

Non-A-E Hepatit Virusları: Hepatit G Virus

Dr. A. Tefvik CENGİZ, Dr. G. İftar DOLAPÇI

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
ANKARA



Bugüne kadar viral hepatit olguları, hepatit A, B, C, D ve E virusları ile açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak viral hepatitler, bütün dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Bilinen bu beş hepatit ajanı ya da diğer non-viral ve infeksiyöz ajanlarla açıklanamayan hepatit olgularının varlığı ve epidemiyolojik zincirin kırılmaması başka hepatit viruslarının olabileceğini düşündürmektedir. Buradan yola çıkılarak yapılan araştırmalar hepatit F ve G viruslarını ortaya koymuştur. Biz de bu yazımızda, bu yeni hepatit viruslarının özelliklerine değinerek, bulaş yolları, epidemiyoloji ve klinik görünümü ile tanı ve tedaviye yönelik mevcut bilgileri derlemeyi amaçladık.

Anahtar kelimeler: Viral hepatitler, hepatit G virus (HGV).



Non-A-E Hepatitis Viruses: Hepatitis G Virus

Viral hepatitis cases have been classified as hepatitis A, B, C, D and E. But, viral hepatitis constitute a big health problem all around the world and some of the cases could not be classified with these five hepatitis types and other non-viral or infectious agents. This suggests that there would be some other types of hepatitis viruses. Since then, hepatitis F and G viruses have been identified. We reviewed the current knowledge of characteristics, transmission routes, epidemiology, clinical features, diagnosis and treatment of these new viruses in this paper.

Key words: Viral hepatitis, hepatitis G virus (HGV)

GİRİŞ

Viral hepatitler bütün dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Son 30 yıl içinde, A, B, C, D ve E olarak adlandırılan beş hepatit virusu tanımlanmıştır. Oldukça iyi bilinen bu hepatit virusları iki gruba ayrılmaktadır. Bunlardan birinci grupta yer alan, hepatit A ve E virusları (HAV ve HEV) enterik yolla geçmekte ve akut hepatite yol açmaktadır. Kronik hepatite neden olmaları son derece nadirdir. Buna karşılık ikinci grupta yer alan hepatit B virusu (HBV) ve hepatit C virusu (HCV) esas olarak parenteral yol ile bulaşmaktadır ve akut olduğu kadar kronik hepatitin de nedenidirler. Aynı zamanda siroz ve hepatosellüler karsinomaya

da yol açabilirler. Hepatit D virus (HDV) ya da delta virus olarak bilinen diğer ajan ise tam bir virus yapısı göstermez, sadece HBV varlığında replike olabilir ve bu virus ile birlikte hastalık tablosu oluşturur^(1,2).

Hepatit A ve B virus infeksiyonlarını tespit etmek için, 1970'lerin başlarında, çeşitli tanı yöntemlerinin kullanılmaya başlanması ile, hem enterik, hem de parenteral olarak geçen bazı hepatitlerin bu ajanlar veya bilinen diğer hepatotropik viruslar tarafından oluşturulmadığı görülmüş ve bu olgular non-A non-B hepatiti olarak isimlendirilmiştir. Delta ajanı ise, replikasyonu için HBV ko-infeksiyonuna ihtiyaç gösteren, defektif bir virus olarak tanımlanmıştır⁽³⁾. Son yıllarda

moküler biyolojik yöntemlerde meydana gelen hızlı gelişmeler, 1989 yılında Choo ve ark'nın⁽⁴⁾ hepatit C virusunu, ardından da 1991 yılında Reyes ve ark.nın⁽⁵⁾ hepatit E virusunu keşfetmelerine olanak sağlamıştır. HCV'ü parenteral non-A non-B hepatitlerinin ana nedeni olarak tanımlanırken, HEV'nun da enterik yolla bulaşan, geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde, büyük, akut hepatit salgınlarına yol açan bir virus olduğu ortaya konulmuştur⁽³⁾.

YENİ HEPATİT VİRUSLARININ KEŞFİ

Viral hepatitin bilinen bu ajanlarının tanımlanmasına yönelik, oldukça duyarlı immunolojik yöntemlerin varlığına rağmen, bu beş hepatit virusu ile oluşmayan ve diğer non-viral ya da infeksiyöz ajanlarla açıklanamayan hepatit olgularının varlığı, non-A-E hepatitlerinin tanımlanmasına neden olmuştur^(1,2). Parenteral olarak bulaşan non-A non-B hepatitlerinin yaklaşık %10-15'inin ve toplumdan kazanılan hepatit olgularının da yine yaklaşık %20'sinin HCV'na bağlı olmadığı ortaya konulmuştur^(6,7). Kan donörlerinde HCV antikorlarının taranmaya başlanılmasından sonra da, hastaların %2-3'ünde posttransfüzyon hepatitlerinin görülmeye devam etmesi, non-A-E hepatit viruslarının varlığına bağlanmıştır. "Yeni hepatit virusları" bu non-A-E hepatit viruslarının varlığına bağlanmıştır. "Yeni hepatit virusları" bu non-A-E hepatit olgularını açıklamak ümidiyle bildirilmektedir^(1,2,8).

Aralık 1994'de Deka ve ark.⁽⁹⁾ hepatitli bir hastanın gaitasından elde ettikleri virus benzeri partiküllerin, primatlara geçtiğini iddia ederek, bu yeni ajanı hepatit F virusu olarak isimlendirmişlerdir. Virus benzeri bu partiküllerin 27-37 nm çapında ve yaklaşık 20 kilobaz çift zincirli DNA içerdiği saptanmıştır. Bu partiküller, inoküle edildikleri rhesus maymunlarının gaita ve karaciğerinde de gösterilmiştir. Ancak bu bulgu henüz yeterince

doğrulanmamıştır. Hepatit F virusunun virus taksonomisinde yerini alabilmesi, uluslararası komiteler tarafından kabul edilebilmesi için daha fazla epidemiyolojik çalışmaya ihtiyaç vardır^(1,3,10).

