Viral Hepatit Derg 1997 (2): 90-93

KRONİK KARACİĞER HASTALIĞI VE HEPATİT G VİRUS İNFEKSİYONU: *Prevalansı, Klinik bulgular ve İnterferon tedavisine etkisi*

Sabahattin KAYMAKOĞLU*, Salih TÜRKOĞLU**, Kadri DEMİR*, Yılmaz ÇAKALOĞLU*, Mürvet BOZACI**, Selim BADUR**, Atilla ÖKTEN

ÖZET

Hepatit G virusu (HGV)'nun kronik karaciğer hastalıklarındaki sıklığı, klinik tabloya katkısı ve kronik viral hepatitlerin interferon tedavisine cevabı üzerine etkisi hakkında bilinenler çok azdır. Bu çalışmada, 62 kronik hepatit (32 kronik C, 22 kronik B ve 8 kronik kriptojenik hepatit) ve 22 kriptojenik karaciğer sirozu olmak üzere toplam 84 vakada HGV infeksiyonunun varlığı araştırıldı. HGV RNA hastaların serumlarında "reverse transcription-polymerase chain reaction" ile test edildi. Onsekiz (%21) vakada (kronik C hepatitinde %28, kronik B hepatiti ve kriptojenik sirozda %18, kronik kriptojenik hepatitte %13) HGV RNA pozitifliği saptandı. HGV infeksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında yaş, cins, transfüzyon öyküsü, karaciğer fonksiyon testleri yönünden anlamlı bir farklılık yoktu. İnterferon tedavisine uzun süreli cevap, kronik B ve C hepatitli hastalardan HGV RNA-pozitif (%25, %20) ve -negatif (%25, %22) olanlarda birbirine benzer bulundu. Sonuç olarak HGV infeksiyonu değişik etiyolojili kronik karaciğer hastalıklarında nisbeten sıktır. Ancak kronik karaciğer hastalığının klinik ve laboratuar özelliklerini değiştirmemekte, kronik B ve C hepatitinde alfa interferon tedavisine cevabı etkilememektedir.

Anahtar kelimeler: Hepatit G virusu, Kronik karaciğer hastalığı, İnterferon tedavisi

SUMMARY

HEPATITIS G VIRUS INFECTION AND CHRONIC LIVER DISEASE: PREVALENCE AND THE EFFECT ON CLINICAL FINDINGS AND INTERFERON THERAPY

There are limited data concerning the prevalence of hepatitis G virus (HGV) in chronic liver diseases, its clinical relevance, and its effect on the response to interferon therapy in chronic viral hepatitis. In this study, the presence of HGV infection was investigated in 62 chronic hepatitis (32 chronic hepatitis C, 22 chronic hepatitis B and 8 chronic cryptogenic hepatitis) and 22 cryptogenic liver cirrhosis. HGV RNA was identified in sera by reverse transcription-polymerase chain reaction assay. HGV RNA was detected in 18 (21 %) cases (28 % in chronic hepatitis C, 18 % in chronic hepatitis B and cryptogenic liver cirrhosis, and 13 % in chronic cryptogenic hepatitis). The differencess in respect to the age, sex, history of blood transfusion and liver function tests between the groups with and without HGV infection were not statistically significant. Sustained response rates to alfa interferon therapy were similar in HGV RNA-positive (25 %, 20 %) and -negative (25 %, 22 %) chronic hepatitis B and C, respectively. In conclusion, HGV infection is relatively common in several chronic liver disease groups with different etiology. HGV coinfection seems to not influence the clinical and laboratory features of chronic liver disease and the response to interferon therapy in chronic hepatitis B or C.

