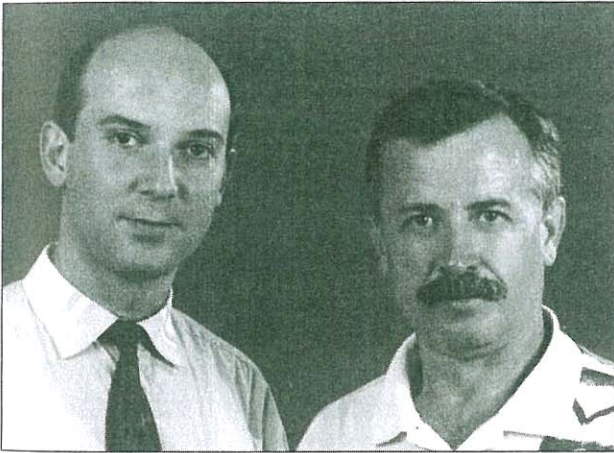


# Alfabemizdeki harfler tümünü adlandırmaya yetecek mi?

## Yeni hepatit virüsleri

Dr. Zeki KARASU, Dr. Galip ERSÖZ, Dr. Ömer ÖZÜTEMİZ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir



Z. KARASU, G. ERSÖZ

**N**on-A, non-B hepatitlerin etyolojisi, hepatit C virüsü'nün (HCV) 1989'da klonlanmasına (1) ve parenteral geçişli non-A, non-B hepatitinin major sebebi olarak tanımlanmasına kadar bir muamma olarak kalmıştır (2,3). Bu tarihten sonra bu tip kronik hepatitli vakaların % 50' sinden fazlasının HCV ile ilintili olduğu bulunmuştur (4). 1990'da Reyes ve arkadaşlarının, hepatit E virüsü'nün (HEV), cDNA klon'unu izole etmesinden sonra bunun enterik geçişli non-A, non-B hepatit'ine sebep olan en önemli viral ajan olduğu ortaya konulmuştur (5-7). Deka ve ark. sporadik

non-A, non-B hepatitli hastalardan alınan gayta ile inokule edilen Rhesus maymunlarda 27-32 nm çaplı virüs partikülleri tespit etmişlerdir (8); Hepatit F virüsü olarak adlandırılıp tüm viral genom zinciri ortaya konan bu virüsle ilgili daha ileri araştırmalar yapılmasına karşın bu virüsün gerçek bir hepatotrop virüs olup olmadığı ve klinik önemi henüz bir netlik kazanamamıştır. Tüm bu ilerlemelere rağmen akut non-A, non-B hepatitlerin yaklaşık % 20'sinin sebebi halen ortaya konamamıştır. Herpes grubu virüsler de (EBV, CMV, HSV) etyolojide nadiren yer almaktadırlar. Yunanistan'da yapılan 5 yıllık prospektif bir çalışmada non-A, non-B hepatitli 182 hastanın % 47'sinin non-A-C(D) olduğu gösterilmiştir (9). Aynı araştırmacılar ek bir çalışmada akut non-A, non-B hepatit sebepleri içinde hepatit E'nin çok küçük bir yer tuttuğunu da göstermişlerdir (10). Tersine olarak, kronik hepatitlerde ve karaciğer sirozlarında etyolojik sebebi belli olmayan hasta oranı daha düşük görünmektedir. HCV-RNA ve otoimmün marker'lar dahil olmak üzere yapılan yoğun tetkiklere rağmen bu hastaların yaklaşık %3-9'u kriptojenik olarak sınıflandırılmaktadırlar (4,11-13). Tüm bu veriler, akut ve kronik hepatit etyolojisinde halen bilinmeyen bir veya daha faz-



**Deinhardt ve ark., 1967'de, sebebi bilinmeyen hepatitli hastaların muhtemelen infekte serumlarını insan dışı canlılara (saguinus türleri) vererek bir dizi transmisyon çalışması yapmışlardır. Serumlarından biri 34 yaşındaki bir cerraha (isminin baş harfleri GB) aittir ve sarılığının üçüncü gününde alınmıştır. Bu hastanın bilinen bir hepatit kaynağı ile teması olmamıştır ve ılımlı bir hastalık anamnezi vardır. Sarılığı 4 hafta devam etmiştir. Beş kez maymundan maymuna pasaj gerçekleştirilmiştir ve inokule edilen hayvanların hemen hepsinde karaciğer enzimlerinde yükselme ve karaciğer biopsilerinde histopatolojik değişiklikler bulunmuştur. Sonrasında yapılan çalışmalarla olası hepatit GB-ajanının özellikleri belirlenmeye çalışılmıştır**

la sayıda non-A-E viral ajan olduğunu düşündürmektedir.

Fatal seyirli olmaları yüzünden akut karaciğer yetmezlikli hastalara özel bir ilgi gösterilmiştir. Avrupa'da akut karaciğer yetmezlikli vakaların yaklaşık % 13-50'sini hepatit A, hepatit B ve Delta-virus (hepatit D) koinfeksiyonu ile birlikte hepatit B oluşturmaktadır (14). Ayrıca viral etyolojili olduğu sanılan hastaların % 15-20'si hepatit non-A-E olarak sınıflandırılmaktadır (14). Amerika'dan gelen raporlarda akut karaciğer yetmezlikli vakaların % 30-50'si non-A, non-B hepatit olarak tanımlanmaktadır (15-17). Polymerase chain reaction (PCR) ile yapılan moleküler araştırmalar ve serolojik çalışmalara göre Avrupa ve Amerika'da bu vakaların hepatit C veya hepatit E ile bir bağlantısı bulunmamasına (18-26) karşın, Japonya ve Asya'da bu virüsler akut karaciğer yetmezliğinde daha yüksek oranda görülmektedirler (27-29).

1987 ve 1992 yılları arasında, Fagan ve arkadaşları, akut non-A, non-B karaciğer yetmezliği nedeniyle greft uygulaması yapılan hastaların hepatektomi örneklerinin 20'sinden 9'unda toga virüs benzeri partiküller bulunduğuna dair elektron mikroskopik bulgular elde etmişlerdir. Bu partiküller, diğer sebeplere bağlı akut karaciğer yetmezlikli hastaların spesmenlerinde hiç gösterilememiş, varolduğu gösterilen 9 hastanın 5'inde transplantasyon sonrası greftlerde rekürrens tespit edilmiştir (30-32). Toga virüsler, diğer hepatotropik flavivirüsler gibi, artı iplikli RNA virüsleri grubunun bir üyesidirler. Mevcut veriler bu virüslerin, akut karaciğer yetmezliği etyolojisinde yer alabileceğini düşündürmektedir. Son yıllarda moleküler biyoloji teknik-

lerinin gelişmesi ile non-A-E hepatitlerden sorumlu olabilecek yeni bazı virüsler tespit edilmişlerdir.

