

# HEPATİT G VİRÜS (HGV/GBV-C) İNFEKSİYONLARINA GÜNCEL YAKLAŞIM

Oral ÖNCÜL\*, Şaban ÇAVUŞLU\*

\* GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul.

Özet

HGV/GBV-C virüsü non A-E hepatitlerin %10-20'sini oluşturan hepatitlerden sorumlu flaviviridae ailesinin yeni bir üyesi olan tek zincirli bir RNA virüsüdür. Başlıca posttransfüzyon hepatitlerinden sorumlu tutulmakla birlikte, cinsel yol ve vertikal yol gibi parenteral yoldan bulaş oluşturmaktadır. Primer lenfotropik bir virüs olduğu kabul edilmekte olup, hematopoetik ve vasküler endotel hücrelere yerleşerek replikasyon oluşturduğu ve viremler yaparak karaciğer tutulumuna neden olduğu bilinmektedir. Genel olarak diğer parenteral yolla bulaşan HBV ve HCV infeksiyonlarıyla birlikte bulunabildiği gibi yalnız başına da klinik tablolara neden olmaktadır. Akut HCV infeksiyonlarının klinik gidişini, enzim aktivasyonunu, kronikleşmeye gidişi ve interferon yanıtını etkilememektedir. HGV/GBV-C infeksiyonları genellikle hafif bir klinik seyir göstermekte ve olguların %85'i tamamen iyileşmektedir. Kalanlarında ise viremi ortalama 2-5 yıl devam etmekte ve sonradan kaybolmaktadır. HGV/GBV-C virüsünün fulminant hepatit, aplastik anemi ve hepatoselüler karsinoma ile herhangi bir ilişkisi saptanmamış olmakla birlikte HIV taşıyıcısı olan hemofili hastalarında HIV kliniğine olan olumlu etkileri HGV/GBV-C virüsünün önemini daha da artıracaktır.

Anahtar kelimeler: Hepatit G virüs, HGV/GBV-C.

Summary

Current Approach to Hepatitis G Virus (HGV/GBV-C) Infections

HGV/GBV-C virus is the causative agents of 10-20 percent of non A-E hepatitis. It is a single stranded RNA virus and a new member of flaviviridae. Major transmission route is blood transfusion. The other well known routes are sexual contact and vertical transmission. HGV/GBV-C a primer lenfotropic virus. It causes hepatitis by viremia after replication in hemopoetic and vascular endothelial cells.

Because of common parenteral route, HGV/GBV-C infection is usually seen together with Hepatitis B and C virus infections. The clinical symptoms of infections are usually moderate and 85 percent of cases recovers completely. In 15 percent of cases, viremia may persist for 2-5 years. There is no association between HGV/GBV-C virus and fulminant hepatitis and aplastic anemia and hepatocellular carcinoma, but positive effects on HIV clinics were shown in HIV carriers hemophiliac patients.

Key words: Hepatitis G virus, HGV/GBV-C.

Giriş

Tanısal testlerde giderek artış gösteren gelişim sonucunda hepatit E'ye kadar olan primer hepatit virüsleri tanımlanarak post-transfüzyon hepatitlerin %90 nedeni ortaya çıkarılmıştır (1). Bu durum geri kalan %10 oranındaki posttransfüzyon hepatiti ile toplumsal kaynaklı non A-E hepatit etiyolojilerinin ortaya çıkarılması için yeni arayışları da beraberinde getirmiştir.