Key words: Hepatitis G virus, Chronic liver disease, Interferon therapy

Giriş

Hepatit C ve E viruslarının keşfedilmesi ve serolojik olarak tanınmalarını sağlayacak testlerin geliştirilmesi, çoğu non-A, non-B hepatitinde etiyolojinin belirlenmesini mümkün kılmıştır. Ancak akut-kronik hepatitlerin %10-20'sinde hala etyolojik ajan belli değildir (1). Bu hastalarda, hepatitten sorumlu ve keşfedilmeyi bekleyen yeni virusların bulunması muhtemeldir. Nitekim 1995 yılında, hepatit geçiren bir cerrahın serumu ile inoküle edilen bir maymundan, cerrahın isminin baş harfleri (G.B.) ile adlandırılan üç viral ajanın izole edildiği bildirildi: A tipi GB virus, B tipi GB virus ve C tipi GB virus (2,3). Bir yıl sonra kronik hepatitli bir hastanın plazmasında yeni bir RNA virusu daha bulundu: hepatit G virusu (HGV) (4). GB isolatları ve HGV, hepatit C virusu (HCV) ile aminoasid homolojileri %29'larda kaldığı için HCV'nin farklı genotipleri değil, flavivirus ailesinden yeni hepatit viruslarıdır (5). C tipi GB virus ile HGV, %85.5 nukleotid homolojisi ve NS3-helicase bölgesinde %100 aminoasid benzerliği gösterdiğinden dolayı aynı virusun iki farklı isolatı olarak kabul edilmişlerdir (3).

İstanbul Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji Bilim Dalı, İstanbul
İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmunoloji Bilim Dalı

Serum bankalarındaki örneklerin çalışılmasıyla keşfinin üzerinden henüz iki yıl geçmiş olmasına rağmen, HGV hakkında bilinenler süratle çoğalmaktadır. Bu çalışmada HGV'nin değişik etiyolojili kronik karaciğer hastalıklarındaki sıklığı ve mevcut karaciğer hasarına katkısı ile kronik B ve C hepatitlerinde interferon tedavisine cevabı olumsuz yönde etkileyip etkilemediği araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hastalar: Çalışmaya 62 kronik hepatitli ve 22 karaciğer sirozlu olmak üzere toplam 84 hasta dahil edilmiştir. Tanı, kronik hepatitli hastaların tümünde karaciğer biyopsisi ile, 20 karaciğer sirozlu hastada da karaciğer biyopsisi ve/veya laparoskopi ile kesinleştirilmiştir. Başka bir sebebin bulunmadığı durumlarda hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği etiyolojide hepatit B virusu (HBV)'nun, hepatit C virusuna karşı gelişen antikor (anti-HCV) pozitifliği HCV'nin rolü olduğunu göstermiştir. Viral (HBV, hepatit D virusu ve HCV), alkol, otoimmun, toksik, metabolik, vasküler ve kolestatik hiçbir sebebin bulunamadığı hastalar ise kriptojenik olarak kabul edilmiştir. Buna göre kronik hepatitli hastaların 32'si HCV'ye, 22'si HBV'ye bağlıdır. Sekiz kronik hepatitli hasta ile karaciğer sirozluların tümü kriptojeniktir. Tüm vakaların yaş, cins ve transfüzyon öyküsü ile karaciğer fonksiyon testleri (aspartat ve alanin aminotransferaz, alkalen fosfataz, total bilirubin) kaydedilmiştir. Kronik B hepatitli 16 hasta 6 ay süreyle alfa interferon 2b (10 MU, haftada 3 defa), kronik C hepatitli 23 hasta ise 6 ay süreyle alfa interferon 2a (4.5 MU, haftada 3 defa) ile tedavi edilmişlerdir. Alfa interferon tedavisi sonunda kronik B hepatitinde HBeAg ve HBV DNA'nın, kronik C hepatitinde HCV RNA'nın negatifleşmesi primer cevap; bu durumun tedavi kesildikten sonra en az 6 ay sürmesi ise uzun süreli cevap olarak kabul edilmiştir.