### **Hepatit GB-virüsleri**

Deinhardt ve ark., 1967'de, sebebi bilinmeyen hepatitli hastaların muhtemelen infekte serumlarını insan dışı canlılara (saguinus türleri) vererek bir dizi transmisyon çalışması yapmışlardır (33). Serumlarından biri 34 yaşındaki bir cerraha (isminin baş harfleri GB) aittir ve sarılığının üçüncü gününde alınmıştır. Bu hastanın bilinen bir hepatit kaynağı ile teması olmamıştır ve ılımlı bir hastalık anamnezi vardır. Sarılığı 4 hafta devam etmiştir. Beş kez maymundan maymuna pasaj gerçekleştirilmiştir ve inokule edilen hayvanların hemen hepsinde karaciğer enzimlerinde yükselme ve karaciğer biopsilerinde histopatolojik değişiklikler bulunmuştur. Sonrasında yapılan çalışmalarla olası hepatit GB-ajanının özellikleri belirlenmeye çalışılmıştır (34-36).

İlk olarak Lisitsyn ve ark. (37) tarafından, 1993 yılında tanımlanan "örneklem ayrışım analizleri" (representative differential analysis - RDA) gibi güçlü moleküler biyolojik teknikler, yeni ve bilinmeyen virüslerin tanımlanması için yapılan araştırmalarda özel bir ilgi odağı olmuşlardır. Bu metod sayesinde GB hepatiti ile infekte edilen pembe maymunlardan (tamarin) elde edilen iki flavi virüs benzeri genom'un moleküler klonlaması mümkün olmuştur (38). Bu metod ile virüs inokule edilen konakçının inokulasyondan önce ve sonra serumundaki RNA molekülleri arasındaki fark PCR temelli bir metodla araş-



tırılmaktadır. İnokulasyondan sonra bulunan farklı RNA moleküllerinin inokule edilen virüse ait olduğu kabul edilir. Bu şekilde pembe maymundan elde edilen 10 klondan 7'sinin sekanslama ve genom uzatılması, fla-vi virüslerle benzerlik gösteren iki tek artı zincirli RNA genomunun varlığını göstermiştir. GENBANK araştırması bu virüsün HCV-1'in NS3 helikaz bölgesi ve NS5-RNA bağımlı RNA-polimeraz bölgesi ile az miktarda aminoasit benzerliği gösterdiğini ortaya koymuştur. Fakat filogenetik araştırmalar GBV-A ve GBV-B olarak tanımlanan bu iki sekansın HCV'nin veya aynı virüsün genotipleri olmadığını göstermiştir.

GBV-A genomu 9493 nt'den oluşur ve araştırılan RDA klonlarından beşinin sekanslarını içermektedir. GBV-B, 9143 nt içerir ve sekansları 2 RDA klonunda bulunmuştur (39). Bu iki GB ajanı aminoasit seviyesinde % 27 benzerlik gösterir ve yine herikisinin HCV-1 ile benzerliği % 28'dir. Bu veriler GBV-A ve GBV-B'nin HCV genotipleri olarak kabul edilemeyeceğini, flavivirüsler grubu içinde iki yeni bağımsız ajan olduklarını göstermektedir (39). Northern blot hibridizasyonu ile infekte tamarin'in karaciğerinde GBV-B nin RNA'sı belirlenebildiği halde GBV-A'nınki belirlenmemektedir. GBV-B viremi karaciğer enzimlerinde bir artışa yolaçmasına rağmen yalnızca GBV-A viremi olan hayvanlarda enzim değerlerinde herhangi bir artış olmadığı görülmüştür. Akut hepatit döneminde plazmada heriki virüsün nükleik asitlerinin varlığı ve özellikle infekte karaciğerde GBV-B'nin varlığının kanıtlanması, inokule edilen tamarinlerde GBV-B'nin hepatite sebep olduğunu düşündürmektedir. Tersine, GBV-A , tamarinlerde, bulaşa sebep olduğu halde tek başına hepatit ortaya çıkaramamaktadır. Schlauder ve ark.nın (40) yaptığı invivo çalışmalar yalnızca GBV-B ile infekte edilen hayvanlardaki pik ALT değerlerinin, GBV-B/GBV-A koinfeksiyonu bulunan hayvanlara göre daha düşük seviyelerde olduğunu göstermiştir; bu da hepatitin ağırlık derecesinin her iki virüsün birlikte bulunmasıyla ilintili olduğunu düşündürmektedir. Rezidüel orijinal GB serumunda, spesifik RT-PCR

araştırmaları ile ne GBV-A ne de GBV-B virüs RNA'ları belirlenmemektedir. Fakat bu durum insan hepatitlerinde, sebep olan ajan olarak GB-virüslerinin rol oynayabileceğini olasılık dışı bırakmaz. Virüs RNA'sının yokluğu orijinal serumların saklanma koşulları ile ilgili olabilir; 30 yılı aşkın bir süredir -20 C'de saklanan serumlardaki RNA parçalanmış olabilir. Yine de bu virüslerin keşfi GBV-A ve GBV-B'nin herikisinin de non-A, non-B hepatitlerin etyolojisinde rol oynayabilecek adaylar olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu fikir, yapılacak ileri çalışmalar ile doğrulanmalıdır.

E-coli'ler aracılığıyla üretilen yapısal olmayan proteinler NS/3-4-5 eden elde edilen rekombinant antijenler kullanılarak, GBV-A ve GBV-B'ye karşı oluşan antikorları belirleyen ELİSA testleri geliştirilmiştir (41). Her iki virüsle veya tekbaşına GBV-B ile inokule edilen hayvanların serumunda GBV-B'nin var sayılan epitoplara karşı antikorlar belirlenmiştir. Fakat infekte edilen hayvanların hiçbirinde GBV-A'nın öngörülen epitoplara karşı antikor oluşmamıştır; bu da GBV-A'nın kendisinin veya daha az olasılıkla seçilen rekombinant antijenlerinin tamarinlerde immunojenik olmadığını göstermektedir. Tamarinlerdeki GBV-A'ya karşı immünojenitedeki bu eksiklik, daha önceki deneylerde gözlenen orijinal infeksiyöz tamarin serumunun GBV-B ile olan reinfeksiyonu önleyip neden GBV-A ile olan reinfeksiyonu önleyemediğini açıklar (30). Schlauder ve ark. nın bir çalışmasında ise GB ajanları inokule edilmeden önce birçok tamarinin serumunda GBV-A benzeri sekanslar belirlenmiş ve GBV-A'nın tamarinlerde doğal olarak bulunabilen bir virüs olabileceği olasılığı üzerinde durulmuştur (42). İnsanlardaki GBV-A ve GBV-B'ye karşı olan antikorların seroprevalansını belirlemek için birçok kor proteini ve yapısal olmayan protein ile ELİSA testleri gerçekleştirilmiştir (43). HBC ve HBV negatif olan gönüllü kan vericilerde %0.3 (3/860) GBV-A, %1.2 (12/960) GBV-B görülür. İV. ilaç müptelalarında, anti-HCV seroprevalansı % 99, anti HBV % 76 olarak bulunurken GBV-A sıklığı %3 (3/102) ve GBV-B %11 (11/102)



**HGV ile infekte olan tüm hastalarda ALT değerlerinde yükselme olup olmadığı ve normal taşıyıcılık durumunun var olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle HGV tespit edilen tüm hastalarda ALT değerleri değerlendirilirken HGV'nin tek başına veya HBV ve HCV'den biri ile birlikte ikili infeksiyon varlığı gözönüne alınarak analizler yapılmıştır.**

olarak saptanmıştır. Bu rakamlar, HCV ve HBV'nin de relatif olarak sık görüldüğü Batı Afrika'da yaşayan topluluklarda daha da yükselmektedir. 1300 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada GBV-A'ya karşı %8.4, GBV-B'ye karşı %14.6 antikörler belirlenmiştir; burada 40 kişinin serumunun her iki virüs için ELİSA'sı pozitif çıkmıştır.