Çok daha önemli olan, kan kaynaklı diğer yeni hepatit virusları, son yıllarda birbirinden bağımsız iki grup araştırmacı tarafından keşfedilmiş ve hepatit GB virus-C (GBV-C) ve hepatit G virus (HGV) olarak isimlendirilmiştir⁽¹⁾. Alfabetik sıraya göre hepatit G virusu (HGV) olarak adlandırılan bu viral ajanın bulunuşu, aslında araştırmacıların 30 yıllık yoğun bir çalışmalarının sonucudur. G hepatiti olarak 1960'larda Chicago'lu bir cerrahın izole edildiği zaman isimlendirilmiştir⁽¹⁾.

İlk defa 1967 yılında, Deinhardt ve ark.⁽¹²⁾ Saguinus (tamarin) türü marmoset maymunlarına geçebilen bir çeşit insan hepatit virusunu bildiren çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada, isminin baş harfleri GB olan, 34 yaşında, akut sporadik hepatitli bir cerrahın serumu kullanılmıştır. Hastadan sarılığın başlangıcından sonraki 3. günde alınan akut faz serumu, intravenöz olarak 4 marmosete inoküle edilmiş ve hayvanların hepsi 16-40 gün sonra anormal karaciğer transaminaz seviyeleri göstermişlerdir. Bu marmosetlerin birinden, transaminaz düzeylerinde ilk değişiklik görüldüğü anda alınan serum 4 yeni marmosete inoküle edilmiştir. Beş seri pasaj sonucunda, hemen hemen bütün inoküle hayvanlar yaklaşık 20 günlük inkubasyon periyodu sonunda hepatitin biyokimyasal bulgularını göstermişlerdir. Bunu takiben, marmosetlerin GB infeksiyonu, intramüsküler ya da oral inokülasyonlarla da gerçekleştirilmiştir.

GB hepatit ajanının insan orijinli olup olmadığı, 1969 yılında Parks ve ark.⁽¹³⁾ tarafından tartışmalı bir duruma sokulmuştur. Parks ve ark. yaptıkları transmisyon çalışmalarında hem test, hem de kontrol hay-

vanlarında infeksiyöz ajan varlığının benzer sıklıkta olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu hayvanlarda oluşan hepatit, GB inokülümü ile bazı direnç mekanizmalarında oluşan değişiklik ile ilgili gibi gözükümüştür. Bu bulgu, Parks ve Melnick'in; hepatitli insan hastalardan alınan örneklerin inokülasyonundan sonra marmosetlerde gözlenen hepatitin, insan hepatitinin geçişinden ziyade, latent durumdaki marmoset hepatitinin aktivasyonu sonucu olduğunu iddia etmelerine yol açmıştır.

Bununla birlikte, başka araştırmacılar tarafından, bunu takiben yapılan diğer çalışmalarda, marmosetlerde akut hepatitli olguların plazmalarının inokülasyonunun akut hepatit ile sonuçlandığı, buna karşılık aynı hastaların pre-infeksiyöz plazmalarının ya da normal kontrollerden alınan plazmaların inokülasyonunun hepatite yol açmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmalar; aynı zamanda latent marmoset virusunun aktivasyonunu göstermede başarısız kaldığı için, GB ajanının insan orijinli olduğu şeklindeki orijinal hipotezi güçlendirmiştir. Bununla birlikte, konu, uzun yıllar bu şekilde beklemede kalmıştır⁽¹⁴⁾.

GÜNÜMÜZ ÇALIşMALARİ

Abbott Laboratuvarları virus araştırmaları grubu, 1995 yılında, Washington'da yapılan bir toplantıda, modern moleküler yöntemler kullanarak, GB ajanının genomik yapısını çözdüklerini bildirmişlerdir. Aynı yıl, yine Abbott Laboratuvarlarından Simons ve ark.⁽¹⁵⁾ GB ajanını içeren orijinal plazmayı kullanarak yaptıkları inokülasyon çalışmaları sonucunda, Representasyonel Diferans Analizi adı verilen bir çeşit PCR yöntemi ile, tamarin'lerden iki adet flavivirus benzeri ajan tanımladıklarını açıklamışlardır. Bu ajanlar GB virus A (GBV-A) ve GB virus B (GBV-B) olarak isimlendirilmiştir. GBV-A'nın tamarin karaciğerinde replikasyonunun olmadığı, bunun yanı sıra GBV-B'nin tamarinlerde he-

