunu, GBV-C/HGV viremisi olan hastalarda ortalama yaşam süresinin  $4590 \pm 279$  gün, sadece HIV ile infekte hastalarda ise  $2591 \pm 217$  gün olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, GBV-C/HGV ile infekte hastalarda sadece HIV ile infekte hastalarla karşılaştırıldığında CD4 sayılarının anlamlı olarak yüksek olduğunu da vurgulamışlardır. Lefrere ve ark (47) da GBV-C/HGV ve HIV ile koinfekte hastaları sadece HIV ile infekte hastalarla karşılaştırıldığında yaşam süresinin daha uzun, hastalık ilerleyişinin daha yavaş, CD4 sayısının daha yüksek, viral yükün daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Yeo ve ark. (48) da HIV infekte 131 hastanın 19'unda GBV-C/HGV RNA'sının, hastaların 38'inde de GBV-C/HGV anti E2 olumlu olduğunu belirlemişler, bu hastaları GBV-C/HGV ile koinfekte olarak tanımlamışlardır. GBV-C/HGV viremisi olan ve vireminin temizlendiği bu hastaları da birbirleri ile ve sadece HIV taşıyan hastalarla karşılaştırmışlardır. GBV-C/HGV pozitif hastalarda AIDS gelişme riskini diğer hastalardan %40 daha düşük, bu hastalarda CD4 sayısını ise anlamlı olarak daha yüksek bulmuşlardır. Tilman ve ark. (49) Heringlake tarafından verileri yayınlanan 197 HIV olumlu hasta grubunu takip etmişler, bu hastalarda takip esnasında da GBV-C/HGV viremisi olan hasta grubunda ortalama CD4 sayılarını, sadece HIV pozitif hastalardan anlamlı olarak yüksek, HIV viral yükünü de anlamlı olarak düşük bulmuş, GBV-C/HGV anti E2 olumlu hastalarda da ortalama CD4 sayısının ve HIV viral yükünün, sadece HIV pozitif



hastalardan düşük olduğunu belirtmişlerdir. Periferik kan mononükleer hücre kültürü çalışmalarında da GBV-C/HGV'nin HIV replikasyonunu 3. gün %31.6, 6. gün ise %49.9 oranında azalttığı bildirilmektedir (32).

Ancak yapılan çalışmaların hepsi HIV olumlu hastalarda GBV-C/HGV infeksiyonunun yaşam süresine yararlı etkileri konusunda hemfikir değildir. Örneğin Birk ve ark. (50) 157 HIV olumlu hastanın 36'sında GBV-C/HGV RNA olumluluğuna rastlamış, bu hastalar ile sadece HIV ile enfekte hastalar arasında yaşam süresi açısından bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde Brumme ve ark. (51) HIV ile enfekte ve 90'ı GBV-C/HGV RNA olumlu 441 hastada, GBV-C/HGV viremisinin mortalite üzerine bir etkisi olmadığını, GBV-C/HGV RNA'nın düşük HIV viral yükü ile seyrettiğini, ancak hastalardaki serokonversiyon sürelerinin belli olmadığını bildirmişlerdir.

Bu konuda yapılmış olan 10 çalışmadan 8'inde GBV-C/HGV koinfeksiyonu ve GBV-C/HGV viremisinin, HIV enfekte hastalarda, mortalite ve ilaç tedavisine yanıtta olumlu etkileri desteklenmektedir (52). GBV-C/HGV'nin çeşitli mekanizmalarla HIV'in hücreye girişini, replikasyonunu engellediği, bağışık yanıtı arttırdığı ve bu yollarla AIDS gelişim sürecini yavaşlattığına dair bulgular çeşitli yayınlarda vurgulanmaktadır (15, 45-49, 52-55).

Bu etkinin mekanizmasının araştırıldığı çalışmalarda, GBV-C/HGV'nin spesifik E2 bölgesinin lenfositlerdeki CD81'e reseptörüne bağlandığı, bu etkileşim ile kemokin reseptörü olan RANTES uyarımının sağlandığı, kemokinin HIV'in hücrelere giriş yolu olarak kullandığı CCR5 ve CXCR4 koreseptörüne bağlanarak virüs girişini önlediği ve hastalığın prognozu üzerine olumlu etki gösterdiğini bildiren yayınlar mevcuttur (32, 54-56). Ayrıca GBV-C/HGV infeksiyonunun CD4 sayısını arttırdığı, sitokin modülasyonuna neden olduğu vurgulanmaktadır (52, 56, 57). HIV ilerleyişinde, T helper sitokin profilinin, Th1 profilinden, Th2 profiline dönmektedir. Th1 profilinde IL-2, IL-12, IFN-gamma, TNF beta baskındır ve IgM, IgG ve IgA sentezine yardımcı olmakla birlikte belirgin olarak sitolitik aktivite gösterir. Hücre içi mikroorganizmalara karşı efektör hücrelerin uyarılmasında etkilidir. Th2 propfilinde ise IL-4, IL-10 ve IL-13 baskındır. Daha çok IgE, IgG1 başta olmak üzere antikorların sentezinde, mast hücrelerinin gelişiminde, eozinofil aktivasyonunda ve makrofaj aktivasyonu baskılanmasında önemli rol oynar.



edilen hemofili hastaları, çoklu transfüzyon almış kişiler, intravenöz ilaç kullananlar gibi populasyonlarda prevalans daha yüksek olarak izlenmektedir. Hemodiyaliz de GBV-C/HGV bulaş riskini arttıran faktörlerdendir (9, 12, 13, 15).

## **HEPATİT G VİRÜSÜNÜN BULAŞ YOLLARI**

### ***A- Parenteral yolla bulaş***

### ***B- Parenteral olmayan bulaş***

#### ***A Parenteral bulaş***

**1-Kan transfüzyonu sonrası GBV-C/HGV infeksiyonu:** GBV-C/HGV ile kontamine kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu GBV-C/HGV'nin en önemli bulaş yollarındandır. Prevalansı sağlıklı kan donörlerinde %0.5-7.4 arasındadır. Genellikle kan transfüzyonu sayısı artıkça GBV-C/HGV ile infeksiyon riski de artmaktadır (4, 8, 9, 12-15, 60).

**2-İntra venöz uyuşturucu kullanıcılarında GBV-C/HGV infeksiyonu:** İntra venöz uyuşturucu kullanıcılarında GBV-C/HGV prevalansı oldukça yüksektir ve bağımlılık süresi uzadıkça GBV-C/HGV ile karşılaşma riski artar (8, 13, 15).

**3-Hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV infeksiyonu:** Hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV viremi oranları %5-55 arasında değişmektedir. GBV-C/HGV RNA olumluluğu ile hemodiyaliz süresi ve kan aktarımı miktarı arasında ilişki bulunduğu öne sürülmektedir ancak kan transfüzyonu yapılmamış ve hemodiyaliz süreleri kısa olan hastalarda da GBV-C/HGV infeksiyonlarının saptanması başka olası bulaş yollarını düşündürmektedir (7-9, 12, 13, 61).

**4-Transplantasyon ve GBV-C/HGV infeksiyonu:** Böbrek transplantasyon alıcılarında GBV-C/HGV ile karşılaşma oranı yüksektir. Bu durumun transplantasyon öncesinde hemodiyaliz sağaltımı ya da kan transfüzyonlarına bağlı olabileceği belirtilmektedir (4, 8, 9, 12, 13).

### ***B-Parenteral olmayan bulaşma***

**1-Cinsel yolla bulaşma:** GBV-C/HGV infeksiyonunun cinsel yolla bulaşabileceği ve bu yolun önemli bulaş yollarından biri olduğu düşünülmektedir (62).

**2-Vertikal bulaşma:** Yapılan çalışmalar GBV-C/HGV'nin vertikal yolla oldukça yüksek oranlarda bulaşabileceğini düşündürmektedir. Sezaryen ile yaptırılan doğumların GBV-C/HGV vertikal bulaş riskini azalttığı bildirilmektedir. Uterus kontraksiyonları sırasında plasantanın oluşturduğu bariyerin bütünlüğünün bozulduğu ve intrauterin bulaşın esas olarak bu yolla meydana geldiği düşünülmektedir. GBV-C/HGV viremisi saptanan bebeklerin %92'sinde GBV-C/HGV RNA'nın bir yıl, %50'sinde üç yıl saptanabilir düzeylerde kaldığı gösterilmiş ve bebeklerin %33'ünde geçici ve ılımlı ALT yükselmeleri olduğu saptanmıştır (8, 9, 12-15, 63, 64).

**3-Cinsel olmayan yakın ilişki sonucu gelişen bulaşma:** GBV-C/HGV nin aile içi bulaşabileceği ve tükürük gibi vücut sıvılarında bulunabileceği gösterilmiştir. Sağlıklı popülasyonda yüksek karşılaşma oranlarının saptanması cinsel ilişki olmaksızın yakın sosyal ilişkinin GBV-C/HGV bulaşında rol oynayabileceğini düşündürdiren faktörlerdendir (8, 9, 12, 13, 65).

## **HEPATİT G VİRÜSÜNÜN TANISI**

GBV-C/HGV enfeksiyonunun tanısı; aktif GBV-C/HGV enfeksiyonunda nükleik asid teknolojisi ile viral nükleik asidin (GBV-C/HGV-RNA) ve geçirilmiş GBV-C/HGV enfeksiyonunda GBV-C/HGV'nin zarf glikoproteini olan E2'ye karşı gelişmiş antikorların (anti-E2) belirlenmesi ile konulmaktadır (5, 9, 15).

Aktif GBV-C/HGV enfeksiyonunun tanısı viral genomik RNA'nın RT-PCR yöntemi ile gösterilmesine dayanır. Bu yöntemde ilk olarak ekstrakte edilmiş viral RNA'dan bir ters transkriptaz enzimi (reverse transcriptase, RT) ile komplementer DNA (cDNA) elde edilmekte, ardından iki aşamalı amplifikasyon yöntemi olan "nested" ya da "semi-nested" polimeraz zincir tepkimesi ile amplifikasyon gerçekleştirilmektedir. "Nested" PCR'da, ilk aşamada iki adet dış primer kullanılarak hedef molekül üzerinde uzunca bir bölgenin amplifikasyonu yapılmakta, sonra bu amplifikasyon tüpünden alınan örnekteki DNA'nın daha kısa bir bölümü iç primerlerle çoğaltılmaktadır. "İç" primer, "dış" primerlerin bağlanma yerlerinin iç kısmında kalan kendine özgül yerlerine tutunmaktadırlar. "Semi-nested" PCR'da ise ikinci aşamada kullanılan primerlerden biri içerden, diğeri dış primerlerle aynı yerden başlamaktadır. Örnekte tek bir hedef DNA molekül bulunsa bile iki aşamalı

olarak yapılan amplifikasyonlarla çok sayıda DNA elde etmek mümkün olmaktadır. Bu yöntemler ile pozitif sonuç alma olasılığı arttığı için testin duyarlılığı da artmaktadır. Yöntemin önemli bir dezavantajı; birinci amplifikasyondan sonra tüpteki DNA ikinci amplifikasyon tüpüne aktarılırken, ürün çok az miktarda bile çevreye saçılırsa sonraki denemelerde hava yolu ile kontaminasyona yol açabilmektedir (66).

GBV-C/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 kullanılmaktadır. Çalışmalarda çoğunlukla laboratuvarların kendi geliştirdikleri PCR veya kısmen standardize edilmiş ticari kitler kullanılmaktadır. Sentetik RNA, E. coli temelli bir vektörde klonlanmış GBV-C/HGV'den elde edilmiştir. Sentetik RNA kullanılarak yapılan PCR yönteminde 1 ml serumda 200 kopya belirlenebilmektedir (4, 8, 9, 15).

Branched DNA yöntemi, hedef amplifikasyonuna bağlı olmayan hibridizasyon yöntemidir. Bu sistemde de 5'NCR araştırılmaktadır Avantajı daha az iş gücü gerektirmesi ve kullanılan yöntemde kontaminasyondan kaynaklanan yalancı pozitiflik oranının düşük olmasıdır. Yöntemin dezavantajı ise ml'de 40000 kopya ayrımı ile sınırlı olduğu için optimize PCR kadar duyarlı olamamasıdır. GBV-C/HGV ile infekte bireylerdeki virüs sayısı bu sınırdan daha yüksek olabildiği için klinik açıdan, duyarlılıktaki bu farklılık önemli olmayabilir (5, 9).

PCR ürünlerinin gösterilmesinde elektro-kemilüminesans, PCR ELISA, Southern blot, Gel elektroforez gibi çeşitli yöntemler kullanılabilir. Eğer gerekli önlemler alınırsa, GBV-C/HGV'nin PCR ile tanısı ileri derecede duyarlı ve özgündür (4, 8, 9, 15).

Yapılan çok merkezli bir kalite kontrol çalışmasında, hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, deneyimli laboratuvarların bile yalancı olumlu ve yalancı olumsuz sonuçlar verebileceği gösterilmiştir. Bu çalışmalardaki değişken sonuçlar kalite kontrol çalışmalarının gerekliliğini vurgulamaktadır (5).

GBV-C/HGV'nin E2 proteinine karşı antikorlar, serumda GBV-C/HGV RNA kaybından sonra oluşmaktadır. Bu nedenle GBV-C/HGV-RNA klirensini ve geçirilmiş infeksiyonu gösterir. E2'ye karşı sıvısal bağışık yanıtın oluşmasıyla

genellikle bir yıl içinde GBV-C/HGV viremi kaybolmaktadır ve antikor oluşmazsa virüsün temizlenmediği düşünülür. Anti-E2 antikorları belirlenmesinde, cDNA fragmanı Çin hamster over hücrelerine veya E. coli'ye inokule edilir ve sekrete edilen E2 proteini purifiye edilerek solid faz EIA yöntemlerinde kullanılır (4, 5, 9,15).

Anti-E2 antikorları GBV-C/HGV enfeksiyonunun iyileşmesinden yıllar sonra oluşabilir ve iyileşme ile ilgili bir göstergedir. Anti-E2, enfeksiyonun durumu ve immünolojik cevabın değerlendirilmesinde, direkt tanıda kullanılan GBV-C/HGV-RNA'ya yardımcıdır. Nadir vakalarda GBV-C/HGV-RNA ve Anti-E2 antikorları sınırlı zaman aralıklarında aynı anda pozitif olabilir (5, 8, 9).

### **HEPATİT G VİRÜSÜNÜN TEDAVİSİ**

GBV-C/HGV enfeksiyonlarına karşı özgül bir tedavi ya da antiviral ajan yoktur. Enfeksiyonun patojenik özelliklerinin netleşmemiş olması nedeniyle tedavisi ya da tedavinin gerekliliği tartışma konusu olmaya devam etmektedir (8).

Kronik HBV ve HCV enfeksiyonlarında kullanılan alfa interferon ile tedavi sırasında GBV-C/HGV-RNA negatifleşmektedir. Ancak interferon tedavisi süresince GBV-C/HGV enfeksiyonunda, hastalığın kliniğinde, biyokimyasal ve histolojik yanıtta ve prognozda herhangi bir değişimin olmadığı belirtilmektedir. Tedavinin kesilmesi ardından nükslerin olduğu ve GBV-C/HGV-RNA'nın yeniden belirlenebildiği vurgulanmaktadır (5, 8, 9).

Diğer taraftan HCV enfeksiyonlarının tedavisi amacıyla geliştirilen spesifik antiviral ajanlardan, GBV-C/HGV enfeksiyonunun tedavisinde de fayda görülebilmektedir. Virüse ait NS2B bölgesi Zn-proteaz ve NS3 bölgesi serin proteaz, NS5B bölgesi RNA bağımlı RNA polimeraz aktivitesine sahip proteinlerin aktivitesinin inhibitörler ile hedeflenerek antiviral tedavi yaklaşımları oluşturulabileceği de düşünülmektedir (8, 9).

### **HEPATİT G VİRÜSÜNDEN KORUNMA**

GBV-C/HGV bulaşımın HBV ve HCV enfeksiyonları ile ortak özellikler göstermesi nedeniyle, korunmada bu enfeksiyonlarda önerilen yöntemler, GBV-C/HGV için de geçerlidir. İlaç alışkanlığı olanların kullandıkları enjektörlerin paylaşılmasının önlenmesi, özellikle çok partnerli seks yaşamında kondom

kullanılması ve koruyucu diğ er önlemlerin alınması, steril enjektörlerin tek kullanımına dikkat edilmesi, özellikle deriye dövme yaptır n kişilerin kullanılan malzemenin temiz hatta steril olduğundan emin olması, başka kişilerin kullandıkları kan ve kan ürünü bulaşı olabilecek diş fırçası, jilet gibi eşyaların ortak olarak kullanılmaması, kan ve kan ürünleri ile çalışılırken mutlaka eldiven giyilmesi, dental ve cerrahi aletlerin etkin bir şekilde sterilize edilip kullanıldığından emin olunması GBV-C/HGV geçişinden korunma için önerilen yöntemlerdir. GBV-C/HGV'den korunma amacıyla HBV ve HCV'de olduğu gibi kan donörlerinin taramalarında ve transfüze edilecek kanlarda GBV-C/HGV'nin bakılması, yüksek maliyet getirisi ve virüs kliniğinin ılımlı seyri nedeniyle anlamlı bulunmamakta ve rutin olarak uygulanmamaktadır. HCV ile kıyaslandığında GBV-C/HGV sekans yapısının oldukça yüksek seviyede korunmuş olması nedeniyle GBV-C/HGV'ye karşı aşı geliştirme olasılığı mümkün olabilir (4, 5, 8).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurul Başkanlığı'nın izni ile (Ek-1) Şubat 2006 ile Aralık 2006 tarihleri arasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi ve Denizli Özel Sağlık Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesinde, hemodiyaliz programında olan toplam 100 hemodiyaliz hastası ile aynı tarihler arasında, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kan Merkezine başvuran, kan ve kan ürünü transfüzyonu anamnezi, intravenöz ilaç kullanımı ya da mesleki riski olmayan toplam 100 sağlıklı kan donöründen alınan kanlar çalışmaya dahil edildi. Hastalar bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutulup, onay alınmasının ardından çalışma kapsamına alındı (Ek-2). Çalışmaya dahil edilen hastaların adı, soyadı, yaşı, kilosunu, cinsiyeti, protokol numarası çalışma protokollerine kaydedildi. Ardından çalışmaya dahil edilen tüm hastalara parenteral bulaş için belirlenmiş çeşitli risk faktörlerini içeren yedi adet, hemodiyaliz grubundaki hastalara ise buna ek olarak, hemodiyaliz sıklığı, süresi ve hemodiyaliz programına girdikleri merkezlerle ilgili üç adet olmak üzere toplam on adet soru içeren anket uygulanıp cevapları kaydedildi (Tablo-1). Anket sorularını da içeren hasta takip formu ekte yer (Ek-3) almaktadır.

