جزوه آموزشی شماره ۲۸

هپاتیت G و انتقال خون

Hepatitis G and Blood Transfusion

ترجمه و گردآوری:

دکتر مریم رهبری

(کارشناس حوزه معاونت آموزشی و پژوهشی)

زیر نظر:

دکتر احمد قره‌باغیان

تهیه شده در حوزه معاونت آموزشی و پژوهشی سازمان انتقال خون ایران

صفحه آرایی و امور رایانه: زهرا مقصودی

آبان ۱۳۸۲

بنام خدا

فهرست مطالب.....صفحه

۱) مقدمه.....۳-۵

۲) تعریف.....۶

۳) تاریخچه.....۶-۸

۴) بیولوژی مولکولی.....۸-۹

۵) اپیدمیولوژی.....۹-۱۳

۶) روشهای تشخیصی.....۱۴-۱۸

۷) راههای انتقال.....۱۹-۲۱

۸) گروههای پرخطر.....۲۲-۲۷

۹) بیماری‌زایی.....۲۸-۳۰

۱۰) انتقال خون و HGV ۳۰

۱۱) HGV و فرآورده‌های خونی.....۳۱

۱۲) غربالگری HGV ۳۲

۱۳) درمان.....۳۲

۱۴) مروری بر مطالعات انجام شده.....۳۳-۷

۱۵) منابع.....۳۸-۴۰

به نام خالق یکتا

تأمین سلامتی و ایمنی خون، جزو اهداف اصلی سازمان انتقال خون می‌باشد که در این راستا، شناسایی و پیشگیری از گسترش عفونتهای منتقله از طریق ترانسفوزیون از اهمیت خاصی برخوردار است.

از جمله عفونتهای ویروسی قابل انتقال از طریق خون و فرآورده های آن در انسان، ویروس GBV-C می‌باشد. بر مبنای شیوع بالای آلودگی ویروس و با توجه به ناشناخته بودن بسیاری از جوانب آن، جزوهٔ آموزشی حاضر جهت آشنایی پزشکان و کارشناسان سازمان با ویروس HGV و تأکیدی مجدد بر اهمیت داشتن اهداءکنندهٔ سالم، تهیه شده است. نیاز است مطالعات بیشتری توسط همکاران محترم در این رابطه، صورت گیرد.

دکتر احمد قره‌باغیان

مقدمه

هپاتیت‌های ویروسی می‌توانند پیامد نامطلوب درمان با تزریق خون محسوب شوند (۱۲). هپاتیت ویروسی توسط ویروس‌های شناخته شده‌ای ایجاد می‌شود که هر یک راه انتقال مجزایی داشته و شدت آسیب کبدی متفاوت ایجاد می‌کنند (۴). بروز علایم بالینی هپاتیت در افراد HAV[1]، HBV[2] منفی به همراه شواهدی دال بر وجود هپاتیت NonA-B[3] با دورهٔ کمون کوتاه غیرمعمول در بین بیماران هموفیلی، دلایلی بودند که شک وجود عواملی غیر از HBV,HAV را برای ایجاد هپاتیت برانگیخت.

نتایج حاصل از مطالعات cross-challenge بر روی شمپانزه حاکی از وجود دو عامل NonA-B بود که یکی از این عوامل تحت عنوان HCV شناسایی شد و دیگری هنوز نامشخص بود.

10-30% از موارد هپاتیت مزمن NANB، نمی‌توانست وجود عفونت HCV را توجیه کند و بیشتر موارد هپاتیت فولمینانت[4] و همراهی آنمی‌آپلاستیک با هپاتیت، ارتباطی با ویروسهای هپاتیت C,B,A نداشت. این یافته‌ها وجود ویروس دیگری را که هنوز ناشناخته بود و عامل ایجاد هپاتیت انسانی به شمار می‌رفت را نشان می‌داد(۱۰).

موارد اسپورادیک هپاتیت حاد ویروسی گزارش شده توسط مرکز کنترل بیماریهای آمریکا (CDC) طی سالهای ۱۹۹۵-۱۹۸۲ بصورت زیر می باشد(۵،۷).

٪۴۷	هپاتیت A
٪۳۴	هپاتیت B
٪۱۷	هپاتیت C
٪۲	هپاتیت non A-C

1. Hepatitis A virus
2. Hepatitis B virus
3. non A. non B Hepatits
4. Fulminant Hepatitis
5. Centers for Disease control

شواهد موجود نشان دهنده اکثریت قریب به اتفاق موارد هپاتیت متعاقب تزریق خون به دلیل HBV یاHCV می‌باشد. با این وجود، هنوز مواردی از هپاتیت متعاقب ترانسفوزیون مربوط به عوامل دیگر می‌باشد. در مطالعه انجام شده در انستیتیوی ملی سلامت[1] نشان داده شد که حدود ۱۲٪ موارد هپاتیت nonA-B مرتبط با ویروسهای HBV وHCV نبوده و که موارد باقی مانده، ملایم و خود بهبود یابنده باشند و برخی حتی عامل عفونی هم نداشتند(۱۲).

تا به حال پنج ویروس هپاتوتروپیک[2] انسانی به طور کامل شناخته شده‌اند که بر اساس ساختار وژنوم، مکانیسم همانند سازی و راههای انتقال آنها طبقه‌بندی می‌شوند. دو ویروس هپاتیت A و هپاتیت E به روش روده‌ای و ویروسهای هپاتیت B,C,D به روش غیر خوراکی به ویژه تزریق خون منتقل می‌شوند (۳).

مواردی از هپاتیت‌های متعاقب انتقال خون بدلیل اینکه به هیچیک از عوامل آسیب‌زای هپاتوتروپیک، الکل یا دارو مرتبط نبودند، تحت عنوان هپاتیت nonA-E نامیده شدند.