patite neden olduğu gösterilmiştir. Her iki virus da insanlarda yoktur^(8,10,16). Simons ve ark.⁽¹⁷⁾ aynı yıl, bir başka makalelerinde, üçüncü bir virus olan GB virus C'nin (GBV-C) identifikasyonunu bildirmişlerdir. GBV-C "universal primerler" kullanılarak, RT-PCR ile saptanmıştır. GBV-C; GBV-A ve B'den farklı olarak Güney Afrikalı bir hastanın serumundan izole edilmiştir. GBV-C, orijinal tamarin serum havuzunda saptanamamıştır^(10,16). Bir yıl sonra 1996 Ocak ayında ise, Genelabs grubundan Linnen ve ark.⁽¹⁸⁾, Science dergisinde, aynı virusun identifikasyonunu, hepatit G virus (HGV) adı ile yayınlamışlardır. Daha sonra çalışmalar Abbott Laboratuvarları ve Genelabs'ın işbirliği ile yürütülmüştür. Bu çalışmaların ışığı altında HGV'nun genomik yapısı bakımından GBV-C ile çok, ancak GBV-A ve B ile daha az benzerliği bulunduğu ortaya konulmuştur. Bu araştırma sonuçları şimdilik GBV-C ile HGV'nin aynı virus olduğunu düşündürmektedir^(8,11,16,19,20). Genelabs virusu, non-A-C akut viral hepatitli olduğu varsayılan bir bireyin serumunu kullanarak bulmuştur. Bu şahıs, 1. jenerasyon EIA ile HCV negatif olarak kabul edilmiş ancak takip eden testlerde hem PCR, hem de 2. jenerasyon EIA ile HCV'nin pozitif olduğu saptanmıştır. Bu olguda HGV-HCV koinfeksiyonunun bulunduğu düşünülmüştür⁽²¹⁾. Bu nedenle ikinci bir klon kaynağı araştırılmış ve anormal ALT (alanin amino transferaz) düzeylerine sahip, HBV ve HCV markırları açısından negatif fakat 4 yıllık anormal karaciğer fonksiyon testleri hikayesi olan bir hastadan aynı klon tanımlanmıştır⁽²⁾. Mevcut bilgilerin ışığı altında HGV de flaviviridae ailesi içinde yer almaktadır ve non-human primatlara geçirilebilir^(10,19).

GENOM ÖZELLİKLERİ

G viruslarının her biri yaklaşık 9.5 kb uzunluğunda, tek iplikli pozitif RNA genomu-

na sahiptir. Flaviviruslar, pestiviruslar ve özellikle HCV ile bazı homologiler göstermektedirler^(16,22). GBV-A ve GBV-B viruslarının, her birinin sırasıyla 2972 ve 2864 aminoasit kodlayan tek bir ORF (open reading frame)'leri vardır. Bu ORF'lerin her biri 5' ucundan önce gelir ve sırasıyla 540 ve 445 nükleotid uzunluğundadırlar. Hem GBV-A, hem de GBV-B bir RNA helikaz ve bir RNA bağımlı RNA polimeraz içerir. GBV-A ve GBV-B'nin nükleotid ve aminoasit sekanslarının karşılaştırılması, aralarında sekans homolojisi olması nedeniyle akraba olduklarını göstermiştir. Bununla birlikte GBV-A ve B iki ayrı virustur ve aynı genotipin iki varyantı değildir⁽¹⁴⁾.

Batı Afrikalı bir hastaya PCR uygulanması sırasında, GBV-A ve B ile yakından ilgili gibi görünen farklı bir sekans analizi yapılmıştır. Daha ileri çalışmalar ile; GBV-A ve/veya GBV-B antikoru için pozitif olarak saptanan 42 serum örneğinin 7'sinde PCR ile 199 nükleotid uzunluğunda farklı bir sekans bulunmuştur. Nükleotid düzeyinde bu sekansın GBV-A ve B'ninkilerden bir çok farklılıklar gösterdiği saptanmış ve GBV-C olarak isimlendirilerek, yeni bir virus olarak sunulmuştur^(3,14).

Sekans analizi çalışmaları GBV-C ile HGV'nin %85 nükleotid, %95 de aminoasit identifikasyonu gösterdiklerine işaret etmiş ve aynı virus grubunun üyeleri olarak sunulmalarına yol açmıştır^(2,8,16). Bir çalışmada, farklı hastaların aynı serum örneklerinde bu iki virus viremisinin yüksek oranda uyum gösterdiği saptanmıştır. Bu da muhtemelen GBV-C ile HGV'nin identik olduğunu düşündürmektedir⁽⁸⁾. Genomun 5' ucunun sekans analizine dayanarak GBV-C virusları şimdilik (geçici olarak) 5 genotipe ayrılmıştır. Prototip GBV-C virusu genotip 1b, HGV prototip virusu da genotip 2a olarak sınıflandırılmıştır⁽¹⁶⁾.

HGV genomu yaklaşık 9400 nükleotid uzunluğunda bir ORF içermektedir. ORF;

ancak %26'sı HCV ile homoloji gösteren 2873 aminoasitlik bir poliproteini kodlar. GBV-A ile %43.8, GBV-B ile %28.4 ve HCV (tip 1) ile %26.8 sekans homolojisi göstermektedir. Bu da, HGV'nin flavivirus ailesinin yeni bir üyesi olduğunu düşündürmektedir^(2,10,21).

HGV poliproteinlerinin hidrofobik bölgele-ri, kor bölgesi ve RNA genomunun 5' ucunda sonlanan iki adet zarf proteinini (E1 ve E2) içerir. 3' bölgesine doğru E1 ve E2 bölgele-ri- nin yanında yapısal olmayan proteinler yer alır. Bunlar iki proteaz, bir helikaz ve bir RNA bağımlı RNA polimeraz ile 3' bölgesinde sonlanır⁽²⁾. HGV'nin kor bölgesi, HCV'nin kor bölgesinden daha küçüktür ve HCV'ninki ile aynı hizada değildir. HCV'nin sadece E2/NS1 bölgesi ile zayıf bir sekans benzerliği gösterir. Bu veriler de yine HGV'yi açıkça kendine özgü bir genus içine koymaktadır⁽¹⁰⁾.

TANI

Rekombinan antijenlerle elde edilen ayrıca nitelikli maddelerle yapılmış öncü çalışmalar ile serumda anti-GBV antikoru saptanmıştır. Ancak anti-GBV'nin duyarlılık ve özgüllüğü ile ilgili yeterli veri yoktur⁽¹⁰⁾.