**Tablo-1: Hastalara Uygulanan Anket Soruları**

Sıra No	Soru
<b>Tüm Hastalara Sorulan Sorular</b>	
1	Bildiğiniz bir rahatsızlığınız/hastalığınız var mı? Varsa belirtiniz
2	Devamlı kullandığınız bir ilaç var mı? Varsa belirtiniz
3	Son bir yıl içinde kaza ile iğne batması sonucu veya çizik ya da yaralı bir yerinize kan veya kan içeren sıvıların sıçraması sonucu kan veya kan ürünleri ile temasınız oldu mu ?
4	Son bir yıl içinde dövme yaptırma, kan transfüzyonu, akupunktur, küpe deliği açtırma, aşılama, gammaglobulin kullanımı, organ nakli yaptırınız mı? Cevabınız evet ise olumlu seçeneği ve süresini yazınız
5	Son bir yıl içinde hepatitli ya da hepatit taşıyıcısı biriyle yakın temasınız oldu mu?
6	Daha önce hiç cilt veya gözünüzde sarılık oldu mu, hepatit geçirdiniz mi, hepatit testleriniz pozitif oldu mu?
7	Son bir yıl içinde sifiliz veya gonore tedavisi gördünüz mü?
<b>Sadece Hemodiyaliz Hastalarına Sorulan Sorular</b>	
8 (1)	Ne kadar süredir Hemodiyaliz tedavisi alıyorsunuz?
9 (2)	Hemodiyaliz sıklığınız nedir?
10 (3)	Hangi merkezlerde hemodiyaliz tedavisi görüyorsunuz?



Hemodiyaliz hastaları grubundan hemodiyaliz işlemi öncesi alınan kan örnekleri ve sağlıklı kan donörlerinden, donasyon işlemi öncesi alınan kan örnekleri, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına ulaştırıldı. Bekletilmeden serumları ayrılarak steril ependorf tüplerine kondu. Çalışma zamanına kadar -20°C’de saklandı.

Çalışma kapsamına alınan serumlarda E.Z.N.A.<sup>®</sup> viral RNA kiti (Omega Biotech, ABD) ile RNA izolasyonu yapıldı. Ardından EZ-First Strand cDNA Synthesis Kit<sup>®</sup> (Biological Industries, Israel Beit Haemek, İsrail) kullanılarak cDNA sentezi ve PCR amplifikasyonu yapıldı. PCR sırasında kullanılan alet ve cihazlar ile uygulanan PCR prosedürü aşağıda belirtildiği şekilde uygulandı.

#### **RT-PCR Sırasında Kullanılan Alet ve Cihazlar**

- ◆ Combi-spin (Biosan<sup>®</sup>)
- ◆ Elisa Reader LP400 (Diagnostics Pasteur<sup>®</sup>)
- ◆ Derin dondurucu (-20°C - Beko<sup>®</sup>)
- ◆ Elektroforez tankı (Bio-Rad<sup>®</sup>)
- ◆ Ependorf tüpleri (1.5 ml)
- ◆ Güç Kaynağı (Bio-Rad<sup>®</sup>)
- ◆ Hassas Terazî (Sartorius<sup>®</sup>)
- ◆ İmaging System EL LOGIC 2200 (Kodak<sup>®</sup>)
- ◆ Masaüstü Soğutmalı Santrifüj Cihazı (Nüve<sup>®</sup>)
- ◆ Otomatik pipet seti (0.5-10µl, 100µl, 200µl, 1000µl - Gilson<sup>®</sup>)
- ◆ PCR tüpü (0.2 ml)
- ◆ Steril, filtreli pipet uçları (10µl, 100µl, 200µl, 1000µl)
- ◆ Thermo Block TDB-120 (Biosan<sup>®</sup>)
- ◆ Thermal Cycler (Bio-Rad<sup>®</sup>)

- ◆ U.V. Translüminatör 2000 (Biosan<sup>®</sup>)
- ◆ Vorteks (Biosan<sup>®</sup>)

### **RT-PCR Sırasında Kullanılan Sarf Malzemeleri**

- ◆ Taq DNA polimeraz 5 u/µl (Fermantas<sup>®</sup>),
- ◆ dNTP 10 mM (Bioron<sup>®</sup>),
- ◆ Hedeflenen cDNA'ya ait primerler (MWG Biotech<sup>®</sup>),
- ◆ 10 X Taq Buffer (Fermantas<sup>®</sup>); (750 mM Tris-HCl (25°C'de pH 8.8), 200 mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, %0.1 Tween 20)

Derin dondurucuda -20°C'de saklanan serumlar, derin dondurucudan çıkartılarak oda ısısında çözümleri beklendi.

### **PCR Çalışma basamakları aşağıdaki gibi yapıldı;**

1. Viral RNA İzolasyonu
2. cDNA Eldesi
3. PCR Amplifikasyonu
  - a. Birinci PCR döngüsü
  - b. İkinci PCR döngüsü
4. Amplifikasyon Ürünlerinin Gösterilmesi

### **1-Viral RNA İzolasyonu**

E.Z.N.A.<sup>®</sup> viral RNA kiti (Omega Bio-tek, ABD) kullanılarak, üretici firmanın önerileri doğrultusunda viral RNA izolasyonu yapıldı.

#### **Reaktiflerin Hazırlanması:**

**A-QVL/Carrier RNA hazırlanması:** 1 ml QVL Lizis tamponu 320 µgr carrier RNA ile karıştırıldı. Carrier RNA'nın çözülmesi sağlandıktan sonra tüm içerik 30 ml'lik QVL Lizis tamponu şişesine boşaltılarak karıştırıldı.

**B- RWB Buffer hazırlanışı:** 12 ml RWB Buffer üzerine 48 ml %100 etanol eklenip dilüe edildi.

**Viral RNA izolasyonunda çalışma basamakları;**

- 1- 1.5 ml'lik ependorf tüpüne 500 µl, taşıyıcı RNA içeren QVL lizis tamponu konuldu,
- 2- Tüpe 150 µl serum örneği aktarıldı, pipetle karıştırıldı. Yaklaşık 30 sn vortekslendi.
- 3- Oda sıcaklığında 5-10 dakika inkübasyona bırakıldı.
- 4- Kapağı açmadan hemen önce her aşamada kapakta herhangi bir sıvı kalmaması için 1-2 saniye süre ile vortekslendi.
- 5- Tüpe 350 µl %96-100 etanol eklendi. 30 sn kadar vortekslendi. Yine 1-2 saniye süre ile vortekslendi.
- 6- Oluşan karışımdan 750 µl alıp ependorf tüp içinde bulunan silika membran kolonuna aktarıldı.
- 7- 10000 g'de 15 sn santrifüj edildi. Alt tüp değiştirildi. 10000 g de 15 sn tekrar santrifüj edildi.
- 8- Silika membran kolona 750 µl RWB Buffer eklendi. 10000 g'de 15 sn santrifüj edildi. Silika membran kolonu temiz bir ependorf tüpe aktarıldı.
- 9- Silika membran kolona 500 µl RWB Buffer eklendi. 10000 g'de 15 sn santrifüj edildi. Silika membran kolonu temiz bir ependorf tüpe aktarıldı
- 10- 10000 g de 15 sn'de tekrar santrifüj edildi. Silika membran kolonu temiz bir ependorf tüpüne aktarıldı.
- 11- 50-100 µl Dietil Polikarbonat (DEPC) ile muamele edilmiş su eklenerek 14000 g'de 1dk santrifüj uygulandı ve RNA sentezi sonlandırıldı.

## **2-cDNA Eldesi**

RT-PCR için EZ-First Strand cDNA sentezi kiti<sup>®</sup> (Biological Industries, Israel Beit Haemek, İsrail) kullanıldı. Kitin içerisindeki tüm reaktifler buz üzerinde bekletildi ve çalışma buz üzerinde yapıldı. Çalışmaya başlamadan önce tüm tüpler 1-2 saniye süre ile vortekslendi ve sonra tekrar buzun üzerine konuldu.

### **cDNA sentezlenmesi çalışma basamakları;**

- 1- İnce duvarlı bir PCR tüpü içine, 2 µl örnek RNA, 1 µl spesifik antisense eksternal primer (G2) ve 7 µl DEPC'li su eklenerek 10 µl karışım elde edildi.
- 2- Miks karıştırıldı ve ısıtıcı blokta 70°C de 10 dk bekletildi.
- 3- Süre sonunda karışım hemen buz üzerine konuldu.
- 4- Tüpe 8 µl, içeriği revers transkriptaz, RNAase inhibitörü ve dNTP'li tampon solusyonu olan RT reaksiyon karışımı ile ardından 2 µl DTT (ditioerithritol; 1M DTT, DTT 1.54 g ve 10 ml 0.01 M NaOAc solusyonundan oluşur) solusyonu eklendi ve karışım pipetle karıştırıldı.
- 5- Tüp ısıtıcı blokta önce 42°C'de 60 dk, ardından 70°C'de 15 dk inkübe edildi ve karışım vortekslenerek cDNA sentezi sonlandırıldı. Toplam 20 µl karışım içeren tüp -20°C'de saklandı.

## **3-PCR Amplifikasyonu**

### **Birinci PCR döngüsü**

- I. Reaksiyon miksi (cDNA), toplam volüm 100 µl olacak şekilde, 80 µl DEPC muamele edilmiş su ile dilüe edildi.
- II. Karışım 1-2 saniye süre ile vortekslendi.
- III. Primer dizileri MWG Biotech AG<sup>®</sup> firmasına sentez ettirildi (Tablo-2) (67).

**Tablo-2: Çalışmamızda kullanılan primerler ve çeşitli özellikleri**

Primer	Polarite	Pozisyon	S/As	Nükleotid dizisi
G1	+	117-136	sense	5' ATGCGTGATGACAGGGTTGG 3'
G2	-	451-471	antisense	5' TAGGTGGCCCCATGCATTTCC 3'
G3	+	161-180	sense	5' GGTAGCCACTATAGGTGGGT 3'
G4	-	379-398	antisense	5' CACTGGTCCTTGTCAACTCG 3'

DNA amplifikasyonu için hazırlanan PCR karışımı 0.2 ml'lik PCR tüpleri içinde;

**PCR Karışımı**

Steril distile su	33.6 µl
10 X PCR buffer (MgCl <sub>2</sub> )	5 µl,
dNTP(2.5mM) mix	4 µl
Primer G1 (50 pmol)	1 µl
Primer G2 (50 pmol)	1 µl
Taq polimeraz	0.4 µl
<b>Toplam Hacim</b>	<b>45 µl</b>
Dilüe cDNA	5 µl, sırası ile konuldu.

Reaksiyon karışımı, örnek sayısı ve kontrollerden bir fazla olacak şekilde, toplam volüm reaksiyon başına 45 µl olarak hazırlandı.

**PCR döngüsü, amplifikasyon parametreleri;**

<b>Başlangıç Denatürasyon</b>	94 °C	2 dk	} 30 döngü
<b>Denatürasyon</b>	94 °C	45 sn	
<b>Primer Bağlanması</b>	60 °C	45 sn	
<b>Primer Uzaması</b>	72 °C	2 dk	
<b>Ek Uzama</b>	72 °C	7 dk	

olacak şekilde thermocycler programı yapılarak çoğaltıldı.

## İkinci PCR döngüsü

- I. Birinci PCR amplifikasyon ürününden 5 µl alındı.
- II. İkinci DNA amplifikasyonu için hazırlanan PCR karışımı 0.2 ml'lik PCR tüpleri içinde;

---

### PCR Karışımı

---

<b>Steril distile su</b>	33.6 µl
<b>10 X PCR buffer (MgCl<sub>2</sub>)</b>	5 µl,
<b>dNTP(2.5mM) mix</b>	4 µl
<b>Primer G3 (50 pmol)</b>	1 µl
<b>Primer G4 (50 pmol)</b>	1 µl
<b>Taq polimeraz</b>	0.4 µl
<b>Toplam Hacim</b>	45 µl

---

**Birinci PCR ürünü** 5 µl, sırası ile konuldu

Reaksiyon karışımı örnek sayısı ve kontrollerden bir fazla olacak şekilde, toplam volüm reaksiyon başına 45 µl olarak hazırlandı.

---

### PCR döngüsü, amplifikasyon parametreleri;

---

<b>Başlangıç Denatürasyon</b>	94 °C	2 dk	} 30 döngü
<b>Denatürasyon</b>	94 °C	45 sn	
<b>Primer Bağlanması</b>	60 °C	45 sn	
<b>Primer Uzaması</b>	72 °C	2 dk	
<b>Ek Uzama</b>	72 °C	7 dk	

---

olacak şekilde thermocycler programı yapılarak çoğaltıldı.

#### 4-Amplifikasyon Ürünlerinin Gösterilmesi

Sonuçların değerlendirilmesinde agaroz jel elektroforez yöntemi kullanıldı ve 1 X TBE içinde %2 agaroz jel hazırlandı. Bunun için:

- ◆ 1 gr agaroz üzerine 50 ml TBE tamponu eklendi ve manyetik ısıtıcıda eritildi.
- ◆ 50°C'ye soğuyunca agaroz içerisine 2.5 µl etidium bromid ilave edilerek iyice karıştırıldı ve önceden tarakları yerleştirilen elektroforez tankına konularak katılması bekledi.
- ◆ Tarak çıkarıldıktan sonra ilk kuyucuğa moleküler ağırlık standardı (100bp DNA marker Q-Ladder, Heliosis®), ikinci kuyucuğa pozitif kontrol (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Selda Erensoy'dan temin edilen, RT 2227-Genotip 2a, GenBank Accession (IJID 2002; 6:242-243) AF255083 GBV-C/HGV izolatu), üçüncü kuyucuğa negatif kontrol serumu eklendi. Diğer kuyucuklara amplifikasyon ürünlerinden 5'er µl sırası ile alınıp 2 µl yükleme boyası ile karıştırıldıktan sonra her kuyucuğa 5'er µl yüklendi.
- ◆ Üzerine örtecek kadar TBE tamponu ilave edildi. Ardından 150 W'de 20 dk elektroforez uygulandı.
- ◆ Elektroforez sonrası jeldeki bantlar Imaging System EL LOGIC 2200 (Kodak®) görüntüleme sisteminde 280-340 nm dalga boyunda incelendi. Bant büyüklükleri, büyüklük marker'ı ve pozitif kontrol ile karşılaştırıldı. 238 baz çiftlik spesifik bant gözlenen örnekler pozitif olarak kabul edildi.
- ◆ Imaging System EL LOGIC 2200 (Kodak®) görüntüleme sistemi ile dijital olarak fotoğraflar çekildi.

#### GBV-C/HGV Anti E2 antikor EIA'in uygulanması;

Çalışma kapsamına alınan serumlarda GBV-C/HGV Anti E2 antikorları EIA yöntemi kullanılarak Diagnostic Automation, INC® kiti ile çalışıldı. Kiti oluşturan mikrotitrasyon plağı her biri rekombinant GBV-C/HGV antijeni ile kaplı toplam 96

adet kuyucuktan oluşmaktaydı. Çalışma prosedürü, üretici firmanın önerdiği şekilde uygulandı.

Uygulama öncesi, kit içeriği oda ısısına getirildi. Yıkama solusyonu (wash buffer) 1/19 distile su ile dilüe edildi. Çalışmaya başlarken 1 kuyucuk kör, 3 kuyucuk negatif kontrol, 2 kuyucuk pozitif kontrol olacak şekilde sıra ile numaralandı.

1. Kör hariç, tüm kuyucuklara 100 µl specimen dilüent eklendi.
2. Pozitif ve negatif kontrol olarak belirlenen kuyucuklara 100'er µl pozitif ve negatif kontrol serumları konuldu.
3. Her bir kuyucuğa 10 µl örnek serum eklendi.
4. Mikrotitrasyon plağı 37°C'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
5. Distile su ile 20 kat dilüe edilmiş "yıkama solusyonu" ile mikrotitrasyon plağı otomatik yıkama cihazı yardımı ile yıkandı. 30-60 saniye yıkama ve kurutma ardından bu işlem toplam 5 defa olacak şekilde tekrarlandı.
6. Kör hariç, her bir kuyucuğa 100 µl "HRP (Horseradish peroksidaz) konjugant" eklenip 37°C'de 30 dakika inkübasyona bırakıldı.
7. Yıkama işlemi, 7 numaralı basamaktaki işlemin aynısı olacak şekilde tekrar edildi.
8. Kör de dahil olmak üzere, her bir kuyucuğa 50 µl "kromojen A" ve 50 µl "kromojen B" substratı eklenip 37°C'de, ışıktan korumalı şekilde 15 dakika inkübasyona bırakıldı.
9. İnkübasyon sonunda tüm kuyucuklara 50 µl "reaksiyon durdurma solusyon" eklenerek reaksiyon durduruldu ve mikrotitrasyon plakları vakit kaybedilmeden, "Elisa Reader LP400" (Diagnostics Pasteur®) okuma cihazında 450 nm optik dansitede okundu.

Sonuçların değerlendirilmesinde optik okuyucu tarafından okunan negatif kontrol kuyucuklarına ait 3 optik dansite (OD) değerlerinin ortalaması alınarak (Nc), bu değerin 0.20 ile toplanmasıyla "cut off" değeri elde edildi.



Örnek serum OD değeri < “cut off” değeri ise; GBV-C/HGV Anti E2 antikorları negatif,

Örnek serum OD değeri > “cut off” değeri ise GBV-C/HGV Anti E2 antikorları pozitif olarak değerlendirildi.

### **Anti-HCV antikorlarının araştırılması**

Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda DXI 800 “Beckman Coulter®” cihazı kullanılarak Anti-HCV antikorları araştırıldı.

### **ALT ve GGT düzeylerinin belirlenmesi**

Gruplara ait serumların ALT ve GGT düzeyleri enzimatik, kolorometrik yöntemle ve Roche® kiti kullanılarak “Moduler Hitachi P800” cihazı ile saptandı.