البته به کار بردن لغت هپاتیت nonA-E اشتباه است. چرا که عبارت nonA-E H در واقع به وجود عامل جدید و منفردی برای بروز هپاتیت تأکید دارد(۷).

شواهد اپیدمیولوژیکی و آزمایشگاهی نشان میدهد، که برخی از انواع ویروسهای هپاتیت از راه غیر خوراکی و یا بطور بالقوه اکتسابی در جامعه منتقل می‌شوند. تعدادی از این موارد عبارتند از:

۱- هپاتیت سلول ژانت

۲- هپاتیت موسوم به F همراه با هپاتیت بعد از پیوند

۳- ذرات شبیه توگاویروس که در موارد هپاتیت فولمینانت یافت می‌شود.

۴- عامل GB همراه با فاز حاد سرمی که منجر به هپاتیت حاد می‌شود(۱،۳).

در مطالعات نشان داده شده که عواملی مثل HGV[3], TTV[4], SEN virus[5] نیز از طریق تزریق خون قابل انتقال هستند، بگونه‌ایکه در برخی از گیرندگان خون ویرمی پایدار دیده می‌شود ولی بروز هپاتیت با هیچیک از عوامل فوق به طور قطع

---

1. Natanol Institutes of Health 2. Hepatotropic viruses 3. Hepatitis G viruse
4. Trnasfusion Transmitted virus

۵- حروف اول نام بیماری که اولین بار، این ویروس از وی جدا شد.

اثبات نشده است (۱۰).

نکات مهم

۱- به کار بردن کلمهٔ H nonA-E اشتباه است. چون عبارت هپاتیت nonA-E در واقع حاکی از وجود عامل جدید و منحصر به فردی برای بروز هپاتیت است.

۲- بیماریزا بودن HGV به طور قطع اثبات نشده است.

۳- ویروس HGV قطعاً قابل انتقال توسط خون و فرآورده‌های خونی آلوده می‌باشد.

تعریف

HGV یک ویروس RNA دارتک رشته‌ای با منشاء انسانی و از خانواده فلاووی ویریده بوده که شامل ۹۴۰۰ توکلئوتید است. از آنجا که GBV-C و HGV در ۹۶٪ از سکانسهای (توالی) آمینواسیدی و ۸۶٪ توالی نوکلئوتیدی مشابه همدیگر هستند، این دو را دو شکل از یک ویروس و تحت عنوان HGV می شناسند (۹،۱۱،۱۲).

تاریخچه

عامل G.B از خون یک جراح (حروف اول اسم جراح) که در سال ۱۹۵۰ به هپاتیت ایکتریک حاد مبتلا شد بدست آمد(۱۵).

تلقیح سرم حاوی G.B به میمونهای کوچک[1] موجب بروز هپاتیت شد. ولی در مورد اینکه آیا تزریق اخیر عامل هپاتیت انسانی موجب بروز هپاتیت شده یا فعال شدن یک ویروس مختص میمون علت بیماری است، اختلاف نظر وجود داشت که هرگز این اختلاف نظر حل نشده است(۱۰).

در سال ۱۹۶۷، Deinhardt و همکارانش برای اولین بار عامل GB را به عنوان کاندیدای بالقوه هپاتیت ویرال انسانی مرتبط با انتقال خون توضیح دادند. عامل GB سه روز بعد از بروز علائم ایکتر از سرم جراحی که به فرم خفیفی از هپاتیت حاد مبتلا بود، در شیکاگو بدست آمد.

در آزمایشهای تکمیلی سرم آلوده به GB به چهار میمون تامارین تلقیح شد که در هر چهار میمون علائم هپاتیت بروز کرد(۴). هپاتیت حامل از عاصل GB در انسان و حیوان از نوع خود محدود شونده بود(۹).

مطالعات تکمیلی موجب طبقه‌بندی عامل GB در ردهٔ ویروسی گردید(۴). با استفاده از روش RDA[1] کلونهای دو ویروس از خانوادهٔ فلاووی ویریده از عامل GB جدا شدند که آنها را GBV-A ، GBV-B نامیدند (۴،۱۱).

مواردی از PCR مثبت از غرب آفریقا گزارش شدند که سکانس محصول PCR شبیه GBV-A ، GBV-B بود که معتقدند این موارد جدید بخشی از ژنوم ویروس سومی بنام GBV-C است.

1.Marmoset
2. Representational differance analysis

سکانس کامل ژنوم GBV-C در سال ۱۹۹۶ به طور کامل تعیین شد(۹).

از سوی دیگر محققین آزمایشگاه Abbott نمونه‌های منجمد شدهٔ جمع‌آوری شده میمونهای تامارین را قبل و بعد از تلقیح عامل G.B با استفاده از تکنیک RDA با یکدیگر مقایسه کرده و توالی‌های یکنواختی (منحصر به فردی) از اسید نوکلئیک را در نمونه‌های بعد از تلقیح بدست آوردند. با بکارگیری توالی ژنوم کامل، سه ردهٔ متفاوت عامل G.B با اسامی GBV-C, GBV-B, GBV-A مشخص شدند عوامل فوق بر اساس ساختار ژنومی در خانوادهٔ فلاووی ویریده طبقه‌بندی شده که شباهت زیادی به HCV داشتند مطالعه جمعیت عمومی، بیماران کبدی، بیمارانی که مشکل کبدی نداشتند و میمونها ثابت کردند که GBV-A یک عامل حیوانی (میمون) است. GBV-C یک ویروس مختص انسان و GBV-B ویروس مشترک (انسان و حیوان) می‌باشد.

