

Anti-HCV Pozitif Hemodiyaliz Hastaları ve Renal Transplant Alıcılarında “Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)” ile HCV Genotiplendirmesi

Yasemin COŞKUN¹, Murat SAYAN², Safiye HELVACI¹, Kamil DİLEK³, Reşit MISTIK¹

¹ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, BURSA

² Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

³ Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, BURSA

ÖZET

Hemodiyaliz (HD) hastaları ve renal transplant (RT) alıcıları, hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu açısından yüksek riskli hastalardır. HCV genotipleri, HD hastaları ve RT alıcılarında bölgesel farklılıkları yansıtan heterojen bir dağılım gösterir. Bu çalışmada, bölgemizdeki anti-HCV pozitif HD hastalarında ve RT alıcılarında HCV genotiplerini tespit etmeyi, moleküler epidemiyolojik araştırmalara ışık tutmayı amaçladık. Çalışmaya 23 HD hastası, sekiz RT alıcısı olmak üzere toplam 31 hasta alındı. Toplam 14 (%45.1) hastada HCV-RNA pozitif bulundu. HD hastalarının sekizinde, RT alıcılarının altısında HCV-RNA pozitifliği. HCV genotipleri, nested polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile elde edilen ikinci PCR ürününün reamplifikasyonu sonrası “Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)” analizi ile tespit edildi. HCV-RNA pozitif olan HD hastalarının 2 (%25)’inde, RT alıcılarının 1 (%16.7)’inde genotip 1a bulundu. HD hastalarının 6 (%75)’sında genotip 1b saptanırken, RT alıcılarının 5 (%83.3)’inde genotip 1b saptandı. HD hastaları ve RT alıcılarında HCV genotip dağılımı açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$). Sonuç olarak, bölgemizde son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle izlenen anti-HCV pozitif HD hastaları ve RT alıcılarında en sık HCV genotipi olarak genotip 1b’yi saptadık. Bu bulgu, yurdumuzda aynı hasta gruplarında yapılan az sayıdaki çalışma ile paraleldir. Çalışmamızın sonucu, bölgemizde RT adayı olan HD hastalarının, transplantasyon öncesi dönemde takip ve tedavilerinde yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: HCV, hemodiyaliz, renal transplant, genotip, RFLP.

SUMMARY

Hepatitis C Virus Genotyping by Using Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) in Anti-HCV Positive Hemodialysis Patients and Renal Transplant Recipients

Hemodialysis (HD) patients and renal transplant (RT) recipients are under high risk for hepatitis C virus (HCV) infection. HCV genotype is distributed heterogeneously reflecting the regional differences among HD and RT recipients. In this study, we aimed to determine the HCV genotype among anti-HCV positive HD and RT recipients and summarize our datas which can be usefull for molecular epidemiological studies. A total of 31 patients -23 HD and eight RT recipients- were enrolled. Fourteen (45.1%) patients were positive for HCV-RNA. Eight of HD patients and six of RT recipients were HCV-RNA positive. The HCV genotypes were detected by Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP) analysis following reamplification of the second polimerase chain reaction (PCR) product extracted by nested PCR. Genotype 1a was found at 2 (25%) of HD and 1 (16.7%) of RT recipients. Genotype 1b was found at 6 (75%) of HD and 5 (83.3%) of RT recipients. The difference for distribution of HCV genotype between



HD and RT recipients was not significant statistically ($p > 0.05$). In conclusion, the most common HCV genotype among anti-HCV positive HD patients and RT recipients who are followed-up for end-stage renal disease in our region is genotype 1b. This finding is positively correlated with the results of the few studies which have been performed at similar populations in our country. Our results may guide for the follow-up and treatment of HD patients who are candidates for RT during the pre-transplantation period in our region.

Key Words: HCV, hemodialysis, renal transplant, genotype, RFLP.

GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV) infeksiyonu tüm dünyada yaygın, önemli bir sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), dünya nüfusunun %3'ünün yani 170 milyon insanın HCV ile kronik olarak infekte olduğunu tahmin etmektedir (1-3). HCV, Flaviviridae ailesinden, küçük bir RNA virüsüdür. Hepacivirus genusunun tek üyesidir (4,5). Yaklaşık 9.6 kilobaz uzunluğunda tek sarmallı RNA genomuna sahiptir (6). HCV'nin altı genotipi ve 100'den fazla subtipi bulunur. Bugün için esas olan "II. Uluslararası HCV ve İlişkili Virüsler Konferansı"nda üzerinde konsensus oluşan Simmonds'un genotiplendirmesidir (7,8). HCV genotip adı verilen majör genetik gruplar nükleotid zincirlerinin benzerliğine göre sınıflandırılır. Bazı tipler içinde daha yakın olarak ilişkili HCV suşları subtip olarak adlandırılır. Genotipler 1'den 6'ya kadar arap rakamlarıyla, subtipler ise a, b, c gibi küçük harflerle gösterilir. Bunların dışında HCV ile infekte bireylerde sürekli devam eden mutasyonlar sonucu "quasispecies (türümsü)" küçük genomik farklılıkları olan HCV alt grupları da gelişir (9).

HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı, diyaliz veya transplantasyonla tedavi edilen son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir (10). Bu hastalar, genel popülasyonla kıyaslandığında HCV infeksiyonu açısından yüksek risk grubunu oluşturur (11). Ayrıca, hastanede hemodiyaliz (HD) programına alınan hastalar, sürekli ayaktan periton diyalizi veya evde HD uygulanan hastalardan daha yüksek infeksiyon oranlarına sahiptir. Hastalar arasında nozokomiyal bulaşı destekleyen bulgulara rağmen, diyaliz ünitesinde HCV bulaşının kesin yolu bilinmemektedir (12). Kan transfüzyonları, HD ve infekte donörden alınan böbrek olası infeksiyon kaynağı olarak gösterilmektedir.

Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda HCV'nin spontan klerensi nadirdir. Bu hastalarda kronik HCV'nin klinik sonuçları, minimal hepatik patolojinin olduğu taşıyıcılık durumuyla, kronik aktif hepatit ve siroz arasında değişmektedir. Ka-

raciğer hastalığının patogenezinde viral faktörlerin yanı sıra immünsüpresyon gibi konak faktörlerinin de rolü bulunmaktadır (13).

HD hastaları ve renal transplant (RT) alıcılarında HCV genotip dağılımının saptanması, optimal tedavi yaklaşımlarının belirlenmesinde önemlidir. Bunun yanı sıra anti-HCV pozitif donörden, anti-HCV pozitif alıcıya yapılan böbrek transplantasyonu beraberinde farklı HCV genotipiyle süperinfeksiyon gelişme riskini getirir. Bu durumda da HCV genotiplerinin saptanması yararlıdır (14). Nozokomiyal bulaş olabileceğinden infeksiyon kaynağının saptanmasında genotip analizi kullanılabilir.

Bursa bölgesinde daha önce HCV genotiplendirmesi yapılmamıştır. Bu nedenle biz bu çalışmada; bölgemizdeki anti-HCV pozitif HD hastaları ve RT alıcılarında HCV genotiplerini tespit etmeyi, moleküler epidemiyolojik araştırmalara ışık tutmayı, tanı ve tedavi yaklaşımlarının daha doğru planlanabilmesine katkıda bulunmayı amaçladık.

MATERYAL ve METOD

Çalışma grubu, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesi'nde kronik intermittant HD programında olan 23 hasta ile Nefroloji Polikliniği'nde takibe alınan RT yapılmış sekiz hastadan oluşturuldu.

Hastalarla ilgili bilgiler (yaş, cinsiyet, HD ve RT süresi, kan transfüzyonu ve sayısı) hastalara ait hastane dosya kayıtlarından edinildi.