Serolojik testler: Hepatit B yüzey antijeni ve hepatit B e antijeni (Diagnostics Pasteur) kiti, anti-HCV (Abbott HCV 2.0 enzyme immunoassay) kiti kullanılarak ELISA ile test edildi. HBV DNA dot blot hibridizasyon, HCV RNA nested reverse transcription-polymerase chain reaction (nested RT-PCR) ile tayin edildi. Tüm vakaların dondurulmuş serumlarında (alfa interferon uygulanan kronik B ve C hepatitli hastalarda tedavi öncesi) Boehringer-Mannheim (Almanya) ticari kitleri kullanılarak RT-PCR ile HGV RNA'nın varlığı araştırıldı (6).

Sonuçlar Mann-Whitney U ve Fisher's exact testleri kullanılarak karşılaştırıldı. $p< 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

Bulgular

HGV RNA, toplam 18 vakada (%21.4) saptandı. HGV infeksiyonu, kronik C hepatitlilerin %28'ine, kronik B hepatitlilerin %18'ine, kronik kriptojenik hepatitlilerin %13'üne ve kriptojenik karaciğer sirozluların %18'ine eşlik ediyordu (Tablo 1). Tümü dikkate alındığında, kriptojenik kronik karaciğer hastalarındaki HGV infeksiyonu oranı %17 idi. Çalışma gruplarında, HGV koinfeksiyonlular ile HGV infeksiyonunun eşlik etmediği hastalar arasında yaş, cins, transfüzyon öyküsü ve karaciğer fonksiyon testleri yönünden anlamlı bir fark yoktu. Sadece kronik C hepatitli grupta serum aspartat aminotransferaz değeri, HGV RNA-pozitif vakalarda HGV RNA-negatiflere göre anlamlı derecede daha düşüktü (Tablo 2). HGV RNA pozitifliğinin kronik B ve C hepatitinde interferon tedavisi ile elde edilen primer ve uzun süreli cevap üzerine de bir etkisi yoktu (Tablo 3).

Tartışma

Hepatit G virus infeksiyonunun tanısında en çok kullanılan yöntem, serum veya infekte sıvı ve dokularda viral RNA'nın PCR ile tespit edilmesidir. "Envelope protein E2" ye karşı gelişen antikora dayalı serolojik yöntem, yeni geliştirilmiş olup, yaygın kullanıma girmemiştir (7). PCR tekniğinin HGV infeksiyonundaki gerçek sensitivite ve spesifitesi henüz bilinmiyor. HGV RNA tayini ile o sırada viremik fazda olmayan veya iyileşen vakaların saptanamayacağı açıktır. Tanıdaki bu sınırlamalara rağmen, çeşitli gruplarda HGV infeksiyonunun sıklığı hakkında çok sayıda araştırma yapılmıştır. Amerika Birleşik Devletleri ve İngiltere'deki kan donörlerinde HGV RNA pozitifliği %1.6-3.2 arasında bildirilirken (5, 8), ülkemizde %2 bulunmuştur (9). Japonya'da bu oran, %0.9 gibi daha düşüktür (10). Henüz yeterli veri olmamakla beraber, HGV infeksiyonunun coğrafik dağılımında farklılıklar görülmektedir. HGV parenteral, kan ve kan ürünlerinin verilmesi yoluyla bulaşan bir ajandır (5). Bu nedenle risk gruplarını teşkil eden multipl transfüzyon yapılanlar, damar içi uyuşturucu

TABLO 1. Hasta gruplarında hepatit G virus infeksiyonu sıklığı

	n	HGV RNA (+)	HGV RNA (-)
Kronik C hepatiti	32	9 (%28.1)	23 (%71.9)
Kronik B hepatiti	22	4 (%18.2)	18 (%81.8)
Kriptojenik kronik hepatit	8	1 (%12.5)	7 (%87.5)
Kriptojenik karaciğer sirozu	22	4 (%18.2)	18 (%81.8)
Toplam	84	18 (%21.4)	66 (%78.6)