در تحقیقات مستقل دیگر در آزمایشگاههای ژنتیک با همکاری انستیتیو ملی سلامت و مرکز کنترل و پیشگیری بیماریها[1] بدنبال تقویت یک پرایمر منفرد غیر وابسته عامل جدید هپاتیت تعیین گشته و آن را ویروس هپاتیت G نامگذاری کردند (۱۰).

ویروس HGV, GBV-C در ۹۶٪ از سکانسهای (توالی) آمینو اسیدی خود (۴،۹،۱۱) و در ۸۲۶٪ سکانسهای نوکلئوتیدی(۹) مشابه هستند بنابراین معتقدند که ایندو دو شکل از یک ویروس هستند که امروزه به عنوان HGV شناخته شده‌اند(۹،۱۱).

شیوع بالای GBV-C در هپاتیت فولمینانت nonA-E که از ژاپن گزارش شده موجب گردید که این ویروس جدید به عنوان عامل ششم هپاتیت معرفی گردد(۱).

امروزه استفاده از نام HGV برای آن به نظر نامناسب بوده و بهتر است به GB ویروس تغییر یابد، چرا که نام آن با علت ارتباطی ندارد (۱۰). علاقه به بحث در مورد عامل G.B با کشف HBV, HAV کاهش یافت(۴).

نکات مهم

۱) عامل GB برای اولین بار در سال ۱۹۵۰ از سرم جراح مبتلا به هپاتیت ایکتریک حاد بدست آمد.

---

1. centers for Disease control & prevention (CDC)

۲) *عامل GB برای اولین بار در سال ۱۹۹۶ توسط Deinhardt و همکارانش به عنوان عامل احتمالی هپاتیت ویرال انسانی متعاقب تزریق خون معرفی شد.*

۳) *شیوع بالای HGV/GBV-C در هپاتیت فولمینانت nonA-E موجب شد تا ویروس جدید به عنوان عامل ششم هپاتیت معرفی گردد.*

۴) *بهتر است به جای HGV از عبارت G.B-virus استفاده شود.*

بیولوژی مولکولی

با مقایسه سکانس پروتوتایپ های دو ویروس HGV و GBV-C متوجه شدند که به ترتیب دارای ۸۶ و ۹۵ درصد شباهت در سطح نوکلئوتیدی و اسیدهای آمینه خود می‌باشند. بعضی مدارک نشان داده است که ویروس هپاتیت G و ویروس هپاتیت GBV-C ممکن است دو شکل از یک ویروس باشند زیرا در مقایسه نوکلئوتیدها و سکانسهای اسیدهای امینه مشابهند. بنابراین ویروس جدید شناخته شده امروزه HGV خوانده می‌شود.

RNA تک رشته‌ای ژنوم دارای بار الکتریکی مثبت بوده و شبیه بقیه اعضای فلاووی ویریده‌ها دارای چهارچوب منفرد بارخوانی شده[1] می‌باشد که پلی پروتئین‌های ویروس از روی آن ساخته می‌شود. پس از ترجمه، پلی‌پروتئین شکسته شده منجر به ساخته شدن پلی پپتیدهای ساختمانی و غیر ساختمانی ویروس می‌گردد.

HGV نیز مشابه HCV یکی از اعضاء خانوادهٔ فلاووی ویریده بوده و از نظر فیلوژنی ارتباط نزدیکی با آن دارد. ساختمان ژنتیکی HGV بسیار شبیه HCV می‌باشد و شامل یک ORF بوده که یک پلی‌پروتیین بزرگ را کد می‌کند که بوسیله سگنال سلولی پپتیداز و اتوپروتئازهای خودی (ns_2. ns_3) به چندین پروتئین ساختمانی و غیر ساختمانی مشابه با HCV شکسته می شود.

اگر چه یک اختلاف چشمگیر بین HCV و HGV وجود داشته که در آن، پروتئین مرکزی پیش‌رس مربوط به HGV کوتاه شده و ممکن است همهٔ آن ترجمه نشود. بعلاوه کدون آغازگر برای corepr دارای تنوع فراوان بین HGV های جدا شده می‌باشد بنابراین اینکه آیا HGV یک Corepr کلاسیک دارد و اینکه چگونه پارتیکل HGV تشکیل می شود،

---

1. open-reading-frame

ناشناخته باقی مانده است.

مقایسه دقیق سکانسها نشان می دهد که HGV از لحاظ فیلوژنتیکی شباهت بیشتری با GBV-A (۴۴/۵٪) در مقایسه با HCV(۲۵٪) یا GBV-B (۲۵٪) دارد.

همچنین HGV RNA در انتهای 5/,3/ ناحیه ترجمه نشده طولانی‌تری نسبت به نواحی مشابه خود در HCV دارد. اما ساختمانهای انتهایی RNA در هر دو انتها بسیار شبیه HCV RNA است.

گلیکوپروتئین پوششی ویروس شباهت کمی با همانند خود در HCV داشته و به مقدار کم گلیکوزیله است و E_2 آن فاقد شباهت نسبت بهE_2 ویروس HCV که بسیار متغیر می‌باشد، است(۱۵).

اپیدمیولوژی

اطلاعات ارائه شده در مورد فراوانی آلودگی با ویروس در جمعیت عمومی و اهداکنندگان خون محدود به تعداد اندکی از افراد می‌باشد که توسط روش RT-PCR[1] بدون دخالت فاکتورهای اپیدمیولوژیک اعم از سن و جنس و وضعیت اجتماعی اقتصادی، شغل، جمعیت شهرنشین و روستایی صورت گرفته است.

به علاوه، همانند موارد ابتلا به HCV، آگاهی از میزان شیوع عفونت G/GBV-C در بین جمعیت اهداکنندهٔ خون، کمکی به پیش‌بینی میزان شیوع آن در کل جامعه نمی‌کند.

