

Hepatit G Virüs belirteçleri pozitif hastaların değerlendirilmesi

Evaluation of the patients with positive Hepatitis G Virus markers

Selçuk Kaya¹, Buket Cicioğlu Arıdoğan¹, Recep Sütçü², Mustafa Demirci¹

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi¹ Mikrobiyoloji ve ²Biyokimya Anabilim Dalı, Isparta.

İletişim / Correspondence: Selçuk Kaya Adres / Address: İstanbul Cad. No:52 Kat:4/14 32100 Isparta
Tel: 246 2112081 Fax: 246 2371762 E-mail: selcuk@med.sdu.edu.tr

ÖZET

Hepatit virusu olarak bildirilen hepatit G virus (HGV)'un patogenezi ve klinik önemi tam netlik kazanmamıştır. Bu çalışmada, HGV RNA pozitif olan beş olgu ile anti-HGV pozitif dokuz olgunun klinik ve biyokimyasal belirtiler açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Sadece HGV enfeksiyon belirteçlerine sahip (HGV RNA/Anti-HGV) 5 kişiden hiçbirinde klinik belirti saptanmamış ve bu kişilerin hepsinde ALT seviyeleri (ortalama: 16.4±3.4) normal sınırlar arasında tespit edilmiştir. HBV ve HCV ile koinfekte HGV enfeksiyonlu hastalarda da hastalık seyrinde bir kötüleşme tespit edilmemiştir. Sonuç olarak bu bulgular, HGV'nin karaciğerde masum izleyici rolü oynayan bir virus olduğu görüşünü desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Hepatit G virusu, klinik bulgu

SUMMARY

Hepatitis G virus (HGV) is informed to be hepatitis virus but pathogenesis and clinical significance of HGV infection remains uncertain. In this study, it was aimed that 5 cases with HGV RNA positive and 9 cases with anti-HGV positive were evaluated for clinical symptoms and biochemical findings.

Clinical symptom has not been determined none of 5 patients who have only HGV infection markers. Of those all indicated ALT levels as between normal range. An exacerbate in disease course was not indicated in HBV and HCV of coinfection HGV with patients. In conclusion, this findings have supported opinion that HGV plays a role as innocent spectator in liver.

Key words: Hepatitis G virus, clinical symptoms

GİRİŞ

Tanısal testlerde her geçen gün artmakta olan gelişmeler sonucu 1995 yılında tanımlanan yeni hepatit viruslardan biri hepatit G (HGV) virusudur (1). HGV tek sarmallı RNA virusu olup *Flaviviridae* familyasında bulunur. HGV parenteral geçiş gösteren bir enfeksiyondur ve hepatit B ve hepatit C ile koinfeksiyonu sık görülmektedir (2,3).

HGV'nin patogenezi ve hastalık yapabilme kapasitesi kesin değildir. İlk keşfedildiği yıllarda az sayıda saptanan fulminan hepatitli olgular dışında, pek çok çalışma HGV'nin hafif klinik bulgular veya hiçbir klinik ve biyokimyasal belirti

oluşturmadığını göstermiştir (2-6). Bu çalışmada da, HGV RNA/Anti-HGV antikorları pozitif olguların klinik belirti ve biyokimyasal belirtiler açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır

GEREÇ VE YÖNTEM

PCR ile HGV RNA pozitif olan 5 olgu (yalnız 1 olgu sadece HGV ile infekte, 2 olgu HBV ve 2 olguda HCV ile koinfekte idi) ile ELISA ile anti-HGV pozitif 9 olgu (4 olgu sadece HGV ile infekte, 3 olgu HBV ve 2 olguda HCV ile koinfekte idi) çalışmaya alınmıştır. Kontrol olarak da, sadece HBV ile infekte 10 hasta ve sadece HCV ile infekte 10 hasta çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya alınan kişilere bilgi verilmiş ve onayları alınmıştır.

Çalışmaya alınan kişiler halsizlik, iştahsızlık, yorgunluk, sarılık, karın ağrısı, kilo kaybı gibi şikayetler açısından sorgulanmıştır. Biyokimyasal belirtiler açısından olguların serumlarında karaciğer fonksiyon testlerinden olan ALT seviyeleri otoanalizör (Abbott Aeroset IL, USA) ile ölçülmüştür.