GBV-A ve GBV-B'ye karşı antikör tespit edilen serumlarda yapılan RT-PCR çalışmaları ile bazı örneklerde virus genomu gösterilememektedir. Serolojik sonuçlar, ilişkili virüsler tarafından kodlanmış proteinler ile çapraz reaksiyona bağlı olabilir.

İmmünoaktif serumlarla yapılan daha yoğun çalışmalar, GBV-A, GBV-B ve HCV'ye sınırlı sekans benzerliği gösteren yeni bir RT-PCR ürünü ortaya koymuşlardır. GENBANK analizleri sonrası bunun flavivirüsler ailesinin yeni bir üyesi olduğu belirlenmiş ve bu yeni virüs GBV-C olarak adlandırılmıştır. GBV-B'ye nazaran GBV-A'ya daha fazla benzemekte ve HCV genotiplerinden belirgin farklılık göstermektedir. E-Coli'lerde GBV-C sekanslarının rekombinant proteinleri üretilmiş ve immünoaktif GBV-C serumunu belirlemek için kullanılmıştır. Non-A-E hepatitli 161 kişiden beşi (%3.1) GBV-C proteinlerine immünoaktif bulunmuştur, halbuki GBV-A, GBV-B, GBV-C için totoal pozitiflik 26 (%16.1) dir. Bu 26 serumun 8'inde GBV-C spesifik primerler kullanılarak RT-PCR pozitifliği saptanmıştır. Sebebi bilinmeyen hepatiti olan bu hastaların serumlarında saptanan GBV-C viremisinin varlığı bu virüsün non-A-E hepatitlerin bir kısmına sebep olan ajan olabileceğini düşündürmektedir. GBV-C virüsünün kan vericilerde, karaciğer hastalığı

olanlarda ve kan ve kan ürünlerine temas nedeniyle yüksek riskli olan gruplardaki prevalansıyla ilgili hala sınırlı olan bilgiler değişik kongrelerde ve yayınlarda sunulmuştur (44-47).

Yoshida ve ark. (13), fulminan hepatitli 6 Japon hastanın NS3 helikazın semi-nested PCR'i ile üçünde GBV-C virüs RNA'sının pozitif olduğunu bulmuşlar ve Japonya'da fulminan non-A-E hepatit etyolojisinde GBV-C'nin ağırlıklı rol oynayabileceğini belirtmişlerdir. Ancak bu hastaların daha önce GBV-C virüsü ile temas veya infeksiyonunun olma ihtimalini düşündürecek klinik anamnezleri mevcut olduğu için fulminan gidiş, kronik infeksiyonun akut bir eksaserbasyonu olabilir yorumu da yapılmıştır. Halbuki yine Japonya'dan yapılan iki ayrı yayında Japon fulminan hepatitli hastalarda GBV-C oranının çok daha düşük olduğunu belirtilmektedir (48-49). Ayrıca 2 yıldan daha uzun sürelerle takip edilen GBV-C pozitif hastalarda hiç akut aksaserbasyon görmediklerini belirten Kao JH ve ark. GBV-C'nin farklı virülansta suşları olabileceğini belirtmektedirler (49).

### **HGV'NİN MOLEKÜLER KLONLAMASI VE ANALİZİ**

İmmünoscreening tekniği ile, kronik hepatitli bir hastanın plazmasından yeni bir RNA virüsü tanımlanmıştır ve bu virüs hepatitis G virüsü (HGV) adıyla dizayn edilmiştir. Bu virüsün keşfi ve epidemiyolojisi ile ilgili veriler yakın zamanda bir çok uluslararası toplantıda açıklanmış (50-60) ve son olarak Linnen ve ark. tarafından yayınlanmıştır (61). Sekans



analizleri HGV genomunun 2900 aminoasitten oluştuğunu ve bir helikaz, 2 proteaz ve bir RNA-bağımlı RNA polimeraz motifi içerdiğini göstermektedir. Muhtemel yapısal bölgelelerinin 5' ucunda ve yapısal olmayan bölgelelerinin 3' ucunda yerleşmesiyle HGV organizasyonunun Flavi virüsler familyasına benzediği söylenebilir (51). Flavi virüs familyasının diğer üyeleri ile yapılan sekans homoloji analizleri, HGV'ye en yakın benzerlik gösteren virüslerin, insanlarda ve hayvanlarda hepatite yol açan GBV-A, GBV-B, GBV-C ve HCV gibi flavi-benzeri virüsler olduğunu göstermiştir. Bu virüslerin yapısal olmayan genleri HGV'ye benzer ancak yapısal genlerde durum terstir; HGV nin yapısal genleri HCV ve GBV-B'ninkilere hemen hiç benzemez ve GBV-A'nınki ile çok sınırlı benzerlik gösterirken GBV-C'nin yapısal genleri ile ileri derecede benzerlik gösterir. HGV ile HCV arasında aminoasit seviyesinde yalnızca % 26 oranında benzerlik vardır; aminoasit seviyesinde HGV ile GBV-C arasındaki benzerlik ise % 95'tir. Multiple sekans analizleri göstermiştir ki 5' untranslated bölgesi oldukça korunmuş durumda iken kabullenilen yapısal proteinleri kodlayan bölgeler belirgin değişim gösterir (51). HGV genomunun varyasyon göstermeyen bölgelerinin tanımlanması ile, immünoassay ve nükleik asit-temelli laboratuvar yöntemlerinin geliştirilebilmesi mümkün olacaktır.

NIH (Amerikan ulusal sağlık enstitüsü) serisinde, transfüzyon aldıktan sonra takip edilen 98 hastadan 12'sinde A, B, veya C hepatit etkenleri bulunamamıştır. Bu 12 vakanın 2'sinde (% 17), transfüzyon öncesi negatif iken, transfüzyon sonrası HGV-RNA tespit edilmiştir. Bu durum bazı transfüzyon sonrası non-A-C hepatit vakalarından HGV'nin sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim Schmidt ve ark kan transfüzyonu sonrası HGV geçişinin moleküler kanıtlarını ortaya koymuşlardır. Kan alımı sonrası HGV-RNA pozitifliği ortaya çıkan 2 hastada vericiler taranarak HGV-RNA pozitif vericiler tespit edilmiş ve sekans analizleri yapılarak birisi için % 100 diğeri için % 98 yapısal benzerlik ortaya konmuştur (62). Hepatit tanısı

koymaya yetmeyecek denli hafif ALT yükselmesi gösteren kan alıcılarında da HGV-RNA % 14 oranında pozitif bulunmuştur. Daha ileri çalışmalar, normal ALT seviyeli kan vericilerde % 1.7 (13/769), yüksek ALT seviyelerinde % 1.5 (11/709) oranında HGV-RNA varlığını göstermiştir. Tüm dünyadaki kan vericilerde anti-HCV antikörleri % 0.5-1.5 oranında bulunmaktadır ve bunların % 50'si aynı zamanda infeksiyöz hepatit C virüsünü kanlarında taşımaktadır (63-65). Bu bakımdan, kan vericilerde HGV-RNA'nın HCV-RNA'dan daha sık bulunduğu söylenebilir. Ancak muhtemelen hastalık seyrinin daha hafif olması ve ve daha düşük ALT seviyeleri nedeniyle HGV'ye bağlı, transfüzyon sonrası hepatit tanısı daha az sıklıkla konmaktadır.