HCV-RNA, nested polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile saptandı. RNA, 100 µL serumdan tek basamaklı guanidyum tiosiyanat fenol kloroform ekstraksiyon yöntemiyle saflaştırıldı. HCV genomunun 5' UTR dizisinden seçilen primerler (Outer sense 5'-CTG TGA GGA ACT ACT GTC TT-3'; Outer antisense 5'-ATA CTC GAG GTG CAC GGT CTA CGA GAC CT-3'; inner sense 5'-TTC ACG CAG AAA GCG TCT AG-3'; inner antisense 5'-CAC TCT CGA GCA CCC TAT CAG GCA GT-3') ile RNA'nın ters transkripsiyonu ve nested-PCR ile DNA'nın amplifikasyonu gerçekleştirildi (birinci basamakta reaksiyon tüpleri 42°C'de 30 dakika inkübe

edildi ve daha sonra ikinci basamakta da uygulanan 94°C'de bir dakika, 50°C'de bir dakika, 68°C'de üç dakika ve son döngüde 68°C'de on dakika ile çoğaltılan viral cDNA etidyum bromid ile boyanan agaroz jel elektroforez translüminatörde gösterildi).

RFLP Analizi ile Genotiplendirme

Nested-PCR ile pozitif bulunan tüm örneklerin ikinci PCR'leri, 100 µL toplam hacimde tekrarlandı. Elde edilen DNA ürünlerine, HaeIII/RsaI ve Hinfl/MvaI (Fermentas MBI) restriksiyon endonükleaz enzimleriyle (37°C'de, 4-14 saat) kesme işlemi uygulandı. DNA ürünleri, %4'lük metafor agaroz (FMC) jelde 80 voltta bir saat elektroforez ile ayrıştırıldı. Ultraviyole ilüminatörde görüntülendi ve fotoğrafları çekildi. HCV genotip 1 olarak belirlenen örneklerle, subtipleme için BstU1 enzimi (37°C'de 24 saat) ile tekrar kesme işlemi uygulandı. Elektroforetiplendirme Mc Omish'in genotip ve subtipleme skalasına göre yapıldı (15).

Araştırmamızın verileri kodlanarak bilgisayarda değerlendirilmiş ve istatistiksel analizleri SPSS for Windows Ver. 10.0 Statistics modülünden elde edilmiştir. Sürekli değeri olan değişkenler için ortalama ($\pm$ SS), gerektiğinde ortanca, kategorik değişkenler için sıklıklar (n ve %) kullanılmıştır. Ortalamalar için, gruplar arası karşılaştırmalarda gerektiğinde t-testi, Mann-Whitney U testi yapılmıştır. Oranlar için gruplar arası karşılaştırmalarda Fisher kesin ki-kare testi, Kolmogorov-Smirnov testi uygulanmıştır. Tüm istatistiksel analizlerde iki yanlı hipotez testleri ve 0.05 anlamlılık düzeyi kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya, üçüncü kuşak ELISA ile anti-HCV pozitif ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Hemodiyaliz Ünitesi'nde kronik intermittant HD programında olan 23 (%74.2) hasta ile Nefroloji Polikliniği'nde takip edilen 8 (%25.8) RT yapılmış hasta alındı.

Çalışma grubunda yer alan 23 HD hastasının yaş ortalaması (37.0 ± 10.8 yıl), RT alıcılarının yaş ortalamasından (42.9 ± 5.6 yıl) daha küçüktü. Ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Cinsiyet yönünden, HD ve RT alıcıları arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). HD hastalarının aspartat aminotransferaz (AST) değerlerinin (22.0 ± 12.1 , ortanca= 19.0), RT alıcılarının AST değerlerine göre (30.3 ± 20.6 , ortanca= 22.0) daha küçük olduğu gözlemlendi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Alanin aminotransfe-

raz (ALT) değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 1).

RT alıcılarının tümünde HBsAg negatif iken, 23 HD hastasının 21 (%91.3)'inde HBsAg negatif bulundu. Bir RT alıcısının kan transfüzyon öyküsü bilinmiyordu. Kan transfüzyonu alan 17 hasta vardı ve bunların hepsi de HD hastası idi. RT alıcılarının hiçbirine kan transfüzyonu yapılmamıştı ($p = 0.01$) (Tablo 1).

HD süreleri 12 ay, 13-48 ay, 48 ay ve üstü olarak üç gruba ayrıldı. Bir (%4.3) HD hastası 13-48 ay, 22 (%95.7) HD hastası 48 ay ve üstünde diyalize girmekte idi. Bir (%12.5) RT alıcısı 12 ay, 4 (%50) RT alıcısı 13-48 ay, 3 (%37.5) RT alıcısı da 48 ay ve üstünde HD'ye girmişti. HD süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0.036$) (Tablo 1).