Henüz HGV enfeksiyonu tanısı için, serolojik testlerde kullanılabilecek bir antijenik epitop tanımlanamamıştır. Serolojik tarama sistemleri ile immün cevap saptanmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir. Bu nedenle HGV çalışmaları sadece PCR tekniği ile viral genomun saptanması temeline dayanmaktadır^(2,6).

Farklı toplumlarda yapılan HGV enfeksiyonu prevalansının tespit edilmesine yönelik çalışmalarda RT-PCR tekniğinden yararlanılmıştır. HGV spesifik antikoru saptamak için, hem rekombinan proteinler, hem de sentetik peptidler kullanılmıştır. Günümüzde antijenik hedef olarak, E.coli hücrelerinde füzyon proteinleri olarak eksprese edilen yapısal olmayan proteinler ya da putative E2

proteini gibi yapısal proteinler kullanılmaktadır⁽¹⁶⁾.

BULAŞ YOLLARI VE EPİDEMİYOLOJİ

HGV'nin parenteral olarak geçiş gösterdiği kesinlik kazanmıştır. Damar içi ilaç bağımlı-ları arasında bildirilen yüksek prevalans da, HGV'nin kan ve kan ürünleri alıcıları arasında parenteral olarak bulaştığına dair verileri desteklemektedir^(16,20). Seksüel geçişi henüz bilinmemekle birlikte, homoseksüel ve biseksüel erkekler üzerinde araştırmalar devam etmektedir⁽²⁰⁾. Son veriler HGV'nin vertikal olarak da geçebileceğine işaret etmektedir^(6,16,23). Moaven ve ark.⁽²⁴⁾, RT-PCR ile doğum öncesinde ve doğumda HGV pozitif olarak test ettikleri bir annenin bebeğini incelemeye almışlar ve doğum sırasında bebeği yine RT-PCR ile HGV negatif olarak saptamışlardır. Ancak 4. ve 6. haftalarda alınan bebek serum örnekleri HGV pozitif olarak bulunmuştur. Bu da anneden bebeğe HGV geçişinin olduğunu akla getirmektedir⁽²⁴⁾. Yaşları 10'un altında olan Batı Afrika'lı çocukların yaklaşık %10-5'inin HGV RNA pozitif olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte bu popölasyonda bulaşın tek yolu vertikal geçiş olmayabilir çünkü, yaş ile birlikte prevalans oranları da artmaktadır. HGV'nin horizontal yayılımı da mümkün olabilir ya da dünyanın bazı yerlerinde sivrisinekler yoluyla da bulaştırılabilir⁽¹⁶⁾.

HGV bulaşı için yüksek risk altında olanlar, kan transfzyonu yapılanlar ve damar içi ilaç kullananlar olmakla birlikte, hemodiyaliz de bulaş riskini artırmaktadır. Hemodiyaliz programına alınmış hastaların %10 kadarında virus saptanmıştır. Hemodiyaliz süresi uzadıkça prevalans da artmaktadır^(6,19,23). Hemodiyaliz altındaki hastaların takip edildiği çalışmada; 519 hastanın 16'sı (%3.1) HGV ile infekte bulunmuştur. Hastaların 9'unun sadece HGV ile infekte olduğu ve

hiçbirinin yüksek transaminaz düzeyi ya da karaciğer hastalığı bulguları göstermedikleri saptanmıştır⁽²¹⁾.

Ek olarak, ilaç kullanma hikayesinin olmadığı, hepatit A ve B'li hastalar arasında da yüksek orandaki HGV infeksiyon prevalansı, HGV'nin diğer geçiş yolları ihtimalini artırması açısından önemli olabilir. Ayrıca bazı çalışmalarda HGV infeksiyonunun diğer bilinen viral hepatit tiplerine göre daha genç yaşlarda kazanıldığına işaret edilmiştir⁽⁶⁾.

Linnen ve ark.⁽¹⁸⁾, normal kan donörlerinin %1.7'sinin HGV taşıdığını bildirmiştir. ABD'nde de kan donörlerinin %1-2'sinde HGV varlığı rapor edilmiştir. Bu oranlar hem HCV, hem de HBV'nin sıklığından daha fazladır. Batı Afrika toplumu ise %15.2 seroprevalans oranı ile çok daha dikkat çekicidir⁽²³⁾. Normal bireylerdeki bu yüksek infeksiyon yüzdesi nedeniyle HCV'ye benzer şekilde HGV'nin de tek geçiş yolunun parenteral olmadığını düşündürmektedir⁽¹⁸⁾.

Alter ve ark.⁽⁷⁾, non-A non-B hepatit tanısı alan 79 kan transfzyonu alıcısının, 63'ünde (%80) akut HCV infeksiyonu saptamışlardır. Bu HCV infekte hastaların 6'sının ise (%10) aynı zamanda HGV ile de infekte oldukları görülmüştür. 79 hastanın 3'ünde (%4) sadece HGV viral markırları bulunmuştur. Hastaların 10'unda ise (%13) HGV de dahil olmak üzere, bilinen hepatit viruslarından hiçbirisine karşı ne serolojik, ne de moleküler bir markır saptanamamıştır. Bu da bilinmeyen hepatit ajanlarının tahmin edilenden daha fazla ve yaygın olduğuna işaret etmektedir⁽⁷⁾.

