

# Hepatit G virüsü

Dr.Alper SÖNMEZ<sup>1</sup>, Dr. Bilgin CÖMERT<sup>1</sup>, Dr. Refik MAS<sup>1</sup>, Dr. Murat ÇOLAKOĞLU<sup>2</sup>

GATA İç Hastalıkları Anabilim Dalı1, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı2



Dr. Alper SÖNMEZ



Dr. Refik MAS



Dr. Bilgin CÖMERT

Son 20 yıl içinde hepatit virüslerine ait bildiklerimiz gelişerek artmıştır. 1970'li yılların başlarında hepatit A virüsü (HAV) ve hepatit B (HBV) virüsünün bulunmasının ardından, enterik veya parenteral geçişli hepatitlerin bir kısmından her iki virüsün de sorumlu olmadığı görülmüş ve uzun yıllar non-A, non-B terminolojisi kullanılmıştır. Moleküler teknolojideki gelişmelerle beraber son yıllarda hepatit alfabetesine yeni isimler kazandırılmıştır. 1980'li yılların başında bulunan defektif bir virüs olan Delta ajanı (HDV) replikasyon için HBV koenfeksiyonuna gerek duymaktaydı. 1989 yılında ilk defa ortaya konan Hepatit E virüsünün (HEV) enterik non-A, non-B enfeksiyonlarının önemli kısmından sorumlu olduğu tespit edil-

di. Aynı yıl izole edilen Hepatit C virüsünün (HCV) ise parenteral non-A, non-B enfeksiyonlarının büyük bölümünü oluşturduğu görüldü. 1994 yılında çift sarmal bir DNA virüsü enterik non-A-E enfeksiyonlarının sebebi olarak bildirilmişse de hepatit F virüsü adı verilen bu ajan uluslararası virüs taksonomi komitesi tarafından onaylanmadı. Ancak tüm bu gelişmelere ve bulunan yeni etkenlere karşın hala bir kısım hepatitlerin etyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır.(1)

1995 yılı içinde iki ayrı araştırma grubu akut ve kronik hepatitlere neden olabilecek yeni RNA virüsleri izole ettiler. Ocak 1995'de Genelabs Technologies'deki araştırmacılar kronik post-

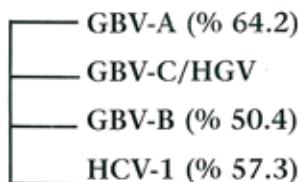
# HGV

geçisi, parenteral yolla olur. Kan transfüzyonu en iyi bilinen geçiş yoludur. Hemofiliaklar, multibl transfüzyon gerektiren anemik hastalar, IV uyuşturucu kullanıcıları ve hemodiyaliz hastaları en önemli risk gruplarıdır.

transfüzyon hepatitli bir hastanın serumuyla primatlarda akut hepatit oluşturdu. (2) Bu serumdan izole edilen viral genoma da hepatitis-G virüsü (HGV) adını verdiler. HGV'nin analizi bu virüsün flaviviridea ailesinden, pozitif tek sarmal bir RNA virüsü olduğunu ve yaklaşık 9400 nükleotitden olduğunu ortaya koydu. Aynı ailede yer alan HCV ile karşılaştırılınca her iki virüsün aminoasit ve nükleotid dizilimlerinin % 25 oranında benzer olduğu görülmüştür.

Mayıs 1995'de ise Abbott laboratuvarındaki araştırmacılar GBV-A, GBV-B ve GBV-C adını verdikleri virüsleri klonladılar. "GB" 1967 yılında akut hepatit geçirmiş genç bir cerrahın adının baş harfleri idi. GB ajani, yıllar boyunca maymunlarda pasaj yapılarak üretilmiş ve genetik dizisi 1995 yılında ortaya konmuştur. GBV-A ve GBV-B maymunları, GBV-C ise insanları enfekte etmekteydi. Genomik yapı incelemeleri, HGV ve GBV-C'nin nükleotidlerinin % 85 oranında, aminoasit dizilişlerinin ise % 96 oranında aynı olduğunu ve bunların muhtemelen aynı virüsün farklı izolatları olduğunu ortaya çıkardı.(4) (Şekil-1)