Toplam 14 (%45.2) hastada, HCV-RNA pozitif bulundu. HD hastalarının 8 (%34.8)'inde, RT alıcılarının 6 (%75)'sında HCV-RNA pozitifliği. HCV-RNA pozitifliği yönünden, HD hastaları ve RT alıcıları arasında anlamlı bir fark yoktu (Fisher kesin ki-kare testi $p > 0.05$).

HCV-RNA pozitif olan 14 hastaya genotipleme yapıldı. HD hastalarının 2 (%25.0)'si genotip 1a iken, RT alıcılarının 1 (%16.7)'i genotip 1a bulundu. HD hastalarının 6 (%75.0)'sı genotip 1b iken, RT alıcılarının 5 (%83.3)'i genotip 1b bulundu (Tablo 2).

TARTIŞMA

HD hastaları ve RT alıcıları, HCV enfeksiyonu açısından yüksek riskli hastalardır. Bu hasta gruplarında enfeksiyon kaynakları; kan transfüzyonları, HD ve infekte donörden alınan böbrektir. Ayrıca, nozokomiyal bulaş da bildirilmektedir (16-18). HD süresi ve HCV seropozitifliği arasında ilişki gösterilmiştir. Çalışmamızda, 22 HD hastası 48 ay ve üstünde HD'ye girmekteydi. HD süresinin uzunluğu, HD hastalarında HCV enfeksiyonu bulaşı açısından risk faktörü olabilir ($p = 0.036$).

Anti-HCV açısından kan donörlerinin rutin taranması, transfüzyon sonrası hepatit C bulaşma riskini dramatik olarak azalttı (19). Bunun yanı sıra, HD hastalarında anemiyi düzeltmek için rekombinant eritropoetin kullanılması da, kan transfüzyonu uygulamasını önemli oranda önledi (20). Çalışmamızda, kan transfüzyonu alan 17 hasta bulunmaktaydı ve bunların tümü HD hastası idi. RT alıcılarının sadece birinde kan transfüzyonu öyküsü bilinmiyordu, diğerlerinde kan transfüzyonu öyküsü yoktu ($p = 0.01$). Bu durumda, RT alıcılarında HCV bulaşının kan transfüzyonu dışındaki faktörlere bağlı olduğu düşünüldü.



Tablo 1. Çalışmaya alınan HD hastaları ve RT alıcılarının temel özellikleri.

Parametre	Hemodiyaliz (n= 23)	Renal transplant (n= 8)	p
Yaş	37.0 ± 10.8	42.9 ± 5.6	p> 0.05 ^a
Cinsiyet			
Kadın	10 (%43.5)	2 (%25)	p> 0.05 ^b
Erkek	13 (%56.5)	6 (%75)	
AST	22.0 ± 12.1 19.0 [11.0-66.0]	30.3 ± 20.6 22.0 [13.0-71.0]	p> 0.05 ^c
ALT	35.6 ± 25.0 32.0 [7.0-97.0]	31.1 ± 20.0 26.5 [5.0-67.0]	p> 0.05 ^c
HBsAg			
Pozitif	2 (%8.7)	0	p> 0.05 ^b
Negatif	21 (%91.3)	8 (%100)	
Kan transfüzyon öyküsü			
Var	17 (%73.9)	0	p= 0.01 ^b
Yok	6 (%26.1)	7 (%87.5)	
Bilinmiyor	-	1 (%12.5)	
Hemodiyaliz süresi			
12 ay	0	1 (%12.5)	p= 0.036 ^d
13-48 ay	1 (%4.3)	4 (%50)	
49 ay ve üstü	22 (%95.7)	3 (%37.5)	

^a p= t-testi p değeri.

^b p= Fisher kesin ki-kare testi p değeri.

^c p= Mann-Whitney U testi p değeri.

^d p= Kolmogorov-Simironov testi p değeri.

Tablo 2. HD hastaları ve RT alıcılarında HCV genotiplerinin dağılımı.