Hepatit G ile ilgili ilk bilgiler 1960'lı yılların ortasına kadar uzanmaktadır. 1967 Yılında 34 yaşında iken akut hepatit geçiren ve isminin baş harfleri GB olan Chicago'lu bir cerrahın serumu o yıllarda marmosetlere enjekte edilmiş ve bu hayvanlarda hepatit gelişimi izlenmiştir. Ancak marmositlerde gelişen bu hepatitin gerçek nedeninin, insan kaynaklı hepatit virüsüne mi, yoksa hayvanda bulunan ve reaktivasyon sonucu hepatite neden olan bir virüse mi bağlı olduğu belirlenememiştir (2). 1995 yılında Simons ve arkadaşları bu serumu inoküle ettikleri tamarinlerde hepatit geliştiğini gözlemlemişlerdir. Genomik yapısı "Representational Difference Analysis" yöntemi ile klonlanan bu yeni virüs GB ajanı olarak tanımlanmış ve tamarinlere pasajları sonucunda GBV-A ve GBV-B adlı farklı iki izolasyonu elde edilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda GBV-A ve GBV-B'nin farklı özellikte olduğu, GBV-A'nın tek başına tamarinde hepatite neden olmayan latent bir virüs, GBV-B'nin de tamarinlerde hepatite neden olabilen bir virüs olduğu gösterilmiştir (4). Aynı yıl Simons ve arkadaşları tarafından Güney Afrika'lı bir kişinin serumundan klonlanan ve GBV-C adı verilen yeni virüsün insanlarda hepatit etkeni olabileceğinin belirlenmesi konuya yeni bir boyut kazandırmıştır (3). 1996'da da Linnen ve arkadaşları transfüzyon sonrası kronik hepatit oluşan bir hastanın serumundan yeni bir virüsü saptamışlar ve bu virüse hepatit G virüsü (HGV) adını vermişlerdir (5). Bu virüsler üzerinde yapılan çalışmalar, HGV ve GBV-C'nin total nükleotid ve aminoasit dizilerinde %95'den fazla homoloji gösterdiğini, her ikisinin genomik yapı itibarıyla Flaviviridae ailesi içinde aynı virüs olduklarını ortaya koymuştur. Sekans yapıları incelendiğinde GBV-A ile yaklaşık %43.8, GBV-B ile %28.4 oranlarında homoloji gösterdiği belirlenmiştir (6,7). Bu virüsler, diğer Flaviviridae aile üyeleriyle %25'den daha az oranda homoloji göstermektedir (8). (Tablo-1).

#### Etken

HGV tek sarmallı bir RNA virüsü olup, 3100 aminoasitten oluşan bir poliproteini kodlayan 9392 nükleotid uzunluğunda bir Open Reading Frame (Açılım Okuma Bölgesi)'e sahiptir. Genomik yapısı Flaviviridae ailesinin diğer üyeleri olan HCV genomu ile %26.8 benzerlik gösterdiği halde, diğer üyeler olan Yellow fever virüs ve Pestivirüs genomlarından farklılık göstermektedir. Bu durum virüsün Flaviviridae ailesinin yeni bir üyesi olduğunu göstermektedir. Ancak diğerlerinden farklı olarak açılım okuma bölgelerinin 5' ve 3' uçlarında sırasıyla 458 ve 315 nükleotidlik kodlanmayan bölgeler içerir. Nükleotid dizinin 5' ucunda E1 ve E2 olarak adlandırılan yapısal zarf glikoproteinleri, 3' ucunda ise NS2, NS3, NS4 ve NS5 olarak tanımlanan yapısal olmayan proteinleri kodlayan bölgeler bulunmaktadır (6,9,10). Bu kodlanmayan bölgeler, yapısal bütünlük oluşturmaları nedeniyle tanısal yöntemlerde primer olarak kullanılmakta ve HGV/GBV-C virüsüne yönelik aşı çalışmaları için önem taşımaktadır. Virüsün isimlendirilmesi henüz tam olarak belirlenmemiş olmakla birlikte HGV/GBV-C ya da HGV olarak tanımlanmaktadır. Dünyada farklı coğrafik bölgelerden klonlanan HGV/GBV-C izolatları genetik heterojenite göstermektedir. Yapılan çalışmalarda klonlanan suşlar arasında düşük seviyede aminoasit sekans varyasyonları gösterilmiş ve bu nedenle HGV/GBV-C tip ve subtiplerin dışında, çeşitli grup ve subgruplara ayrılmıştır. Bu genotiplendirmede virüs saptandığı coğrafi bölgeye göre sınıflandırılmaktadır. Buna göre grup 1 Batı Afrika tipi, grup 2 Avrupa/Amerika tipi, grup 3 ise Asya tipi olarak belirlenmiştir (7, 11). Benzer bir çalışmada ise HGV/GBV-C'nin dört gruba ayrıldığı (Grup 1, 2, 3 ve 4) ve grup 2'de iki subgrup (grup 2a ve 2b) bulunduğu bildirilmiştir (12). Son dönemlerde yapılan araştırmalar sonucunda HGV/GBV-C'nin beşinci genotipi de tanımlanmıştır (13). HGV/GBV-C'nin genotiplere göre hastalandırıcılık özellikleri, kronikleşmeye olan etkileri henüz saptanamamıştır (Tablo-2).