TABLO 2. Hepatit G virus infeksiyonu olan ve olmayan grupların klinik ve laboratuar özellikleri

	E/K n	Yaş yıl	Transfüzyon n	AST IU/L	ALT IU/L	Alk.F. IU/L	T. Bil mg/dl
Kronik C hepatiti							
HGV RNA (+)	5/4	48	3	76*	121	95	0.7
HGV RNA (-)	11/12	44	6	126*	130	101	0.6
Kronik B hepatiti							
HGV RNA (+)	3/1	40	1	118	90	165	0.8
HGV RNA (-)	12/6	42	3	130	86	158	0.7
Kriptojenik KH							
HGV RNA (+)	0/1	48	1	95	75	165	1.2
HGV RNA (-)	0/7	43	1	103	82	175	1.1
Kriptojenik KS							
HGV RNA (+)	2/2	40	1	65	60	140	1.1
HGV RNA (-)	7/11	44	2	63	58	142	1.0

Değerler "median" olarak verilmiştir. * p< 0.05; KH, kronik hepatit; KS, karaciğer sirozu; AST, aspartat aminotransferaz, ALT, alanin aminotransferaz; Alk. F, alkalen fosfataz; T. Bil, total bilirubin.

bağımlıları ve hemodiyaliz hastalarında HGV infeksiyonunun prevalansı (%3.2-35) daha yüksektir (10-12). Ülkemizden yapılan çalışmalarda da talassemi ve kemik iliği transplantasyonu vakalarında %15 (13,14), hemodiyaliz hastalarında %25 oranında HGV RNA pozitifliği saptanmıştır (15). Bu verilerin klinik anlamını kavrayabilmek, HGV'nin karaciğer hastalığına yol açıp açmadığının veya mevcut karaciğer hasarına katkısının belirlenmesiyle olur. Çalışmamızda değişik etiyolojili kronik karaciğer hastalıkları arasında HGV infeksiyonu prevalansının %20 civarında olduğu, en sık HCV infeksiyonuna eşlik ettiği (%28) tespit edilmiştir. HGV'nin HCV infeksiyonu ile daha sık birlikteliği, bulaşma yollarının benzerliğinin bir sonucu olabilir. Ancak, gerek kronik B ve C hepatitli, gerekse kriptojenik kronik hepatitli ve karaciğer sirozlularda karaciğer fonksiyon testleri yönünden HGV RNA pozitif ve negatif hastalar arasında hiçbir fark bulunamamıştır. Bu sonuçlara göre HGV infeksiyonu, mevcut kronik karaciğer hastalığının bulgularında bir değişikliğe yol açmamakta, klinik sonucu etkilememektedir. O halde HGV, gerçekten bir hepatit virusu mudur? Alter MJ ve ark. (16), akut non-A-E hepatitli hastalarla akut A, B, C hepatitli hastalarda HGV infeksiyonlu ve HGV infeksiyonsuz vakalar arasında klinik seyir yönünden bir fark olmadığını; tek başına HGV ile infekte vakalarda infeksiyonun sıklıkla persiste etmesine rağmen 1-9 yıllık takip sonunda kronik hepatit gelişmediğini tespit etmişlerdir. Akut posttransfüzyon hepatitli hastalardan HGV koinfeksiyonluların seyri HGV infeksiyonsuz olanlardan farklı olmadığı gibi, tek başına akut HGV infeksiyonlu hastaların hiçbirinde kronik hepatit gelişmemiştir (17). Aynı şekilde kronik B ve C hepatitli hastalarda HGV koinfeksiyonunun klinik bulgular, karaciğer fonksiyon testleri ve histopatolojisinde bir farklılık meydana getirmediği bildirilmiştir (18-20). HGV koinfeksiyonu, HCV'ye bağlı karaciğer sirozu nedeniyle transplantasyon yapılan hastalarda HCV reinfeksiyonuna bağlı posttransplant karaciğer hastalığının seyrini de etkilememektedir (21). Bütün bu bulgular çalışmamızın sonuçları ile uyumluluk göstermektedir.