### HGV'NİN KLİNİK ÖNEMİ

HGV, flavi virüs grubu virüslerle ortak özellikler taşımakta ve yine flavi virüsler grubundan olan HCV ile amino asit seviyesinde yalnızca % 26 oranında yapısal benzerlik göstermektedir. Virüs transmisyonunun kan transfüzyonları, intravenöz ilaç kullanımı gibi diğer parenteral yollarla olduğu gösterilmiştir. Bu veriye dayanılarak HGV pozitif olan hastaların çoğunun, ortak risk faktörleri nedeniyle HBV ve HCV ile ko-infekte olabilecekleri tahmin edilebilir. Kan nakilleri öncesi bu virüslere yönelik testlerle, infekte kanların elimine edilmesi nedeniyle aynı zamanda HGV ile infekte kanların da eliminasyonunun sağlanacağı (vekil marker fenomeni) düşünülebilir; böylece HGV'ye bağlı transfüzyon hepatiti insidensi azalmaktadır. 1960'larda % 30 olan transfüzyon sonrası hepatiti insidensinin son yıllarda % 0.6'lara kadar gerilemesi bu fenomenin neticesi olabilir.

Bir grup kronik karaciğer hastasında HGV ile risk faktörleri arasındaki ilişki araştırılmış ve (24/36) % 66'sının tanımlanabilir risk faktörü taşıdığı gösterilmiştir (Tablo 1,2).

Ayrıca, HGV ile infekte olan tüm hastalarda ALT değerlerinde yükselme olup olmadığı ve normal taşıyıcılık durumunun var olup olmadığı bilinmemektedir. Bu nedenle HGV



tespit edilen tüm hastalarda ALT değerleri değerlendirilirken HGV'nin tek başına veya HBV ve HCV'den biri ile birlikte ikili infeksiyon varlığı gözönüne alınarak analizler yapılmıştır. Diğer infeksiyonları olmayan hastaların çoğunluğunda (%59) transaminaz değerleri yüksek bulunmuştur. Böylece, gerçekte HGV infeksiyonu hepatit yapıyor olmakla birlikte hastaların yaklaşık yarısında transaminaz değerleri normal sınırlarda kalmaktadır. Bunların bir kısmı "normal taşıyıcı" olarak kalmaktadır ki transplantasyon öncesi yaklaşık 2 yıl enzim seviyeleri normalde seyreden ilk transplant hastası buna örnek verilebilir. End-stage otoimmün karaciğer hastalığı nedeniyle transplantasyona giden bu hastada virüsün bulaştırıcılığı, artmış viremi seviyeleri ile ve homograft'teki açıklanamayan hepatit rekürrensleri ile gösterilmiştir. Gerçekten de HGV rekürrensine artmış viral titre ile gösterilen daha yüksek replikasyon oranları eşlik etmiştir.

HCV ile infekte karaciğer hastalarında birlikte HGV'nin bulunup bulunmaması ALT seviyeleri, karaciğerdeki histolojik değişiklikler ve serumdaki HCV RNA seviyeleri açısından anlamlı bir fark yaratmamaktadır (66). Bu nedenle HGV koinfeksiyonunun Kronik hepatit C aktivitesi üzerine bir etkisi olmadığı düşünülebilir. Ancak değerlendirme bir başka açıdan yapıldığında ve HGV'li hasta grubu temel alınarak birlikte HBV veya HCV koinfeksiyonu varlığı değerlendirilmeye alındığında ikili infeksiyonlarda ALT seviyeleri daha yüksektir ve oransal olarak tekli infeksiyonlara göre daha sık (%79) yükselme gözlenmektedir (56). Tüm hasta grupları içinde HGV koinfeksiyonu HBV ile %6, HCV ile %10 bulunmuştur (60). Fakat parenteral ve seksual risk faktörleri gözönüne alındığında prevalans oranları değişkenlik göstermekte ve HGV pozitif hastalar iki ana grupta toparlanmaktadır: a) İV ilaç kullanıcıları ve homoseksüel erkeklerde HBV'lilerin %50 (4/8), ve HCV'lilerin %67 (14/21) sinde HGV koinfeksiyonu görülmektedir, b) çok sayıda kan transfüzyonu almış olan hemofililerde HCV infeksiyonluların %21'inde HGV RNA pozitif

**Tablo 1.** Karaciğer hastalıklı değişik gruplarda Hepatit C infeksiyonu

Grup	Test sayısı	Pozitif
Otoimmün hepatit	10	0
PBC	20	0
Şüpheli non-A-E hepatit	24	2
Kronik hepatit (non-A-C) (Siroz, Biopsili.)	34	3
HCC	20	2
Kronik HBV	20	2
Kronik HCV	50	6
Hemofili	49	9
İV. ilaç kullanıcı	26	12
Multiple transfüzyonlu anemi	100	16

bulunmaktadır. Ülkemizde de Uzunalimoğlu ve ark. çok sayıda kan transfüzyonu almış talasemili hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada % 15 (7/48) HGV RNA pozitifliği saptamışlardır (67).

HBV veya HCV'ye bağlı karaciğer hastalıkları için tedavi görmüş olan ikili infeksiyonlu hastalarda interferon tedavisinin HGV replikasyonu üzerine etkisi retrospektif olarak çalışılmıştır. Hastanın ilacı kullandığı dönemde virüs interferona duyarlı gibi görünmekte ancak ilaç alımı kesilince tüm vakalarda relaps gözlenmektedir (60). Bu, interferonun doz ve süresi ile ilişkili olabilir ve bu parametreler gözönüne alınarak ileri çalışmalar yapılması gereklidir. İkili infeksiyonlar sırasında HGV'nin diğer hepatotropik virüslerin interferona cevabını ne ölçüde etkilediği de çok iyi bilinmemektedir; Berg ve ark.'nın

**Tablo 2.** Gönüllü kan vericilerde HGV

Spesmen	Pozitif	Test sayısı
Kabul edilen bağışlar	13	769
Rededilen bağışlar (ALT>45 IU/ml; dondurulup depolanmış ünite)	6	495
Reddedilen bağışlar (ALT>45 IU/ml; taze ünite)	5	214



## **HBV veya HCV'ye bağı karaciğer hastalıkları için tedavi görmüş olan ikili enfeksiyonlu hastalarda interferon tedavisinin HGV replikasyonu üzerine etkisi retrospektif olarak çalışılmıştır. Hastanın ilacı kullandığı dönemde virüs interferona duyarlı gibi görünmekte ancak ilaç alımı kesilince tüm vakalarda relaps gözlenmektedir**

bir çalışmasında kronik hepatit C'li hastaların interferona cevabının HGV varlığıyla değişmediği öne sürülmüştür (66).