#### Epidemiyoloji

HGV/GBV-C, başlıca kan ve kan ürünlerinden parenteral yolla bulaşmaktadır. Bulaş açısından ortak risk grubunu oluşturmaları nedeniyle HGV/GBV-C pozitif hastaların çoğu HBV ve HCV ile de enfektendir (14). Epidemiyolojik veriler, hemofili hastaları, talasemi hastaları, hepatit B ve C taşıyıcıları, akut ve kronik non A-E hepatitli hastalar, böbrek, karaciğer ve kemik iliği

transplantasyonu yapılan hastalar ve donörler, hemodiyalizli hastalar ve HIV taşıyıcılarında HGV/GBV-C görülme sıklığının daha fazla olduğunu göstermektedir (15). Bunun dışında immün sistemi baskılanmış hastalar, cezaevleri, yurtlar ve askeri birlikler ile toplu yaşam birimlerini paylaşanlarda ve fahişelerde infeksiyonun görülme riski daha fazladır. Dünyanın farklı bölgelerinde sağlıklı kan donörlerinde yapılan taramalarda HGV/GBV-C - RNA pozitifliği %0.8-18.9 arasında değişmektedir (16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25) (Şekil 1).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda bu oran %1.0-5.9 arasında bildirilmiştir (26, 27). Sağlık alanında çalışanlarda ülkemiz için bu oranlar ise %1.6 bulunmuştur (28).

Parenteral bulaş riski taşıyan akut ya da kronik non A-E hepatitler ve diğer karaciğer hastalıklarında HGV/GBV-C prevalansı hemofili ve talesemili hasta grubu ile transfüzyon hastalarında %18-33, kronik HCV hastalarında %20, kronik HBV ve HCV'li hastalarda, alkolik hepatitlerde ve otoimmün hepatitlerde %10, normal kan donörlerinde ise %1.7 oranlarında bildirilmiştir (5).

Bugüne kadar yapılan çalışmalar, HGV/GBV-C'nin HCV'den yaklaşık beş kat daha yaygın olduğunu göstermektedir. Bu durum akla HGV/GBV-C 'nin paranteral yol dışında cinsel yolla bulaş gibi nonparenteral bir yolla da geçiş yapabileceğini getirmiştir. Fahişelerde yapılan bir çalışmada HGV/GBV-C'nin HBV ve HCV infeksiyonlarına oranla, %11 daha fazla saptanması, cinsel yolla bulaşta önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür (29). HGV/GBV-C infeksiyonunda cinsel yolun HCV'ye oranla daha fazla bulaş kaynağı olabileceğini ortaya koyan başka çalışmalar da bulunmaktadır (30). HGV/GBV-C'nin vertikal geçişine ilişkin bulgular da oldukça güçlüdür.

Almanya'da yapılan bir çalışmada HGV/GBV-C 'li annelerden doğan bebeklerin %56'sında HGV/GBV-C RNA seropozitifliği belirlenmiştir. Diğer taraftan, damar içi ilaç kullanım öyküsü olan HCV taşıyıcısı kadınlardan doğan bebeklerde, HCV görülme sıklığı HGV/GBV-C 'ye oranla çok daha düşük düzeylerde bulunmuştur (%5). Bu durum HGV/GBV-C infeksiyonunun HCV'ye göre daha güçlü bir vertikal geçiş yapabildiğini göstermektedir (31). Damar içi ilaç bağımlıları da HCV gibi HGV/GBV-C infeksiyonu açısından yüksek risk altındadır. Damar içi ilaç bağımlılarında yapılan bir çalışmada HGV/GBV-C -RNA pozitiflik oranı %3.7-75.3 arasında bulunmuştur (32,33).