**Şekil1.** Hepatit virüsleri GBV-A/B/C ve HCV-1'in aminoasit dizilişleri açısından karşılaştırılması



## SIKLIK

HGV enfeksiyonu varlığı doku yada serumdaki viral RNA'yı gösteren polimeraz zincir reaksiyonuyla (PCR) saptanmaktadır. PCR çok duyarlı bir yöntem olmakla birlikte geçirilmiş enfeksiyonları veya halen viremik olmayan olguları saptamakta yetersiz kalmaktadır. Dolayısıyla mev-

cut prevalans bilgileri gerçeği tam olarak yansıtılmamaktadır. Son zamanlarda, HGV RNA saptanmayan ama, HGV'nin zarf proteini olan E2'ye karşı antikor yanıtı saptanan olgular tespit edilmiştir. HGV RNA negatif olan intravenöz ilaç bağımlılığında bu oran % 50'nin üzerinde bulunmuştur. Bunların HGV enfeksiyonu geçirip serokonversiyon oluşan olgular olduğu düşünülmektedir. Bu da HGV enfeksiyonu sıklığının HGV RNA tayiniyle saptanandan daha fazla olduğunu göstermektedir.(5)

Sağlıklı donörler arasındaki HGV prevalansı birçok ülkede % 1-2 arasındadır. Çeşitli çalışmalarda Amerika ve Avrupa'da % 1.5, Japonya'da % 0.9 6, Avustralya'da % 4.2 olarak bulunmuştur. 7 Bu sonuçlar sağlıklı donörlerde HGV RNA sıklığının HCV RNA'ya göre daha fazla olduğunu göstermektedir. Ancak, muhtemelen hastalığın seyrinin hafif olması ve transaminaz yüksekliğinin daha az olması nedeniyle HGV hepatiti tanısı sık konmamaktadır.(3)

Miriam ve arkadaşları, akut non-A-E enfeksiyonu geçirmiş 45 olgunun 4 tanesinde (% 9) HGV RNA saptamıştır. 8 Yeni tanı konmuş non-A, non-B hepatitlerinse yaklaşık % 18'inde HGV RNA pozitifliği saptanmış ve bu olguların birçoğunun (% 80) aynı zamanda HCV ile enfekte olduğu görülmüştür. 9 Bulaşma yollarının ortak olması nedeniyle HBV ve HCV ile koenfeksiyonların görülmesi sürpriz değildir. Batı Avrupa'da IV uyuşturucu kullananlarda ve fazla transfüzyon uygulanan hastalarda HGV müşbetliğinin % 30'laravardığı, kronik HBV enfeksiyonunda % 10, HCV enfeksiyonundaysa % 21 oranında HGV koenfeksiyonu olduğu tespit edilmiştir. 10 Tanaka ve arkadaşları 189 kronik HCV hastasının 21'inde (% 11) HGV RNA saptamışlardır. 11 Mas ve arkadaşlarının çalışmasındaysa HCV enfeksiyonlu 30 hastanın yalnızca 1 tanesinde (% 3.3) HGV pozitifliği saptanmıştır. (12)

## BULAŞMA YOLU

Hemodiyaliz hastalarındaki HGV sıklığını gösteren farklı çalışmalar ve sonuçlar vardır. Japonya'da Masuko ve arkadaşları 519

---

**F**eucht ve arkadaşları vertikal geçişin HGV enfeksiyonunda HIV ve HCV'den daha fazla olduğunu göstermiş ve anneleri HGV müspet olan 9 çocuğun 3'ünde (% 30) HGV RNA pozitifliği saptamışlardır.

hemodiyaliz olgusunda HGV RNA prevalansını % 3.1, Fransa'da ise De Lambeallerie ve ark. 61 hemodiyaliz hastasında % 57.5 olarak saptamıştır.<sup>13, 14</sup> Türkiye'de ise Mas ve arkadaşları 56 hemodiyaliz olgusunun yalnızca 1 tanesinde (% 1.8) HGV RNA pozitifliği saptamıştır.<sup>(17)</sup> Oysa yine Türkiye'de yapılan bir başka çalışmada Günaydin ve arkadaşları 78 hemodiyaliz olgusunun 27'sinde (% 34.6) ve 59 sağlıklı kontrolün 2 tanesinde (% 3.4) HGV RNA pozitifliğini saptamıştır.<sup>18</sup> Hemodiyaliz olgularındaki farklı prevalans değerleri muhtemelen diyalizden bağımsız olarak transfüzyonla veya diyaliz ortamındaki nosokomial bulaşmayla ilişkilidir.