İlaç bağımlısı olmayan kan donörlerine kıyasla, damar içi ilaç bağımlıları arasındaki rölatif olarak yüksek, %33'lük HGV RNA prevalansı, riskli davranışlar yoluyla daha hızlı bir yayılım olabileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, HGV geçişinde, seksüel temasın da önemli bir yol olabileceğine dair

kanıtlar sunan çalışmalar da vardır. Bir çalışmada; ilaç bağımlısı olmayan homoseksüel ve biseksüel erkekler arasında belirgin oranda yüksek HGV prevalansı saptanmıştır. Bu yüksek prevalans HGV'nin seksüel geçişinin HCV'nin bu yolla geçişinden çok daha sık olduğunu desteklemektedir. HGV RNA prevalansı ve seksüel partner sayısı arasındaki ilişki de HGV'nin seksüel bulaşım destekler niteliktedir⁽²⁰⁾.

HGV infeksiyonu hemodiyaliz hastaları gibi immüno-kompromize hastalarda belirsiz olarak kalabilmektedir. Genellikle bu hastalar immün yetmezlik durumlarından kurtulduktan sonra HGV infeksiyonu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca bir çalışmada 40 damar içi ilaç bağımlısının 27'sinde saptanabilir HGV RNA yokluğuna rağmen, E2 antikoru gösterilmiştir. HGV infeksiyonu varlığı ile birlikte E2 antikoru için serokonversiyon, transfüzyon sonucu olarak HGV ile infekte olan birkaç hastada gözlenmiştir. Bu da HGV infeksiyonunun, çalışmalarda saptanan HGV RNA prevalans oranlarının daha da üzerinde olabileceğini düşündürmektedir⁽¹⁾.

Rekombinan antijenlerle tepki veren ayaç nitelikli maddeler geliştirilerek ELISA ile, viral hepatit insidansı yüksek olan risk gruplarında yapılan sınırlı çalışmalarda her bir GB virüsüne karşı farklı oranlarda antikor pozitifliği saptanmıştır. Bir çok kez kan transfüzyonu yapılanlar ve damar içi ilaç alışkanlığı olanlarda bu virüslere karşı oldukça yüksek sıklıkta (sırası ile %14 ve %11) antikor oluştuğu belirlenmiştir. Bir çalışmada çok sayıda transfüzyon yapılmış 101 hastanın %14'ünde anti-GBV antikoru pozitif bulunmuştur. Bunların %3'ünde anti-GBV-A, %11'inde anti-GBV-B ve %7'sinde anti-GBV-C pozitifliği saptanmıştır. Damar içi ilaç bağımlısı 112 kişinin ise %11.6'sında anti-GBV pozitifliği gösterilmiş, bunların %8'inde anti-GBV-A, %4.4'ünde anti-GBV-B ve

%1.8'inde anti-GBV-C pozitif bulunmuştur. Seroprevalans Batı Afrika'da %25.9, ABD'nde %2 olarak saptanmıştır^(10,19,25).

Yine ABD'nde gönüllü kan donörlerinde GBV-A ve GBV-B antikorları sırasıyla %0.3 (3/860) ve %1.2 (12/960) oranlarında bulunurken, toplam antikor pozitifliği %1.5 olarak gösterilmiştir. HCV infeksiyon riski açısından %99 gibi yüksek oranlar gösteren damar içi ilaç bağımlıları ile hepatitin oldukça yaygın görüldüğü Batı Afrika popülasyonu da (%14.1 HBV, %6 HCV) iki yüksek risk grubu olarak kabul edilmiş ve pek çok araştırmaya konu olmuştur. Bir çalışmada damar içi ilaç bağımlılarının %14'ünde GBV-A (3/102) ve GBV-B (11/102) antikorları saptanmıştır. Batı Afrika'dan sağlanan 1300 serumda, GBV-A prevalansı %8.4 (109/1300) ve GBV-B prevalansı %14.6 (190/1300) olarak saptanmıştır⁽¹⁴⁾.

GBV-A veya GBV-B seropozitif örneklerde, dejenerer primerler ile GBV-C sekanslarının saptanmasını takiben, bu sekanslar ile sunulan NS3 bölgesi yukarı ve aşağı doğru uzatılarak, ELISA ile anti-GBV-C saptanması için E.coli'de rekombinan proteinler olarak tanımlanmıştır. Bu yöntem ile non-A-E hepatitli 161 hastanın serum örneği, rekombinan GBV-A, B ve C proteinlerine immünreaktivite için test edilmiş, 26'sında (%16.1) pozitiflik saptanmıştır. Bunlardan 12'sinin (%7.4) GBV-A için, yine 12'sinin (%7.4) GBV-B için ve 5'inin (%3.1) GBV-C için pozitif oldukları görülmüştür⁽¹⁴⁾.

Türkiye'de de çeşitli hasta gruplarında HGV RNA saptanmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Türkoğlu ve ark.⁽²⁶⁾, kronik C hepatiti, kronik B hepatiti, kronik delta hepatiti, kriptojenik karaciğer sirozu, kriptojenik kronik aktif hepatit, otoimmün hepatit, alkolik karaciğer hastalığı, akut non-A-E hepatiti olduğu saptanmış toplam 107 hastanın 5'inde HGV RNA saptamışlardır. Hızel ve ark.⁽²⁷⁾,

parenteral risk grubu olan 110 hemodiyaliz hastasının 28'ini (%25) HGV RNA pozitif olarak bulmuşlardır. Aynı hasta grubunda HCV RNA da bakılmış ve HCV RNA pozitif olan hastalarda HGV RNA prevalansı, HCV RNA negatiflere göre daha yüksek bulunmuştur. Kocabaş ve ark⁽²⁸⁾, çoklu kan transfüzyonu alan pediatrik hastalarda GBV-C RNA sıklığını araştırmak amacıyla 148 hasta incelemişlerdir. Bu hastaların 17'sinde (%11) anti-HCV, 9'unda (%6.1) HCV RNA ve 4'ünde (%2.7) GBV-C RNA saptamışlardır.