### **İstatistiksel Analiz**

Araştırma verilerinin kodlanarak bilgisayarda değerlendirilmesinde, tanımlayıcı ve analitik istatistiksel değerlendirmeler için “SPSS for Windows Ver. 11.0” paket programı kullanıldı. Sürekli değerler alan veriler ortalama (ort.)  $\pm$  standart sapma (st. sapma) olarak, kategorik veriler sıklık ve yüzde olarak (n, %) gösterildi. Verilerin istatistiksel analizinde, yaş değerleri ortalaması, ALT ve GGT değerleri ortalaması, hemodiyaliz süreleri ortalaması gibi sürekli değerler alan verilerin ortalamalarının karşılaştırılmasında t-test ve Mann-Whitney U testi; gruplarda cinsiyet, GBV-C/HGV RNA, GBV-C/HGV Anti E2, HBsAg, HCV pozitifliği, anket sorularına olumlu yanıtlar gibi kategorik verilerin sıklıklarının karşılaştırılmasında ki-kare (Pearson ve Fisher’in kesin ki kare) testleri kullanıldı. Tüm testler için  $p < 0.05$  anlamlı farklılık olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmamıza Şubat 2006 – Aralık 2006 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesi ve Denizli Özel Sağlık Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesinde, hemodiyaliz programında olan toplam 100 hemodiyaliz hastası ile Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kan Merkezine başvuran 100 sağlıklı kan donörü çalışmaya alındı.

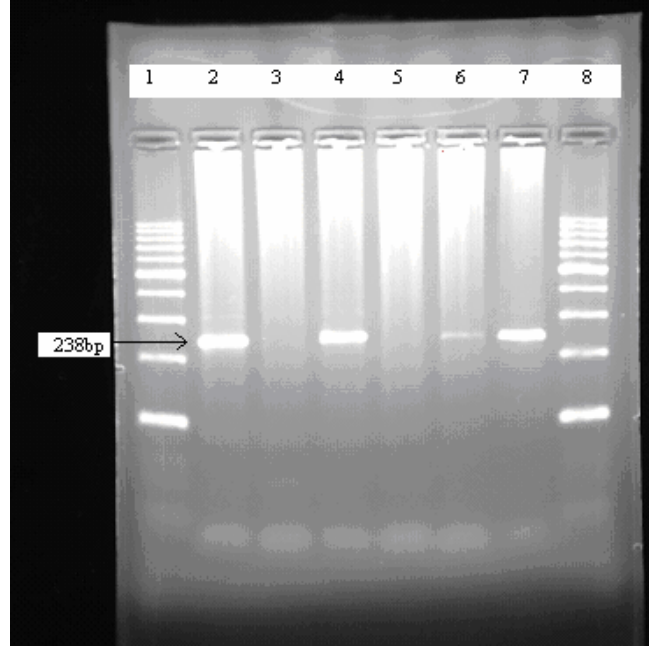
Her iki grupta GBV-C/HGV RNA varlığı ve GBV-C/HGV Anti E2 antikorları araştırıldı. Gruplardan elde edilen sonuçlar karşılaştırıldı. GBV-C/HGV RNA ve GBV-C/HGV antikor pozitiflikleri, hemodiyaliz süresi, HCV ve HBV ile birlikteliği ile ALT ve GGT düzeylerine etkisi yönünden incelendi.

Çalışma grubunda yer alan 100 hemodiyaliz hastası, yaş ortalaması  $56.84 \pm 13.32$  yıl olan 46 kadın, 54 erkekten oluşmaktaydı.

Kan donörleri grubunda yer alan 100 sağlıklı kişinin yaş ortalaması  $31.36 \pm 8.10$  yıl olarak bulundu ve olguların 8'i kadın, 92'si de erkekti.

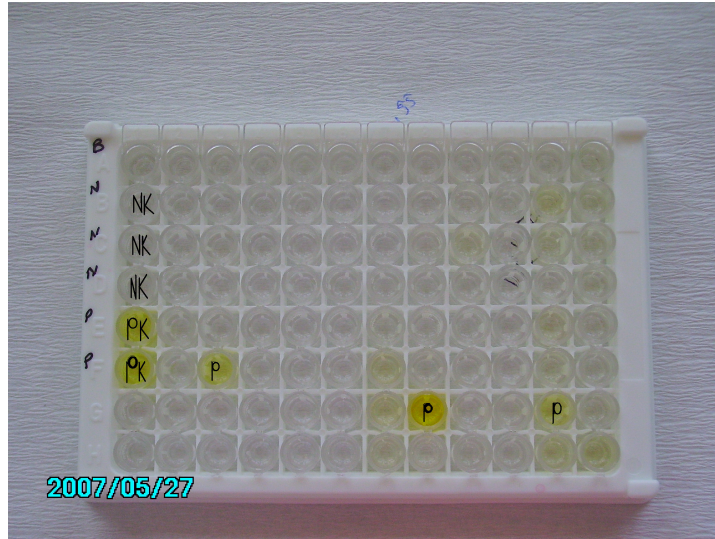
Hemodiyalize girmekte olan hastalarda GBV-C/HGV RNA 14 (%14) hastada pozitif olarak bulunurken, kan donörleri grubunda GBV-C/HGV RNA 2 (%2) kişide pozitif olarak bulundu (Şekil 9).

Hemodiyaliz hastaları ile kan donörleri grubu karşılaştırıldığında; hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV RNA pozitiflik oranının kan donörleri grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ) (Tablo-3).



**Şekil-9: RT-PCR ile elde edilen GBV-C/HGV RNA'ya ait jel elektroforezi**  
 1,8: 100 bp'lik moleküler ağırlık standartı, 2: Pozitif kontrol, 3: Negatif kontrol, 4,6,7: Pozitif hasta serumları, 5: negatif hasta serumu.

GBV-C/HGV Anti E2 antikor pozitiflikleri değerlendirildiğinde; hemodiyaliz grubunda 1 (%1) hastada, kan donörleri grubunda ise 3 (%3) olguda GBV-C/HGV Anti E2 Ab'unun pozitif olduğu görüldü (Şekil-10). GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitiflik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo-3).



**Şekil-10: Kan donörleri grubunda GBV-C/HGV Anti E2 EIA**  
 B:Boş kuyucuk, NK:Negatif kontrol, PK: Pozitif kontrol, P: Pozitif hasta serumları

GBV-C/HGV RNA ve GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitifliğinin birlikte değerlendirilmesi ile elde edilen GBV-C/HGV görülme sıklığı hemodiyaliz grubunda %14, kan donörleri grubunda ise %5 olarak bulundu. Hemodiyaliz grubunda GBV-C/HGV prevalansı, kan donörleri grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo-3).

Hemodiyaliz grubunda yer alan bir hastada GBV-C/HGV RNA pozitifliği ile GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitifliği birlikteliğine rastlandı. Kan donörleri grubunda ise GBV-C/HGV RNA ve GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitifliğinin birlikteliğine rastlanmadı (Tablo-3).

**Tablo-3:Gruplara göre GBV-C/HGV RNA, GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitiflik oranları**

Grup	Hemodiyaliz Hastaları n(%)	Kan donörleri grubu n(%)	p
<b>GBV-C/HGV RNA pozitifliği</b>	14 (14)	2 (2)	$p<0.05$
<b>GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitifliği</b>	1 (1)	3 (3)	$p>0.05$
<b>GBV-C/HGV RNA, GBV-C/HGV Anti E2 birlikteliği</b>	1 (1)	0 (0)	
<b>GBV-C/HGV RNA ve GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitifliği</b>	14 (14)	5 (5)	$p<0.05$

GBV-C/HGV RNA pozitifliği bulunan 14 hemodiyaliz hastasının yaş ortalaması  $53.29 \pm 12.26$ , negatif olan 86 hemodiyaliz hastasının yaş ortalaması  $57.42 \pm 13.46$  olarak bulundu. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo-4, 5).

GBV-C/HGV RNA pozitifliği bulunan 14 hemodiyaliz hastasının 7 (%50)'si kadın, 7 (%50)'si erkek iken, negatif olan 86 hemodiyaliz hastasının 39 (%45.3)'ü kadın, 47 (%54.7)'si erkekti.GBV-C/HGV pozitifliği ile cinsiyet dağılımı arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ). Hemodiyaliz grubunda GBV-C/HGV Anti E2 Ab ve GBV-C/HGV RNA birlikte pozitif bulunan tek olgu 57 yaşında bir kadın hastaydı. (Tablo-4, 5).

Hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV RNA pozitif olgular ile birlikte GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitif olan olgular alınarak yapılan değerlendirmede ise, GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitifliği olan olguda GBV-C/HGV RNA pozitifliğinin de birlikte görülmesi nedeniyle; GBV-C/HGV prevalansı, GBV-C/HGV RNA

pozitifliği değeri ile aynı olarak %14 oranında bulundu ve GBV-C/HGV ile karşılaşmış ve karşılaşmamış gruplar arasında yaş ( $p>0.05$ ) ve cinsiyet ( $p>0.05$ ) dağılımı açısından fark bulunamadı.

**Tablo-4: GBV-C/HGV RNA pozitif bulunan diyaliz hastalarının özellikleri**

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	HBsAg	Anti-HCV	Anti HIV	Diyaliz süresi (yıl)	ALT*	GGT*
1	44	E	-	+	-	6	19	22
2	80	K	-	+	-	5	58	14
3	58	K	-	-	-	8	14	94
4	59	E	-	-	-	10	15	122
5	60	E	-	-	-	4	25	13
6**	57	K	-	-	-	2	18	246
7	57	E	-	+	-	11	25	23
8	59	K	-	-	-	1	18	29
9	34	E	-	-	-	6	9	23
10	60	E	-	-	-	7	9	13
11	50	K	-	-	-	5	18	99
12	53	K	-	-	-	3	10	52
13	46	K	-	-	-	9	13	12
14	48	K	-	-	-	5	7	26

\*Normal değerler ALT: ♀:10-35 IU/L, ♂:10-50 IU/L, GGT: ♀:5-39 IU/L, ♂:10-66 IU/L

\*\*GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitif olan olgu

**Tablo-5: GBV-C/HGV RNA pozitif ve negatif bulunan hemodiyaliz olguların bazı özellikleri**

		GBV-C/HGV RNA		
Özellikler		Pozitif (n=14)	Negatif (n=86)	P
Cinsiyet	Erkek	7 (% 50)	47 (% 54.7)	$p>0.05$
	Kadın	7 (% 50)	39 (% 45.3)	$p>0.05$
Yaş		53.29 ± 12.26	57.42 ± 13.46	$p>0.05$
Hemodiyaliz Süresi (yıl)		6.07 ± 3.05	5.83 ± 4.55	$p>0.05$
HBsAg(+)		0 (%0)	4 (% 4.7)	$p>0.05$
Anti-HCV (+)		3 (%21.4)	22 (%25.6)	$p>0.05$
ALT*		18.43 ± 12.69	17.24 ± 11.72	$p>0.05$
GGT*		56.29 ± 65.71	29.16 ± 26.67	$p>0.05$

\*Normal değerler ALT: ♀:10-35 IU/L, ♂:10-50 IU/L, GGT: ♀:5-39 IU/L, ♂:10-66 IU/L

Kan donörleri grubunda GBV-C/HGV RNA pozitif ve negatif bulunan olgular arasında yaş ortalaması ( $p>0.05$ ) ve cinsiyet dağılımı ( $p>0.05$ ) açısından farklılık yoktu (Tablo-6).

**Tablo-6: GBV-C/HGV RNA pozitif bulunan kan donörlerinin özellikleri**

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	HBsAg	Anti-HCV	Anti HIV	ALT	GGT
1	29	E	-	-	-	23	36
2	41	E	-	-	-	17	26

\*Normal değerler ALT: ♀:10-35 IU/L, ♂:10-50 IU/L, GGT: ♀:5-39 IU/L, ♂:10-66 IU/L

Kan donörleri grubunda GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitif ve negatif bulunan olgular arasında da yaş ortalaması ( $p>0.05$ ) ve cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo-7).

**Tablo-7: GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitif bulunan kan donörlerinin özellikleri**

Hasta no	Yaş	Cinsiyet	HBsAg	Anti-HCV	Anti HIV	ALT	GGT
1	23	E	-	-	-	29	16
2	33	E	-	-	-	12	21
3	23	E	-	-	-	18	27

\*Normal değerler ALT: ♀:10-35 IU/L, ♂:10-50 IU/L, GGT: ♀:5-39 IU/L, ♂:10-66 IU/L

Kan donörleri grubunda GBV-C/HGV RNA pozitif olgular ile birlikte GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitif olan olgular alınarak yapılan değerlendirmede ise GBV-C/HGV ile karşılaşmamış 87 (%91.6)'si erkek, 8 (%8.4)'i kadın 95 sağlıklı kişinin yaş ortalaması  $31.44 \pm 8.15$ , GBV-C/HGV ile karşılaşmış ve tümü de erkek olan 5 sağlıklı kişinin yaş ortalaması ise  $29.8 \pm 7.56$  olarak bulundu. Gruplar yaşları açısından değerlendirildiğinde istatistiksel farklılık bulunamadı ( $p>0.05$ ). Cinsiyet dağılımı arasında da istatistiksel olarak farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

Hemodiyaliz hastaları ile kan donörleri grubu arasında GBV-C/HGV RNA pozitif olgular ile birlikte GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitif olan olgular alınarak yapılan değerlendirmede GBV-C/HGV ile karşılaşmış 14 (%73.7)'ü hemodiyaliz hastası, 5 (%26.3)'i sağlıklı kişi 19 olgu birbirleri ile karşılaştırıldıklarında gruplar arasında cinsiyet dağılımı ( $p>0.05$ ) açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Hemodiyaliz hastalarında  $53.29 \pm 12.26$  olan yaş ortalamasının kan donörleri grubunda  $29.8 \pm 7.56$  olan yaş ortalamasından anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ( $p<0.005$ ).

Hemodiyaliz hastalarında HBsAg %4'ünde, anti-HCV pozitifliği %25'inde bulunurken, anti-HIV pozitifliğine rastlanmadı. Sağlıklı kişilerden oluşan kan donörleri grubunun hiçbirinde HBsAg, anti-HCV, anti-HIV pozitifliğine rastlanmadı.

Hemodiyaliz hastalarından GBV-C/HGV RNA pozitif olan 14 hastanın 3 (%21.4)'ünde anti-HCV pozitif iken, bu hastaların hiçbirinde HBsAg ve anti-HIV pozitifliğine rastlanmadı. GBV-C/HGV RNA negatif olan 86 hastanın 22 (% 25.6)'sinde anti-HCV, 4 (% 4.7)'ünde HBsAg pozitif. GBV-C/HGV RNA negatif olanlarla karşılaştırıldığında, GBV-C/HGV RNA pozitifliğinin HBV ( $p>0.05$ ) ve HCV ( $p>0.05$ ) ile anlamlı birlikteliği yoktu (Tablo-5).

Hemodiyaliz hastalarının tümünün ALT düzeylerinin ortalaması  $17.41 \pm 11.80$  IU/L, GBV-C/HGV RNA negatif bulunan grupta ortalama ALT düzeyi  $17.24 \pm 11.72$  IU/L, GBV-C/HGV RNA pozitif bulunan grupta ALT düzeyi  $18.43 \pm 12.69$  IU/L olarak bulundu. GBV-C/HGV RNA pozitif ve negatif gruplar arasında ALT düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo-5).

Hemodiyaliz hastalarının tümünün GGT düzeylerinin ortalaması  $32.96 \pm 35.59$  IU/L, GBV-C/HGV RNA negatif bulunan grupta ortalama GGT düzeyi  $29.16 \pm 26.67$  IU/L, GBV-C/HGV RNA pozitif bulunan grupta ortalama GGT düzeyi  $56.29 \pm 65.71$  IU/L bulundu. GBV-C/HGV RNA pozitif grupta GGT düzeyi ortalaması normal sınırlar içerisinde olmakla birlikte, GBV-C/HGV RNA negatif olan grupta elde edilen GGT ortalamasından daha yüksek olarak bulundu. Ancak GBV-C/HGV RNA pozitif ve negatif gruplar arasında GGT düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo-5).

Hemodiyaliz hastalarında ALT düzeyi yüksekliği 5 (%5) hastada, GGT düzeyi yüksekliği ise 17 (%17) hastada saptandı. (Tablo-8). GBV-C/HGV RNA pozitif bulunan hemodiyaliz hastalarının 1'inde (% 7.14) ALT, 5'inde (%35.71) GGT değerinde yükseklik saptandı. Hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV RNA pozitifliği ve GBV-C/HGV Anti E2 Ab olumluluğu ile ALT ve GGT değerlerinde yükseklik arasında anlamlı ilişki bulunamadı ( $p>0.05$ ).

Kan donörleri grubunu oluşturan sağlıklı kişilerin tümünde ALT ve GGT düzeyleri normal sınırlar içerisindeydi. Kan donörleri grubunda GBV-C/HGV RNA ve GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitif ve negatif gruplar arasında ALT ve GGT düzeyleri bakımından istatistiksel fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo-6, Tablo-7).

**Tablo 8: Hemodiyaliz hastalarında belirlenen hepatit virüslerine bağlı infeksiyonlar ile ALT düzeyleri ve GGT düzeyleri normalin üzerinde olan hastaların sayıları**

Virüs	Hasta Sayısı	ALT normalin üzerinde olanlar (n)	GGT normalin üzerinde olanlar (n)
Virüs yok	63	2	8
HBV(+)	1	0	0
HCV(+)	19	1	2
HGV(+)	11	0	5
HBV+HGV(+)	0	0	0
HCV+HGV(+)	3	1	0
HBV + HCV(+)	3	1	2
HBV + HCV + HGV	0	0	0
<b>Toplam</b>	<b>100</b>	<b>5</b>	<b>17</b>

Hemodiyaliz hastalarının diyalize girme sürelerinin ortalaması  $5.87 \pm 4.36$  yıldır. GBV-C/HGV RNA negatif bulunan grupta bu süre  $5.83 \pm 4.55$  yıl olup, GBV-C/HGV RNA pozitif bulunan grupta  $6.07 \pm 3.05$  yıl olarak bulundu. Hemodiyaliz süreleri ile GBV-C/HGV RNA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Tablo-5).

GBV-C/HGV Anti E2 Ab negatif bulunan hemodiyaliz hastalarında diyalize girme sürelerinin ortalaması  $5.90 \pm 4.36$  yıl, GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitif bulunan tek hastada ise bu süre 2 yıldır.