## KLİNİK

HGV, karaciğeri tek başına enfekte edebileceği gibi, hepatit B ve C ile dual enfeksiyonlara da neden olabilir. Klinik bulgular HGV enfeksiyonun genellikle hafif seyirli olduğunu göstermektedir. Virüse adını veren cerrah GB'de olduğu gibi akut hepatit ve sarılık tablosu nadiren görülebilir. Transaminaz yüksekliğinin eşlik ettiği kronik hepatitler görülebileceği gibi, hepatite ait bir bulgu olmadan da kronik enfeksiyonlar meydana gelebilir. Transaminaz düzeyleri yükselmeyen olguların taşıyıcı mı, yoksa hastalığın latent döneminde mi olduğunu söylemek zordur.

Miriam ve arkadaşlarının dokuz yıl boyunca izlediği HGV RNA'sı pozitif, akut nonA, E hepatitli 4 olgunun üçünde HGV enfeksiyonu persistans gösterirken, hiçbirinde kronik hepatit gelişmemiştir.<sup>8</sup> Yine aynı çalışmada yalnızca HCV enfeksiyonu geçiren olgularla, HCV ve HGV koenfeksiyonu geçiren olgular arasında kronik hepatit gelişmesi açısından farklılık olmadığı saptanmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, HGV'nin akut, hafif seyirli hepatitlere neden olduğunu, persistan HGV enfeksiyonun sık görüldüğünü, ancak kronik enfeksiyonlara yol açmadığını ve hepatit A, B, C enfeksiyonlarının klinik gidişini etkilemediğini göstermiştir. Bralet ve arkadaşlarıysa, kronik

HCV enfeksiyonunda, HGV koenfeksiyonunun karaciğerde ilave histopatolojik değişikliklere neden olmadığını göstermiştir.<sup>20</sup>

Tayvan'da yapılan bir çalışmada akut posttransfüzyon hepatiti geçiren 57 olgunun 7'sinde (% 12.3) HGV RNA müspet bulunmuştur. Bu 7 olgudan 5 tanesinde HCV koenfeksiyonu mevcut olup, kalan iki olgudaysa yalnızca HGV mevcuttur. Takip edilen olgularda HCV koenfeksiyonlu 5 hastanın 4 tanesinde (% 80) kronik hepatit gelişirken, yalnızca HGV müspet olan 2 olguda kronik hepatit gelişmemiştir. Bu da tek başına HGV enfeksiyonunun klinik seyrinin, koenfeksiyonlara göre nispeten benign olduğunu göstermiştir.<sup>21</sup> Türkiye'de ise Mas ve arkadaşlarının çalışmasında kronik kryptojenik hepatitli 20 olgunun serumu retrospektif olarak incelenmiş ve 2 olguda (% 10) HGV RNA müspet olarak saptanmıştır.<sup>22</sup>

Tüm fulminan hepatit olgularının en az yarısında neden non-A-E enfeksiyonudur. Heringlake ve arkadaşlarının çalışmasında 22 fulminan hepatik yetmezlikli olgunun 11 tanesinde (% 50) HGV RNA saptanmıştır. Bu

---

**HGV** akut, hafif seyirli hepatitlere neden olmaktadır. Perkütan HGV infeksiyonları sık olmakla birlikte kronik infeksiyon pek görülmez. Hepatit A,B,C infeksiyonlarının gidişini etkilemez.

---

olgulardan 6 tanesinde HBV, 5 tanesinde ise non-A-E enfeksiyonu tespit edilmiştir.<sup>23</sup> Japonya'daki bir başka çalışmada ise fulminan non-A-E hepatitli 6 olgunun 3 tanesinde HGV RNA saptanmıştır.<sup>(24)</sup> Ancak her iki çalışmada da olgu sayısı azdır ve bu hastalara daha önce HGV müspet kan nakli yapılmış yapılmadığı da

# HGV

enfeksiyonunun HCV enfeksiyonlarında olduğu gibi ekstrahepatik sendromlara (krioglobülinemi, glomerülonefrit, non-Hodgkin lenfoma vb.) yol açtıına ait herhangi bir bilgi yoktur.

tam olarak bilinmemektedir. Diğer yandan Avustralya ve İngiltere'de yapılan çalışmalarla ise fulminan hepatit ve HGV arasında ilişki gösterilememiştir.<sup>25, 26</sup> HGV'nin en fazla bulaşma nedeni transfüzyon olmasına rağmen, posttransfüzyon fulminan hepatit olgularında genellikle, HBV ve HCV dışında etken saptanmaması da HGV'nin fulminan hepatite neden olduğu düşüncesini zayıflatmaktadır.