TABLO 3. Kronik B ve C hepatitli hastalardan HGV RNA pozitif ve negatif olanların alfa interferon tedavisine cevap oranları

	n	Primer cevap	Uzun süreli cevap
Kronik B hepatiti	16		
HGV RNA (+)	4	1 (%25)	1 (%25)
HGV RNA (-)	12	5 (%41.7)	3 (%25)
Kronik C hepatiti	23		
HGV RNA (+)	5	2 (%40)	1 (% 20)
HGV RNA (-)	18	6 (%33.3)	4 (% 22.2)

Fulminan hepatitli hastalarda HGV RNA pozitifliği bildirilmekle beraber, burada sebep-sonuç ilişkisi kurmak zordur. Ancak Herringlake S ve ark. (22)'nın fulminan hepatitli hastalarda saptadıkları HGV'nin mutant bir suş olduğunu bildirmeleri, bazı HGV suşlarının karaciğer hasarına yol açabileceği düşüncesini doğurmuştur.

Hepatit G virusu ile koinfeksiyon, kronik B ve C hepatitinde interferon tedavisine cevabı da etkilememektedir (20, 23, 24). Alfa interferon uygulandığı sürece hepatit B ve C viruslarından bağımsız olarak HGV RNA genellikle negatifleşmekte, ancak tedavinin kesilmesi ile birlikte yeniden pozitifleşmektedir. Uzun süreli HGV RNA negatifleşmesi, genellikle tedavi öncesi viremi seviyesi düşük hastalarda olmak üzere %12-33 arasındadır (23-25). Çalışmamızda da, HGV infeksiyonunun eşlik etmesi kronik

B ve C hepatitli hastaların alfa interferon tedavisine cevap oranlarını değiştirmemiştir.

Sonuç olarak, her yeni keşifte olduğu gibi HGV hakkında da bilinmeyenler çoktur. Şimdiye kadar elde edilen veriler, HGV ile akut-kronik hepatit arasında bir ilişki olduğunu desteklememektedir. Ancak HGV'nin sadece turistik bir ziyaretçi olduğunu söylemek de mümkün değildir. Gelecek yıllarda doku "tropism"i, viral yük, farklı suşlar, karaciğer ve hematolojik hastalıklarla ilişkisi hakkındaki bilgilerimiz arttıkça, HGV ile infekte bir hastayı nasıl izleyeceğimizin cevabı da ortaya çıkacaktır.