KLİNİK

Son çalışmaların verileri HGV'nin bazı posttransfüzyon olguları ile bazı fulminan hepatitlerden sorumlu olduğuna işaret etmektedir. HGV'nin sıklıkla infekte konaklarla uzun süreli birliktelik kurduğu ve bireylerin çoğunun birkaç yıl viremik kaldığı gözlenmiştir. Bu veriler, HGV'nin prevalans verileri ile birlikte ele alındığında, HCV'de olduğu gibi, HGV'nin de; fulminan hepatitli bireylerden, normal ALT düzeyleri gösteren gönüllü kan donörlerine kadar geniş bir sağlık profili spektrumunda saptanabildiğini ortaya koymuştur. Ancak infekte konaklarda, kronik ya da progresif hastalığı uyarmada virus varlığının rolü henüz açık değildir⁽¹⁶⁾. Bununla birlikte, kronik karaciğer hastalığı olgularının yaklaşık %5'i non-A-E nedenlidir. ABD'nde hepatosellüler karsinoma olgularının yarısından çoğunun nedeni hepatit A, B, C, D ya da E virus değildir. HBV ve HCV infeksiyonlarının çok daha yaygın gözlendiği Japonya'da ise non-A-E kaynaklı hepatosellüler karsinoma oranı %10'un altındadır. Kronik non-A-E karaciğer hastalığı olan olguların yaklaşık %10'u HGV RNA pozitifdir. Bununla birlikte HBV, HCV ya da ikisi de birden infekte olan hastalar arasında HGV RNA çok daha sık saptanmaktadır⁽¹⁾. Dawson ve ark⁽¹⁶⁾ da test ettikleri HCV olgularının yaklaşık

%20'sini HGV RNA pozitif olarak saptamışlardır. Belki de geçiş yollarının benzer olmasına işaret etmektedir⁽¹⁶⁾.

Fulminan hepatit olgularının da en az yarısı non-A-E kaynaklıdır. HGV'nin fulminan hepatitlerdeki rolü tartışmalıdır. Fulminan hepatitlerde HGV'nin rolü düşünülürken, ABO ve Japonya'da HBV veya HCV markırı içermeyen fakat belki de HGV ile kontamine olan binlerce ünite kanın, yıllar boyunca transfüzyonlarda kullanılmasından sonra, fulminan hepatit görülmediği gerçeği göz önünde bulundurulmalıdır⁽¹⁾.

Alter ve ark.⁽⁶⁾ çalışmalarının sonuçlarına göre, HGV'nin primer hepatotropik bir ajan olmayabileceğini, cytomegalovirus ve yellow fever virus gibi diğer viruslar ile birliktelik gibi belli koşullar altında hepatit gelişimini uyarabileceğini ileri sürmüşlerdir. HGV'nin esas olarak karaciğerde replike olmadığı, IV olarak HGV inoküle edilen şempanzelerde hastalığın görülmemesi ile desteklenmiştir. Transfüzyon alıcılarının prospektif çalışma verileri de, HGV infeksiyon oranlarının hepatit geliştiren ve geliştirmeyen kişiler arasında benzer olduğunu ortaya koymuştur. HGV'nin, viral hepatit ya da diğer başka bir hastalığın etyolojik ajanı olup, olmadığını doğrulamak için olgu-kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır⁽⁶⁾.

HGV infeksiyonunun varlığının, hepatit A, B ya da C'li hastalar arasında akut hastalığın klinik seyri üzerine görünür bir etkisi olmamaktadır. Kronik hepatit geliştiren, hepatit C'li hastalarda da hastalığın sıklığı ya da ciddiyeti HGV varlığından etkilenmemektedir. HGV infeksiyonlu hastaların çoğu uzun bir dönem viremik olarak kalmakta ancak hiçbiri tekbaşına kronik hepatitin biyokimyasal bulgularını göstermemektedir⁽⁶⁾.

HGV infekte bireylerin, erken ölüme yol açan, hızla ilerleyen bir karaciğer hastalığı geliştirdiklerine dair kanıt yoktur. HGV RNA

düzeylerinin zaman içinde azalarak, mevcut teknikler ile saptanamayacak seviyeye düşebileceği ihtimalini gözardı edememekle birlikte, PCR genel olarak oldukça duyarlı bir teknik olarak görünmektedir ve virus yükleri düşük olsa bile infekte bireyleri saptayamaması olası değildir⁽²⁰⁾.

HCV ve HGV arasında benzerlikler olduğu için, uzun süreli ilaç kullanma hikayesi olan damar içi ilaç bağımlılarındaki gibi persistan HCV enfeksiyonunda, HGV enfeksiyonuna karşı çapraz bağışıklık olabilir. Bununla birlikte Stark ve ark.⁽²⁰⁾ HCV antikörünün serum düzeyinden bağımsız olarak, ilaç kullanımının süresinin uzamasıyla birlikte HGV RNA prevalansının azaldığını izlemişlerdir. Bu da, HGV infekte bireylerin büyük bir çoğunluğunda virus temizlenmesinin, spesifik koruyucu antikörler ya da hücresel bağışıklık gibi diğer immunolojik mekanizmalar ile meydana geldiğini düşündürmektedir⁽²⁰⁾.