Bardus ve arkadaşlarıysa hepatosellüler karsinomlu olgulardaki HGV enfeksiyonu prevalansını araştırmıştır. Bu çalışmada yöntem olarak HGV'nin amino terminalindeki 44 amino asitlik çekirdek antijenine karşı antikor (Anti-S44A) araştırılmıştır. 72 hepatosellüler karsinoma olgusunun 12'sinde (% 16.7) anti-S44A pozitif olarak saptanmıştır. Ancak bu olguların hiçbirinde HGV RNA potifliği bulunmamıştır. Yazarlar hepatosellüler karsinomlu olgularda HGV'ye maruz kalma sıklığını yüksek bulmakla birlikte, devam eden HGV enfeksiyonu hiçbir olguda saptamamışlardır.<sup>(27)</sup>

## TEDAVİ

Tanaka ve arkadaşları yalnızca HCV enfeksiyonu olan hastalarla, HGV koenfeksiyonu olanları tedaviye yanıt açısından karşılaştırmıştır. İki grup arasında,  $\alpha$ -interferon tedavisine yanıt yönünden farklılık saptanmamış ve HGV birlikteinin tedaviye yanıtta önemli bir farklılığı gösterilmiştir. HGV müspet olgularda uzun süreli tedavi yanıtı % 22 olarak saptanmıştır. Bu oran HCV'li olgulardakinden hafifçe düşük olmasına rağmen anlamlı bir

farklılık yoktur. İlginç olarak, uzun sürede HGV RNA'nın kaybolduğu iki olguda, HCV RNA varlığı sürmüştür ve üç olguda da HCV RNA kaybolmasına rağmen HGV RNA varlığı sebat etmiştir. Bu 3 olguda HGV RNA varlığına rağmen transaminaz yüksekliği görülmemiştir. Tedavi açısından yapılan diğer çalışmalar da benzer sonuçlar alınmıştır.

## SONUÇ

Tüm anlatılanların ışığı altında HGV ile ilgili bilinenler şöyle özetlenebilir:

1. HGV enfeksiyonu transfüzyon yoluyla bulaşmaktadır, ancak posttransfüzyon hepatitlerde önemli yeri yoktur.
2. Genellikle hafif klinik tablolara neden olarak hafif transaminaz yükseklikleriyle seyreder ve fulminan hepatitlerdeki yeri tartışılmalıdır.
3. Diğer hepatotrop virüslerle birlikte koenfeksiyonlara neden olabilir. Ancak koenfeksiyonların, klinik tablonun şiddetini artırdığı gösterilmemiştir.
4. Enfeksiyonlarında persistans ve kronikleşme görülebilir.
5. Tedaviye yanıtı HCV'den farklı değildir.

Göründüğü kadarıyla HGV enfeksiyonunun klinik önemi, prevalansıyla karşılaşılırla oldukça düşüktür. Ancak, yine de HGV'yi masum olarak görmek için henüz çok erken olup kesin bir yargıya varmadan önce HGV ile ilgili daha birçok sorunun aydınlatılması gerekmektedir.

**T**edavi süresince hepatit G virüsü  $\alpha$ -interferona duyarlı gibi gözükse de, hemen tüm olgularda relaps görülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Linnen J, Wages J, Zhang KZ, et al. Molecular cloning and disease associated of HGV. Science 1996; 271: 505-508
2. Alter HJ. The cloning and clinical implications of HGV and HGBV-C. N. Eng. J. Med 1996; 334: 1356-7