Genotip (n= 14)	Hemodiyaliz (n= 8)	Renal transplant (n= 6)	p
1a	2 (%25)	1 (%16.7)	p> 0.05 ^a
1b	6 (%75)	5 (%83.3)	

^a p= Fisher kesin ki-kare testi p değeri.

HCV seroprevalansı; ülkeden ülkeye ve risk gruplarına göre değişmektedir. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda anti-HCV pozitifliği, kan donörlerine göre oldukça yüksektir. Türkiye'de kan donörlerinde anti-HCV pozitiflik oranı %0.5 iken, Bursa'da bu oran %0.7'dir (21,22). Ülkemizde HD hastalarında HCV'ye karşı antikor prevalansını Özgür ve arkadaşları %14.4, Kara ve arkadaşları %41, Akpolat ve arkadaşları %49.4 olarak bildirmişlerdir (23-25). Türk Nefroloji Derneği'nin 2002 yılı verilerine göre de HD hastalarında HCV seroprevalansı %24.6'dır (26). Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı He-

modiyaliz Ünitesi'nde 2003 yılı Ağustos ayında kronik intermittant HD programında bulunan 56 hastanın 23 (%41)'ünde anti-HCV pozitif bulunmuş (yayınlanmamış bilgi) olup, Kara ve arkadaşlarının buldukları orana benzerdir (24). HCV enfeksiyonu tanısında, nested-PCR ile serumda HCV-RNA'nın saptanması altın standart yöntemdir. Bu testle vireminin olduğu, ancak antikor yanıtının manifest hale gelmediği ya da günümüzde mevcut testlerle antikor yanıtının gösterilemediği bireylerde HCV'ye maruziyetten bir hafta sonra (pencere dönemi) serumda HCV-RNA saptanabilir. Ancak kontaminasyondan dolayı yanlış pozitif sonuçlar

ve serumların saklanması ve çalışılması sırasında ki aksaklıklara bağlı HCV-RNA yıkımına bağlı yanlış negatif sonuçlar yöntemin dezavantajlarıdır (27).

Çalışmamızda toplam 14 (%45.2) hastada, HCV-RNA pozitif bulundu. HD hastalarının 8 (%34.8)'inde, RT alıcılarının 6 (%75)'sında HCV-RNA pozitifliği yönünden, HD hastaları ve RT alıcıları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

HCV genotipleri, HD ve RT alıcılarında bölgesel farklılıkları yansıtan heterojen bir dağılım gösterir. İspanya'da anti-HCV pozitif HD hastalarında 1b en sık rastlanan genotiptir (28). Almanya'da 2796 HD hastasında yapılan çok merkezli bir çalışmada, genotip 1b %65, genotip 1a %12.6 oranında bulunmuştur (20). Suriye'de HD hastalarında, genotip 4a, 1b ve 1a sırasıyla %30, %27 ve %19 oranında tespit edilmiştir (29). Ürdün'de HD hastalarında 1a en sık rastlanan genotiptir (30).

Çalışmamızda, RFLP yöntemiyle HD hastalarının 2 (%25)'sinde genotip 1a, 6 (%75)'sında genotip 1b tespit edildi. Arslan ve arkadaşları HD hastalarında %17 genotip 1a, %58 genotip 1b, %20 genotip 4 ve %5 mikst genotip dağılımı bildirmişlerdir (31). Bozdayı ve arkadaşları HCV-RNA pozitif bulunan 36 HD hastasında RFLP yöntemiyle HCV genotiplerini tespit etmiş ve 28 hastanın tip 1b, sekiz hastanın ise tip 1a ile infekte olduğunu belirlemişlerdir (32).

HCV ile infekte olan transplant adaylarında, transplantasyon öncesi interferon-alfa (IFN- α) tedavisi, transplantasyon sonrası dönemde karaciğer hastalığının seyrinde yararlı görünmektedir (33). Transplantasyon sonrası dönemde IFN- α tedavisi yüksek rejeksiyon oranı nedeniyle önerilmemektedir. Diyaliz hastalarında ribavirin, hemolitik anemi nedeniyle tehlikeli olabilmektedir (34). HD hastalarının IFN- α monoterapisinden, renal fonksiyonları normal olan hastalara göre daha fazla yarar gördükleri bildirilmektedir. Genotip 1 ile infekte diyaliz hastalarında kalıcı virolojik yanıt oranı ortalama %26 iken, diğer genotiplerle kalıcı virolojik yanıt oranı ortalama %31'dir (35). Bu nedenle transplantasyon öncesi dönemde HCV enfeksiyonunun tedavisi ve genotip dağılımının saptanması önem kazanmaktadır.