Alter ve ark.⁽⁷⁾, non-A non-B hepatit olarak teşhis edilen 79 transfüzyon alıcısının 3'ünde (%4) sadece HGV ile enfeksiyon göstermişlerdir. Hastaların 3'ünde de HGV RNA, transfüzyondan sonraki 2 hafta içinde saptanmıştır. Hepsinde enfeksiyon 230 U/L'den az ALT yüksekliği ile birlikte orta şiddette seyretmiştir. Hastalarda sarılık, diğer semptomlar ve ekstrahepatik manifestasyonlar izlenmemiştir. Enfeksiyonun süresi farklılıklar göstermiştir. Birinci hasta ALT düzeylerinin 12 hafta içinde normale dönmesi ve 40 hafta içinde de HGV RNA'nın kaybolması ile birlikte tam iyileşme göstermiştir. Diğer hastada ALT ve HGV RNA'nın sırasıyla 80 ve 92. haftalarda aralıklı yükselmeleri not edilmiştir. Üçüncü hasta ise kronik hepatit geliştirmiştir⁽⁷⁾.

Yalnızca HGV ile infekte hastalar, HCV ile koinfekte olanlara göre daha hafif hepatit geçirmektedirler (ortalama ALT seviyesi 198 U/L'ye karşılık 726 U/L). HGV ile infekte

hastalarda, ALT hiçbir zaman normalin 10 katına kadar yükselmemektedir. Hepatit C enfeksiyonlu hastaların ise %82'sinde 10 kat yüksek ALT seviyeleri izlenmektedir. Benzer olarak HGV ile infekte hastalarda sarılık oluşmazken, HCV'li hastalarda sarılık görülme oranı %32'dir. HGV ile HCV koinfeksiyonu durumunda da, karaciğer hastalığının seyri HGV'ye değil, HCV enfeksiyonuna bağlı olmaktadır^(7,23).

Hastalarda transfüzyondan sonraki 2-3 hafta içerisinde HGV RNA ve HCV RNA saptanabilir düzeye gelmektedir fakat vireminin takip eden seyri iki ajan arasında belirgin farklılıklar göstermektedir. HCV RNA düzeyi, ALT'nin düşmesinden hemen önce azalmakta ve normal ALT düzeyinin görüldüğü süre boyunca saptanamamaktadır. Zıt olarak, HGV RNA ile ALT arasında bir ilişki yoktur⁽⁷⁾.

Bununla birlikte Linnen ve ark.⁽¹⁸⁾, HGV'nin, ALT düzeyi yüksek olan gönüllü kan donörlerinde, ALT düzeyi normal olanlara göre daha yüksek prevalans gösterdiğini saptamışlardır. Bu da HGV'nin karaciğer hastalığında rol oynadığına dair fikri bir kez daha desteklemektedir.

TEDAVİ

HGV ve HCV koinfeksiyonunun izlendiği hastalarda, alfa interferonun HGV viremisini azalttığı gözlenmiştir. Ancak her iki virusun cevapları birbirinden bağımsız olarak oluşmakta ve tedavinin kesilmesi ile HGV viremisinde yeniden artış olabilmektedir. Özellikle tek başına izlenen HGV enfeksiyonunda etkin tedaviye yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır^(1,10).

SONUÇ

Sonuç olarak; HGV'nin identifikasyonu pek çok sorunun doğmasına neden olmuştur. Nasıl bulaşmaktadır ve niçin infekte normal kan donörlerinin sayısı bu kadar fazladır?

Kronik hepatite yol açmakta mıdır ve eğer öyleyse hepatik hasarın derecesi ve oranı nedir? Bu virüsü aramak durumunda mıyız ve daha da önemlisi kan ürünleri bu virus açısından da taranmalı mıdır? HGV'nin karaciğerde ne spesifik yerleşim yeri, ne de replikasyonunun olup olmadığı henüz doğrulanmamıştır. İnfekte konaklarda saptanan HGV izolatlarının kor geni de tanımlanamamıştır. HGV daha çok, hafif, subklinik bir hepatit nedeni gibi görünmektedir ve infeksiyonun klinik önemini değerlendirmek için henüz çok erkendir^(1,21).

Bir diğere önemli nokta da, posttransfüzyon non-A-E hepatitlerindeki nisbeten düşük HGV pozitifitesidir. HGV'nin yüksek geçiş oranına rağmen; transfüzyona bağılı hepatitlerin primer nedeni, %80'lik bir oranla HCV olarak görünmektedir. Bu da kan transfüzyonu yoluyla geçen viral ya da viral olmayan başka ajanların olabileceğini akla getirmektedir^(1,6,7,16).

Sonuç olarak, HGV'nin viral hepatitlerin nedeni olup olmadığı henüz kanıtlanamamıştır. Bununla birlikte, HGV'ye şüpheli olarak bakılmaya ve üzerinde çalışmalar yapılmaya devam edilmelidir. HGV hakkında son kararı vermek için daha fazla kanıt ihtiyacı vardır⁽¹⁾.