Hemodiyaliz hastalarında, hemodiyalize girme süreleri anti-HCV pozitif hastalarda  $10.56 \pm 3.11$  yıl, anti-HCV negatif hastalarda  $4.30 \pm 3.51$  yıldır. Anti-HCV pozitifliğinin hemodiyaliz süresi ile ilişkili olduğu saptandı ( $p<0.05$ ).

Hemodiyalize girme süreleri ile HBsAg arasındaki ilişki incelendiğinde, hemodiyalize girme süresi HBsAg pozitif hastalarda  $10.00 \pm 6.05$  yıl, HBsAg negatif hastalarda  $5.70 \pm 4.23$  yıldır. Aradaki fark dikkat çekecek kadar fazla olmasına karşın, HBsAg pozitifliği ile hemodiyaliz süresi arasında istatistiksel anlam ilişkisi saptanamadı ( $p>0.05$ ).

Çalışmaya alınan hemodiyaliz hastalarının anamnezleri ile GBV-C/HGV RNA pozitifliği, GBV-C/HGV Anti E2 pozitifliği ve GBV-C/HGV prevalansı arasındaki ilişki incelendiğinde; ankette yer alan, geçmiş hastalık ve kullanılan ilaç öyküsü, kan transfüzyon anamnezi, GBV-C/HGV parenteral geçiş yolları risk faktörleri anamnezi, hepatit öyküsü ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar öyküsü



açısından değerlendirildiğinde, GBV-C/HGV RNA pozitifliği, GBV-C/HGV Anti E2 pozitifliği ve GBV-C/HGV prevalansı ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p>0.05$ ).

Ancak anti-HCV pozitifliği olan hastalarda kan transfüzyonu hikayesi, anti-HCV negatifliği olan hastalardan anlamlı olarak fazlaydı ( $p<0.05$ ).

Kan donörleri grubunda da geçmiş hastalık ve kullanılan ilaç anamnezi, kan transfüzyon anamnezi, GBV-C/HGV parenteral geçiş yollarına ait risk faktörleri, hepatit öyküsü açısından değerlendirildiğinde GBV-C/HGV RNA pozitifliği, GBV-C/HGV Anti E2 pozitifliği ve GBV-C/HGV prevalansı ile arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p>0.05$ ).

Kan donörleri grubunu oluşturan sağlıklı kişilerde cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü GBV-C/HGV RNA pozitifliği olan 2 kişide bulunmaktaydı. GBV-C/HGV Anti E2 pozitifliği olan 3 kişinin ise 2'sinde cinsel yolla bulaşan hastalık hikayesi bulunmaktaydı. Kan donörleri grubunda cinsel yolla bulaşan hastalık hikayesi ile GBV-C/HGV RNA pozitifliği, GBV-C/HGV Anti E2 pozitifliği ve GBV-C/HGV prevalansı arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü ( $p<0.05$ ).

Çalışmaya alınan hemodiyaliz hastalarının hemodiyalize girdikleri merkezlerin toplam sayısı bir ( $n=33$ ), iki ( $n=25$ ) ve ikinin üzerinde ( $n=42$ ) olacak şekilde sınıflandırıldığında; bir tek merkezde hemodiyalize giren hastalarda GBV-C/HGV RNA pozitifliği %9.1, iki merkezde hemodiyalize giren hastalarda GBV-C/HGV RNA pozitifliği %16, ikinin üzerinde merkezde hemodiyalize giren hastalarda GBV-C/HGV RNA pozitifliği %16.7 olarak bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0.05$ ).

Hemodiyalize girilen merkez sayısı ile anti-HCV olumluluğu arasındaki ilişki incelendiğinde ise, bir merkezde hemodiyalize girenlerin hiç birinde anti-HCV olumluluğuna rastlanmazken, iki merkezde hemodiyalize girenlerin % 24'ünde, ikinin üzerinde merkezde hemodiyalize girenlerin ise %45.2'sinde anti-HCV pozitifliğine rastlandı. Hemodiyalize girilen merkez sayısının artması ile anti-HCV pozitifliğinin anlamlı olarak arttığı görüldü ( $p<0.05$ ).

## TARTIŞMA

Hipokrat'ın 5. yüzyılda tarif ettiği sarılık belirtisi, halen dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Geliştirilen duyarlı serolojik testlere karşın toplumdan kazanılan hepatitlerin %20'sinde, posttransfüzyonel hepatitlerin ise %10'unda etkeni, non A-non E (NANE) hepatit virüsleri oluşturmaktadır. GBV-C/HGV bir NANE hepatit etkeni olarak 1990'lı yılların ikinci yarısında tanımlanmış, Flaviviridea ailesinde yer alan bir RNA virüsüdür (68).

Sağlıklı kan donörlerindeki epidemiyolojik çalışmalarda GBV-C/HGV'nin %1-%4 oranında olduğu gösterilmiştir. GBV-C/HGV RNA pozitifliği çoklu kan transfüzyonu yapılan, transfüzyonla ilişkili hepatiti olan, hemofilili, intravenöz ilaç kullanıcısı, karaciğer, böbrek ve kemik iliği transplantasyonu yapılan, kronik hepatit B veya C'si olan ve devamlı hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda dramatik olarak artmaktadır. Bununla birlikte toplanan epidemiyolojik verilere rağmen, GBV-C/HGV viremisinin klinik anlamlılığı ve patolojik etkileri halen açık değildir. Yine de şimdiye dek toplanan veriler, klinik olarak GBV-C/HGV'nin, hepatit A-E olgularındaki ciddiyetle karşılaştırılmayacak zayıflıkta infeksiyona neden olduğunu desteklemektedir. GBV-C/HGV'nin neden olduğu infeksiyon kendini sınırlayan, çoğunlukla asemptomatik, ALT seviyelerinde küçük bir yükselmenin yada normal ALT seviyelerinin eşlik ettiği tablolardır. GBV-C/HGV'li hastaların üçte birinde kronik infeksiyon gelişirken, geri kalan üçte iki hastada virüsün E2 zarf proteinine karşı gelişen antikorların ortaya çıkışı ile infeksiyon sonlanmaktadır (69).

Virüsün çoklu kan transfüzyonu almış kişilerde ve hemodiyaliz hastalarında yüksek oranda saptanması, virüsün en önemli bulaşma yolunun kan ve kan ürünleri aktarımı olduğunu düşündürmüştür. Transfüzyonla virüs bulaş riskinin %3.1 ile %37.7 arasında değiştiği bildirilmektedir. Çoğul transfüzyon yapılması durumunda bulaş oranı %50'lere çıkabilir. Viral inaktivasyon yapılmamış ve oldukça geniş bir serum havuzundan hazırlanan plazma ürünleri de bu konuda önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan bir çalışmada intravenöz immunglobulin preparatlarının hazırlandığı havuzların %88'inde HGV pozitif bulunmuştur (4). Kan ve kan ürünleri açısından riskli gruplarda yapılan çeşitli çalışmalarda GBV-C/HGV pozitifliğinin;

damar içi uyuşturucu bağımlılarında %20-38'lere, renal diyaliz hastalarında %25-35'lere, kemik iliği transplantasyonu yapılan olgularda %14'lere yükseldiği gösterilmiştir (68, 69). Damar içi uyuşturucu kullanıcılarında saptanan yüksek prevalansın ortak enjektör kullanımına bağlı olabileceği belirtilmektedir. GBV-C/HGV RNA oranları parenteral bulaş için yüksek riskli kişilerde %60'lara kadar çıkmaktadır. Ancak serum GBV-C/HGV RNA'sı pozitif olan kişilerde, tükürük ve sperm örneklerinde viral RNA'nın saptandığının rapor edilmesi, bulaşmada başka yolların da rol alabileceğine işaret etmektedir (9, 13). Hayat kadınlarında GBV-C/HGV bulaş oranlarının %40, homoseksüel erkeklerde ise %63 gibi yüksek oranlara varabileceği belirtilmekte ve GBV-C/HGV'nin homoseksüel erkeklerdeki yıllık insidansının HIV ile aynı olduğu vurgulanmaktadır (68). Tayvan'da seks işçileri arasında yapılan bir çalışmada HGV olumluluğu %11 oranında görülmüş, ilişki sayısı ile bu pozitifliğin arttığı saptanmış ve böylece virüsün cinsel ilişki ile de bulaştığı desteklenmiştir (68). Yapılan bir çalışmada da GBV-C/HGV olumlu 12 kan donörünün cinsel partnerlerinin GBV-C/HGV açısından araştırılmış, partnerlerin dördünde (%33) GBV-C/HGV RNA, dördünde de (%33) GBV-C/HGV'ye karşı antikor yanıtı gösterilmiştir. Donörler ile partnerlerinde saptanan GBV-C/HGV izolatlarının %99.2 ile %100 nükleotid benzerlikleri olduğunun belirlenmesi GBV-C/HGV'nin cinsel yolla bulaşabileceğini desteklemektedir. Virüsün, anneden bebeğine perinatal geçebildiğini, ev içi temas ve damlacık yoluyla da bulaşın olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (68).

Araştırmaların çoğunluğunda sadece GBV-C/HGV RNA araştırılmıştır. Ancak gerçek prevalansın belirlenebilmesi için virüsün E2 glikoproteinlerine karşı gelişen anti-E2 antikorlarının da araştırılması gerekmektedir. GBV-C/HGV RNA ile birlikte, anti-E2 antikorlarının da araştırıldığı çalışmalar kısıtlıdır ve bu çalışmalar incelendiğinde, normal popülasyondaki düzeltilmiş prevalans oranlarının %33'lere kadar çıkabildiği görülmektedir (15). Çalışmamızda da bu amaçla hemodiyaliz hastalarında ve kan donörlerinde GBV-C/HGV prevalansının belirlenebilmesi amacıyla GBV-C/HGV RNA ve GBV-C/HGV Anti E2 antikor düzeyleri birlikte değerlendirilmiştir.

GBV-C/HGV'nin en önemli geçiş yolu parenteral yoldur ve GBV-C/HGV'nin parenteral geçişine açık, önemli risk gruplarından birini de hemodiyaliz

hastaları oluşturmaktadır. Dünya’da ve Türkiye’de yapılan çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV RNA pozitifliğini Japonya’da Masuko ve ark. (36) 519 hemodiyaliz hastasında %3.1, Almanya’da Schröter ve ark. (70) 154 hemodiyaliz hastasında %6, Fransa’da Desassis ve ark. (71) 120 hemodiyaliz hastasında %14, Almanya’da Hinrichsen ve ark. (72) 2796 hemodiyaliz hastasında %17.5 (72), İspanya’da Cabrerizo ve ark. (73) 52 hemodiyaliz hastasında %17, Brezilya’da Filho ve ark. (74) 98 hemodiyaliz hastasında %15.3, Avusturya’da Trübl ve ark. (75) 119 hemodiyaliz hastasında %13, Çin’de Li ve ark. (67) 92 hemodiyaliz hastasında %14.13, Yunanistan’da Anastassopoulou ve ark. (7) 133 hemodiyaliz hastasında %37.6, Amerika’da %11.5-%20 (74) gibi değişen oranlar göze çarpmaktadır. Bu konuda yapılmış diğer çalışmalarda da hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV RNA pozitiflikleri %6.2 ile %57.5 arasında değişmektedir (Tablo-9).

**Tablo-9: Çeşitli Ülkelerde Yapılan Çalışmalarda Hemodiyaliz Hastalarında GBV-C/HGV RNA Pozitifliği Oranları (5, 9, 12)**

Ülke	Çalışmacı	Örneklem Büyüklüğü	GBV-C/HGV RNA pozitifliği (%)
Japonya	Watanabe	645	6.2
İtalya	Fabrizi	172	6.4
Almanya	Kallinowski	266	7.9
Almanya	Schulte-Frohlinde	72	10
Japonya	Nakatsuji	69	10.1
Polonya	Szabo	31	12.9
Çin	Li	92	14.13
Brezilya	Lampe	65	15.4
Belçika	Sheng	112	17
İtalya	Sampietro	100	19
İspanya	Forns	96	26
Tayvan	Wang	79	54.4
Endonezya	Tsuda	58	55.2
Fransa	De Lamballerie	61	57.5

Ülkemizde ise hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda GBV-C/HGV RNA pozitifliğini Altındış ve ark. (76) Afyonkarahisar’da 50 hemodiyaliz hastasında %4, Özdarendeli ve ark. (77) Elazığ’da 89 hemodiyaliz hastasında yaptıkları çalışmalarında %10.2, Günaydın ve ark. (78) Samsun’da 78 hemodiyaliz hastasında %34.6, Yavuz ve ark. (61) %31.3, Üstündağ ve ark. (79) %31.1 olarak bildirmişlerdir.

Bu konuda ülkemizde yapılmış diğer çalışmalarda hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV RNA pozitiflikleri %7.1 ile %31.3 arasında değişmektedir (Tablo-10).

**Tablo-10: Ülkemizde Yapılmış Çeşitli Çalışmalarda Hemodiyaliz Hastalarında GBV-C/HGV RNA Pozitifliği Oranları (2)**

Yıl	Şehir	Çalışmacı	Örneklem Büyüklüğü	GBV-C/HGV RNA pozitifliği (%)
1996	İstanbul	Eskitürk	73	10
1997	Ankara	Özdemir	110	25.4
2000	Ankara	Tengül	42	7.1
2000	Bursa	Öztürk	67	31.3

Çalışmamızda hemodiyaliz hastaları arasında GBV-C/HGV RNA pozitifliği %14 olarak bulundu.

Kan donörleri arasında da GBV-C/HGV RNA pozitifliği Dünya’da ve Türkiye’de ülkeler ve hatta şehirler arasında farklılıklar göstermektedir. Çeşitli ülkelerde sağlıklı kişilerde arasında belirlenen GBV-C/HGV RNA pozitiflik oranları; Japonya’da % 0.9 (36), İspanya’da % 1.4 (80), İngiltere’de % 3.2 (81), Tayvan’da % 2 (82), Fransa’da %4.2 (80), Avustralya’da % 1-5 (83), Amerika Birleşik Devletleri’nde % 1.5 (17), Endonezya’da % 2.7 (84), İtalya’da % 3.1 (80, 85), Suudi Arabistan’da %2 (86), Polonya’da %3.2 (87), Hindistan’da % 2 (88), Venezuela’da % 3 - 7 (89), Almanya’da % 1.6 (90), Norveç’te % 2.5 (62), Brezilya’da % 5.2 - 10 (74, 80, 91), Yunanistan’da % 10 (7), Mısır’da %12.2 (92) ve Bolivya’da % 14.6 (30) olarak bulunmuştur.

Ülkemizde sağlıklı kişilerde ve kan donörlerinde yapılan çalışmalarda GBV-C/HGV RNA pozitifliği oranlarını Eskitürk ve ark. (93) % 1, Pekbay ve ark. (94) %2, Sünbül ve ark. (95) %3.3, Uygun ve ark. (96) %1.2, Kaya ve ark. (97) %1.4, Kaya ve ark. (98) %1.66, Savaş ve ark. (99) %1.6, Güney ve ark. (100) % 2.2 olarak bildirmişlerdir. Kalkan ve ark. (101) 125 kan donöründe, Altındış ve ark. (76) ise 50 kan donöründe yaptıkları çalışmalarında, donörlerin hiç birinde GBV-C/HGV RNA pozitifliğine rastlamadıklarını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda kan donörlerinde %2 olarak belirlenen GBV-C/HGV RNA pozitifliği, literatürdeki oranlara benzerdir ve Orta Avrupa ile ülkemizde elde edilen veriler ile uyumludur.

Çalışmamızda, GBV-C/HGV RNA pozitifliği açısından, hemodiyaliz hastalarının oluşturduğu grup ile kan donörleri grubu karşılaştırıldığında, hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV RNA pozitifliği, kan donörlerinden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0.005$ ). Yapılan diğer çalışmalar ile karşılaştırıldığında; Anastassopoulou ve ark. (7) GBV-C/HGV RNA pozitifliğini 133 hemodiyaliz hastasında %37.6, 100 sağlıklı kan donöründe ise %10 olarak bulmuş ve hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV RNA pozitifliğinin kan donörlerinden anlamlı olarak yüksek oranda olduğunu belirtmiştir. Masuko ve ark. (36) da GBV-C/HGV RNA pozitifliğini 519 hemodiyaliz hastasında %3.1, 448 kan donöründe ise %0.9 oranında, Tribl ve ark. (75) da GBV-C/HGV RNA pozitifliğini 119 hemodiyaliz hastasında %13, 93 sağlıklı kişiden oluşan kan donörleri grubunda ise %2 oranında, Li ve ark. (67) da GBV-C/HGV RNA pozitiflik oranlarını 92 hemodiyaliz hastasında %14.13, 506 kan donöründe ise %2.57 oranında Handajani ve ark. (84) ise GBV-C/HGV RNA pozitifliğinin 69 hemodiyaliz hastasında %29, 150 kan donöründe ise %2.7 oranında bulmuşlardır ve tüm bu çalışmalarda, çalışmacılar hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV RNA pozitifliğinin kan donörlerinden anlamlı olarak yüksek oranda olduğunu belirtmişlerdir. Hemodiyaliz hastalarında, sağlıklı kişilere göre anlamlı olarak yüksek oranda GBV-C/HGV görülmesini, hemodiyaliz hastalarında transfüzyon ve parenteral yollar gibi faktörler ile GBV-C/HGV geçişine yatkınlığa bağlamışlardır. Ülkemizde de Yavuz ve ark. (61) yaptıkları çalışmalarında GBV-C/HGV RNA pozitifliğini hemodiyaliz hastalarında %31.1, kan donörlerinde ise %0.5 oranında bulmuş ve hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV RNA pozitifliğinin kan donörleri grubundan anlamlı olarak yüksek olduğunu belirtmişler ve hemodiyaliz hastalarındaki yüksek GBV-C/HGV RNA oranını parenteral geçiş ve bu hastaların immün sistemlerinin baskılanmasına bağlamışlardır.

Bizim çalışmamızda da geçmiş çalışmalara benzer olarak, hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV RNA pozitifliğinin, kan donörlerinden yüksek oranda belirlenmesi, hemodiyaliz hastalarında kan transfüzyonu ve ünite içi nazokomiyal bulaş gibi yollarla artan parenteral infeksiyon geçişine bağlı olabileceği düşünüldü.