Genel popülasyonla, son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda her zaman HCV genotip dağılımı paralel olmayabilir. Bazı ülkelerde, toplumda genotip 1b baskın iken, HD ve RT hastalarında ge-

notip 1a baskındır (14). Bunun nedeni, bu hastalardaki olası enfeksiyon kaynaklarının farklı olmasının yanı sıra, humoral ve selüler immünitedeki önemli anormallikler olabilir.

Türkiye'de RT alıcılarında genotip dağılımını belirlemek için Abacioğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, genotip 1b %73.4, genotip 1a %24.4 ve genotip 4 %2.2 oranında saptanmıştır (36). Bizim çalışmamızda ise RT alıcılarının 1 (%16.7)'inde genotip 1a bulunurken, 5 (%83.3)'inde genotip 1b bulunmuştur.

Sonuç olarak; bölgemizde son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle izlenen anti-HCV pozitif HD ve RT alıcılarında en sık HCV genotipi olarak genotip 1b'yi saptadık. Bu bulgu, yurdumuzda aynı hasta grubunda yapılan az sayıdaki çalışma ile paraleldir. Çalışmamızın sonucu, bölgemizde renal transplantasyona aday olan HD hastalarının, transplantasyon öncesi dönemde takip ve tedavilerinde yol gösterici olabilir. Bu çalışma, bölgemizde bu konuda yapılmış ilk çalışma olduğu için de önemli görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Berenguer M, Wright TL. Viral hepatitis. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds). *Gastrointestinal and Liver Diseases Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 7th ed. Saunders, 2002; 1278-335.
2. Madhava V, Burgess C, Drucker E. Epidemiology of chronic hepatitis C virus infection in sub-Saharan Africa. *Lancet Infect Dis* 2002; 2: 293-302.
3. Booth JCL, O'Grady J, Neuberger J. Clinical guidelines on the management of hepatitis C. *Gut* 2001; 49 (Suppl 1): 1-21.
4. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 41-52.
5. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 21-8.
6. Major ME, Feinstone SM. The molecular virology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 25: 1527-38.
7. Simmonds P, Holmes EC, Cha TA, et al. Classification of hepatitis C virus six major genotypes and, a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS5 region. *J Gen Virol* 1993; 74: 2391-9.
8. Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 223-35.
9. Flamm SL. Chronic hepatitis C virus infection. *JAMA* 2003; 289: 2413-7.
10. Fabrizi F, Poordad F, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology* 2002; 36: 3-10.