علی‌رغم محدودیتهای مطرح شده، اطلاعات قابل توجهی به چشم می خورد که می‌تواند وجود سطح اندمیک از عفونت G/GBV-C در سرتاسر جهان را در حال حاضر تخمین بزند.

همانگونه که در جدول شماره ۱ مشاهده می‌شود آندمی G/GBV-C در کل بالا می‌باشد. حتی از میزان شیوع HBV و HCV نیز بیشتر است. بنابراین حدس زده می‌شود که میلیونها نفر در دنیا دچار عفونت مزمن باشند.

---

1. Revers Transcription - polymerase chain reaction

Author	Country	Population	Tested (n)	G/GBV-C RNA (+) n	%
Moaven et al	Australia	Volunteer donors	120	5	4.2
Tagger et al	Cameroon	Bantu and pugmies	34	5	14.7
Eleftheriou et al	Cyprus	Blood donors	275	17	6.2
Corwin et al	Egypt	Paid donors	NS	NS	20.0
Trepo C	France	Anti-HBc+ donors	31	3	9.7
Heringlake et al	Germany	Volunteer donors	106	5	4.7
Kekule et al	Germany	Volunteer donors	NS	NS	1-1.5
Stark dt al	Germany	Blood donors	90	2	2.2
Papakonstantinou et el	Greece	General population	430	7	1.6
Corwin et al	Indonesia	Nonhepatitis controls	21	1	4.8
Fiordalisi et al	Italy	Blood donors	145	1	0.6
Masuko et al	Japan	Healthy donors	448	4	0.9
Mishiro et al	Japan	Blood donors	1.772	19	1.1
Nakatsuji et al	Japan	Volunteer donors	114	1	0.9
Ampurdanes et al	Spain	Volunteer donors	200	6	3.0
Lin et al	Taiwan	Pregnant women	270	1	0.4
Wang et al	Taiwan	Volunteer donors	400	6	1.5
Dawson et al	U.S	Volunteer donorsd	331	9	2.7
Dawson et al	U.S	Plasmapheresis donorse	93	12	12.9
Linnen et al	U.S	Volunteer donors	1.478	24	1.6
Pujol et al	Venezuela	Amerindians	48	3	6.3
Dawson et al	West Africa	General population	3325	49	14.8

جدول ۱- میزان شیوع G/GBV-C RNA در جمعیت عمومی و اهداکنندگان خون

فراوانی تعیین شده G/GBV-C در بین اهداکنندگان داوطلب خون در کل جامعه در اغلب کشورهای توسعه یافته بیش از ۱٪ و حتی ۲٪ می‌باشد(۱).

در اغلب کشورها 2– ۱٪ اهداکنندگان خون دارای نتیجه آزمایش HGV RNA مثبت هستند و میزان شیوع عفونت HGV در کودکان غرب آمریکا بیش از ۱۵-۱۰٪ است. با وجود شیوع بالای عفونت هنوز موارد ناشناخته زیاد است. که علت آن می‌تواند شیوعپ بالای عفونت تحت بالینی (sulclinical) باشد.

نتیجه آزمایش anti-E_2 در بیش از ۵۰٪ موارد IVDAS[1] که HGV-RNA منفی دارند مثبت گزارش شده است. با توجه به موارد فوق می توان گفت، فراوانی عفونت HGV بیشتر از آن است که مطالعات در موارد میزان شیوع HGV-RNA نشان می‌دهد (۹).

از انجا که جستجوهای سرولوژیکی به منظور کشف آنتی‌بادی به عنوان شاهدی از عفونت قبلی این ویروس در دسترس نیست، تخمین کل میزان شیوع عفونت کمتر از حد واقعی آن می‌باشد(۸).

به نظر می‌رسد مثبت شدن G/GBV-C RNA وابسته به سن نبوده و تفاوتی بین مرد و زن از این لحاظ وجود ندارد. اکثر اهداءکنندگان مورد مطالعه، سطح آنزیم ALT[2] کبدی طبیعی داشته و جهت درمان تزریقی خاص نیز بستری شده بودند(۱).

در مطالعه جدید انجام شده در آرژانتین میزان شیوع RNA مربوط به ویروس GB نوع C در اهداءکنندگان خون دارای تفاوت ۴-۰/۸ درصدی در مقایسه با کشورهای توسعه یافته بود. سهم اهداءکنندگان آلوده (۷/۷٪) در مقایسه با کشورهای توسعه یافته بالا بوده اما از میزان شیوع ۱۰ درصدی این ویروس در اهداءکنندگان بزریلی کمتر بود(۸).

اهداءکنندگان آلوده به ویروس *HGV*، *GBV-C* معمولاً در گروه سني بالا مي‌باشند.

گسترش جهانی اهداءکنندگان داوطلب، برای آلودگی با عفونت GBV/HCV در حدود ۴-۱٪ گزارش شده است. میزان شیوع GBV-C/HGV RNA براساس مطالعه برروی حجم نمونه کم به صورت زیر است (۷).

1. Intra Venous Drug Abusers
2. Alanine Transfrase

Volunteer blood donors (USA)	1.3
Commerical blood donors (USA)	12.9
Multiply transfused	20.8
IVDU	10.0
Chronic HCV	20.0
Non-A-E hepatitis (general)	6.9
Acute hepatitis	8.7
Cryptogenic cirrhosis	6.3
Fulminate hepatitis	9.1

جدول ۲- میزان شیوع GBV-C/HGV RNA[1]

شیوع بالای عفونت در غیاب یک راه انتقال غیرخوراکی واضح بیانگر وجود راههای انتقال آشکار پوستی یا مخاطی است که موجب گسترش این ویروس همانند HCV می‌شود.