GBV-C/HGV RNA pozitifliğinin çalışmalar arasındaki farklılığı bu konuda vurgulanması gereken diğer bir noktadır. Yapılan çalışmalarda belirlenen oranların değişikliği, muhtemelen bölgesel GBV-C/HGV RNA prevalansı farklılıklarının sonucu olarak yorumlanabilir. Ayrıca GBV-C/HGV prevalansı, geçmiş çalışmalarda HCV için de gösterildiği gibi, aynı ülke veya coğrafi bölge içerisinde bile hemodiyaliz üniteleri arasında, transfüzyon pratikleri ve hijyenik standartlardaki farklılıklardan dolayı anlamlı olarak değişebilmektedir. Ayrıca çalışma kapsamına alınan grupların farklı sosyo-ekonomik ve kültürel toplumlar ve gruplardan köken almaları, yaşam standartlarının farklı olması, virüsün farklı bölgelerde farklı dağılımı, virüsün çalışmanın yapıldığı bölgedeki geçişinin ağırlıklı olarak gerçekleştiği yol, kullanılan farklı viral saptama metodları, örneklem büyüklüklerinin değişikliği, kullanılan primerler ve PCR ile amplifiye edilen bölgelerin farklılıkları gibi değişik faktörlere bağlanmaktadır (61, 74, 80, 89, 91, 98, 102, 103).

Çalışmamızda ise 5'NCR bölgesine ait iki primer kullanılması dolayısıyla, RT-PCR tekniğine ait duyarlılık farkı en aza indirilmiş ve PCR uygulanması sırasında kontaminasyonu en aza indirecek şekilde önlemler alınmıştır.

Diğer taraftan Cabrerizo ve ark. (73) değişik çalışmalarda elde edilen farklı GBV-C/HGV prevalanslarını, kan örneğinin toplanma zamanına da bağlı olabileceğini belirtmiştir. Çalışmacılar, HCV ile aynı aileden olan GBV-C/HGV partiküllerinin de HCV partikülleri için rapor edilen, diyaliz esnasında filtre membranının iç yüzüne yapışma ve bu nedenle HCV-RNA titresinin diyaliz sonrası erken dönemde düşme özelliğini paylaşma ihtimali üzerinde durmaktadır. Çalışmamızda da bu riskin elemine edilmesi amacıyla, hemodiyaliz hastalarından, diyaliz öncesi kan örnekleri alınmıştır. Aynı çalışmacılar, serum örneklerindeki GBV-C/HGV-RNA prevalansının; hemodiyaliz filtrelerinin GBV-C/HGV partiküllerini tutucu etkisi ve hemodiyalizin indüklediği endojen interferon- $\alpha$  yapımı nedeniyle viral replikasyonu inhibe edici etkisi nedeniyle gerçeği yansıtmadığı ve çalışmalar arasında büyük değişimler gösterdiği, periferik kan mononükleer hücrelerindeki GBV-C/HGV-RNA prevalansının bu konuda daha belirleyici olabileceği görüşünü savunmuşlardır (73).

GBV-C/HGV Anti E2 antikoru, GBV-C/HGV ile enfekte hastalarda viral klirensin ve geçirilmiş GBV-C/HGV infeksiyonunun göstergesidir. Hemodiyaliz

hastalarında yapılan çalışmalarda GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitifliği Yunanistan'da %13.5 (7), Fransa'da %15, Avusturya'da %22, Belçika'da %14.2 (71), Almanya'da %19.6 (72), Avusturya'da %20 (75) olarak bulunmuştur.

Ülkemizde ise hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitifliği konusunda yapılan çalışmalar sınırlıdır ve GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitifliği Gültekin ve ark. (104) yaptıkları çalışmada %8.5 olarak belirtilmiştir. Çalışmamızda ise hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitifliği %1 olarak bulundu.

Kan donörlerinde ve sağlıklı kişilerde GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitiflik oranları ise Japonya'da %2.5, İtalya'da %5-8.8, Almanya'da %9 (70, 98), Norveç'te %10.5 (62), Fransa'da %8.9-%14.9 (70, 81, 98), Avustralya'da %13 (105), Yunanistan'da %13 (7), Tayvan'da %14 (106), İtalya'da %15.6 (85) ve Polonya'da %24.2 (87) olarak bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde sağlıklı çocuk ve genç yaş gruplarında yapılan bir çalışmada ise GBV-C/HGV Anti-E2 Ab pozitiflik oranlarını %9.4 olarak bildirmişlerdir (107).

Dünya'da olduğu gibi ülkemizde de sağlıklı kişilerde GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitifliği oranını belirlemeye yönelik çalışmalar sınırlı sayıdadır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Kaya ve ark. (98), kan vericilerinde geçirilmiş HGV infeksiyonunun bulgusu olan GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitifliği ELISA ile %6.66 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda ise sağlıklı kişilerde GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitifliği % 3 oranında bulunmuştur ve literatürdeki ve ülkemizdeki verilerle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Geçmiş yıllarda yapılan pek çok çalışma gibi, çalışmamızda da hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitifliği, beklenen değerlerden düşük olarak, kan donörlerinde belirlenen orana benzer bulunmuştur. Aktif HGV infeksiyonunun virolojik belirteci olan GBV-C/HGV RNA pozitiflik düzeyleri hemodiyaliz hastalarında, kan donörleri grubundan 7 kat yüksek olmasına rağmen, GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitifliği düzeyleri iki grupta da benzer olarak bulundu. Bu sonucun hemodiyaliz hastalarında immün cevabın zayıflamasına bağlı olarak aktif infeksiyonun uzun sürmesi, antikor cevabının geç ve zayıf oluşmasına bağlı olabileceği düşünülmüştür.



Çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde, Anastassopoulou ve ark. (7) yaptıkları çalışmalarında, hemodiyaliz hastalarında yüksek aktif infeksiyon oranına karşın, GBV-C/HGV Anti E2 Ab prevalansının bu grup için öngörülenden düşük bir oranda ve sağlıklı gönüllülerdeki düzeylerde belirlenmesini, hemodiyaliz hastalarında immün cevabın zayıflamasına bağlamışlardır. Schröter ve ark. (70) da, yapılan çalışmalarda hemodiyaliz hastalarındaki antikor reaktivitesinin sağlıklı kan donörlerinde gözlenen seroprevalans oranlarından anlamlı olarak farklı olmadığını, bunun da hemodiyaliz hastalarında zayıfladığı bilinen immün sistemin, antikor ürünlerini geç üretmesine yada hiç üretmemesine bağlı olduğunu belirtmişler, HCV PCR-pozitif olan hemodiyaliz hastalarının üçte birinden fazlasında farklı serolojik yöntemlerle antikor reaktivitesinin saptanamadığını eklemişlerdir. Desassis ve ark. (71) ve Tribl ve ark. (75) da hemodiyaliz hastalarında aktif infeksiyon göstergesi olan GBV-C/HGV RNA pozitifliğinin sağlıklı populasyondan yüksek çıkmasına karşın, GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitifliğinin sağlıklı populasyondan farklı çıkmamasını diyaliz hastalarında kısıtlanmış immün cevaba bağlı olarak aktif HGV infeksiyonunun daha uzun sürmesine ve antikor yapımının yetersizliğine bağlamışlardır.

Kronik böbrek yetmezliğinde hücrel ve humoral immünitenin bozulması sonucunda infeksiyonlara yakalanma riski artmakta, aşılarla karşı antikor yapımları azalmaktadır. İmmün cevaptaki bu azalmaya neden olan faktörler tam olarak bilinmemektedir. Çeşitli toksinlerin ve süpresif maddelerin azalmış klirensi, muhtemel beslenme eksikliklerinin gelişmesi ve immünesüpresif tedavilerin verilmesi gibi faktörler, immün cevapta kilit rol oynayan fagositik hücrelerde, lenfositlerde ve antijen sunan hücrelerde immüniteyle ilişkili defektlere neden olmaktadır. Bunun sonucunda da özellikle infeksiyonlara karşı azalmış bir immün cevap gözlenmektedir (108, 109).

IL-1 ve IL-6 humoral immünitenin kilit sitokinleridir. Kronik böbrek yetmezliğinde üremik toksinler nedeniyle bu sitokinlerde azalma gözlenmektedir. GBV-C/HGV'ye karşı immün yanıtta T helper sitokin profili Th1 profiline döner ve IL-2, IL-6, IL-12, IFN-gamma, TNF beta baskındır. Bu sitokinler GBV-C/HGV'ye karşı immün yanıtın düzenlenmesinde önemli rol oynar. Th1 profili IgM, IgG ve IgA sentezine yardımcı olmakla birlikte belirgin olarak sitolitik aktivite gösterir. Hücre

içi mikroorganizmalara karşı efektör hücrelerin uyarılmasında etkilidir. Bu sitokinlerin azalması GBV-C/HGV'ye karşı nötralizan antikor özelliğinde bulunan GBV-C/HGV Anti E2 Ab yapımının da bozulmasına neden olmaktadır (56, 58, 110, 111).

Masuko ve ark. (36) bu bilgileri destekler şekilde yaptıkları çalışmalarında 7-14 yıl takip ettikleri 8 hemodiyaliz hastasında, azalmış immün yanıt nedeniyle 16 yıl süren viremi periyodu olabileceğini ve sadece 1 hastada 10 yıl sonra GBV-C/HGV RNA'nın kaybolduğunu göstermişlerdir. Buna karşın 8 posttransfüzyon hepatitli hastanın 3'ünde 3 yıl içinde GBV-C/HGV RNA'nın kaybolduğu gösterilmiştir (112).

IL-10'un da antiinflamatuvar sitokin olduğu belirtilmektedir. Bu sitokinin böbrek yetersizliğinde fazla yapımı sonucu humoral immünite baskılanmaktadır. Kronik böbrek yetmezliğinde yardımcı T hücrelerindeki bozulmanın yanı sıra, antijen sunan hücrelerde de bozukluk olmakta ve humoral immünite de zayıflamaktadır. Bu olaylar B lenfosit hücre proliferasyonunun ve antikor yapımının azalmasına neden olur. Ayrıca B lenfositlerde sitozolde kalsiyum birikmesi de fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Aşılarla karşı yetersiz yanıtın oluşmasında, infeksiyonlara yatkınlığın artmasında bu mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır (110, 111, 113).

Çalışmamızda hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV RNA pozitifliği %14, GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitifliği ise % 1 oranında bulundu. GBV-C/HGV Anti E2 pozitifliği saptanan hastanın aynı zamanda GBV-C/HGV RNA'sı da pozitif. Çalışmamızda hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV prevalansı %14 olarak belirlenmiştir. Her ne kadar GBV-C/HGV Anti-E2 Ab'un nötralizan antikor niteliğinde bulunduğu, viral klirensin bir göstergesi olarak GBV-C/HGV RNA'nın kaybından sonra oluştuğu belirtilse de bazı yayınlarda GBV-C/HGV-RNA ve GBV-C/HGV Anti E2 Ab birlikte pozitif saptandığı olguların varlığından da söz edilmektedir. Yapılan bir çalışmada 1145 serum örneğinde %40 GBV-C/HGV pozitifliği belirlendiği, GBV-C/HGV-RNA ve GBV-C/HGV Anti-E2 Ab birlikte pozitifliğinin serumların %0.4'ünde olduğu belirtilmiştir (114). Anastassopoulou ve ark (7) ise GBV-C/HGV-RNA ve GBV-C/HGV Anti E2 Ab birlikte pozitifliği oranını, 100 sağlıklı gönüllüde %1, 133 hemodiyaliz hastasında ise %2.3, değişik hasta gruplardan oluşan toplam 512 olgularında ise %2.5 olarak bulmuşlardır.

Fransa’da 120 hemodiyaliz hastasında yapılan bir çalışmada da GBV-C/HGV-RNA ve GBV-C/HGV Anti E2 Ab birlikte pozitifliğine hiçbir hastada rastlanmadığı belirtilmiştir (71). Hinrichsen ve ark. (72) ise aynı oranı %3 olarak belirtmişlerdir. Çalışmamızda ise, kan donörleri grubunda rastlamadığımız, GBV-C/HGV-RNA ve GBV-C/HGV Anti E2 Ab birlikte pozitifliğini 100 hemodiyaliz hastasında %1 olarak belirledik ve bu oranları literatür ile uyumlu olarak yorumladık.

Çalışmamızda GBV-C/HGV RNA pozitifliği ile anti-HCV ve HBsAg pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Yapılan çalışmalarda bu konuda elde edilen veriler çelişkilidir. Desassis ve ark. (71) çalışmalarında HGV ile karşılaşmış kişilerde anti-HCV sıklığını %54, HGV ile karşılaşmamış kişilerde ise %28 olarak bulduklarını ve HGV ile karşılaşmış hemodiyaliz hastalarında HCV sıklığının daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Benzer şekilde Yavuz ve ark. (61) yaptıkları çalışmalarında GBV-C/HGV RNA olumlu hemodiyaliz hastalarda anti-HCV sıklığını %66.5, GBV-C/HGV RNA olumsuz hemodiyaliz hastalarda anti-HCV sıklığını ise %29 olarak belirlemiş ve GBV-C/HGV RNA olumlu hastalarda anti-HCV sıklığının daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Cabrerizo ve ark. (73) ise çalışmalarında HCV-RNA’nın GBV-C/HGV RNA pozitif hastalarda %86, GBV-C/HGV RNA negatif hastalarda %14 oranında olduğunu, GBV-C/HGV RNA olumlu hastalarda HCV viremisinin anlamlı olarak fazla olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte aynı çalışmacılar, aynı çalışmalarında HCV ile karşılaşmamış hastalarda GBV-C/HGV RNA olumluluğunu %53, GBV-C/HGV RNA olumsuzluğunu ise %47 oranında bulduklarını belirtmişler ve GBV-C/HGV RNA olumluluğu ile HCV prevalansı arasında anlamlı bir ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir. Filho ve ark. (74) da yaptıkları çalışmalarında, GBV-C/HGV RNA olumlu hastalarda HCV enfeksiyonunu %22.2 oranında belirlediklerini ve GBV-C/HGV RNA pozitifliği ile HCV enfeksiyonu arasında ilişki bulamadıklarını belirtmişlerdir. Çalışmamızda da GBV-C/HGV RNA olumlu hemodiyaliz hastalarında anti-HCV oranı benzer şekilde %21.4 oranında bulunmuştur. Hinrichsen ve ark. (70) da 2796 hemodiyaliz hastasını dahil ettikleri çalışmalarında, HCV ile GBV-C/HGV birlikteliğini nadir olarak bulmuşlar ve sadece %0.6 hastada HCV-RNA ile HGV-RNA birlikteliğine rastladıklarını ve geçmiş çalışmalara karşıt olarak çalışmalarında HCV ile GBV-C/HGV birlikteliğinin sık olmadığını bildirmişlerdir. Ülkemizde yapılan bir

çalışmada da Gültekin ve ark. (104) 82 hemodiyaliz hastasında yaptıkları çalışmalarında, GBV-C/HGV, HBV ve HCV pozitiflikleri arasında anlamlı bir ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir.

Düşük HCV prevalansına sahip olan bölgelerde GBV-C/HGV'nin de prevalansının ve HCV ile birlikteliğinin düştüğü belirtilmektedir (71, 75). Örnek olarak, Endonezya gibi hemodiyaliz hastalarında yüksek GBV-C/HGV (%55) prevalansına sahip ülkelerde, HCV RNA (%76) ve HBsAg (%7) prevalansı da yüksekken, Japonya gibi düşük GBV-C/HGV (%10) prevalansına sahip ülkelerde anti-HCV (%38) ve HBsAg (%1.6) prevalansı da düşük olmaktadır (75). HCV prevalansının hemodiyaliz ünitelerinde %10-60 arası görüldüğü bildirilmektedir. Çalışmamızda da HCV prevalansı %25, GBV-C/HGV prevalansı ise %14 oranındadır bulunmuştur ve hemodiyaliz ünitelerinde hijyenik şartlar ile transfüzyon güvenliğinin uygulanmasının GBV-C/HGV – HCV birlikteliği ve HGV prevalansını azaltıcı etkenler olduğunu düşündürmüştür.

Bu düşünceleri destekler şekilde, Desassis ve ark. (71) çalışmalarında 1990 yılından sonra anti HCV'nin transfüzyonlarda rutin olarak taranmasının 1990'lı yıllardan günümüze, sadece transfüzyonla geçen HCV oranını azaltmadığını, aynı zamanda HCV ile benzer yollar ile geçen GBV-C/HGV'nin prevalansında da azalmalara neden olabileceğini belirtmektedir. Ayrıca önceki çalışmalarda belirtilen GBV-C/HGV'nin HCV ile birlikteliğini de azaltacağı vurgulanmaktadır. Desassis ve ark. (71) çalışmalarında 1991 öncesi ve sonrası kan transfüzyonu yapılan hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV RNA ve GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitifliklerini karşılaştırdıklarında, GBV-C/HGV RNA pozitifliğinin 1991 öncesi transfüzyon yapılan hastalarda %28 iken, 1991 sonrası transfüzyon yapılan hastalarda %7'ye, GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitifliğinin 1991 öncesi transfüzyon yapılan hastalarda %25 iken, 1991 sonrası transfüzyon yapılan hastalarda %7'ye düştüğünü, GBV-C/HGV prevalansının 1991 öncesi kan transfüzyonu yapılan grupta %53, 1991 sonrası kan transfüzyonu yapılan grupta ise %14 olduğu ve bu iki grup arasında anlamlı farklılık olduğunu vurgulamışlardır. Benzer şekilde hemodiyaliz hastalarında, GBV-C/HGV prevalansını %14 olarak bulduğumuz çalışmamızda da sadece 1 hastamız 1991 yılı öncesi hemodiyaliz programına alınmıştı.