KAYNAKLAR

1. Marcellin P, Martinot-Peignoux M, Gabriel F, et al. Chronic non-B, non-C hepatitis among blood donors assessed with HCV third generation tests and polymerase chain reaction. J Hepatol 1993; 19: 167-70
2. 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: 3401-5
3. Schlauder GG, Dawson GJ, Simons JN, et al. Molecular and serologic analysis in the transmission of the GB hepatitis agent. J Med Virol 1995; 46: 81-90
4. Linnen J, Wages J Jr, Zhang-Keck ZY, et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. Science 1996; 271: 505-9
5. Di Bisceglie AM. Hepatitis G virus infection: A work in progress. Ann Intern Med 1996; 125: 772-3
6. Schlueter V, Schmolke S, Stark K, Hess G, Ofenloch-Haehnle B, Engel AM. Reverse transcription-PCR detection of hepatitis G virus. J Clin Microbiol 1996; 34: 2660-64
7. Tanaka E, Tacke M, Kobayashi M, et al. Past and present infections of hepatitis G virus in high-endemic area for hepatitis C: comparison with non-endemic area. Hepatology 1997; 26: 328A
8. Jarvis LM, Davidson F, Hanley JP, Yap PL, Ludlam CA, Simmonds P. Infection with hepatitis G virus among recipients of plasma products. Lancet 1996; 348: 1352-5
9. Avşar E, Ülgen SK, Yücelten D, et al. Lichen planuslu hastalarda hepatitis G enfeksiyonu. 14. UGK, 28 Eylül-3 Ekim 1997, Mersin. Türk Gastroenterol Derg 1997; 8 (suppl 1): A35
10. Masuko K, Mitsui T, Iwano K, et al. Infection with hepatitis GB virus C in patients on maintenance hemodialysis. N Engl J Med 1996; 334: 1485-90
11. Hadziyannis SJ, Spanou E, Hadziyannis AS, et al. G/GBV-C infection in the general population and in high risk groups of a European country. Hepatology 1997; 26: 326A
12. Diamantis I, Bassetti S, Erb P, et al. High prevalence and coinfection rate of hepatitis G and C infections in intravenous drug addicts. J Hepatol 1997; 26: 794-7
13. Uzunalimoğlu O, Bozdayı AM, Bozkaya H, Çağsın S, Özkan H. Multipl transfüzyon yapılan hastalarda HGV RNA prevalansı. 13. UGK, 8-13 Ekim 1996, Antalya. Türk Gastroenterol Derg 1996; 7 (suppl 1): A34
14. Ülgen SK, Avşar E, Ovalı E, et al. Kemik iliği transplantasyonu uygulanmış olgularda HGV seroprevalansı ve HGV enfeksiyonunun önemi. 14. UGK, 28 Eylül-3 Ekim 1997, Mersin. Türk Gastroenterol Derg 1997; 8 (suppl 1): A34
15. Hızel N, Boyacıoğlu S, Tunçbilek S, et al. Hemodiyaliz hastalarında hepatitis G virus infeksiyon prevalansı ve bunun HCV RNA ile ilişkisi. II. Ulusal Hepatoloji Kong. 5-7 Haziran 1997, İstanbul. Özet Kitabı 1997; A22
16. 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. N Engl J Med 1997; 336: 741-46
17. Hwang S-J, Lu R-H, Chan C-Y, et al. The role of hepatitis G virus infection in patients with acute posttransfusion hepatitis in Taiwan. Gastroenterology 1997; 112: 1260-64
18. Bralet M-P, Roudot-Thoraval F, Pawlotsky J-M, et al. Histopathologic impact of GB virus C infection on chronic hepatitis C. Gastroenterology 1997; 112: 188-92
19. Kao J-H, Chen P-J, Lai M-Y, et al. GB virus-C/hepatitis G virus infection in an area endemic for viral hepatitis, chronic liver disease, and liver cancer. Gastroenterology 1997; 112: 1265-70
20. Marrone A, Shih W-K, Nakatsuji Y, Alter HJ, Lau D, Vergalla J, Hoofnagle JH. Serum hepatitis G virus RNA in patients with chronic viral hepatitis. Am J Gastroenterol 1997; 92:1992-96
21. Berenguer M, Terrault NA, Piatak M, et al. Hepatitis G virus infection in patients with hepatitis C virus infection undergoing liver transplantation. Gastroenterology 1996; 111: 1569-75
22. Heringlake S, Osterkamp S, Trautwein C, et al. Association between fulminant hepatic failure and a strain of GBV virus C. Lancet 1996; 348: 1626-29
23. Tanaka E, Alter HJ, Nakatsuji Y, et al. Effect of hepatitis G virus infection on chronic hepatitis C. Ann Intern Med 1996; 125: 740-43
24. Saiz JC, Ampurdanes S, Olmedo E, et al. Hepatitis G virus infection in chronic hepatitis C: frequency, features and response to interferon therapy. J Hepatol 1997; 26: 787-93
25. Enomoto M, Nishiguchi S, Tanaka M, et al. Clinical characteristics of GBV-C/HGV RNA or anti-E2 positive patients with chronic hepatitis C: Changes of GBV-C/HGV RNA and anti-E2 before and after interferon therapy. Hepatology 1997; 26: 328A