در یک سری مطالعات انجام شده برروی نمونه‌های بدست آمده برروی تعداد اندکی از اهداءکنندگان و جمعیت عمومی که G/GBV-C RNAمثبت داشتند نشان داده که عفونت G/GHBV-C برای مدتی طولانی به صورت پایدار باقی می‌ماند و anti-E_2 تولید نمی‌شود.

نه تنها ضرورت مطالعات بیشتر در مورد اپیدمیولوژی عفونت G/GBV-Cدر حال و گذشته در جمعیت عمومی احساس می‌شود، بلکه جهت تعیین خطرات نسبی ناشی از عفونت‌های مزمن و خود بهبود یابندهٔ ویروس جدید ایجاد کنندهٔ بیماریهای حاد و مزمن کبدی نیز ارزیابی‌های بیشتر لازم است(۱).

HGV یک ویروس جدید نیست بلکه قرنهاست که به همراه بشر است، بنابراین شناسایي توزیع جهاني آن لازم مي‌باشد.

مطالعات متعدد بیانگر وجود عفونت پایدار HGV در جمعیت عمومي و اهداکنندگان G/GBV-C RNA مثبت مي‌باشد.

۱- آمار موجود بر اساس حجم نمونه پایین محاسبه شده است.

نکات مهم

۱- آندمی GBV-C/HGV در کل بالا می‌باشد، حتی از میزان شیوع HBV و HCV نیز بیشتر است.

۲- شیوع عفونت در نواحی استوایی و اطراف آن بیشتر است.

۳- علت گسترش ویروس HGV، راههای انتقال متعدد آن است.

۴- گسترش جهانی اهداءکنندگان داوطلب برای آلودگی با عفونت GBV-C/HGV در حدود ۴-۱٪ است.

۵- میزان بروز G/GBV-C RNA به سن و جنس ربطی ندارد.

۶- دلیل ناشناخته ماندن کل موارد آلوده به HGV علیرغم شیوع بالای عفونت، شیوع بالای عفونت تحت بالینی است.

روشهای تشخیصی

۱. P.C.R

Schlauder و همکارانش برای اولین بار توانستند با استفاده از پرایمرهای ناحیه NS_3، RNA ویروس را شناسایی کنند. وی در مطالعه دیگری پرایمر را از ناحیه 5′NC ویروس، انتخاب کرد که بر اساس مطالعات انجام شده توسط آزمایشگاه Abbott هر دو روش به طور عملی نتایج یکسانی دارند(۱).

در روش پیشرفته‌تر، پرایمرها از گروههای حفظ شده ناحیه NS_5 ژنوم ویروس انتخاب شدند. شلودر و همکارانش طی مطالعات تکمیلی نشان دادند که استفاده از دو پرایمر از ویروس در نواحی 5′NCR و NS_5در تکنیک PCR[1] نتیجهٔ مطلوب‌تری نسبت به استفاده هر یک از پرایمرها به تنهایی به دست می‌دهد. به طوریکه در آزمایش سرم ۸۷۶ فرد از گروههای پر خطر، در صورت استفاده از دو پرایمر NS_5 و5′NC در ۱۶۱ مورد نتیجه مثبت گزارش شد، در حالیکه با استفاده از پرایمر NS_5به تنهایی، ۱۴ مورد و پرایمر 5′NC به تنهایی، فقط ۵ مورد مثبت بودند. RNA ویروس با استفاده از پرایمر NS_3 نیز قابل شناسایی می باشد(۱).

استفاده از روش تقویت سیگنالی که با استفاده ازDNA قطع شده (b DNA) هم اکنون در آزمایشگاه shiron تحت بررسی می باشد، جهت تشخیصRNA ویروس هپاتیت C و DNA ویروس هپاتیت B به کار می‌رود که برای شناسایی ویروس HGV نیز پیشنهاد شده است(۱).

البته روشهای فوق هنوز از نظر حساسیت و ویژگی به طور کامل مقایسه نشده‌اند(۱). در حالت کلی تشخیص عفونت وابسته به تعیین RNA ویروس توسط RT-PCR[2] است (۷) و تنها روش تعیین افراد آلوده به HGV استفاده از روشهای تقویت اسیدهای نوکلئیک نظیر RT-PCR برای تعیین HGV RNA است(۱۴). و در دو حالت عفونت حاد و مزمن به کار می‌رود(۷).

---

1. Polymerase chain reaction
2. Revers Transcription- Polymerase chain reaction

anti-E_2 / anti-Hgen V -۲

روش سرولوژیکی دیگر، جداسازی Ab علیه گلیکوپروتئین پوششی E_2 ویروس HGV است که این روش در حال پیشرفت می‌باشد (۱و۲).

Take و همکارانش موفق به بیان E_2-pr ویروس G/GBV-C در سلولهای تخمدان هامسترهای چینی شدند.

آنتی بادی علیه پروتئین E_2 بوسیله anti-Human-IgG نشان دار شده با پراکسیداز قابل شناسایی است. ارزیابی سرم‌های بدست آمده از اهدا کنندگان خون و معتادین تزریقی نشان داده در صورتی که RNA ویروس HGV در سرم یافت شود معمولاً anti-E_2 ویروس منفی است و یا بر عکس(۱).

حضور آنتي‌بادي *E_2* در سرم افراد آلوده به *HGV* بیانگر بهبود عفونت است(۱،۷).

میزان شیوع آنتی‌بادی علیه پروتئین E_2 ویروس HGV در معتادین تزریقی (۴۱٪) بیشتر از میزان آن در اهداکنندگان خون (۹٪) است.

در طی مطالعه انجام شده بر روی بیماران هموفیلی یا معتادین تزریقی که HGV-RNA آنها منفی بود، anti-E_2 در ۱۰۰-60% موارد مثبت گزارش شد. همچنین anti-E_2 در بیش از ۵۰٪ موارد معتادین تزریقی که HGV-RNA منفی دارند، قابل شناسایی می‌باشد. در صورتی که در افرادی که ویرمی دائمی داشتند آنتی‌بادی فقط در ۱۵-۱۰٪ موارد وجود دارد.