Çalışmamızda hemodiyaliz hastaları ve kan donörleri gruplarının her ikisinde

de GBV-C/HGV RNA pozitifliği ve GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitifliği ile ALT düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Anastassopoulou ve ark. (7) yaptıkları çalışmada da, çalışmamıza benzer şekilde hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV RNA pozitifliği ile ALT düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış ve bu sonucun GBV-C/HGV'nin birincil olarak karaciğere yerleşen bir virüs olmayabileceği yönündeki çalışmalar nedeniyle bir sürpriz olmadığını belirtmişlerdir. Masuko ve ark. (36) ve Tribl ve ark. (75) da yaptıkları çalışmalarında, GBV-C/HGV RNA pozitifliği buldukları hastalarında serum ALT düzeylerinde anlamlı bir yükselmeye, karaciğer hasarlanması delillerine ve sarılığa rastlamadıklarını belirtmişlerdir. Desassis ve ark. (71) 120 hemodiyaliz hastasında yaptıkları çalışmalarında güncel ve geçmiş GBV-C/HGV teması ile ALT düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir. Almanya'da 2796 hemodiyaliz hastasında yapılan bir çalışmada da GBV-C/HGV enfeksiyonu ile karaciğer fonksiyon testleri arasında bir ilişki bulunamadığı belirtilmiştir (72). Benzer şekilde Filho ve ark. (74), Handajani ve ark. (84) Schulte-Frohlinde ve ark. (115) da çalışmalarında GBV-C/HGV RNA ile ve serum ALT değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulamadıklarını belirtmiştir. Ülkemizde de Yavuz ve ark. (61) yaptıkları çalışmalarında hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV RNA pozitifliği ile ALT düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır.

Çalışmamızda, hemodiyaliz hastalarında ve kan donörleri grubunda GBV-C/HGV enfeksiyonu ile GGT seviyeleri arasında ilişki olmadığı bulunmuştur. Çalışmamıza benzer şekilde Fabrizi ve ark. (116) da devamlı ayaktan periton diyalizi uygulanan 85 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında ve Tribl ve ark. (75) 119 hemodiyaliz hastasını dahil ettikleri çalışmalarında GBV-C/HGV enfeksiyonu ile GGT seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulamadıklarını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda hemodiyaliz hastaları ve kan donörleri grubunda GBV-C/HGV RNA ve GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitifliği ile GGT düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde GGT düzeyleri ile hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV Anti E2 Ab arasında anlamlı ilişki bulunsa da, hemodiyaliz hastaları grubunda GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitifliğinin tek hastada bulunması ve bu hastada aynı zamanda GBV-C/HGV RNA pozitifliğinin de devam etmesi, bulunan sonucun anlamlılığının tarafımızdan sorgulanmasına neden olmuştur. Her ne kadar GGT düzeyleri ile GBV-

C/HGV RNA pozitifliği arasında istatistiksel anlamlılık mevcut olmasa da bu hastalarda GGT düzeylerinde yükseklik dikkati çekmektedir.

GGT düzeyinin akut ve kronik hepatit dışında diabetes mellitus, kronik alkolizm, konjestif kalp yetmezliği, kolanjit, tıkanma sarılığı, pankreatit, pankreas kanseri, çeşitli ilaçlar, primer ve sekonder hiperlipidemi, nefrotik sendrom gibi hastalıklarda da arttığı belirtilmektedir. Ancak çalışmaya dahil ettiğimiz ve eşlik eden hastalıkları ile ilaç kullanımları yönünden değerlendirdiğimiz hastalarımızda, GBV-C/HGV RNA pozitif ve negatif hastalar arasında eşlik eden hastalık ve ilaç kullanımı açısından anlamlı bir farklılık yoktu. GBV-C/HGV RNA olumlu hastalarda GGT düzeyleri yüksek olan 5 hasta incelendiğinde, hastaların 4'ünün 50-60 yaş arası bayan hastalardan oluştuğu ve alkol kullanım anamnezinin de olmadığı dikkati çekmektedir. Hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV ile GGT düzeylerinin ilişkisinin araştırıldığı yayın sayısı kısıtlıdır. Biz de çalışmamızda bulunan GGT düzeylerindeki istatistiksel olmasa da klinik olarak belirlediğimiz yüksekliğin GBV-C/HGV ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda hemodiyaliz hastalarında hemodiyalize girme süresi ile GBV-C/HGV RNA pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmamızdaki verilere benzer şekilde Almanya'da 2796 hemodiyaliz hastasında yapılan bir çalışmada GBV-C/HGV enfeksiyonu ile hemodiyaliz süresi arasında bir ilişki bulunamadığı belirtilmektedir (72). Tribl ve ark. (75) da 119 hemodiyaliz hastasında yaptıkları çalışmalarında GBV-C/HGV RNA ve GBV-C/HGV Anti E2 olumluluğu ile hemodiyalize girme süresi arasında anlamlı bir ilişki bulamadıklarını belirtmişlerdir. Schulte-Frohlinde ve ark. (115) ise çalışmalarında hemodiyaliz süresi ile GBV-C/HGV enfeksiyonu arasında anlamlı ilişki bulamadıklarını belirtmişlerdir. Filho ve ark. (74) da çalışmalarında GBV-C/HGV RNA ile diyaliz süresi arasında anlamlı bir ilişki bulamadıklarını belirtmiştir. Desassis ve ark (71) 120 hemodiyaliz hastasında yaptıkları çalışmalarında 17 (%14) GBV-C/HGV viremik ve 18 (%15) GBV-C/HGV Anti E2 pozitif hastada hemodiyaliz süresi ile GBV-C/HGV RNA ve GBV-C/HGV Anti E2 pozitifliği arasında anlamlı ilişkiye rastlamadıklarını; bununla birlikte güncel ve geçmiş GBV-C/HGV teması bulunan 35 hastada ortalama hemodiyaliz süresinin  $114 \pm 76$  ay, GBV-C/HGV teması bulunmayan hastalarda ise  $73 \pm 83$  ay bulunduğunu ve güncel-geçmiş GBV-C/HGV teması ile hemodiyaliz

süresi arasında anlamlı ilişki bulduklarını belirtmişlerdir. Yavuz ve ark. (61) da çalışmalarında GBV-C/HGV RNA pozitif hastalarda ortalama hemodiyaliz süresini  $75.8 \pm 49.4$  ay, GBV-C/HGV RNA negatif hastalarda ise hemodiyaliz süresini  $45.5 \pm 41.3$  ay olarak bulmuşlar ve GBV-C/HGV RNA pozitifliği ile hemodiyaliz süresi arasında anlamlı ilişki bulduklarını belirtmişlerdir.

Çalışmamızda hemodiyaliz hastaları ve kan donörleri grubunda GBV-C/HGV RNA pozitifliği ile kan transfüzyon öyküsü arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Çalışmamıza benzer şekilde Filho ve ark. (74) ve Schulte-Frohlinde ve ark. (115) çalışmalarında hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV RNA ile kan transfüzyon öyküsü arasında anlamlı bir ilişki bulamadıklarını belirtmişlerdir. Yavuz ve ark (61) da GBV-C/HGV RNA pozitif hemodiyaliz hastalarında ortalama  $7.5 \pm 10.4$  ünite, GBV-C/HGV RNA negatif hemodiyaliz hastalarında ortalama  $5.8 \pm 10.7$  ünite olarak buldukları transfüze edilen kan miktarı ile GBV-C/HGV RNA pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmalara benzer şekilde Tribl ve ark. (75) da hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV RNA ve GBV-C/HGV Anti E2 pozitifliği ile kan transfüzyon öyküsü arasında anlamlı bir ilişki bulamamalarına rağmen; transfüze edilen kan miktarının GBV-C/HGV ile karşılaşmamış hemodiyaliz hastalarında  $4 \pm 10$  ünite, GBV-C/HGV Anti E2 pozitif hastalarda  $8 \pm 21$  ünite, GBV-C/HGV RNA pozitif hastalarda ise  $9 \pm 16$  ünite olduğunu bildirmişler ve transfüze edilen kan miktarının artışının GBV-C/HGV infeksiyonu riskini arttırdığını belirtmişlerdir. Hinrichsen ve ark. (72) da yaptıkları çalışmalarında benzer şekilde kan transfüzyon miktarının artışının GBV-C/HGV infeksiyonu riskini anlamlı olarak arttırdığını ve bu konuda sınır transfüzyon miktarının 5'in üzeri olduğunu belirtmektedir. Çalışmamızda ise transfüzyon anamnezi olup olmadığını değerlendirdiğimiz hastalarımızdan ve hastalara ait kayıtlardan, şimdiye dek yapılan transfüzyon sayıları hakkında sağlıklı anamneze ulaşamadığından bu veriler elde edilememiştir.

GBV-C/HGV'nin başlıca bulaş yolunun, parenteral yol olduğu, ancak bulaşta aile içi ilişki, cinsel temas, anneden-bebeğe vertikal geçiş gibi nonparenteral yolların da etkin olduğu belirtilmektedir (68). Çalışmamızda verdikleri anamnezlerinde, kan transfüzyon öyküsü, intravenöz ilaç bağımlılığı ve mesleki riski olmayan 100 sağlıklı kan donörleri grubunun 2 (%2)'sinde aktif vireminin belirtisi olan GBV-

C/HGV RNA pozitifliği, 3 (%3)'ünde geçirilmiş infeksiyonun belirtisi olan GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitifliği bulunmuş ve sağlıklı kan donörleri grubunda GBV-C/HGV prevalansı %5 olarak bulunmuştur. Bu kişilerin anamnezlerinin incelenmesinde, hiç birinde kan transfüzyonu öyküsü ve parenteral geçişi düşündürecek risk faktörleri öyküsü olmamasına karşın, cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsünün sorgulandığı soru ile GBV-C/HGV RNA pozitifliği, GBV-C/HGV Anti E2 pozitifliği ve GBV-C/HGV prevalansı arasında anlamlı ilişki bulunması, sağlıklı kişilerden oluşan kan donörleri grubunda GBV-C/HGV geçişinde parenteral yollar dışında non parenteral yolların rol oynadığını düşündürmektedir.

Anastassopoulou ve ark. (7) da yaptıkları çalışmalarında GBV-C/HGV RNA pozitifliğini 100 kan donöründe %10, GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitifliğini ise %13 oranında bulmuş ve asemptomatik popülasyonda görülen relatif olarak yüksek GBV-C/HGV RNA pozitifliğinin virüsün sadece parenteral değil, anneden bebeğe vertikal geçiş, ev içi horizontal geçiş ve seksüel geçiş gibi ek diğer yollarla da geçişini destekler nitelikte olduğunu belirtmişlerdir. Nordbo ve ark. (62) da, 1001 kan donöründe, GBV-C/HGV RNA pozitiflik oranını çalışmamıza benzer şekilde %2.5 olarak buldukları kan donörü popülasyonunda HCV oranının %0.03 olduğunu; kan donörlerinde görülen GBV-C/HGV ve HCV oranları arasındaki farkın, GBV-C/HGV geçişinde diğer yolların parenteral yoldan daha önemli olduğunun göstergesi olduğunu belirtmişlerdir. Oliveira ve ark. (117) Brezilya'da 241 kan donöründe yaptıkları çalışmalarında GBV-C/HGV RNA pozitifliğini %7.1 olarak belirlemişler ve bu olguların sadece %30'unda parenteral geçiş anamnezi bulunduğunu, %18 olguda seksüel geçiş, %6 olguda seksüel ve parenteral geçiş, %6 olguda aile içi geçiş ile ilgili deliller olduğunu, %40 olguda ise potansiyel geçiş yolunu belirleyemediklerini bildirmişlerdir. Schröter ve ark. (70) GBV-C/HGV'nin HCV gibi parenteral yol ile geçebildiğini, kan donörleri ile karşılaştırıldığında, hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV PCR pozitifliğinin 3-6 kat daha fazla olduğunu, bununla birlikte parenteral geçişi bilinen HCV'nin hemodiyaliz hastalarında kan donörlerinden 30-40 kat daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir. Ayrıca genel popülasyonda HCV viremisinin %0.5 değerlerinde iken, HGV viremisinin %2 civarında görülmesinin, HGV geçişinde parenteral yol dışında diğer yolların da etkili olduğunun önemli bir delili olduğunu belirtmektedirler.



Sonuç olarak; transfüzyonla geçen HCV'ye karşı alınan antikor taranması, daha iyi donör seçimi, hemodiyaliz ünitelerinin hijyenik şartlarına uyumunun artışı, gereksiz kan transfüzyonlarından kaçınılması, hemodiyaliz hastalarında eritropoetin kullanımının artması gibi yöntemler sayesinde bölgemizdeki hemodiyaliz hastalarının da GBV-C/HGV prevalansı düşmektedir. Ancak GBV-C/HGV RNA oranı bu hastalarda normal popülasyondan yüksek, GBV-C/HGV Anti E2 düzeyleri ise sağlıklı popülasyona yakın ama beklenen düzeylerden düşüktür. Çalışmamızda elde edilen bulgularda bu hastalarda ALT ve GGT düzeyleri arasında bir ilişki bulunmasa da, GGT düzeylerinde bir yükselme dikkati çekmektedir Her ne kadar GBV-C/HGV iyi seyirli bir virüs olarak görünse de GBV-C/HGV viremi olan hastalarda viremi süresinin, viral klirensin, antikor pozitifleşmesinin ve karaciğer fonksiyonlarının uzun süreli olarak takibi ve tüm hemodiyaliz hastalarının periyodik olarak GBV-C/HGV RNA ve GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitiflikleri açısından takibi gelecekteki çalışmaların değerlendirilmesi için uygun olacaktır.

## SONUÇ

- 1) Hemodiyalize girmekte olan 100 hastanın 14'ünde (%14) GBV-C/HGV RNA pozitifliğinin, 1'inde (%1) GBV-C/HGV Anti E2 antikor pozitifliğinin olduğu,
- 2) Kan donörleri grubunda 2 (%2) olguda GBV-C/HGV RNA'nın pozitif, 3 (%3) olguda GBV-C/HGV Anti E2 antikorunun pozitif olduğu,
- 3) Hemodiyaliz hastaları ile kan donörleri grubu karşılaştırıldığında; hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV RNA pozitiflik oranının kan donörlerinden anlamlı olarak yüksek olduğu,
- 4) GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitiflik oranlarında gruplar arasında farklılık bulunmadığı,
- 5) GBV-C/HGV RNA ve GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitifliğinin birlikte değerlendirilmesi ile elde edilen GBV-C/HGV prevalansının hemodiyaliz grubunda %14, kan donörleri grubunda ise %5 olduğu,
- 6) Hemodiyaliz grubunda GBV-C/HGV prevalansının, kan donörleri grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu,
- 7) Hemodiyaliz grubunda yer alan 1 (%1) hastada GBV-C/HGV RNA pozitifliği ile GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitifliği birlikteliğine rastlandığı, kan donörleri grubunda ise GBV-C/HGV RNA ve GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitifliği birlikteliğinin olmadığı,
- 8) Hemodiyaliz hastalarında HBsAg pozitifliğinin % 4, anti-HCV pozitifliğinin %25 olduğu,
- 9) Hemodiyaliz hastalarından GBV-C/HGV RNA pozitif olan 14 hastanın 3 (%21.4)'ünde anti-HCV pozitif iken, bu hastaların hiçbirinde HBsAg ve anti-HIV pozitifliğine rastlanmadığı,
- 10) Hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV RNA pozitifliğinin HBV, HCV ve HIV ile anlamlı birlikteliğinin olmadığı,
- 11) Hemodiyaliz hastalarında ve kan donörleri grubunda, GBV-C/HGV RNA pozitifliğinin ALT ve GGT düzeylerini anlamlı olarak yükseltmediği,

- 12) Hemodiyaliz hastalarında; GBV-C/HGV RNA pozitifliği ve GBV-C/HGV Anti E2 Ab pozitifliği ile yaş, cinsiyet, hemodiyalize girme süresi arasında anlamlı ilişki olmadığı,
- 13) Hemodiyaliz hastaları grubunda geçmiş hastalık ve kullanılan ilaç öyküsü, kan transfüzyon öyküsü, GBV-C/HGV parenteral geçiş yolları risk faktörleri öyküsü, hepatit öyküsü ve cinsel yolla bulaşan hastalık öyküsü ile GBV-C/HGV RNA pozitifliği, GBV-C/HGV Anti E2 pozitifliği ve GBV-C/HGV prevalansı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı ancak hemodiyaliz hastalarında, anti-HCV olumluluğu ile kan transfüzyon öyküsü arasında anlamlı ilişki olduğu,
- 14) Hemodiyaliz hastaları grubunda, anket zamanına dek hemodiyalize girdikleri merkezlerin toplam sayısı ile GBV-C/HGV prevalansı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı ancak hemodiyalize girilen merkez sayısının artması ile anti-HCV pozitifliğinin anlamlı olarak arttığı,
- 15) Kan donörleri grubunda geçmiş hastalık ve kullanılan ilaç öyküsü, kan transfüzyon öyküsü, GBV-C/HGV parenteral geçiş yolları risk faktörleri öyküsü, hepatit öyküsü ile GBV-C/HGV RNA pozitifliği, GBV-C/HGV Anti E2 pozitifliği ve GBV-C/HGV prevalansı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı
- 16) Kan donörleri grubunda GBV-C/HGV RNA pozitifliği, GBV-C/HGV Anti E2 pozitifliği ve GBV-C/HGV prevalansının, cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından risk öyküsü sorusuna olumlu yanıt verenlerde anlamlı olarak yüksek olduğu sonucuna varıldı.

## ÖZET

Bu çalışmada bölgemizde, hemodiyaliz hastaları ile kan donörlerinde GBV-C/HGV prevalansı, muhtemel geçiş yolları ve klinik etkisi araştırılmıştır.

Hemodiyaliz uygulanan 100 hasta ve 100 kan donörü çalışma kapsamına alındı. GBV-C/HGV RNA varlığı RT-PCR yöntemi ile, GBV-C/HGV Anti E2 antikor varlığı EIA ile belirlendi. Serum ALT ve GGT düzeyleri, HbsAg, anti-HCV, anti-HIV antikorları ve hemodiyalize girme süreleri belirlendi ve kaydedildi.

Hemodiyaliz hastalarının 14 (%14)'ünde ve kan donörlerinin 2 (%2)'sinde GBV-C/HGV RNA pozitif saptandı. Hemodiyaliz grubundaki oranlar, kan donörleri grubundan anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.05$ ). GBV-C/HGV Anti E2 antikorlar hemodiyaliz hastalarının 1 (%1)'inde ve kan donörlerinin 3 (%3)'ünde belirlendi. GBV-C/HGV Anti E2 oranlarında gruplar arasında farklılık yoktu. GBV-C/ HGV prevalansı hemodiyaliz hastalarında 14 (%14) ve kan donörlerinde 5 (%5) olarak belirlendi. Hemodiyaliz grubundaki oranlar, kan donörlerinden anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.05$ ). Hemodiyaliz hastaları ve kan donörlerinde GBV-C/HGV ile HBV, HCV ve HIV arasında anlamlı ilişki yoktu. GBV-C/HGV pozitif ve negatif hemodiyaliz hastaları arasında hemodiyaliz süresi, serum ALT ve GGT düzeyleri, yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu.