### **HGV'NİN HAYVAN MODELİ**

HGV'nin prototip klonları kronik hepatitli iki hastadan elde edilmiştir; hastalardan birindeki enfeksiyon kaynağı kan transfüzyonu idi, diğerinde ise mesleki olarak kanla temas etmiş olması olasılığı vardı. Hastalardan biri aynı zamanda HCV ile koinfekte idi. Bu iki hastadan alınan HGV'li plazmalar üç farklı hayvan türlerine, şempanze, tamarin ve cynomolgus macaques'lere inokule edilmişlerdir. Şempanzelerden birinin serumunda, ilk olarak inokulasyondan 74 gün sonra, RT-PCR ile HGV RNA belirlenmiştir. HGV RNA varlığıyla belirlenen viremi, inokulasyon sonrası 151 gün boyunca devam etmiştir. Diğer şempanzede inokulasyondan 112 gün sonra serumda HGV RNA belirlenmiş ve 20 ay boyunca HGV RNA pozitif kalmıştır. Üçüncü şempanzede inokulasyon sonrası 45. günde yalnızca bir serum örneğinde HGV RNA saptanmıştır. HCV koinfeksiyonlu hastadan alınan plazma ile inokule edilen iki şempanzeden yalnızca birinin serumunda HCV RNA ve anti-HCV Ab. belirlenmiştir. HGV ile enfekte edilen şempanzelerin tümünde, takip edildikleri süre boyunca karaciğer enzimleri normal sınırlarda seyretmiş ve haftalık olarak yapılan karaciğer biopsi incelemelerinde hiçbir patolojik değişiklik gözlenmemiştir.

HGV ve HCV'yi birlikte içeren plazma örneği kullanılarak 12 tamarin ve 6 cynomolgus macaques inokule edilmiştir. İki tamarinde karaciğer homojenatında bakılan RT-PCR ile

HGV belirlenmiştir. Her iki hayvanda da inokulasyonun 30. gününden itibaren başlayarak karaciğer enzim aktivitesi yükselmiş ve buna patolojik incelemelerde nekroinflamatuvar lobuler değişiklikler ve portal infiltrasyon eşlik etmiştir. İnokule edilen cyn. ler içinde yalnızca birinin serumunda, inokulasyondan 47 gün sonra HGV RNA belirlenmiştir.

Bu deneyler, HGV'nin insan dışı yaratıklara da deneysel olarak bulaştırılabileceğini göstermektedir. Şempanzelerde gözlenen persistan viremi insanda kronik enfeksiyonlu hastalardakine benzemektedir. Şempanze modelinde enzimatik ve histolojik değişikliklerin gözlenmesi HGV enfeksiyonuna karşı konakçı cevapları arasındaki farklılığı ortaya koymaktadır.

### **POST-TRANSFUZYON HEPATİT G İNFEKSİYONU**

1. HGV enfeksiyonu transfüzyon geçişlidir çünkü HGV RNA'sı transfüzyonla yakın ilişkilidir; transfüzyon almamış kontrol vakalarda HGV saptanmamıştır.
2. HGV ile hastalık genelde hafif seyirlidir, ALT seviyeleri düşüktür.
3. HGV ve HCV enfeksiyonu eşzamanlı olarak bulaşabilir ve persistan koinfeksiyon şeklinde seyredebilir.
4. HGV enfeksiyonu uzun süreli olabilir ve kronik hepatit gelişebilir.
5. Kan vericilerde HGV prevalansı HCV'den yüksektir ve vericinin ALT seviyesiyle ilişki göstermez.



## GELECEK İÇİN ÖNGÖRÜLER

Yeni bulunan GB virüslerinin (GBV-A/B/C) ve HGV'nin klinik önemini değerlendirebilmek için, daha büyük gruplarda, tüm dünyada kan verici ve kan alıcılarda, ve aynı zamanda diğer risk gruplarında bu virüslerin prevalansını tespit etmek mutlak bir gerekliliktir.

Fulminan hepatik yetmezlik, otoimmün hepatit, kriptojenik kronik hepatit ve hepatosellüler karsinoma (birlikte HBV ve HCV var/yok) etyolojisinde HGV ve GB virüslerinin rolleri daha ileri çalışmalarla analiz edilmelidir. İnterferon alfa, nükleozid analogları, veya spesifik anti-sense nükleotid moleküllerinin uygulamaları gibi tedavi stratejileri, iyi tanımlanmış akut ve kronik HGV ve GB virüs enfeksiyonları için değerlendirilmek durumundadır. Preliminer veriler interferon alfa'nın HGV enfeksiyonlu vakalarda muhtemel etkinliğinin olduğunu ancak tedavi sonunda relaps ortaya çıktığını göstermektedir.

AASLD'de Kim ve ark. (52) HGV ve GBV-C virüslerinin aynı grup virüsler olduğunu iddia etmişlerdir. Nükleotid seviyesinde % 85.5 benzerlik ve NS3 bölgesinde % 100 aminoasit benzerliği olduğunu ortaya koyan Linnen ve ark. (61) de bu iddiayı desteklemektedir. Tüm viral poliproteinlerdeki aminoasit benzerliği ise % 95 olarak bulunmuştur ve bu veriler GBV-C ve HGV'nin aynı virüsün iki izolatu olduğunu düşündürmektedir (68). Değişik ülkelerden gelen kan örnekleri kullanılarak 5' untranslated bölgesinde RT-PCR ile yapılan analizlerde, en az 5 genotipin tanımlandığı söylenmektedir (I. Mushahwar). Batı Afrika'dan gelen GBV-C benzeri örneklerde genotip 1a ve 1b, Avrupa ve Kuzey Amerika'dan gelen HGV benzeri örneklerde 2a ve 2b, Asya örneklerinde ise genotip 3 en sıklıkla bulunmaktadır.

Eldeki varolan epidemiyolojik çalışmaların prelininer karakterine karşın yeni bulunan virüsler etyolojisi bilinmeyen karaciğer hastalıklarında sınırlı olmakla birlikte muhtemelen önemli rol oynamaktadır. HGV/GBV-C, transfüzyon sonrası non-A-E hepatitinden, olasılıkla, önemli oranda sorumludur. Aynı

zamanda kronik hepatit C'lilerde de koinfeksiyon yaparak karaciğer hasarını artırıyor olabilirler.

GB/HGV virüsleri parenteral geçişlidirler ve transplantasyon sonrası donör karaciğerlerini reinfekte edebilirler. Sürekli hemodiyaliz alan hastalarda GBV-C riski artmaktadır (69). Hepatit C ile koinfekte olan japon iv. ilaç kullanıcılarında da artmış risk gösterilmiştir (70). HGV pozitif annelerden doğan 9 çocuğun üçünde vertikal geçiş rapor edilmiştir; çalışılan kadınların tümü yüksek risk grubundan ve HCV veya HIV ile koinfektidir. HCV ve HIV'e göre infanlara geçiş HGV'de daha sık olmaktadır (71).

GBV-C/HGV'nin fulminan karaciğer yetmezliğindeki rolü tartışmalıdır. Japonya (13) ve Almanya'dan (72,73) gelen raporlar fulminan karaciğer yetmezliği ile % 40-50 oranında bağlantı olduğunu belirtmektedir. Ancak bunlarda çalışılan hasta sayısı kısıtlıdır ve önceden GBV-C içeren kan transfüzyonlarının yapılmış olması olasılığı ekarte edilememektedir. Öte yandan Avustralya ve İngiltereden gelen raporlarda fulminan karaciğer yetmezlikli hastalarda bu virüsün hiç belirlenmediği yazılmaktadır (74,75).