پیگیری متوالی نمونه‌های بدست آمده از دریافت‌کنندگان خون آلوده به G/GBV-C ایجاد Ab علیه پروتئین E_2 و کاهش ویرمی را در طول زمان نشان می‌دهد. بطوریکه در بیماران دریافت کننده خون پس از بررسی ۱۱ ماهه نشان داده‌شد که در ۵ مورد از ۷ مورد، تغییرات سرمی با مثبت شدن anti-E_2 و کاهش ویرمی همراه است(۱). بنابراین به نظر می‌رسد که آنتی‌بادی E_2 بیانگر بهبود عفونت است (۱و۲).

بعلاوه، افزایش تیتر anti-E_2 در افرادی که RNA ویروس در سرم آنها از بین رفته نشان دهندهٔ نسبتاً اختصاصی بودن روش آزمایش فوق می‌باشد(۱).

در بیماران با ضعف سیستم ایمنی[1] شناسایی نوکلئیک اسیدهای ویروس برای تشخیص ویروس HGV قابل اطمینان‌تر است چون ممکن است روشهای تعیین آنتی‌بادی نتیجهٔ منفی کاذب بدهد(۷).

همانگونه که در جدول شماره ۳آورده شده است استفاده از روشهای سرولوژیکی برای تشخیص هپاتیت ویروسی و نارسایی حاد کبدی ناشی از GBV-c/HGV قابل اعتماد نیست(۷).

Virus	Marker	Comment
HAV	IgM anti-HAV	Reliably high
HBV	HbsAg HbsAg HBV DNA	Rapid clearance, may be negative
HBV	IgM anti- HBC	Reliably high
HBV	Anti-HBc Anti-HBs Anti-HBe	Rapid clearance of antigens: may be positive
HCV	NK[2]	Delayed seroconversion Difficult to discriminate from acute-on-chronic infection
HDV	IgM anti-HDV HDV RNA	Short-lived, may be negative HDVmay intreferd with HBV markers
HEV	IgM anti-HEV HEV RNA	Short-lived, may be negative
	IgG anti-HEV	May be posotive earky in acute infection
GBV-C/HGV	GBV-C/HGV RNA	Signficance unknown: most patients have receved blood transgusions and products
Herpesviruses	Antibodies	Delayed seroconversion: paired titers required
Parvovirus	Antibody tests against B19	Positive in some cases of Non-A-E, especially children
Adenovirus	Panets of antibodies	Paired titers required

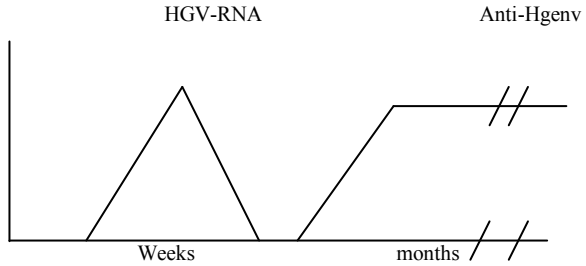
جدول ۳- نقاط ضعف روشهای سرولوژیکی برای تشخیص هپاتیت ویروسی و نارسایی حاد کبدی.

استفاده از روش الایزا (ELIZA) برای شناسایی anti-E_2 نیز در حال پیشرفت است. نمونه‌گیری متوالی از بیمارانی که خون حاوی HGV دریافت کرده بودند حاکی از تغییر سرولوژیکی در جهت مثبت شدن anti-E_2 و فقدان ویرمی HGV می باشد. بنابراین، اطلاعات موجود حاکی از آن است که ایمونواسی قادر به شناسایی آنتی E_2 مربوط به HGV بوده و وسیله‌ای برای تعیین بهبودی عفونت می‌باشد(۱).

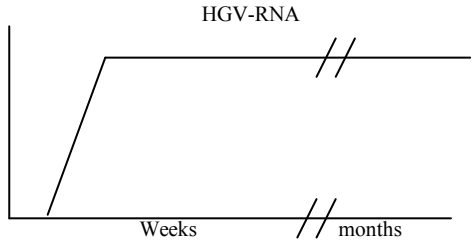
1. Immunosupressed
2. Not know

تاکنون چهار الگوی سرولوژیکی مجزا شناسایی شده اند

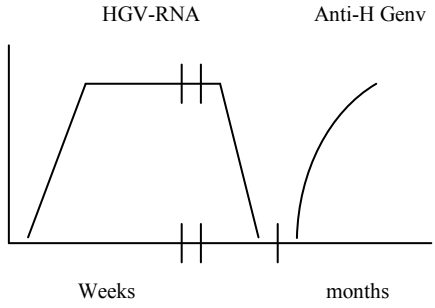
۱- عفونت HGV حاد خود محدود شونده: اپیزودی از مثبت شدن HGV-RNA بدنبال افزایش سطح anti-E_2 که این Ab ممکن است بیش از ۵ سال پایدار باقی بماند.



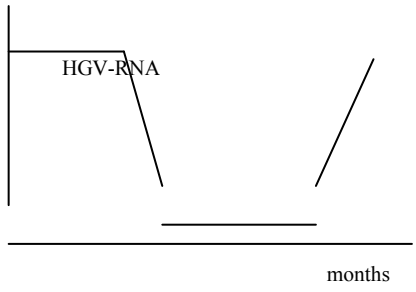
۲- عفونت پایدار G/GBV-C بدون افزایش قابل تشخیص anti-E_2مربوطه.