HGV/GBV-C açısından riskli gruplardan bir diğeri de hemodiyaliz hastalarıdır. Hemodiyaliz tedavisi gören kronik renal yetmezliği bulunan hastalardaki HGV/GBV-C -RNA prevalansı %3.1-54.4 arasında değişmektedir (34, 35). Türkiye'den bildirilen rakamlar ise %7.1-25.5 arasındadır (36,37) (Şekil 1).

Bulaş yollarının benzer olması nedeniyle HGV/GBV-C infeksiyonu HBV ve HCV infeksiyonları ile birlikte görülebilmektedir. HCV'li hastalarda yapılan çalışmalarda, HGV/GBV-C seroprevalansı %10-20 arasında bulunmuştur. Bu hastalarda HGV/GBV-C pozitifliğinin HCV'nin klinik gidişini, enzim ve bilirubin seyrini, histolojik aktiviteyi, viremiyi, kronik hepatite gidişi ve interferona yanıt gelişimini etkilemediği belirlenmiştir (38).

#### Klinik Bulgular

HGV/GBV-C RNA, non A-E hepatit olgularının %10-20'sinde pozitif bulunmaktadır. Ancak yapılan çalışmalar HGV/GBV-C infeksiyonlarının bu popülasyonda beklendiği kadar yüksek oranlarda rastlanmadığını ortaya koymaktadır (39). Bu durum, HGV/GBV-C infeksiyonunun genelde hafif klinik seyir göstermesi, transaminaz ve bilirubin seviyelerinde hafif düzeylerde artışa neden olması ve HGV/GBV-C tanısı için kolay tanı yöntemlerinin henüz geliştirilmemiş olmasından kaynaklanmaktadır.

Akut HGV/GBV-C infeksiyonlarının klinik belirtileri, diğer akut viral hepatitlerden daha hafif seyir göstermektedir. Üstelik HGV/GBV-C'nin akut olguları diğer viral hepatitler kadar toplumda yaygın değildir. Center For Disease Control and Prevention (CDC) verileri, toplumdan kazanılmış akut non A-E hepatitlerin ancak %9'unda HGV/GBV-C varlığını göstermektedir (40).

Hastalığın inkübasyon dönemi yaklaşık 2-4 haftadır. Bunu 6-8 hafta süren transaminaz yüksekliliği ve uzun süreli viremi dönemi izlemektedir. Bu dönemin 17 yıla kadar uzayabileceği de belirtilmektedir (41). Bu süre boyunca olguların serum HGV/GBV-C RNA'ları saptanabilir düzeyde bulunmaktadır. HGV/GBV-C ile infekte hastaların yaklaşık %50'sinin transaminaz değerlerinde

hafif bir yükselme, geri kalanında ise normal seyir izlenmekte, olguların hemen hiçbirinde klinik yakınmaya rastlanmamaktadır. Yapılan bir çalışmada HGV/GBV-C infeksiyonu saptanan transfüzyonlu hastaların %73'ünde serum ALT düzeyleri normal, %16'sında hafif yüksek, %11'inde de yüksek düzeyde bulunmuştur. Enzim yüksekliği saptanan bu olguların %7'sinde HGV/GBV-C'nin HCV infeksiyonu ile birlikteliği görülmüştür. Bunların yalnızca %4'ünde HGV/GBV-C 'ye bağlı yüksek enzim düzeyi saptanmıştır (38).

HGV/GBV-C infeksiyonu HBV ya da HCV ile koenfeksiyonlar oluşturabilmektedir. Ancak HGV/GBV-C infeksiyonunun varlığı HCV infeksiyonunda klinik seyirini, kronikleşme oranını, serum enzim düzeylerini ve interferon yanıtını etkilememektedir (38).