Geliş tarihi : 25.08.1997

Yayına kabul tarihi : 18.12.1997

Yazışma adresi:

Dr. A. Tevfik CENGİZ

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Morfoloji Binası 3. Kat

06100 SİHHİYE/ANKARA

KAYNAKLAR

1. Miyakawa Y, Mayumi M. Hepatitis G virus - A true hepatitis virus or an accidental tourist? N Engl J Med 1997; 336: 795-796.
2. Schlueter V, Schmolke S, Stark K et al. Reserve transcription - PCR detection of hepatitis G virus. J Clin Microbiol 1996; 34(11): 2660-2664.
3. Bowden DS, Moaven LD, Locarnini SA. New hepatitis viruses: Are there enough letters in the alphabet? MJA 1996; 164: 87-89.
4. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A non-B viral hepatitis genome. Science 1989; 244: 359-362.
5. Reyes GR, Purdy MA, Kim JP et al. Isolation of cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. Science 1990; 247: 1336-1339.
6. Alter MJ, Gallagher M, Morris T et al. Acute non-A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G virus infection. N Engl J Med 1997; 336(11): 741-746.
7. Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpolder J et al. The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. N Engl J Med 1997; 336(11): 747-754.
8. Want JT, Tsai FC, Lee CZ et al. A prospective study of transfusion transmitted GB virus C infection: Similar frequency but different clinical presentation compared with hepatitis C virus. Blood 1996; 88(5): 1881-1886.
9. Deka N, Sharma MD, Mukerjee R. Isolation of the novel agent from stool samples that is associated with sporadic non-A, non-B hepatitis. J Virol 1994; 68: 7810-7815.
10. Çevik MA, Bahk İ. Hepatit virüslerinde alfabe ilerliyor: Hepatit G virüsü ve GB virüsleri. Flora 1996; 1: 56-61.
11. James DG. Viral hepatitis'G string. QJ Med 1996; 89: 159-160.
12. Deinhardt F, Holmes AW, Capps RB, Popper H. Studies on the transmission of disease of human viral hepatitis to marmoset monkeys. J Exp Med 1967; 125: 673-687.
13. Parks WP, Melnick JL: Attempted isolation of hepatitis viruses in marmosets. J Infect Dis 1969; 120: 539-547.
14. Karayiannis P, McGarvey MJ. The GB hepatitis

- viruses *J Viral Hepat* 1995; 2: 221-226.
15. Simons JN, Pilot-Matias TJ, Leary TP et al. Identification of two flavivirus-like genomes in the GB hepatitis agent. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 3401-3405.
 16. Dawson GJ, Schlauder GG, Pilot-Matias TJ et al. Prevalence studies of GB virus-C infection using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1996; 50: 97-103.
 17. Simons JN, Leary TP, Dajson GJ et al. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nat Medicine* 1995; 1: 564-569.
 18. Linnen J, Wages JJ, Zhang-Keck ZY et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996; 271: 505-508.
 19. Göral G, Kılıçturgay K. Yeni "non A-E virusları" hakkında. *Viral Hepatit Derg* 1996; 1: 1-2.
 20. Stark K, Bienzle U, Hess G et al. Detection of the hepatitis G virus genome among injecting drug users, homosexual and bisexual men and blood donors. *JID* 1996; 174: 1320-1323.
 21. Mc Donnell WM, Llok ASF. GBV-C and HGV: A new hepatitis virus? *Gastroenterology* 1996; 111(6): 1776-1778.
 22. Yoshida M, Okamoto H, Mishiro S. Detection of the GBV-C hepatitis virus genome in serum from patients with fulminant hepatitis of unknown aetiology. *Lancet* 1995; 346: 1131-1132.
 23. Kew MC, Kassianides C. HGV: hepatitis G virus or harmless G virus? *Lancet* 1996; 348 (suppl II): 10.
 24. Moaven LD, Tennakoon PS, Bowden DS, Locarnini SA. Mother to baby transmission of hepatitis G virus. *MJA* 1996; 165: 84-85.
 25. Zuckerman AJ. The new GB hepatitis viruses. *Lancet* 1995; 345: 1453-1455.
 26. Türkoğlu S, Kaymakoğlu S, Demir K ve ark. Çeşitli hasta gruplarında Hepatit G virusu araştırılması. III. Viral Hepatit Simpozyumu (7-9 Kasım 1996, Ankara) Kongre kitabı, poster no: 88.
 27. Hızal N, Tunçbilek S, Arslan H ve ark. Hemodiyaliz hastalarında Hepatit G enfeksiyon prevalansı ve HCV RNA ile ilişkisi. 8. KLİMİK Kongresi (6-10 Ekim 1997, Antalya) Kongre kitabı, poster no: C-56.
 28. Kocabaş E, Antmen B, Yarkın F ve ark. Çoklu kan transfüzyonu alan pediatrik hastalarda GBV-C RNA'sının araştırılması. 8. KLİMİK Kongresi (6-10 Ekim 1997, Antalya) Kongre kitabı, poster no: C-28.

YURT DIŐI YAYINLAR

Bu bölümde Tıp Fakóltesi öğretim üyelerinin yurt dıŐında yayınlanmış eserleri belirtilmiŐtir. TÜBİTAK 1997 yılı Ulusal Bilimsel Yayınları TeŐvik Programı'na göre düzenlenmiŐtir.

A2 Türü Yayın

- İŐlek İ, Akpolat T, Danacı M. Phrenic nerve palsy caused by subclavian vein catheterization. *Nephrol Dial Trans* 1998; 13: 1023-1025.

B2 Türü Yayın

- Kopuz C, Fıdan B, İslam A. An usually distal and complete additional flexor profundus muscle to the index finger. *J Anat* 1997; 191: 465-467.

C1 Türü Yayın

- Kopuz C, BarıŐ S, Gülman B. A further morphological study of the persistent median artery in neonatal cadavers. *Surg Radiol Anat* 1997; 19: 403-406.
- Erkan D, Öge İ, Arıtürk N, Süllü Y. Unilateral medial rectus recession for the treatment of esotropia. *Ann Ophthalmol* 1997; 29: 354-356.

Not

Derginin bundan sonraki sayılarında da düzenli olarak ödülleri ve yurt dıŐı yayınlar duyurulacaktır. Bu amaçla ödülleri ve yurt dıŐı yayınların (1997 yılı baŐından itibaren) bir örneğinin dergimiz sekreterliğine verilmesi yeterlidir.