Batıda, GBV-C ve HGV kriptojenik hepatitlerin %10-20'sine karşılık gelirken, Batı Afrika gibi endemik alanlarda daha büyük bir yüzdeden sorumludurlar. Bizim ülkemizde de Türkoğlu ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada non-A-E hepatitli 107 hastadan 5'inde (% 4.7) HGV RNA saptanmıştır (76). Fakat hala daha fulminan karaciğer yetmezlikli ve kriptojenik hepatitli, hepatit A-E virüsleri için markerları negatif olan hastaların önemli bir kısmı HGV ve GB virüs için de negatiftirler. GBV-C ve HGV'nin otoimmün karaciğer hastalığını tetikleyip tetiklemediğini veya otoimmün karaciğer hastalığı şeklinde ortaya çıkan hastalıklardan sorumlu olup olmadığını da halen bilmemekteyiz.

GBV-C'nin genom organizasyonunu ortaya koyacak ileri araştırmalar gereklidir çünkü henüz hiçbir kor geni tanımlanmamıştır (77). Ya genomun E1 parçasında saklanmaktadır veya virüs, kapsidi olmayan defektif bir par-



tiküldür; eğer böyle ise GBV-C virüsün replikasyonu için gerekli olan başka virüsün varlığını araştırmak zorundayız demektir.

Yeni hepatit virüslerini tanımlayan teknikler uzun bir süreçten gelmektedirler. 1960'da Avustralya antijenini ve böylece hepatit B virüsünü tanımlamasına olanak sağlayan "ouchterlony" immünodiffüzyon tekniği Blumberg'e Nobel ödülü kazandırmıştı. Hepatit A ve hepatit E gibi virüsler feçeşte immünoelektromikroskopi ile tespit edildiler. 1980'lerin sonuna doğru, infekte şempanzelerden alınıp izole edilen RNA'ların kullanılmasıyla,

standart moleküler klonlama teknikleri Hepatit C virüsünün tanımlanmasını sağlamıştır. Yakın zamanda RDA ve SISPA (sequence-independent single primer amplification) tekniklerinin uygulanmasıyla HGV ve GB virüslerini tanımlamak mümkün olmuştur. A'dan G'ye hepatit virüslerinin keşfinin hikayesi aynı zamanda modern biyoteknolojinin gelişiminin de hikayesidir. RDA ve SISPA en yeni fakat olasılıkla son olmayacak teknolojik gelişmelerdir. Kesinlikle, keşfedilmeyi bekleyen hala daha çok sayıda virüs ve yanısıra yeni tanımsal prosedürler ve terapötik konseptler mevcuttur.

#### KAYNAKLAR

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-62.
2. Alter HJ, Purcell RH, Shih JV, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL, Kuo G. Dedection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Eng J Med* 1989; 321: 1494-500.
3. Weiner AJ, Kuo G, Bradley DW, Bonino F, Saracco G, Lee C, Rosenblatt J, Choo QL, Houghton M. Dedection of Hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1990; 335: 1-3.
4. Hammel P, MarcallinP, Martinot-Peignoux M, Pham BN, Degott C, Level R, Lefort V, Benhallem A, Erlinger S, Benhamou JP. Etiology of chronic hepatitis in France: predominant role of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1994; 21: 618-23.
5. Reyes GP, Purdy MA, Kim JP, Luk KC, Young LM, Fry KE, Bradley DW. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 1990; 247: 1335-9.
6. Bradley DW. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Br Med Bull* 1990; 46: 442-61.
7. Valezquez O, Stetler HC, Avila C, Ornelas G, Alvarez C, Hadler SC, Bradley DW, Sepulveda C. Epidemic transmission of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis in Mexico, 1986-1987. *JAMA* 1990; 263: 3281-5.
8. Deka N, Sharma MD, Mukerjee R. Isolation of the novel agent from human stool samples that is associated with sporadic non-A, non-B hepatitis. *J Virol* 1994; 68: 7810-5.
9. Tassopoulos NC, Hatzakis A, Delladetsima I, Koutelou MG, Toudoulos A, Miriagou V. Role of hepatitis C virus in non-A, non-B hepatitis in Greece. A 5 year prospective study. *Gastroenterology* 1992; 102: 969-72.
10. Tassopoulos NC, Krawczynski K, Hatzakis A, Katsoulidou A, Delladetsima I, Koutelou MG, Trichopoulos D. Case report: role of hepatitis E virus in the etiology of community acquired non-A, non-B hepatitis in Greece. *J Med Virol* 1994; 42: 124-8.
11. Kodali VP, Gordon SC, Silverman AL, McCray DG. Cryptogenic liver disease in the United States: further evidence for non-A, non-B hepatitis. *Am j Gastroenterol* 1994; 89: 1836-9.
12. Marcellin P, Martinot-Peignoux M, Hammel P, Degott C, Aumont P, Erlinger S, Benhamou JP. Chronic non-A, non-B, non-C hepatitis in France. *Gastroenterology* 1993; 104 (suppl.): 949A.
13. Yoshida M, Okamoto H, Mishiro S. Dedection of the GBV-C hepatitis virus genome in serum from patients with fulminant hepatitis of unknown aetiology. *Lancet* 1995; 346: 1131-2.
- 14- Tibbs C, Williams R. Viral causes and management of acute liver failure. *J Hepatol* 1995; 22 (suppl 1):68-73.
15. Hoofnagle JH, Carithers RL, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 1995; 21: 240-52.
16. Wright TL. Etiology of fulminant hepatic failure: is another virus involved? *Gastroenterology* 1993; 104: 640-53.
- 17 O'Grady JG, Portmann B, Williams R. Fulminant hepatic failure. *Disease of the liver: Lippincott company* 1993; 1077-1090.
18. Sallie R, Tibbs C, Silva AE, Sheron N, Eddleston A, Williams R. Dedection of hepatitis E but not C in sera of patients with fulminant NANB hepatitis. *Hepatology* 1991; 14: 68A.
19. Sallie R, Silva AE, Purdy M, Smith H, McCaustland K, Tibbs C, Portmann B, Eddleston A, Bradley D, Williams R. Hepatitis C and E in non-A, non-B fulminant hepatic failure: a polymerase chain reaction and serological study. *J Hepatol* 1994; 20: 580-8.
20. Romeo R, Pol S, Demeret C, Thiers V, Kremsdorf D, Cuillerier E, Berthelot P, Brechot C. Evidence of non-A, non-B, non-C infection in chronic hepatitis by polymerase chain reaction testing for hepatitis B and C viruses. *J Hepatol* 1995; 22: 125-9.
21. Gordon FD, Anastopoulos H, Khettry U, Loda M, Jenkins RL, Lewis WD, Trey C. Hepatitis C infection: a rare cause of fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 117-20.
22. Liang TJ, Jeffers L, Reddy RK, Silva MO, Cheinquer H, Findor A, DeMedina M, Yarbough PO, Reyes GR, Schiff ER. Fulminant or subfulminant non-A, non-B viral hepatitis: the role of hepatitis C and E viruses. *Gastroenterology* 1993; 104: 556-62.
23. Wright TL, Hsu H, Donegan E, Feinstone S, Greenberg H, Read A, Ascher NL, Roberts JP, Lake JR. Hepatitis C virus not found in fulminant non-A, non-B hepatitis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 111-2.
24. Hanau C, Munoz SJ, Rubin R. Histopathological heterogeneity in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1995; 21: 345-51.
25. Liang TJ, Jeffers L, Findor A, Reddy R, Silva M, DeMedina M, Schiff E. Lack of evidence of hepatitis C virus infection in non-A, non-B fulminant and late-onset hepatic failure. *Hepatology* 1991; 14: 129A.
26. Mutimer D, Shaw J, Neuberger J, Skidmore S, Martin B, Hubscher S, McMaster P, Elias E. Failure to incriminate hepatitis B, hepatitis C, and hepatitis E viruses in the aetiology of fulminant non-A non-B hepatitis. *Gut* 1995; 36: 433-6.
27. Chu CM, Sheen IS, Liaw YF. The role of hepatitis C virus in fulminant viral hepatitis in an area with endemic hepatitis A and B. *Gastroenterology* 1994; 107: 189-95.