İlk çalışmalar HGV/GBV-C ile fulminant hepatit arasında %50'lere varan güçlü bir ilişkinin varlığını ortaya koymaktaydı (42). Ne var ki, daha sonra yapılan çalışmalar HGV/GBV-C ve fulminant hepatit arasında herhangi bir bağlantı bulunmadığını göstermiştir (43). Her iki çalışma arasında ortaya çıkan bu çarpıcı farklılığın nedeni, fulminant hepatitli hastalarda gelişen pıhtılaşma bozukluğunu gidermek üzere, taze donmuş plazmanın bu hastalara sıklıkla uygulanması ve HGV/GBV-C ile karşılaşma olasılığının giderek artmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. Ancak HGV/GBV-C'nin tek başına fulminant hepatite neden olduğuna dair henüz herhangi bir veri bulunmamaktadır.

HGV/GBV-C'nin direkt karaciğerde replike olmadığı, Epstein-Barr virüs ya da Cytomegalovirus gibi başka bir dokuda replikasyon sonrası karaciğeri etkilediği düşünülmektedir. Deneysel çalışmalarda HGV/GBV-C RNA'nın periferik dolaşımında bulunan lenfositlerde gösterilmesi ve HGV/GBV-C'li hastalarda karaciğer transplantasyonu sonrasında HGV/GBV-C viremisinde 100 katlık artış saptanması, bu virüsün primer olarak lenfotropik virüs olduğunu ve viremi sırasında karaciğer tutulumuna yol açtığı düşünülmektedir (41). Handa ve arkadaşlarınca yapılan çalışmalar virüsün asıl replikasyonunun hematopoetik ve vasküler endotel hücrelerde olduğu, buralarda uzun süre latent halde kalabildiği ve viremi sonucu karaciğer tutulumu göstererek replikasyonunu sürdürebildiğini ortaya koymuştur (44). HCV'nin, bir flavivirus aile üyesi olan Dengue fever virus gibi hematopoetik sistemde bozukluğa yol açtığına gösterilmesi HGV/GBV-C infeksiyonları ve aplastik anemi bağlantısını gündeme getirmiştir (45). Hepatitle ilişkili aplastik anemi, akut viral hepatitlerde karaciğerle birlikte kemik iliği dokusunda meydana gelen ciddi hasarlanmalar sonucu ortaya çıkmaktadır. HGV/GBV-C ile ilgili olarak bu konuda yapılan ilk çalışmalar HGV/GBV-C - aplastik anemi bağlantısını düşündürse de, olguların çoğunun aplastik kriz nedeniyle kan transfüzyonuna maruz kaldıkları ve sonradan HGV/GBV-C ile infekte oldukları öne sürülmüştür (46). Diğer taraftan aplastik anemi ve HGV/GBV-C arasında immün nedenli bir bağlantının olabileceğini belirten görüşler de bulunmaktadır (45).

HGV/GBV-C'nin hepatoselüler karsinoma ile herhangi bir ilişkisi şu ana kadar gösterilememiştir (47). HGV/GBV-C infeksiyonu ve HIV arasındaki ilişkiyi saptamak üzere hemofilili HIV taşıyıcısı olan 131 hasta üzerinde yapılan bir kontrollü çalışmada HGV/GBV-C'nin HIV kliniğini, viral yükü ve CD4 sayısını olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir. Bunun virüsün lenfotropik bir virüs olmasından kaynaklanabileceği düşünülmekle birlikte henüz kesin immünolojik mekanizmanın ne olduğu tam olarak bilinmemektedir (48).

## Tanı

HGV/GBV-C infeksiyonlarının tanısı viral nükleik asitin (HGV/GBV-C -RNA) ya da HGV/GBV-C 'nin zarf glikoproteini olan E2'ye karşı gelişmiş antikorların (anti-E2) saptanması ile konur. Aktif HGV/GBV-C infeksiyonunun tanısı için en hassas test, revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonudur. Bu amaçla, daha çok virüs genomunun en çok korunan kısmı olan, 5' kodlanmayan bölgesinden faydalanılmaktadır. Ayrıca HGV/GBV-C RNA'nın belirlenmesinde NS5a ya da NS3 bölgelerine ait primerler de kullanılmaktadır. HGV/GBV-C RNA pozitifliği aktif infeksiyonu gösterdiği halde, E2'ye karşı gelişen antikorlar (ELISA) geçirilmiş infeksiyonu ya da iyileşmeyi göstermektedir. Bir toplumda HGV/GBV-C ile temas oranınının doğru olarak saptanması için HGV/GBV-C RNA ve anti-E2 antikorlarının birlikte araştırılması gerekmektedir.