- 
3. Heringlake S, Tillmann HL., Mans MP. New hepatitis viruses. *Journal of Hepatology* 25: 239-247, 1996
  4. Stransky J. The discovery of hepatitis virus. *Cas-Lek-Cesk* 1996; 135 (4): 99-101
  5. Makoto M, Yuzo M. Hepatitis G virus a true hepatitis virus or an accidental tourist? *N Eng J Med* 1997; 336, 11
  6. Masuko, K, Mitsui, T, Iwano, K, et al. Infection with hepatitis GB virus C in patients on maintenance hemodialysis. *New England Journal of Medicine*. 1996; 334: 1485-90.
  7. Moaven L, Hyland C, Young F, et al. Prevalence of hepatitis G virus in Queensland blood donors. *MJA* 1996; 165: 369-71
  8. Miriam J, Margaret G, Timothy TM, et al. For the Sentinel Countries viral hepatitis study team acute non-A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G virus infection. *N Engl J Med* 1997; 336: 741-6
  9. Adrian M. Di Bisceglie, MD Hepatitis G Virus Infection: A Work in Progress. *Annals of Internal Medicine*, 1 November 1996. 125: 772-773
  10. Bowden S, Moaven D, Locarnini A. New hepatitis viruses: are there enough letters in the alphabet? *MJA* 1996; 164: 87-89
  11. Tanaka E, Alter J, Nakatsuji, et al. Effect of hepatitis G virus infection on chronic hepatitis C. *Ann Intern Med*. 1996; 125: 740-3
  12. Mas MR, Sağlamkaya U, Kubar A. The HGV prevalence in the chronic HCV infections. Paper presented in the 6th United European Gastroenterology week. Abstract published in *GUT* 1997; 41: suppl 3
  13. Lamballerie X., Charrel RN, Bussol B. Hepatitis GB virus C in patients on hemodialysis. *New Eng J Med* 1996; 334: 1549
  14. Kim JP, Linnen J, Wages J, et al. Hepatitis G virus (HGV) a new hepatitis virus associated with human hepatitis J *Hepatol* 1995; 23 (1): 78.
  15. Aikawa T, Sugai Y, Okamoto H. Hepatitis G infection in drug abusers with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 334 (1996) 195-196.
  16. Hadziyannis SJ, Dawson GJ, Vrettou E, Gioustozzi A, Schlauder G, Deasi S. Infection with the novel GB-C virus in multiply transfused patients and in various forms of chronic liver disease *Hepatology* 22 (1995) 218A.
  17. Mas MR, Sağlamkaya U, Kubar A, The HGV prevalence in the chronic hemodialysis patients. Paper presented in the 6th United European Gastroenterology week. Abstract published in *GUT* 1997; 41: suppl 3.
  18. Gunaydin M., Bedir A., Akpolat T., Kuku I., Pekbay A., Esen S., Ozyilkan E., Arik N., Cengiz K. Prevalance of Serum HGV-RNA among Hemodialysis Patients in Turkey *Infection* 25: 5 1997
  19. Feucht HH, Zollner B, Polywka S, Laufs R. Vertical transmission of hepatitis G. *Lancet* 1996; 347: 615
  20. Bralet M, Thoraval F, Pawlotsky J, et al. Histopathologic impact of GB virus C infection on chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1997; 112: 188-92
  21. Shinn-JH, Rei-HL, Cho-Yu C., et al. The role of hepatitis G virus infection in patients with acute posttransfusion hepatitis in Taiwan division of Gastroenterology,. *Lancet* 1996; 347: 1573-4
  22. Mas MR, Sağlamkaya U, Kubar A, The HGV prevalence in the chronic hemodialysis patients. Paper presented in the 6th United European Gastroenterology week. Abstract published in *GUT* 1997; 41: suppl 3.
  23. Heringlake S, Osterkamp S, Trautwein C, et al. Association between fulminate hepatic failure and a strain of GBV virus C. *Lancet* 1996; 348: 1626-29
  24. Yoshioka M, Okamoto H, Mishiro S. Detection of the GBV-C hepatitis virus genome in serum from patients with fulminate hepatitis of unknown etiology. *Lancet* 1995; 346: 1131-2.
  25. Moaven L, Angus P, Bowden DS, et al. No apparent association of hepatitis G virus with non A-E fulminant hepatitis in a small cohort study. IX Triennial International Symposium on viral hepatitis and liver disease 1996; (Abstract C210)
  26. Sallie R, Shaw J, Mutimer D, GBV-C virus and fulminate hepatic failure. *Lancet* 1996; 347: 1552
  27. P Bardus MD, P Toniutto MD, M Pirisi MD, P Ferroni BSc, V Gasparini MD, S Tisminetzky PhD, C Fabris MD, G Soardo MD, P Pacco BSc, F Baralle PhD, E Bartoli MD Exposure To Hepatitis G Virus Infection In Italian Patients With Hepatocellular Carcinoma Abstract published in *Cancer Detect Prevent* 1996; 20 (5) Paper presented at the International Symposium on the Impact of Cancer Biotechnology on Diagnostic and Prognostic Indicators in Predictive Oncology and Therapy, Nice, France, October 26-28, 1996.