28. Yoshida M, Dehara K, Inoue K, Okamoto H, Mayumi M. Contribution of hepatitis C virus to non-A, non-B fulminant hepatitis in Japan. *Hepatology* 1994; 19: 829-35.
29. Wu JC, Chen CL, Hou MC, Chen TZ, Lee SD, Lo KJ. Multiple viral infection as the most common cause of fulminant and subfulminant viral hepatitis in an area endemic for hepatitis B: application and limitations of the polymerase chain reaction. *Hepatology* 1994; 19: 833-40.
30. Fagan EA, Ellis DS, Portmann B, Tovey GM, Williams R, Zuckerman AJ. Microbial structures in a patient with sporadic non-A, non-B fulminant hepatitis treated by liver transplantation. *J Med Virol* 1987; 22: 189-98.
31. Fagan EA, Ellis DS, Tovey GM, Lloyd G, Portmann B, Williams R, Zuckerman AJ. Toga-like virus as a cause of fulminant hepatitis attributed to sporadic non-A, non-B. *J Med Virol* 1989; 28: 150-5.
32. Fagan EA, Ellis DS, Tovey GM, Lloyd G, Smith HM, Portmann B, Tan KC, Zuckerman AJ, Williams R. Toga virus-like particles in acute liver failure attributed to sporadic non-A, non-B hepatitis and recurrence after liver transplantation. *J Med Virol* 1992; 38: 71-7.
33. Deinhardt F, Holmes AW, Capps RP, Popper H. Studies on the transmission of human viral hepatitis to marmoset-monkeys. *J Exp Med* 1967; 125: 673-87.
34. Parks WP, Mehnick JL, Voss WR, Singer DB, Rosenberg HS, Alcott J, Casazza AM. Characterization of marmoset hepatitis virus. *J Infect Dis* 1969; 120: 548-59.
35. Almeida JD, Deinhardt F, Holmes AW, Peterson DA, Wolfe L, Zuckerman AJ. Morphology of the GB hepatitis agent. *Nature* 1976; 261: 608-9.
36. Karayiannis P, Petrovic LM, Fry M, Moore D, Enticott M, McGarvey MJ, Scheuer PJ, Thomas HC. Studies of GB hepatitis agent in tamarins. *Hepatology* 1989; 9: 186-92.
37. Lisitsyn N, Lisitsyn N, Wigler M. Cloning the difference between two complex genomes. *Science* 1993; 259: 946-51.
38. Simons JN, Pilot-Matias TJ, Leary TP, Dawson GJ, Desai SM, Schlauder GG, Muerhoff AS, Erker JC, Buijk SL, Chalmers ML, Van Sant CL, Mushahwar IK. Identification of two flavivirus-like genomes in the GB hepatitis agent. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 3401-5.
39. Muerhoff AS, Leary TP, Simons JN, Pilot-Matias TJ, Dawson GJ, Erker JC, Chalmers ML, Schlauder GG, Desai SM, Mushahwar IK. Genomic organization of GB viruses A and B: two new members of the flaviviridae associated with GB agent hepatitis. *J Virol* 1995; 69: 5621-30.
40. Schlauder GG, Dawson GJ, Simons JN, Pilot-Matias TJ, Gutierrez RA, Heynen CA, Knigge MF, Kurpiewski GS, Buijk SL, Leary TP, Muerhoff AS, Desai SM, Mushahwar IK. Molecular and serologic analysis in the transmission of the GB hepatitis agent. *J Med Virol* 1995; 46: 81-90.
41. Pilot-Matias TJ, Pratt SD, Lane BC. High level synthesis of the 12 kDa human FK 506-binding protein in *Escherichia coli* using translational coupling. *Gene* 1993; 128: 219-25.
42. Schlauder GG, Pilot-Matias TJ, Gabriel GS, Simons JN, Muerhoff AS, Dawson GJ, Mushahwar IK. Origin of GB-hepatitis viruses. *Lancet* 1996; 346:447.
43. 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. *Nature Med* 1995; 1: 564-9.
44. Muerhoff AS, Leary TP, Simons JN, Dawson GJ, Pilot-Matias TJ, Schlauder GG, Desai SM, Mushahwar IK. The hepatitis GB viruses: molecular cloning, characterization and classification. *Basel liver week* 1995; Abstract No: 177.
45. Hadziyannis SJ, Dawson GJ, Vrettou E, Gioustozi A, Schlauder G, Desai S. Infection with the novel GB-C virus in multiply transfused patients and in various forms of chronic liver disease. *Hepatology* 1995; 22: 218A.
46. Nübling CM, Lower J. GB-C genomes in a high risk group, in plasma pools, and in intravenous immunoglobulin. *Lancet* 1996; 347: 68.
47. Aikawa T, Sugai Y, Okamoto H. Hepatitis G infection in drug abusers with chronic hepatitis C. *N Eng J Med* 1996; 334: 195.
48. Kuroki T, Nishiguchi S, Tanaka M, Enomoto M, Kobayashi K. Does GBV-C cause fulminant hepatitis in Japan? *Lancet* 1996; 347: 194.
49. Kao J-H, Chen P-J, Chen D-S. GBV-C in the aetiology of fulminant hepatitis. *Lancet* 1996; 347: 120.
50. Hess G, Hadziyannis SJ, Wages J, Karayiannis P, Piatek M, Vrettou H, Horsch A, Kim JP, Fong S, Thomas HC. The prevalence of a new flavivirus (HGV) in patients with liver disease and in groups at risk of exposure to blood and blood products. *Basel Liver Week* 1995; Abstract No:174.
51. Kim JP, Linnen J, Wages J, Fry K, Zhang-Keck ZY, Young L, Gallagher P, Shih J, Krawczynski K, Nakasuji Y, Alter M, Hyams C, Margolis H, Bradley D, Alter H, Fong S. Hepatitis G virus (HGV), a new hepatitis virus associated with human hepatitis. *J Hepatol* 1995; 23 (suppl 1): 78.
52. Kim JP, Linnen J, Wages J, Shih J, Nakasuji Y, Fry K, Zhang-Keck ZY, Young L, Gallagher P, Krawczynski K, Ismay S, Hyams C, Lifson J, Alter M, Margolis H, Fong S, Bradley D, Alter H. Identification of a new hepatitis virus (HGV) and its implication in post-transfusion hepatitis. *Hepatology* 1995; 22: 218A.
53. Berenguer M, Terrault NA, Piatak M, Yun A, Kim JP, Lake JR, Roberts JP, Ascher NL, Wright TL. Hepatitis G virus (HGV) in hepatitis C virus (HCV) infection following liver transplantation (OLTx). *Hepatology* 1995; 22: 151A.
54. Fry KE, Linnen J, Zhang-Keck ZY, Fung K, Hoover C, Fernandez J, Kim JP. Sequence analysis of a new RNA virus (hepatitis G virus, HGV) reveals unique virus in the flaviviridae family. *Hepatology* 1995; 22: 181A.
55. Linnen JM, Zhang-Keck ZY, Fung K, Wages J, Hoover C, Piatak M, Fernandez J, Mo D, Fong SK, Fry KE, Kim JP. Genetic organization and sequence variation of the hepatitis G virus (HGV). *Hepatology* 1995; 22: 181A.
56. Zhang YF, Zhang-Keck ZY, Linnen J, Fung K, Lim MY, Huang CC, Belyaev A, Yarbough PO, Lifson J, Kim JP. Proteolytic processing of the polyprotein of a newly discovered human RNA virus associated with hepatitis. *Hepatology* 1995; 22: 181A.
57. Belyaev AS, Chong S, Wages J, Hoover C, Linnen J, Kim JP. Model of translocation and cleavage of the hepatitis G virus polyprotein. *Hepatology* 1995; 22: 182A.
58. Jeffers LJ, Piatak M, Bernstein DE, Reddy KR, Lifson JD, Yun A, Coelho-Little E, deMedina M, Kim JP, Schiff ER. Hepatitis G virus infection in patients with acute and chronic liver disease of unknown etiology. *Hepatology* 1995; 22: 182A.
59. Nakasuji Y, Shih JWK, Tanaka E, Wages J, Kiyosawa K, Kim JP, Alter HJ. Prevalence of hepatitis G virus (HGV) in Japan. *Hepatology* 1995; 22: 182A.
60. Hadziyannis S, Wages J, Kim JP, Karayiannis P, Hess G, Piatak M, Lifson J, Vrettou H, Horsch A, Fong S, Thomas HC. Frequency of viremia with a new hepatitis virus (HGV) in patients with liver disease and in groups at high risk of exposure to blood and blood products. *J Hepatol* 1995; 23 (suppl. 1): 78A.
61. Linnen J, Wages J, Zhang-Keck ZY, Fry K, Krawczynski K, Alter H, Koonin O, Gallagher M, Alter M, Hadziyannis S, Karayiannis P, Fung K, Nakasuji Y, Shih JW, Young L, Piatak M, Hoover C, Fernandez J, Chen S, Zou JC, Morris T, Hyams KC, Ismay S, Lifson JD, Hess G, Fong SK, Thomas H, Bradley D, Margolis H, Kim JP. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996; 271: 505-8.
62. Stevens CE, Taylor PE, Pindyc J, Choo QL, Bradley DW, Kuo G, Houghton M. Epidemiology of hepatitis C virus. A preliminary study in volunteer blood donors. *JAMA* 1990; 263: 49-53.
63. Schmidt B, Korn K, Fleckenstein B. Molecular evidence for