İstatistik için Mann Whitney U testi kullanılmış ve $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Sadece HGV enfeksiyon belirteçlerine sahip (HGV RNA/Anti-HGV) 5 kişiden hiçbirinde klinik belirti saptanmamıştır. Bu kişilerin hepsinde ALT seviyeleri (ortalama: 16.6 ± 4.02 U/L) normal sınırlar arasında tespit edilmiştir. HBV ile koinfekte HGV enfeksiyonlu 5 kişide ve HCV ile koinfekte HGV enfeksiyonlu 4 kişide saptanan klinik belirtileri tabloda verilmiştir. Bu hastalarda ortalama serum ALT değerleri sırasıyla 49.4 ± 27.05 ve 75.5 ± 60.56 U/L tespit edilmiştir. Sadece HBV ve HCV enfeksiyonlu hastalarda ortalama serum ALT değerleri sırasıyla 81.9 ± 57.1 ve 60.8 ± 48.1 U/L olarak saptanmıştır. HGV koinfeksiyonlu HBV ve HCV hastalarının ALT değerleri sadece HBV ve sadece HCV enfeksiyonlu hastalarının ALT değerleri arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Çok yakın bir zamanda tanımlanan HGV'nin oluşturduğu enfeksiyon ve klinik öneminin belirlenmesi için dünyada birçok merkezde çalışma yapılmasına rağmen elde edilen bulgular yoruma açıktır. Bu virus ilk etapta hepatit virusu olarak tanımlanmasına rağmen, HGV'nin karaciğer hastalıklarındaki etiyolojik rolü halen tartışmalıdır (4-6).

Deneyssel olarak HGV ile enfekte edilen iki şempanzede 10 ve 11 hafta sonra viremi saptanmış ve 120 haftalık izlem periyodunda vireminin sürmesine karşın hepatit oluşmamıştır. İzlem süresince haftalık yapılan karaciğer biyopsi örneklerinde patolojik bir bulgu görülmemiştir (7).

Bizim çalışmamızda, sadece HGV ile enfekte olgularda hiç belirti olmaması ve karaciğer fonksiyon testlerinden serum ALT değerleri normal seviyelerde olması HGV enfeksiyonunun bir hepatit tablosu oluşturmadığı veya subklinik bir tablo oluşturduğu görüşünü desteklemektedir. HBV ve HCV ile koinfekte olan olgularda görülen belirti ve biyokimyasal belirtilerin direk olarak primer hepatit virusları olan HBV ve HCV'den kaynaklandığını düşünmekteyiz.

HGV'nin karaciğerde hasar oluşturma etkisi, HCV'nin etkilerinden bir hayli uzaktır. Karaciğerdeki HGV'nin hasar yapmayışı belirgin bir kor proteininden yoksun oluşu ile açıklanmaya çalışılmaktadır.

Tablo1. HGV'li olgular ve kontrol hastalarında klinik belirtiler

Belirtiler	Sadece HGV n=5	HGV+HBV n=5	HGV+HCV n=4	Sadece HBV n=10	Sadece HCV n=10
Halsizlik/yorgunluk	-	5	3	10	8
Sarılık	-	-	-	1	-
İştahsızlık	-	4	2	7	5
Koyu renkli idrar	-	-	-	1	-
Bulantı-kusma	-	1	1	2	1
Ateş	-	-	-	1	1
Baş- Karın ağrısı	-	1	1	2	1
İshal/kabızlık	-	-	-	1	-
Kaşıntı	-	-	-	2	-
Kas/eklem ağrısı	-	-	-	1	3

şılmıştır. Bilindiği gibi viral nükleoproteinlerin patogeneze ve klinik seyrinde önemli etkileri vardır. Kor bölgesinin kısılalığı humoral ve hücresele immun yanıtın azalarak, hepatik inflamasyonun olmamasına veya az olmasına yol açabileceği düşünölmüşse de tam olarak doğrulanamamıştır (8).