۳- عفونت پایدار اولیه با G/GBV-C بدنبال حذف خودبخودی RNA ویروس و افزایش سطح anti-E_2



۴- فقدان موقت RNA G/GBV-C در طی درمان با اینترفرون بدون بروز موقت یا همیشگی anti-E_2 Interferon-α



نکات مهم

۱) در روش PCR استفاده از دو پرایمر 5'NCR و NS_5 نتیجه مطلوب تری نسبت به استفاده هر یک از پرایمرها به تنهایی به دست می‌دهد.

۲) ارزیابی‌ها نشان داده، در صورتی که RNA ویروس HGV در سرم یافت شود معمولاً $anti\text{-}E_2$ منفی است و برعکس.

۳) آنتی بادی علیه پروتئین E_2 بیانگر بهبود عفونت است.

۴) افزایش تیتر $anti\text{-}E_2$ در افراد G/GBV-cRNA منفی بیانگر اختصاصی بودن $anti\text{-}E_2$ برای تشخیص ویروس است.

۵) در بیماران با ضعف سیستم ایمنی شناسایی نوکلئیک اسیدهای ویروس HGV برای تشخیص آن قابل اطمینان‌تر است چون ممکن است $anti\text{-}E_2$ نتیجهٔ منفی کاذب بدهد.

راههای انتقال

۱- روش انتقال غیر خوراکی

G/GBV-C ویروسی با منشاء خونی بوده و به نظر می‌رسد که از طریق انتقال خون آلوده و فرآورده‌های آن به صورت داخل جلدی قابل انتقال است.

انتقال ویروس در بین بیماران مبتلا به تالاسمی و هموفیلی که به طور مکرر خون دریافت می‌کنند و معتادان تزریقی که از سرنگ‌های مشترک آلوده استفاده می‌کنند شایع است.

یک همراهی بین G/GBV-C و سایر ویروسهای مولد هپاتیت که به روش غیرخوراکی منتقل می‌شوند وجود دارد که در بیمارانی که در تماس مکرر و مداوم با خون و سرم هستند بیشتر دیده می‌شود. همراهی آلودگی HGV با HCV و HBV در افرادی که جزوء گروههای پر خطر (تماس مکرر با خون و فرآورده‌های خونی) هستند بیشتر می باشد. آمار موجود در ارتباط با میزان شیوع آلودگی همراه G/CBV-C با HCV در جدول ۴ خلاصه شده است

Risk for parenteral Viral Exposure	Number pt with Chronic Hepatits C	G/GBV-C RNA Postive n	(%)	Median	(Range)	Crude Relative Risk
LOW	550	69	12.5	9.9	(4.0-16.6)	8.1
High	343	88	25.7	28.0	(19.0-32)	25.5
Total	893	157	17.6	19.0	(4.0-32)	14.0

جدول۴- میزان شیوع G/GBV-RNA در همراهی با HCV

۲- روش انتقال مادر به جنین

ویروس از طریق جفت منتقل نمی‌شود بلکه در حین زایمان (عبور جنین از کانال زایمانی) و یا پس از زایمان بیشترین احتمال آلودگی از مادر به جنین وجود دارد.

-۴

ویروس *HGV* از جفت عبور نمي‌کند.

۴- روش **انتقال جنسی**

وجود ویروس HGV در مایع منی و سایر مخاط جنسی اثبات شده است. میزان انتقال ویروس بدنبال عمل جنسی به درصد ویروس در اسپرم تلقیح شده ارتباط دارد.

البته هنوز مکانیسم دقیق انتقال HGV/GBV-C به طرق جنسی و مادر به جنین به طور کامل شناخته نشده است.

۵- روشهای پنهان و ناشناخته

هنوز در جمعیت عمومی و اهداکنندگان خون عامل خطر خاصی برای انتقال از طریق راههای غیرخوراکی GBV شناخته نشده است و با توجه به شیوع بالای عفونت GBV در نواحی گرمسیر و استوایی و نواحی اطراف آن احتمال وجود نقش حشرات یا ناقلین دیگر تحت عنوان موارد کریتپوژنیک[1] یا اسپورادیک در انتقال ویروس موجود است.

مطالب فوق حاکی از آن است که ویروس HGV/GBV-C در افراد آلوده می‌تواند از طریق آلودگی پوست یا مخاط نیز به افراد سالم منتقل گردد(۱).

1. Cryptogenic

نکات مهم

راههای انتقال ویروس عبارتند از:

۱- تزریق خون و فرآورده‌های خونی

۲- مادر به جنین؛ بیشترین احتمال انتقال در حین عبور جنین از کانال زایمانی رخ می‌دهد.

۳- روش جنسی؛ میزان انتقال عفونت با درصد ویروس در اسپرم ارتباط دارد.

۴- روشهای ناشناخته؛ پوست و مخاط

گروههای پر خطر و در معرض خطر

بر اساس گزارشهای موجود در مورد میزان شیوع عفونت G/GBV-C در بین افرادی که از طریق غیر خوراکی آلوده شده‌اند، گروههای پر خطر زیر مورد شناسایی قرار گرفته‌اند:

I) دریافت کنندگان مکرر خون

در مطالعهٔ موارد ابتلا به هپاتیت متعاقب انتقال خون، تنها ۶٪ موارد با عفونت G/GBV-C مرتبط بودند. با توجه به بالا بودن میزان شیوع عفونت HGV در بین اهداکنندگان خون، عفونت HGV بدون وجود علایم هپاتیت که در طول انتقال خون بدست آمده باشد مسئله شایعی به نظر می‌رسد.