- transmission of hepatitis G virus by blood transfusion. *Lancet* 1996; 347: 909.
64. Cheng C, Hsueh YS, Lumeng L. Dedection of hepatitis C virus by polymerase chain reaction in HCV EIA-positive sera obtained from volunteer blood donors. *Hepatology* 1990; 12: 876.
  65. Chemello L, Cavaletto D, Pontisso P, Bortolotti F, Donada C, Donadon V, Freazza M, Casarin P, Alberti A. *Hepatology* 1993; 17: 179-82.
  66. Berg T, Dirla U, Naumann U, Heuft HG, Küther S, Lobeck H, Schreier E, Hopf U. Responsiveness to interferon alpha treatment in patients with chronic hepatitis C coinfectd with hepatitis G virus. *J Hepatol* 1996; 25: 763-8.
  67. Uzunalimoğlu Ö, Bozdayı AM, Bozkaya H, Çağsın S, Özhan H. Multiple transfüzyon yapılan hastalarda HGV-RNA prevalansı. *Türk J Gastroenterol* 1996; 7 (suppl. 1): B9.
  68. Zuckerman AJ. Alphabet of hepatitis viruses. *Lancet* 1996; 347: 558.
  69. Masuko K, Mitsui T, Iwano K, Yamazaki C, Okuda K, Meguro T, Murayama N, Inoue T, Tsuda F, Okomato H, Miyakawa Y, Mayumi M. Infection with hepatitis GB virus C in patients on maitenance hemodialysis. *N Eng J Med* 1996; 334: 1485-90.
  70. Aikawa T, Sugai Y, Okamoto H. Hepatitis G infection in drug abusers with chronic hepatitis C. *N Eng J Med* 1996; 334: 195-6.
  71. Feucht HH, Zollner B, Polywka S, Laufs R. Vertical transmission of hepatitis G. *Lancet* 1996; 347:615.
  72. Kekule AS, Nitschko H, Frosner G, Zachoval R, Brodle U, Mairhofer H, Schmalbauer E. Hepatitis GB virus: coinfection with HCV, response to interferon and possible association with fulminant hepatitis. IX Triennial International Symposium on viral hepatitis and liver disease 1996; Abstract no: 143.
  73. Riffelmann M, Viazov S, Lange R, Kekule AS, Nitschko H, Erhard J, Frosner G, Eigler FW, Roggendorf M. Dedection of GB-C virus RNA by nested RT-PCR in patients with fulminant hepatitis. IX Triennial International symposium on viral hepatitis and liver disease 1996; Abstract no: C210.
  74. Moaven L, Angus P, Bowden DS, Kim J, Yun A, McCaw R, Revill P, Locarmini SA. No apparent association of hepatitis G virus with non-A-E fulminant hepatitis in a small cohort study. IX Triennial International Symposium onviral hepatitis and liver disease 1996; Abstract no:C211.
  75. Sallier, Shaw J, Mutimer D. GBV-C virus and fulminant hepatic failure. *Lancet* 1996; 347: 1552.
  76. Türkoğlu S, Kaymakoğlu S, Demir K, «akaloğlu Y, Bozacı M, Baykan N, «ullu F, Ökten A, Badur S. «eşitli hasta gruplarında hepatit G virüsü araştırılması. 3. Ulusal Viral Hepatit Simpoz-yumu 1996; P87.
  77. Leary TP, Muerhoff AS, Simons JN, Pilot-Matias TJ, Erker JC, Chalmers ML, Schlauder GG, Dawson GJ, Deasi SM, Mushahwar IK. Sequence and genomic organization of GBV-C: a novel member of the flaviviridae associated with human hepatitis. *J Med Virol* 1996; 48: 60-7.

Araştırmacı çalışmasına, önceden oluşturulmuş herhangi bir fikri olmadan başlarsa, en karmaşık deneyimlerin uçsuz bucaksız bolluğundan, kuramsal bağlantıların açıkça görülmesine izin verecek kadar basit olan gerçekleri nasıl seçip ayırabilir?

A. EINSTEIN