## Korunma ve Tedavi

HGV/GBV-C 'nin başta transfüzyon olmak üzere HBV ve HCV gibi parenteral yoldan bulaşması, korunmada aynı ortak önlemlerin alınmasını gerekli kılmaktadır. Ancak donör taramalarında halen HGV/GBV-C tanısı amacıyla geliştirilmiş kolay bir serolojik yöntemin bulunmaması, donör kanlarında HGV/GBV-C'ye rutin olarak bakılmasını imkansız kılmaktadır. HGV/GBV-C enfeksiyonunun tek başına kronik hepatit, fulminan hepatit, siroz ya da hepatoselüler karsinomaya neden olabileceği gösterilememiştir. Bu nedenle yalnız başına HGV/GBV-C enfeksiyonlarının tedavilerine gerek yoktur. Üstelik diğer viral hepatitlerin tedavisinde kullanılan interferon-alfa ile, tedavi esnasında HGV/GBV-C RNA replikasyonu baskılanabilmekte, ancak tedavi sonrasında viremi tekrar artış göstermektedir (41). Bunun dışında HGV/GBV-C RNA replikasyonunu baskılayacak ve düzeyini düşük seviyelerde tutabilecek başka bir antiviral ajan henüz geliştirilmemiştir. Koinfeksiyonlu hastalarda HGV/GBV-C enfeksiyonunun varlığı, tedavide interferon-alfa yanıtını etkilememektedir (49).