Sonuç olarak parenteral bulaş açısından riskli bir grup olan hemodiyaliz hastalarında GBV-C/HGV viremi riskinin arttığı kanaatine vardık.

**Anahtar kelimeler:** GBV-C/HGV, hemodiyaliz, kan donörü, RT-PCR

## SUMMARY

In this study, we aimed that the prevalence of GBV-C/HGV and their potential transmission ways and clinical effects in haemodialysis patients and blood donors in our area.

Total of 100 patients on maintenance haemodialysis and 100 blood donors were enrolled this study. The presence of GBV-C/HGV RNA was detected by means of RT-PCR and the presence of GBV-C/HGV Anti E2 antibodies was detected by means of EIA. The test results for ALT, GGT, hepatitis B surface antigen (HBsAg), antibodies to HCV, antibodies to HIV and duration of hemodialysis that were measured and recorded.

GBV-C/HGV RNA was detected in 14 of 100 haemodialysis patients (%14) and in 2 of 100 blood donors (%2). The rates in haemodialysis groups were significantly higher than that of blood donors ( $p < 0.05$ ). GBV-C/HGV Anti E2 antibodies was detected in 1 of 100 haemodialysis patients (%1) and in 3 of 100 blood donors (%3). There was no significantly difference in the GBV-C/HGV Anti E2 antibodies rates between the groups. GBV-C/HGV prevalence was appeared in 14 of 100 haemodialysis patients (%14) and in 5 of 100 blood donors (%5). The rates in haemodialysis groups were significantly higher than that of blood donors group ( $p < 0.05$ ). There were no correlation in haemodialysis patients and in blood donors between GBV-C/HGV and HBV, HCV, HIV. There were no significant difference in duration of haemodialysis, serum levels of ALT and GGT, age and sex between GBV-C/HGV positive and GBV-C/HGV negative haemodialysis patients.

In conclusion, the risk of GBV-C/HGV viraemia increased in haemodialysis patients that are considered to be at risk of blood borne infections.

**Key words:** GBV-C/HGV, haemodialysis, blood donor, RT-PCR

## KAYNAKLAR

1. Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CJ, Plum F, Smith LH: Cecil Essentials of Medicine. Ed(s) Çeviri Ed. Tuzcu M. 3. Baskı. Yüce yayınları. İstanbul. 1995:327-344.
2. Mıstık R. Türkiye’de Viral Hepatit Epidemiyolojisi Yayınların İrdelenmesi. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Eds). Viral Hepatit 2007, 1. Baskı, İstanbul: Ohan Matbaası, 2006:10-50.
3. Dündar Hİ, İnal SA. Geçmişten Günümüze Viral Hepatitler. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Eds). Viral Hepatit 2005, 1. Baskı, İstanbul: Ohan Matbaası, 2004:10-20.
4. Pahsa A. Yeni Hepatit virüsleri. Viral Hepatitler. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (Eds). Viral Hepatit 2005, 1. Baskı, İstanbul: Ohan Matbaası, 2004:22-42.
5. Erensoy S. Hepatit etyolojisinde sorgulanan yeni viruslar. Balık İ, Tekeli E (Eds) Viral Hepatit 2002, Viral Hepatitle Savaşım Derneği Yay. 2002:148-168.
6. Sheng L, Widyastuti A, Kosala H, Donck J, Vanrenterghem Y, Setijoso E, Soumillion A, Verslype C, Schelstraete R, Emonds MP, Hess G, Yap SH. High prevalence of a hepatitis virus infection compared with hepatitis C virus in patients undergoing chronic hemodialysis. Am J Kidney Dis 1998; 31:218-223.
7. Anastassopoulou CG, Paraskevis D, Tassopoulos NC, Boletis J, Sypsa V-A, Hess G, Hatzakis A. Molecular epidemiology of GB virus C/hepatitis G virus in Athens, Greece. J Med Virol 2000; 61:319-326.
8. Günaydın M. Hepatit G ve GB virüsleri. Mutlu G, İmir T, Cengiz T, Ustaçelebi S, Tümbay E, Mete Ö (Eds). Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. 1. baskı. Güneş kitabevi. Ankara: Öncü Basımevi 1999:895-899.
9. Hadlock KG, Fount SKH. GBV-C/HGV: A new virus within the Flaviviridae and its clinical implications. Trans Med Rev 1998; 112:94-108.

10. Schlauder GG, Dawson GJ, Simons JN, Pilot-Matias TJ, Gutierrez RA, Heynen CA, Knigge MF, Kurpiewski GS, Buijk SD, Leary TP, Muerhoff AS, Desai SM, Mushahwar IK. Molecular and serologic analysis in the transmission of the GB hepatitis agents. *J Med Virol* 1995; 46:81-90.
11. Simons JN, Pilot-Matias TJ, Leary TP, Dawson GJ, Desai SM, Schlauder GG, Muerhoff AS, Erker JC, Buijk SL, Chalmers MJ, Van Sant CL, Mushahwar IK. Identification of two flavivirus-like genomes in the GB hepatitis agent. *PNAS* 1995; 92:3401-3405.
12. 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; 3:220-233.
13. Ergünay K. Hepatit E, Hepatit G ve Hepatitle İlişkili Yeni virüsler. Ustaçelebi Ş, Abacıoğlu H, Badur S (Eds). *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji*. 1. baskı. Güneş kitabevi. Ankara: Öncü Basımevi 2004:211-222.
14. Kleinman S. Hepatitis G virus biology, epidemiology, and clinical manifestations: Implications for blood safety. *Trans Med Rev*, 2001; 15:201-212.
15. Alter HJ. Hepatitis G virus and TT virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churcill Livingstone, 2000:1760-1765.
16. Simons JN, Leary TP, Dawson GJ, Pilot-Matias TJ, Muerhoff AS, Schlauder GG, Desai SM, Mushahwar IK. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nat Med* 1995; 1:564-569.
17. Linnen J, Wages J, Zhang-Keck ZY, Fry KE, Krawczynski KZ, Alter H, Koonin E, Gallagher M, Alter M, Hadziyannis P, Fung K, Nakatsuji Y, Shih JW-K, Young L, Piatak M, Hoover C, Fernandez J, Chen S, Zou J-C, Morris T, Hyams KC, Ismay S, Lifson JD, Hess G, Fuong SKH, Thomas H, Bradley D, Margolis H, Kim JP. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996; 271:505-508.

18. 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; 10:103-111.
19. Nakao H, Okamoto H, Fukuda M, Tsuda F, Mitsui T, Masuko K, Iizuka H, Miyakawa Y, Mayumi M. Mutation rate of GB virus C/Hepatitis G virus over the entire genome and in subgenomic regions. *Virology* 1997; 233:43-50.
20. Katayama K, Fukushi S, Kurihara C, Ishiyama N, Okamura H, Hoshino FB, Oya A. New variant groups identified from HGV isolates. *Arch Virol* 1997; 142:1021-1028.
21. Belyaev AS, Chong S, Novikov A, Kongpachith A, Masiarz FR, Lim M, Kim JR. Hepatitis G Virus encodes protease activities which can effect processing of the virus putative nonstructural proteins. *J Virol* 1998; 72:868-872.
22. Pavesi A. Detection of signature sequences in overlapping genes and prediction of a novel overlapping gene in hepatitis G virus. *J Mol Evol* 2000; 50:284-295.
23. Schlaak JF, Köhler H, Gerken G. Hepatitis G virus: an old, but newly discovered hepatotropic virus-is it of interest for nephrologist? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:1522-1524.
24. Xiang J, Klinzman D, Mc Linden J, Schmidt WN, LaBrecque DR, Gish R, Stapleton JT. Characterization of Hepatitis G Virus (GB-C Virus) particles: evidence for a nucleocapsid and expression of sequences upstream of the E1 protein. *J Virol* 1998; 72:2738-2744.
25. Ding M, Yuwen H, Mitchell F, Biswas R, Ndimbie OK, Farshid M. Sequence characterization of the 5' noncoding region of GB virus C/Hepatitis G virus. *Bioch Biophys Res Commun* 1997; 231:606-609.
26. Cong M, Fried MW, Lambert S, Lopareva EN, Zhan M, Pujol FH, Thyagarajan SP, Byun KS, Fields HA, Khudyakov EY. Sequence heterogeneity within three different regions of the hepatitis G virus genome. *Virology* 1999; 255:250-259.



27. Smith DB, Basaras M, Frost S, Haydon D, Cuceanu N, Prescott L, Kamenka C, Millband D, Sathar MA, Simmonds P. Phylogenetic analysis of GBV-C/hepatitis G virus. *J Gen Virol* 2000; 81:769-780.
28. Charrel RN, DeMicco P, Lamballerie X. Phylogenetic analysis of GB viruses A and C: evidence for cospeciation between virus isolates and their primates and their primate hosts. *J Gen Virol* 1999; 80:2329-2335.
29. Simmonds P, Smith DB. Structural constraints on RNA virus evolution. *J Virol* 1999; 73:5787-5794.
30. Konomi N, Miyoshi C, Zerain CLF, Li T-C, Arakawi Y, Abe K. Epidemiology of hepatitis B, C, E, and G virus infections and molecular analysis of hepatitis G virus isolates in Bolivia. *J Clin Microbiol* 1999; 37:3291-3295.
31. Muerhoff AS, Leary PT, Sathar AM, Dawson JG, Desai MS. African origin of GB virus C determined by phylogenetic analysis of a complete genotype 5 genome from South Africa. *J Gen Virol* 2005; 86:1729-1735.
32. Polgreen PM, Xiang J, Chang O, Stapleton JT. GB virus type C/Hepatitis G virus: a non-pathogenic flavivirus associated with prolonged survival in HIV-infected individuals. *Microb and Infect* 2003; 5:1255-1261.
33. Erensoy S, Zeytinoğlu A, Göksel S, Özacar T, Özkahya M, Türkoğlu S, Bilgiç A. GB virus C/ hepatitis G virus infection among renal transplant recipients in İzmir, Turkey: Molecular analysis of phylogenetic groups. *Int J Infect Dis* 2002; 6:242-243.
34. Bukh J, Kim JP, Govindarajan S, Apgar CL, Fong SKH, Wages JJ, Yun AJ, Shapiro M, Emerson SU, Purcell RH. Experimental infection of chimpanzees with hepatitis G virus and genetic analysis of virus. *J Infect Dis* 1998; 177:855-862.
35. Leysen P, Clerco ED, Neyst J. Perspectives for treatment of infections with Flaviviridae. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:67-82.
36. Masuko K, Mitsui T, Iwano K, Yamazaki C, Okuda K, Meguro T, Murayama N, Inoue T, Tsuda F, Okamoto H, Miyakawa Y, Mayumi M. Infection with

- hepatitis GB virus C in patients on maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1996; 334:1485-1490.
37. Yashina TL, Favorov MO, Khudyakov YE, Fields HA, Znoiko OO, Shkurko TV, Bonafonte T, Sevall JS, Agopian MS, Peter JB. Detection of hepatitis G virus (HGV) RNA: Clinical characteristic of acute HGV infection. *J Infect Dis* 1997; 175:1302-1307.
38. Laskus T, Radrowski M, Wang L-F, Vargas H, Rakela J. Lack of evidence for hepatitis G virus replication in the livers of patients coinfecting with hepatitis C and G viruses. *J Virol* 1997; 71:7804-7806.
39. Pessoa MG, Terrault NA, Detmer J, Kolberg J, Collins M, Hassoba HM, Wright TL. Quantitation of hepatitis G and C viruses in the liver: Evidence that hepatitis G virus is not hepatotropic. *Hepatology* 1998; 27:877-880.
40. Kudo T, Morishima T, Shibata M. Hepatitis G infection. *N Eng J Med* 1997; 337:276-277.
41. Fan X, Xu Y, Solomon H, Ramrakhiani S, Neuschwander-Tetri BA, Di Bisceglie AM. Is hepatitis G / GB virus C hepatotropic? *J Med Virol* 1999; 58:160-164.
42. Saito S, Tanaka K, Kondo M, Morita K, Kitamura T, Kiba T, Numata K, Sekihara H. Plus-and minus- stranded hepatitis G virus RNA liver tissue and in peripheral blood mononuclear cells. *Bioch Bioph Res Comm* 1997; 237:288-291.
43. Halasz R, Sällberg M, Lundholm S, Andersson G, Lager B, Glaumann H, Weiland O. The GB virus C: hepatitis G virus replicates in hepatocytes without causing liver disease in healthy blood donors. *J Infect Dis* 2000; 182:1756-1760.
44. Tanaka E, Yamaguchi K, Uemura K, Kobayashi M, Iijima A, Kiyosawa K, Yagi S, Hasegawa A. Hepatitis G virus / GB virus C infection in patients with chronic non-B, non-C hepatitis. *Intern Hepatol Commun* 1997; 6:137-143.

45. Toyoda H, Fukuda Y, Hayakawa T, Takamatsu J, Saito H. Effect of GB virus C/hepatitis G virus coinfection on the course of HIV infection in hemophilia patients in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1998; 17:209-213.
46. Heringlake S, Ockenga J, Tillmann HL, Trautwein C, Meissner D, Stoll M, Hunt J, Jou C, Solomon N, Schmidt RE, Manns MP. GB virus C/hepatitis G virus infection: a favorable prognostic factor in human immunodeficiency virus-infected patients? *J Infect Dis* 1998; 177:1723-1726.
47. Lefrère JJ, Roudot-Thoraval F, Morand-Joubert L, Petit J-C, Lerable J, Thauvin M, Mariotti M. Carriage of GB virus C/hepatitis G virus RNA is associated with a slower immunologic, virologic, and clinical progression of human immunodeficiency virus disease in coinfecting persons. *J Infect Dis* 1999; 179:783-789.
48. Yeo AET, Matsumoto A, Hisada M, Shih JW, Alter HJ, Goedert JJ. Effect of hepatitis G virus infection on progression of HIV infection in patients with hemophilia. *Ann Intern Med* 2000; 132:959-963.
49. Tillmann HL, Heiken H, Knapik-Botor A, Heringlake S, Ockenga J, Wilber JC, Goergen B, Detmer J, Manns MP, Stoll M, Schmidt RE, Manns MP. Infection with GB virus C and reduced mortality among HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2001; 345:715-724.
50. Birk M, Lindback S, Lidman C. No influence of GB virus C replication on the prognosis in a cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS* 2002; 16:2482-2485.
51. Brumme ZL, Chan KJ, Dong WWY, Mo T, Wynhoven B, Hogg RS, Montaner JSG, O'Shaughnessy MV, Harrigan PR. No association between GB virus-C viremia and virological or immunological failure after starting initial antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16:1929-1933.
52. Bakácsa T, Mehrishib JN. Examination of the value of treatment of decompensated viral hepatitis patients by intentionally coinfecting them with an apathogenic IBDV and using the lessons learnt to seriously consider treating

- patients infected with HIV using the apathogenic hepatitis G virus .Vaccine 2004; 23:3-13.
53. Xiang J, Wünschmann S, Diekema DJ, Klinzman D, Patrick KD, George SL, Stapleton JT. Effect of coinfection with GB virus C on survival among patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2001; 345:707-714.
54. Tillmann HL, Manns MP. GB virus-C infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Antiviral Res* 2001; 52:83-90.
55. Maidana MT, Sabino EC, Kallas EG. GBV-C/HGV and HIV-1 coinfection. *Braz J Infect Dis* 2005; 9:122-125.
56. Berzsenyi MD, Bowdenb DS, Roberts SK. GB virus C: Insights into co-infection. *J Clin Virol* 2005; 33:257-266.
57. Nunnari G, Nigro L, Palermo F, Attanasio M, Berger A, Doerr HW, Pomerantz RJ, Cacopardo B. Slower progression of HIV-1 infection in persons with GB virus C Co-infection correlates with an intact T-Helper 1 cytokine profile. *Ann Intern Med* 2003;139:26-30.
58. Badur S. İmmünolojiye Giriş. Bozkaya E (eds.) *Tıbbi Mikrobiyoloji* 1, 1. Baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2002:195-274.
59. Adams NJ, Prescott LE, Jarvis LCM, McClure MO, Smith DB, Simmonds P. Detection in chimpanzees of novel flavivirus related to GB Virus-C / Hepatitis G Virus. *J Gen Virol* 1998; 79:1871-1877.
60. 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; 38:255-257.
61. Yavuz M, Ersoy A, Aslanhan I, Öztürk N, Mistik R, Güllülü M, Dilek K, Yurtkuran M. Kronik Diyaliz Hastalarında Hepatit G Virüs Enfeksiyonu. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2001; 10:162-167.

62. Nordbø SA, Krokstad S, Winge P, Skjeldestad FE, Dalen AB. Prevalence of GB Virus C (Also called hepatitis G Virus) markers in Norwegian blood donors. *Clin Microbiol* 2000; 38:2584-2590.
63. Menéndez C, Sánchez-Tapias J-M, Alonso P, Barcons GM, Kahigwa E, Aponte J-J, Mshinda H, Navia M-M, Jiménez de Anta M-T, Rodés J, Saiz J-C. Molecular evidence of mother-to-infant transmission of Hepatitis G Virus among women without known risk factors for parenteral infections. *J Clin Microbiol* 1999; 37:233-2336.
64. Schröter M, Polywka S, Zöllner B, Schäfer P, Laufs R, Feucht H-H. 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. *J Clin Microbiol* 2000; 38:745-747.
65. Chen M, Fischler B, Hultgren C, Halasz R, Nemeth A, Sällberg M. Analysis of GB virus C markers in families over three generations. *J Clin Microbiol* 1999; 37:4153-4155.
66. Durmaz R. Polimeraz Zincir Reaksiyon Tipleri. Durmaz R (Eds) *Uygulamalı Moleküler Mikrobiyoloji*. 2. Baskı, Kozan Ofset, Ankara 2001:35-43.
67. Li G, Ma H-H, Lau GKK, Leung Y-K, Yao C-L, Chong Y-T, Tang W-H, Yao J-L. Prevalence of hepatitis G virus infection and homology of different viral strains in Southern China. *World J Gastroenterol* 2002; 8:1081-1087.
68. Kaya O, Akçam FZ. Yeni hepatit virüsleri. *Sted* 2005; 8:179-181.
69. Müller C. Pathogenicity of GBV-C/HGV infection. *J Viral Hepat* 1999; 6:49-52.
70. Schröter M, Feucht H-H, Schäfer P, Zöllner B, Laufs R. GB Virus C/Hepatitis G virus infection in hemodialysis patient: Determination of seroprevalence by a four-antigen recombinant immunoblot assay. *J Med Virol* 1999; 57:230-234.
71. Desassis J-F, Laperche S, Girault A, Kolko A, Bouchardeau F, Zins B, Poinnet J-L, Couroucé A-M. Prevalence of present and past hepatitis G virus infection in a French hemodialysis centre. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:2692-2697.