11. Iwasaki Y, Esumi M, Hosokawa N, Yanai M. Occasional infection of hepatitis C virus occurring in haemodialysis units identified by serial monitoring of the virus infection. *J Hosp Infect* 2000; 45: 54-61.
12. McLaughlin KJ, Cameron SO, Good T, McCrudden E, Ferguson JC. Nosocomial transmission of hepatitis C virus within a British dialysis center. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 304-9.
13. Chan TM, Lau JYN, Wu P, Lai CL, Lok ASF, Cheng IKP. Hepatitis C virus genotypes in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 731-4.
14. Perez R, Ferraz MLG, Figueiredo MS, et al. Unexpected distribution of hepatitis C virus genotypes in patients on hemodialysis and kidney transplant recipients. *J Med Virol* 2003; 69: 489-94.
15. Mc Omish F, Yap PL, Dow BC. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: An international collaborative study. *J Clin Microbiol* 1994; 32: 884-92.
16. McLaughlin KJ, Cameron SO, Good T, McCrudden E, Ferguson JC. Nosocomial transmission of hepatitis C virus within a British dialysis center. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 304-9.
17. Djordjevic V, Stojanovic K, Stojanovic M, Stefanovic V. Prevention of nosocomial transmission of hepatitis C infection in a hemodialysis unit. A prospective study. *Int J Artif Organs* 2000; 23: 181-8.
18. Zeytinoğlu A, Erensoy S, Abacıoğlu H, et al. Nosocomial hepatitis C virus infection in a renal transplantation center. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 741-4.
19. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology* 2002; 122: 1554-68.
20. Hincrichsen H, Leimenstall G, Stegen G, Schrader H, Föllsch UR, Schmidt WE. Prevalance and risk factors of hepatitis C virus infection in haemodialysis patients: A multicenter study in 2796 patients. *Gut* 2002; 51: 429-33.
21. Altunay H. Türkiye'de kan merkezlerinde 1995-1996 yılları arasında HBsAg, anti-HCV, anti-HIV ve VDRL seroprevalansı. 1. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi Kongre Kitabı, 2000: 276.
22. Heper Y ve ark. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kan Merkezinde enfeksiyöz tarama test sonuçları. 1. Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi Kongre Kitabı, 2000: 346.
23. Özgür G, Çolakoğlu S, Seyrek N, Sağlıker Y, Paş S, Akkız H. Hemodiyaliz hastalarında anti-HCV sıklığı. *Türk Gastroenterol* 1996; 7: 17-21.
24. Kara H, Yılmaz ME, Sarı Y, Düzen S, Usul Y, Işıkoğlu B. Seroprevalence and risk factors of HCV in dialysis patients in a university hemodialysis center of southeast Anatolia Turkey. *Dialysis and Transplantation* 2001; 30: 748-55.
25. Akpolat T, Arık N, Günaydın M. Prevalance of anti-HCV among haemodialysis patients in Turkey: A multicenter study. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 479-80.
26. Türkiye'de Nefroloji-Diyaliz ve Transplantasyon. *Türk Nefroloji Derneği Yayınları*, 2003: 14.
27. Natov SN, Pereira BJG. Transmission of viral hepatitis by kidney transplantation: Donor evaluation and transplant policies (Part 2: Hepatitis C virus). *Transpl Infect Dis* 2002; 4: 124-31.
28. Calconi N, Bucci R, Ribero ML, Zhou J, Amica GD, Tagger A. Hepatitis C virus genotype in anti-HCV positive hemodialysed patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2258-64.
29. Abdulkarım AS, Zein NN, Germer JJ, Kolbert CP, Kabbani L, Krajník KL. Hepatitis C virus genotypes and hepatitis G virus in hemodialysis patients from Syria: Identification of two novel hepatitis C virus subtypes. *Am J Trop Med* 1998; 59: 571-6.
30. Bdour S. Hepatitis C virus infection in Jordan hemodialysis units: Serological diagnosis and genotyping. *J Med Microbiol* 2002; 51: 700-4.
31. Arslan H, Tunçbilek S, Hızıl N, Boyacıoğlu S, Özdemir N, Haberal M. Hemodiyaliz ve hemodiyaliz dışı hastalarda hepatit C virus genotipinin dağılımı. *Viral Hepatit Dergisi* 1998; 2: 127-30.
32. Bozdayı G, Rota S, Verdi H ve ark. Hemodiyaliz hastalarında hepatit C virus enfeksiyon varlığının araştırılması ve HCV genotip dağılımının belirlenmesi. *Mikrobiyol Bült* 2002; 36: 291-4.
33. Natov SN, Pereira BJG. Management of hepatitis C infection in renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2002; 2: 483-90.
34. Roncero FG, Gentil MA, Valdivia MA, Algarra G, Pereira P, Toro J. Outcome of kidney transplant in chronic hepatitis C virus patients: Effect of pretransplantation interferon-alpha2b monotherapy. *Transplantation Proceedings* 2003; 35: 1745-7.
35. Russo MW, Goldsweig CD, Jacobson IM, Brown RS. Interferon monotherapy for dialysis patients with chronic hepatitis C: An analysis of the literature on efficacy and safety. *AJG* 2003; 98: 1610-5.
36. Abacıoğlu H, Davidson F, Tuncer S. The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. *J Viral Hepatitis* 1995; 2: 297-301.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Reşit MISTİK

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
16059, Görükle, BURSA