HGV/GBV-C ile ilgili aşı çalışmaları sürmektedir. HCV ile kıyaslandığında, HGV/GBV-C sekans yapısının oldukça yüksek oranda korunmuş olması, bu virüse karşı aşı geliştirme ihtimalini daha güçlü kılmaktadır (9). HGV/GBV-C'nin bütün bu özellikleri yanında, birçok gizemi de beraberinde taşıdığı bir gerçektir. Virüsün primer lenfeotropik bir virüs olmasına karşın, karaciğer dışında diğer organlar üzerine etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir. Henüz yeni olduğu düşünülen bu virüsün uzun vadede oluşturabileceği etkiler de merak konusudur. Bütün bunların yanında HIV kliniğine olan olumlu etkileri virüsün bilinmeyen daha bir çok yönünün olabileceğini akla getirmektedir. Bu noktaların aydınlanması ile virüsün öneminin daha da artacağı düşünülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Aikawa T, Sugai Y, Okamoto H: Hepatitis G infection in drug abusers with chronic hepatitis C. (letter) *N Eng J Med*, 1996, 334: 195-196.
2. Deinhardt F, Holmes AW, Capps RB, Popper H: Studies on the transmission of disease of human viral hepatitis to marmoset monkeys. I. Transmission of disease, serial passage and description of liver lesions. *J Exp Med*, 1967, 125: 673.
3. Simons JN, Leary TP, Dawson GJ, Pilot-Matias TJ, et al.: Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nat Med*, 1995, 1: 564-569.
4. Schlauder GG, Pilot-Matias TJ, Gabriel GS, et al.: Molecular and serologic analysis in the transmission of the GB hepatitis agents. *J Med Virol*, 1995, 46-81.
5. Linnen J, Wages J, Zhang-Keck ZY, et al.: Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a new transfusion- transmissible agent. *Science*, 1996, 271: 505.
6. Leary TP, Muerhoff AS, Simon JN 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.
7. Linnen J, Wages JJ, Zhang-Keck Z-Y, et al.: Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus A transfusion transmissible agent. *Science*, 1996, 271: 505-508.
8. Zuckerman AJ: Alphabet of hepatitis viruses. *Lancet*, 1996, 347: 558.
9. Kim JP, Fry KE: Molecular characterization of the hepatitis G virus. *J Viral Hepatitis*, 1997, 77-79.
10. Okamoto H, Nakao H, Inoue T, et al.: The entire nucleotid sequences of two GB virus C/hepatitis G virus isolates of distinct genotypes from Japan. *J Gen Virol*, 1997, 78: 737.
11. 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: 1596-1575.
12. Smith DB, Cuceanu N, Davidson F: Discrimination of hepatitis G virus/ GBV-C geographical variants by analysis of the 5 non- coding region. *J Gen Virol*, 1997, 78: 1533-1542.
  13. Tucker TJ, Simuts HE: GBV-C/HGV genotypes: proposed nomenclature for genotypes 1-5. *J Med Virol*, 2000, 62 (1): 82-83.
  14. Diamantis I, Basetti S, Erb P et al.: High prevalence and coinfection rate of hepatitis G and C infection in intravenous drug addicts. *J Hepatol*, 1997, 26: 794-797.
  15. Mushahwar IK, Zuckerman JN: Clinical implication of GB Virus C. *J Med Virol*, 1998, 56: 1-3.
  16. Dawson GJ, Schlauder GG, Pilot- Matias TJ et al.: Prevalence of GB Virus C using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Med Virol*, 1996, 50: 97-103.
  17. Fiordalisi G, Zanella I, Mantero G et al.: High prevalence of GB virus C infection in a group of Italian patients with hepatitis of unknown etiology. *J Infect Dis*, 1996, 174: 181-183.
  18. Kar P, Bedi P, Berry N, et al.: Hepatitis G virus (HGV) infection in voluntary and commercial blood donors in India. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2000, 38 (1): 7-10.
  19. Ling B, Zhuang H, Cui Y: A cross- sectional study on HGV infection in rural population, *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih*, 1998, 78 (5): 359-362.
  20. Raengsakulrach B, Yooth LO, Thaiprasert T, et al.: High prevalence of hepatitis G viremia among kidney transplant patients in Thailand. *J Med Virol*, 1997, 53: 162-166.
  21. Heringlake S, Osterkamp S, Trautwein C, et al.: Association between fulminant hepatic failure and a strain of GBV virus C. *Lancet*, 1996, 348: 1626-1629.
  22. Brown KE, Wong S, Buu M, Binh TV, Be TV, Young NS: High prevalence of GB virus C/ hepatitis G virus in healthy persons in Ho Chi Minh City, Vietnam. *J Infect Dis*, 1997, 175: 450-453.
  23. Anastassopoulou CG, Paraskevis D, Tassopoulos NC, et al.: Molecular epidemiology of GB virus C/hepatitis G virus in Athens, Greece. *J Med Virol*, 2000, 61:319-325.
  24. Nordbo SA, Krokstad S, Winge P, Skjeldestad FE, Dalen AB: Prevalence of GB Virus C (Also Called Hepatitis G Virus) Markers in Norwegian Blood Donors. *J Clin Microbiol*, 2000, 38 (7): 2584-2590.
  25. Sathar MA, Soni PN, Naicker S, Conradie J, Lockhat F, Gouws E: GB Virus C / Hepatitis G virus infection in KwaZulu Natal, South Africa. *J Med Virol*, 1999, 59: 38-44.
  26. Eskitürk A, Minton J, Irwing W: Hematolojik maliniteli hastalarda ve kan vericilerinde hepatit G virüs RNA'sının polimeraz zincir reaksiyonu ile saptanması. *Flora*, 1997, 1: 70-71.
  27. Özener Ç, Geyik G, Avcı E ve ark.: Sürekli ayaktan periton diyalizi uygulanan hastalarda hepatit G virus enfeksiyonu. III. Ulusal Hepatoloji Kongresi ,27-29 Mayıs 1999, İstanbul Bildiri Kitapçığı. Poster No: 40, sayfa: 34.
  28. Sünbül M, Günaydın M, Pekbay A ve ark.: Sağlık Personelinde Hepatit G Sıklığı, *Viral Hepatit Dergisi*, 2000, (2): 123-125.
  29. Kao JH, Chen W, Chen PJ et al.: GB virus-C/ hepatitis G virus infection in prostitutes possible role of sexual transmission. *J Med Virol*, 1997, 52: 381.
  30. Kao JH, Liu CJ, Chen PJ et al.: Interspousal transmission of GB virus-C / hepatitis G virus: a comparison with hepatitis C virus. *J Med Virol*, 1997, 53: 348.