Pessoa ve ark (9) serum ve karaciğer HGV RNA düzeylerini karşılaştırmışlar ve HCV'nin aksine HGV'nin karaciğer/serum oranının çok düşük olduğunu bulmuşlardır. Bunu da iki şekilde açıklamaya çalışmışlardır. Birincisi, dolaşımda HCV ve HGV'nin klirensi farklı olabilir. Her iki virus sadece karaciğerde çoğalsa dahi, HCV'nin daha yüksek karaciğer/serum oranı göstermesi serumda HGV'den daha hızlı temizlendiğini gösterebilir. İkincisi, virusun hepatositlerdeki replikasyonunu hızla serum içine transportu izlemekte ve düşük karaciğer/serum oranına neden olabilmektedir. Tucker ve ark (10), HGV'nin primer replikasyon alanının dalak ve kemik iliğı olabileceğini önermiş ve hücresele tropizm aydınlanana kadar, HGV/GBV-C'yi "kemik iliğı-dalak virusu (BMS)" olarak da isimlendirmeyi uygun görmüşlerdir.

Karaciğer hasarı olmaksızın persistan HGV enfeksiyonunun sık karşılaşılmaması, HGV'nin primer olarak hepatotropik olmadığını, CMV'ye benzer şekilde ara sıra karaciğeri infekte ettiğini düşündürmektedir (11).

Alter ve ark (3, 12) bildirdikleri akut non A-E hepatitli 45 olgudan HGV RNA olumlu buldukları hafif seyirli 4 olgunun (%9) dokuz yıllık izlemlerinde, hiçbirinde kronik hepatit gelişmez iken, 3'ü HGV RNA olumlu kalmıştır. 3 olguda sarılık gelişmiş, halsizlik, bulantı ve iştah kaybı gibi spesifik olmayan belirtiler gözlenmiştir. Ancak bir olguda 6 ay içinde biyokimyasal iyileşme olduğu halde, HGV RNA dokuz yıl için olumlu saptanması, HGV'yi etken olarak kabul ederken dikkatli davranılması gerektiğini ortaya koymuştur.

Transfüzyon alıcılarında hepatit gelişenlerle gelişmeyenler arasındaki HGV enfeksiyon oranları benzerdir. HGV ile infekte kan alıcılarının

%75'inde karaciğer hastalığına ilişkin biyokimyasal bulgu yoktur. HCV ile birlikte olan HGV enfeksiyonlarında karaciğer fonksiyon testlerinde, klinik bulgular ve kronikleşmede, tek başına HCV enfeksiyonuna göre bir fark yoktur. Bu olgularda ALT değışiklikleri HCV RNA ile ilişkili iken, HGV RNA ile ilişkisi bulunamamıştır. Aynı şekilde kronik B ve C hepatitli hastalarda HGV enfeksiyonunun klinik bulgular, karaciğer fonksiyon testleri ve histopatolojisine etkisi olmadığı gösterilmiştir (13-15). HGV'nin HBV ve HCV ile birlikteliğı sık görülmesine rağmen, bu enfeksiyonların klinik seyrinde bir değışiklik gözlenmediğı karaciğer histopatolojisini ve interferona yanıtı etkilemediğı bildirilmiştir (15). ABD'de yapılan bir çalışmada akut HCV'lu hastaların %60'ında kronik hepatit gelişirken, HCV+HGV koinfeksiyonlu hastaların %61'inde hepatit geliştiğı bildirilmiştir (3).

HGV'nin kronik hepatit, siroz veya hepatoselöler karsinomaya neden olduğuna dair bir kanıt yoktur (16). Etiolojisi tanımlanamayan kronik hepatit olgularındaki HGV enfeksiyonu oranı (%8-17) ile kronik hepatit C (%11-28) ve kronik hepatit B (%10-18) olgularındaki oranlar benzerlik göstermektedir. Kriptojenik siroz nedeniyle karaciğer organ nakline giden olguların çoğunluğu (%74-78) HGV ile infekte değildir. HGV enfeksiyonunun organ nakli sonrası hepatit sıklığı veya greft (yama) ömrü üzerine anlamlı bir etkisi saptanmamıştır (1,4,17,18).

Xuezhong ve ark (16), hepatoselöler karsinomalı hastalarda % 27'lik bir oran tespit etmelerine karşın, bunların sadece % 9'luk kısmında yalnız HGV enfeksiyonu olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca HGV enfeksiyonlu ve HGV enfeksiyonsuz hastalar arasında klinik gidiş açısından bir fark bulunamaması; HGV'nin hepatoselöler karsinomalı ilerlemiş nonB-nonC kronik karaciğer hastalığı için bir majör etiyolojik ajan olamayacağı ve hepatoselöler karsinomanın klinik nedenine HGV'nin etkisinin minimal olması gerektiğini önermişlerdir.