72. Hinrichsen H, Leimenstoll G, Stegen G, Schrader H, Fölsch UR, Schmidt WE. Prevalence and risk factors for hepatitis G (HGV) infection in haemodialysis patients: a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:271-275.
73. Cabrerizo M, Bartolomé J, Sequer PD, Caramelo C, Manzano ML, Carreño V. GBV-C(HGV-RNA in serum and peripheral blood mononuclear cells in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56:1120-1128.
74. Filho RR, Carneiro ASM, Teles SA, Dias MA, Cardoso DDP, Lampe E, Yoshida CFT, Martins RMB. GB Virus C/Hepatitis G virus infection in dialysis patients and kidney transplant recipients in central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2004; 99:639-643.
75. Trübl B, Oesterreicher C, Pohanka E, Sunder-Plassmann G, Petermann D, Müller C. GBV-C/HGV in hemodialysis patients: Anti-E2 antibodies and GBV-C/HGV-RNA in serum and peripheral blood mononuclear cells. *Kidney Int* 1998; 53:212-216.
76. Altindis M, Aktepe OC, Cetinkaya Z, Ozdemir M. TT virus and hepatitis G virus in different risk groups in Afyon. *Mikrobiyol Bult.* 2004; 38:61-67.
77. 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; 14:102-106.
78. Günaydın M, Bedir A, Akpolat T, Kuku I, Pekbay A, Esen S, Özyıkan E, Arık N, Cengiz K. Prevalance of serum HGV-RNA among hemodialysis patients in Turkey. *Infection* 1997; 25:5-7.
79. Üstündağ Y, Arslan H, Hızal N, Boyacıoğlu S, Özdemir N. Hemodiyaliz hastalarında Hepatit G/GB Virüs-C enfeksiyonu. *Viral Hepatit Derg* 2001; 7:400-404.
80. Abu Odeh OR, Al-Moslih IM, Al-Jokhdar MW, Ezzeddine AS. Detection and genotyping of GBV-C Virus in the United Arab Emirates. *J Med Virol* 2005; 76:534-540.

81. Haydon GH, Jarvis LM, Simpson KJ, Hayes PC, Simmonds P. The clinical significance of the detection of hepatitis GBV-C RNA in the serum of patients with fulminant, presumed viral, hepatitis. *J Viral Hep* 1997; 4:45-49.
82. Wang JT, Tsai FC, Lee CZ, Chen PJ, Sheu JC, Wang TH, Chen DS. A prospective study of transfusion-transmitted GB virus C infection: Similar frequency but different clinical presentation compared with hepatitis C virus. *Blood* 1996; 88:1881-1886.
83. Moaven LD, Hyland CA, Young IF, Bowden DS, McCaw R, Mison L, Locarnini SA. Prevalence of hepatitis G virus in Queensland blood donors. *Med J Aust* 1996; 165:369-371.
84. Handajani R, Soetjipto, Lusida MI, Suryohudoyo P, Adi P, Setiawan PB, Nidom CA, Soemarto R, Katayama Y, Fujii M, Hotta H. Prevalence of GB virus C/Hepatitis G virus infection among various populations in Surabaya, Indonesia, and identification of novel groups of sequence variants. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 662-668.
85. Romano L, Fabris P, Tanzi E, Tositti G, Mazzotta F, Zanetti AR. GBV-C/hepatitis G virus in acute non A-E hepatitis and in acute hepatitis of defined etiology in Italy. *J Med Virol* 2000; 61:59-64.
86. Al-Ahdal MN, Rezeig MA, Kessie G, Chaudhry F, Al-Shammary FJ. GB virus C/hepatitis G virus infection in Saudi Arabian blood donors and patients with cryptogenic hepatitis. *Arch Virol* 2000; 145:73-84.
87. Brojer E, Grabarczyk P, Kryczka W, Kucharski W, Kubicka J, Zupanska B. Analysis of hepatitis G virus infection markers in blood donors and patients with hepatitis. *J Viral Hep* 1999; 6:471-475.
88. Desai MM, Pal RB, Banker DD. GB virus C/hepatitis G virus infection in Indian blood donors and high risk groups. *Transfus Apheresis Sci* 2004; 30:111-117.
89. Loureiro CL, Alonso R, Pacheco BA, UzcateguiMG, Villegas L, Leon G, De Saez A, Liprandi F, Lopez JL, Pujol FH. High prevalence of GB virus

- C/hepatitis G virus genotype 3 among autochthonous Venezuelan populations. *J Med Virol* 2002; 68:357-362.
90. Hitzler WE, Runkel S. Prevalence, persistence and liver enzyme levels of HGV RNA positive blood donors determined by large-scale screening and transmission by blood components. *Clin Lab* 2004; 50:25-31.
91. Cheung RC, Keefe EB, Greenberg HB. 1997. Hepatitis G virus: Is it a hepatitis virus? *West J Med* 1997; 167:23-33.
92. El-Zayadi AR, Abe K, Selim O, Naito H, Hess G, Ahdy A. Prevalence of GBV-C:hepatitis G virus viraemia among blood donors, health care personnel, chronic non-B non-C hepatitis, chronic hepatitis C and hemodialysis patients in Egypt. *J Virol Methods* 1999; 80:53-58.
93. Eskitürk A, Minton J, Irwing W. Hematolojik maliniteli hastalarda ve kan vericilerinde hepatit G virüs RNA'sının Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile saptanması. *Flora* 1997; 1:70-71.
94. Pekbay A, Günaydın M, Esen Ş ve ark. Çeşitli risk grupları ve sağlıklı toplumda Hepatit G virüsü prevalansının belirlenmesi. *Viral Hepatit Derg* 2000; 6:58-61.
95. Sünbül M, Günaydın M, Pekbay A ve ark. Sağlık personelinde hepatit G sıklığı. *Viral Hepatit Derg* 2000; 6:123-125.
96. Uygun A, Kadayıfçı A, Kubar A, Tuzun A, Erdil A, Gulsen M, Bağcı S Karaeren N, Dagalp K. İnsignificant role of hepatitis G virus infection in patients with liver enzyme elevations of unknow etiology. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31:73-76.
97. Kaya H, Erdem F, Polat MF, Kıkı I, Gündoğdu M, Özçiçek F. Prevalence of Hepatitis G Virus in blood donors and recipients. *Turk J Hematol* 2003; 20:85-90.
98. Kaya S, Arıdoğan BC, Demirci M. Kan vericilerinde hepatit G virus prevalansı. *Infeksiyon Dergisi* 2005; 19:15-18.



99. Savaş MC, Güney C, Kadayıfçı A, Foruk M, Balkan A, Kubar A. Prevalence of hepatitis G virus (HGV) infection in patients with chronic liver disease. *New Microbiol* 2002; 25:399-404.
100. Güney C, Kadayıfçı A, Savaş 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; 59:206-209.
101. Kalkan A, Ozdarendeli A, Buult Y, Saral Y, Ozden M, Keleştimur N, Toraman ZA. Prevalence and genotypic distribution of hepatitis GB-C/HG and TT viruses in blood donors, mentally retarded children and four groups of patients in eastern anatolia, Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58:222-227.
102. Lefrere JJ, Lerable J, Mariotti M, Bogard M, Thibault V, Frangeul L, Loiseau P, Bouchardeau F, Laperche S, Pawlotsky JM, Cantloube JF, BiaginiP, deLamallerie X, Izopet J, Defer C, Lepot I, Poveda JD, Dussaix E, Gerolami V, Halfon P, Buffet-Janvresse C, Ferec C, Mercier B, Marcellin P, Martinot-Peignoux M, Gassain M. Lessons from a multicenter study of the detectability of viral genomes based on a two-round quality control of GB virus C (GBVC)/ hepatitisGvirus (HGV) polymerase chain reaction assay. *J Virol Methods* 2000; 85:117-124.
103. Andonov A, Sauder C, Jacobsen H, Chaudhary R. Comparison of six sets of PCR primers from two different genomic regions for amplification of GB virus C/hepatitis G virus RNA. *J Clin Microbiol* 1998; 36:286-289.
104. Gültekin F, Bakıcı ZM, Sezer H, Murat I. Hemodiyaliz Hastalarında Hepatit G Virüs Prevalansı. *Turkiye Klinikleri* 2007; 27:9-12.
105. Tribl B, Schöniger-Hekele M, Petermann D, Bakos S, Penner E, Müller C. Prevalance of GBV-C/HGV-RNA, virus genotypes, and Anti-E2 antibodies in autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3336-3340.
106. Lo S-Y, Ku C-W, Ma H-C, Li Y-H, Yu J-H, Lin H-H, Lua,AC, Lee M-L. Detection of serologic responses to GB virus C / hepatitis G virus infection. *Int J Infect Dis* 2002; 6:223-227.

107. Handa A, Jubran RF, Dickstein B, et al. GB virus C/Hepatitis G virus infection is frequent in American children and young adults. *Clin Infect Dis* 2000; 30:569-571.
108. Pesanti EL. Immunologic defects and vaccination in patients with chronic renal failure. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15:813-832.
109. Cohen G, Haag-Weber M, Horl WH. Immune dysfunction in uremia. *Kidney Int (Suppl.)* 1997; 62: S79-82.
110. Descamps-Latscha B, Chatenoud L. T cells and B cells in chronic renal failure. *Semin Nephrol* 1996; 16:183-191.
111. Girndt M, Sester M, Sester U, Kaul H, Kohler H. Molecular aspects of T and B-cell function in uremia. *Kidney Int (Suppl.)* 2001; 78: S206-211.
112. Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpolder J, Wages J, Wesley R, Shih W-K, Kim PJ. The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med* 1997; 336:747-754.
113. Girndt M. Humoral immune responses in uremia and the role of IL-10. *Blood Purif* 2002; 20:485-488.
114. Gutierrez RA, Dawson GJ, Knigge MF, Melvin SL, Heynen CA, Kyrk CR, Young CE, Carrick RJ, Schlauder GG, Surowy TK, Dille BJ, Coleman PF, Thiele DL, Lentino JR, Pachucki C, Mushahwa IK. Seroprevalance of GB Virus C and persistence of RNA and antibody. *J Med Virol* 1997; 53:167-173.
115. Schulte-Frohlinde E, Schmolke S, Reindl W, Schätzle G, Scherf J, Kopp KF, Classen M, Schlüter V. Significance of antibodies to the recombinant E2 protein of hepatitis G virus in haemodialysis patients. *J Viral Hepat* 1998; 5:341-344.
116. Fabrizi F, De Vecchi AF, Lunghi G, Finazzi S, Bisegna S, Ponticelli C. Epidemiology of GB virus c/hepatitis g virus infection in patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2002; 22:405-410.

117. Oliveira AL, Martins RMB, Carneiro MAS, Teles SA, Silva SA, Cardoso DDP, Lampe E, Yoshida CFT. Prevalence and Genotypes of GB Virus C/Hepatitis G Virus among blood donors in central Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz 2002; 97:953-957.

## **EKLER**

**T.C.**  
**PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIBBİ ETİK KURUL BAŞKANLIĞI**

**SAYI** :2006/047  
**KONU** :Çalışma Başvurusu

27.06.2006

**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

**İLGİ:** 22.05.2006 tarih ve 2139 sayılı dilekçe.

Fakültemiz Temel Tıp Bilimleri Bölümü Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç. Dr.Nural CEVAHİR'in sorumluluğunda yürütülecek olan "Hemodiyaliz Hastalarında Hepatit G Virus Prevalansının Araştırılması" konulu Projesi görüşülmüş olup;

Çalışmanın yapılmasında **TIBBİ ETİK AÇISINDAN SAKINCA OLMADIĞINA** , altı ayda bir çalışma hakkında Kurula bilgi verilmesine oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi arz ederim.

  
**Doç. Dr. Kemal ACAR**  
**Başkan V.**

## BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

**Araştırmanın Adı:**Hemodiyaliz Hastalarında HGV Prevalansının Araştırılması  
**Araştırmanın Konusu:** Hepatit G Virüsü, hepatit diğer bir deyişle karaciğer hasarlanması yaparak sarılığa neden olan, sarılık etkeni olan virüsler içinde yeni tanımlanmış bir virüstür. Çoğu hastada kanser, kronikleşme gibi sorunlara neden olmadan, herhangi bir tedavi ihtiyacı duyulmadan iyileşir. Kan yoluyla geçen bir virüs olduğu bilinmektedir. Pamukkale Üniversitesi etik kurulundan onay almış bu çalışmada hemodiyaliz hastalarında ve sağlıklı kişilerde Hepatit G Virüsünün ne kadar sıklıkla görüldüğü araştırılmaktadır.

Eğer kabul eder ve çalışmamıza dahil olursanız, fazladan bir kan verme yada enjeksiyon yapılmadan, ek bir ücret ödemededen verdiğiniz kan numunesi örneği çeşitli sarılık yapıcı virüsler ve karaciğere ait çeşitli testler yönünden araştırılıp sizinle bir anket çalışması yapılacak ve çeşitli bilimsel kayıtlar tutulacaktır. Bu bilimsel kayıtlar bilimsel bir çalışma amacıyla kullanılacak ve kimliğiniz asla belli olmayacaktır. Sarılık test sonuçları isteğiniz halinde size de bildirilecektir.

### **Araştırmanın Yürütücüleri:**

Araştırma Ekibi (Adı, Soyadı, Ünvanı)

- a) Mikrobiyoloji Sorumlu Yürütücü: Yard. Doç. Dr. Nural Cevahir  
b) Mikrobiyoloji Araştırmacı Prof.Dr. İlknur Kaleli  
c) Diğer araştırmacılar: Araş.Gör.Dr. Sevgi Yılmaz Hancı

Yukarıda, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Araştırma hakkında bana yeterli yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Bu koşullarda söz konusu Araştırma ya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum. Elde edilen sağlık verilerimin bu çalışma maksadıyla kullanılmasına onay veriyorum.

### **Gönüllünün**

*Adı Soyadı* :  
*İmzası* :  
*Adresi* :  
*Tel (varsa)* :

### **Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin**

*Adı Soyadı* :  
*İmzası* :  
*Adresi* :  
*Tel (varsa)* :

### **Açıklamayı yapan araştırmacının**

*Adı Soyadı* :  
*İmzası* :

### **Rıza alma işleminde baştan sona tanıklık eden kuruluş görevlisinin**

*Adı Soyadı* :  
*İmzası* :  
*Görevi* :

**Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı**  
**Hemodiyaliz Hastalarında HGV RNA Prevalansının Araştırılması-Anket Formu**

Çalışma Şubat 2006-Aralık 2006 tarihleri arasında kan ve kan ürünü transfüzyonu anamnezi, intravenöz ilaç kullanımı, akut veya kronik hepatit anamnezi veya mesleki riski olmayan 100 sağlıklı kişi ile aynı tarihlerde Özel sağlık hastanesi ve Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Hemodiyaliz Ünitesinde hemodiyaliz programında olan toplam 100 hemodiyaliz hastası çalışmaya dahil edilecektir. Hastalardan alınan kanlarda polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle (RT-PCR) Hepatit G Virüs (HGV) RNA'sı, ELISA yöntemi ile Anti E2 IgG ve antiHCV IgG aranacaktır. Serum alanin transferaz (ALT) ve gama glutamil transferaz (GGT) düzeyleri enzimatik yöntemle saptanacaktır Hastalarla ilgili bilgiler (yaş, cinsiyet, hemodiyalize alınma süreleri) hastalara ait hastane dosya kayıtlarından retrospektif olarak elde edilecektir. Hastalara risk faktörleri ile ilgili anket formu uygulanacaktır.

Gruplar 1) Sağlıklı Kan Donörü:  2) Hemodiyaliz Hastası:   
Demografik Veriler

AD:	SOYAD:	PROT. NO:	YAŞ:	KİLO:	CİNSİYET:	GRUP:
-----	--------	-----------	------	-------	-----------	-------

Aşağıdaki Sorular 1. ve 2. Gruptaki Hastaların Tümü İçindir:

- 1) Bildiğiniz bir rahatsızlığınız/hastalığınız var mı? Varsa belirtiniz.....
- 2) Devamlı kullandığınız bir ilaç var mı? Varsa belirtiniz.....
- 3) Son bir yıl içerisinde kaza ile iğne batması sonucu veya çizik yada yaralı bir yerinize kan veya kan içeren sıvıların sıçraması sonucu kan veya kan ürünleri ile temasınız oldu mu?.....
- 4) Son bir yıl içinde dövme yaptırma, kan transfüzyonu, akupunktur, küpe deliği açtırma, aşılama, gammaglobulin kullanımı, organ nakli yaptırma mı? Cevabınız evet ise olumlu seçeneği ve süresini yazınız.....
- 5) Son bir yıl içinde hepatitli ya da hepatit taşıyıcısı biriyle yakın temasınız oldu mu? ....
- 6) Daha önce hiç cilt veya gözünüzde sarılık oldu mu, hepatit geçirdiniz mi, hepatit testleriniz pozitif oldu mu?.....
- 7) Son bir yıl içinde sifiliz veya gonore tedavisi gördünüz mü?.....

Aşağıdaki Sorular 2. Gruptaki Hastalar İçindir:

- 1) Ne kadar süredir Hemodiyaliz tedavisi alıyorsunuz?.....
- 2) Hemodiyaliz sıklığınız nedir?.....
- 3) Hangi merkezlerde hemodiyaliz tedavisi görüyorsunuz?.....

Hastaların Test Sonuçlarını Yazınız.:

Test	Sonuç	Birim	Test	Sonuç	Birim
HGV RT PCR			Anti HCV		
HGV Anti E2			Anti HIV		
HBsAg			ALT		
			GGT		