31. Viazov S, Riffelmann M, Sarr S et al.: Transmission of GBV-C/HGV from drug addicted mothers to their babies. *J Hepatol*, 1997, 27: 85.
32. Dille BJ, Surrowy TK, Gutierrez RA et al.: An ELISA for detection of antibodies to the E2 protein of GB virus C. *J Infect Dis*, 1997, 175: 458-461.
33. Gonzales-Peres MA, Norder H, Bergstöm A et al.: High prevalence of GB virus C strains genetically related to strains with Asian origin in Nicaraguan hemophiliacs. *J Med Virol*, 1997, 52: 149-155.
34. Masuko K, Mitsui T, Iwano K et al.: Infection with hepatitis G virus infection on maintenance hemodialysis. *N Eng J Med*, 1996, 334: 1485-1490.
35. Wang Y, Chen HS, Fan MH: Infection with GB virus C and hepatitis C virus in hemodialysis and blood donors in Beijing. *J Med Virol*, 1997, 52: 26-30.
36. Uyanık U: Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) yöntemi kullanılarak hemodiyaliz hastalarında Hepatit G virus (HGV) RNA sıklığının araştırılması. *Uzmanlık Tezi*, Ankara-1997.
37. Hızal N, Boyacıoğlu S, Tunçbilek S ve ark.: Hemodiyaliz hastalarında hepatit G virus infeksiyon prevalansı ve bunun HCV-RNA ile ilişkisi. II.Ulusal Hepatoloji Kongresi 5-7 Haziran 1997, İstanbul. Bildiri Kitapçığı. Poster no: 22.
38. Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpoder J et al.: The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Eng J Med*, 1997, 336: 747.
39. Colombatto P, Ranone A, Civittigo P, et al.: A new hepatitis-C virus like flavivirus in patients with cryptogenic liver disease associated with elevated GGT and alkaline phosphatase serum levels. *J Viral Hepatitis*, 1997, 4(Suppl 1):55.
40. 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 Eng J Med*, 1997, 336: 741.
41. Karayiannis P, Hadziyannis SJ, Kim J, et al.: Hepatitis G virus infection: Clinical characteristics and response to interferon. *J Viral Hepatitis*, 1997, 4: 37-44.
42. Yoshiba M, Okamoto H, Mishiro S: Detection of GBV-C hepatitis virus genome in serum from patients with fulminant hepatitis of unknown aetiology. *Lancet*, 1995, 346: 1131.
43. Hadziyannis SJ: Fulminant hepatitis and the new G/GBV-C flavivirus. *J Viral Hepatitis*, 1997, 4: 15.
44. Handa A, Brown KE: GB virus C/hepatitis G virus replicates in human haematopoietic cells and vascular endothelial cells. *J Gen Virol*, 2000, 81(Pt 10): 2461-2469.
45. Hibbs JR, Frickhofer N, Rosenfeld SJ, et al.: Aplastic anemia and viral hepatitis. Non-A, non-B, non-C. *JAMA*, 1992, 267: 2051.
46. Brown KE, Wong S, Young NS: Prevalence of GBV-C/HGV, a novel hepatitis virus, in patient with aplastic anemia. *Br J Haematol*, 1997, 97: 492-496.
47. Yuan JM, Govindarajan S, Gao YT, et al.: Prospective evaluation of infection with Hepatitis G Virus in Relation to Hepatocellular Carcinoma in Shanghai, China. *J Infect Dis*, 2000, 182 (5): 1300-1303.
48. Yeo AET, Matsumoto A, Hisada M, et al.: Effect of Hepatitis G Virus Infection on Progression of HIV Infection in Patients with Hemophilia. *Ann Intern Med*, 2000, 132: 959-963.
49. Martinot M, Marcellin P, Boyer N, et al.: Influence of hepatitis G virus infection on the severity of liver disease and response to interferon-alpha in patients with chronic hepatitis C. *Ann Intern Med*, 1997, 126: 874-881.