HGV'nin karaciğerden çok diğer organlara ilgi duyan ve karaciğerde “masum izleyici” rolü oynayan bir virus olduğu söylenebilirse de, etiyojisi tam açıklanmamış hastalıklarla ilişkili olamayacağı ifade edilemez.

KAYNAKLAR

1. Erensoy S. Hepatit etiyojisinde sorgulanan yeni viruslar. In: Kılıçturgay K, Badur S, (ed). Viral Hepatit 2001, 1. Baskı. Viral Hepatitle Savaşım Derneği 2001; 259-273.
2. Leary PT, Muerhoff SA, Simons NJ, et al. Sequence and genomic organization of GBV-C: A novel member of the Flaviviridae associated with human non A-E hepatitis. J Med Virol 1996; 48: 60-67.
3. Alter MJ, Gallagher M, Morris TT, et al. Acute non A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G virus infection. New England J 1997; 336: 741-746.
4. Abe K, Edamoto Y, Park YN, et al. In situ detections of hepatitis B, C and G virus nucleic acids in human hepatocellular carcinoma tissues from different geographic regions. Hepatology 1998; 28: 568-72.
5. Kaymakoglu S, Türkoğlu S, Demir K ve ark. Kronik karaciğer hastalığı ve hepatit G enfeksiyonu: Prevalansı, klinik bulgular ve interferon tedavisine etkisi. Viral Hepatit Derg 1997; 2: 90-93.
6. Prati D, Zanella A, Bosoni P, et al. The incidence and natural course of transfusion-associated GB Virus C/Hepatitis G Virus infection in a cohort of thalassemic patients. Blood, 1998; 91: 774-777.
7. Bukh J, Kim PJ, Govindarajan S, et al. Experimental infection of chimpanzees with hepatitis G virus and genetic analysis of virus. J Infect Dis 1998; 177: 855-862.
8. Xiang J, Klinzman D, Mc Linden J, et al. Characterization of Hepatitis G virus (GB-C Virus) particles: Evidence for a nucleocapsid and expression of sequences upstream of the E1 protein. J Virol 1998; 72: 2738-44.
9. Pessoa MG, Terrault NA, Detmer J, et al. Quantitation of hepatitis G and C viruses in the liver: evidence that hepatitis G virus is not hepatotropic. Hepatology 1998; 27: 877-880.
10. Tucker TJ, Smuts HEM, Eedes C, et al. Evidence that the GBV-C/hepatitis G virus is primarily a lymphotropic virus. J Med Virol 2000; 61:52-58.
11. Alter HJ. Hepatitis G virus and TT virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds) Principles and Practice of Infectious Diseases. 5. baskı, Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; 1760-65.
12. Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpolder J, et al. The incidence of transfusion associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. New England J Med 1997; 336: 747-754.
13. Osaki MY, Sumazaki R, Tsuchida M, et al. Persistence and clinical outcome of hepatitis G virus infection in pediatric bone marrow transplant recipients and children treated for hematological malignancy. Blood 1999; 93: 721-727.
14. Saiz JC, Sans M, Mas A, et al. Hepatitis G virus infection in fulminant hepatic failure. Gut 1997; 41: 696-699, 1997.
15. Guilera M, Saiz JC, Lopez- Labrador FX, et al. Hepatitis G virus infection in chronic liver disease. Gut 1998; 42: 107-111.
16. Lei X, Shigeko N, Deng X, et al. GB virus C/hepatitis G virus infection in Chinese patients with hepatocellular carcinoma. Hepatol Rese 2000; 16: 91-97.
17. Rodriguez-Inigo E, Tomas JF, Garcia de Soria VG, et al. Hepatitis C and G virus infection and liver dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation: Results from a prospective study. Blood 1997; 90: 1326-1331.
18. Abe K, Mariyama M, Hayashi S et al. Prevalence of hepatitis G virus infection among patients with liver diseases in Japon. Hepatol Commun 1997; 6:239-248.