طی مطالعه ای در تایوان، ۱۰٪ گیرندگان خون به ویروس جدیدی آلوده شدند که تقریباً $\frac{1}{3}$ آنها سیر مزمن داشتند. با توجه به موارد فوق، انتقال G/GBV-C متعاقب انتقال خون از اهداکنندگان آلوده امری واضح به نظر رسیده که می‌توان آن‌را با آنالیز سکانس‌های ژنوم ویروس اهداکنندگان و گیرندگان خون تأیید کرد. در بیماران مبتلا به تالاسمی و هموفیلی میزان عفونت مزمن HGV در حدود ۲۲-۱۲٪ می‌باشد. از آنجاکه به نظر می‌رسد بیشتر موارد آلودگی به ویروس، در طول زمان عاری از عفونت می‌گردند. میزان شیوع تماس با ویروس را می توان بر اساس میزان شیوع RNA cumulative ویروس و Ab علیه HGV تخمین زد. مطالعات مقدماتی در مورد anti-E_2 بیانگر میزان شیوع بیشتر در مقایسه با PCR است که در کل، میزان تماس با عفونت G/GBV-C را بیشتر از ۷۰٪ نشان داده است.

همانطور که اشاره شد، نسبت زیادی از افراد آلوده به HGV متعاقب انتقال خون دچار عفونت همزمان با HCV نیز می‌باشند که این همراهی بواسطه راههای خطر مشترک آنها قابل توجیه است. این همراهی در مورد معتادین تزریقی نیز صدق می‌کند ولی در موارد HGV کریپیتوژنیک صادق نیست (به جدول شماره ۵ مراجعه کنید).

Risk for parenteral Viral Exposure	Number pt with Chronic Hepatits C	G/GBV-C RNA Postive n	(%)	Median	(Range)	Crude Relative Risk
LOW	550	69	12.5	9.9	(4.0-16.6)	8.1
High	343	88	25.7	28.0	(19.0-32)	25.5
Total	893	157	17.6	19.0	(4.0-32)	14.0

جدول۵- میزان شیوع G/GBV-RNA در همراهی با HCV.

II) معتادین تزریقی

آلودگی به ویروس G/GBV-C در بین معتادین تزریقی شایع است. بطوریکه در برخی گزارشها میزان شیوع RNA ویروس در سـرم این افـراد بیش از 30-20% بوده است.
(به جدول شماره ۶ مراجعه شود)

ارتباطی بین میزان آلودگی با ویروس HGV/GBV-C و مـدت زمـان اعتیـاد و تعـداد دفعات استفاده از سرنگ مشترک وجود ندارد در صورتی که در آلودگی با ویـروس HCV.، هر دو عامل فوق دارای نقش می‌باشند.

Risk Group	Number of Studies	Total n of individuals Tested	Positive	(%)	G/GBV-RNA positivity % Range	Mean	Medion
Hemopgiliacs	4	197	35	(17.8)	5.3-32.1	13.3	18.4
Multiply transfused thalassemics	5	508	134	(26.4)	17.8-47.0	28.5	27.2
Intravenous drug abusers	13	870	250	(28.7)	15.6-52.5	28.7	32.5
Liver transplant recopients	4	176	48	(27.3)	17.4-66.0	37.0	27.8
Hemodialysis patients	6	984	83	(8.4)	3.1-57.4	14.9	7.9
Homosexuals	2	279	63	(22.5)	13.4-33.1	23.3	
Prostitutes	1	193	27	(14.0)		14.0	

جدول ۶- میزان شیوع G/GBV-C RNA در گروههای پرخطر

عفونت همزمان HGV با HCV، HBV و HDV به ویژه در گروههای پر خطـر معتـادین تزریقی امری شایع است. مبالغه آمیز نیست اگر گفته شود در معتادین تزریقی فراوانـی و شدت تماس غیر خوراکی (بدلیل عادت افراد در استفاده از سرنگ‌هـای مشـترک) آنقـدر

بالا است که بدنبال سالهای متمادی، در تمامی معتادان تزریقی بـا ویـروس HGV و HCV آلودگی ایجاد شده و درصد قابل توجه‌ای از آنها با HBV و HDV نیز آلوده می‌شوند.

III) بیماران همودیالیزی

بیماران همودیالیزی در معرض بالای ابتلا به ویروس‌های عامل هپاتیت بویژه HBV و HDV متعاقب انتقال خون می‌باشند و احتمال آلودگی این گروه به ویروس HGV نیـز بـه میزان کمتر نسبت به سایر عوامل ایجاد کننده هپاتیت ویروسی وجود دارد. میزان شـیوع سرولوژیک HGV در این افراد در کشور آلمان حدود ۵٪ ، ژاپن ۱۰٪ ، ونزوئلا ۶٪ ، فرانسه ۵۷/۵٪ می‌باشد.

در کشور دانمارک قسمت اعظم بیماران همودیالیزی که به عفونت مزمن HCV مبتلا هستند دارای HGV-RNA مثبت نیز می‌باشند بطوریکه میزان همراهی این دو ویروس بـه حدود ۹۰٪ می‌رسد.

انتقال عفونت HGV بواسطهٔ همودیالیز بیانگر انتقـال عامـل عفونـت متعاقـب انتقـال خون است که نشان دهندهٔ امکان گسترش آلودگی از بیماری به بیمار دیگر می‌باشد.

جالب اینکه بیماران همودیالیز آلوده به HGV سـطح ALT طبیعـی داشـته و تقریبـاً تمامی موارد ALT افزایش یافته در زمینهٔ عفونت همزمان HCV یا HBV با G/GBV-C می باشد.

ویرمي *G/GBV-C* بدنبال ابتلا، تمایل به پایدار ماندن دارد.

در مطالعه انجام شده تنها یک مورد از ۸ بیمار مبـتلا پـس از ۱۶-۷ سـال پیگیـری، فاقد G/GBV-C RNA ویروس بود.

IV) گیرندگان پیوند

در واقع پیوند کبد جزو عوامل با احتمال بالای ابتلا به عوامل هپاتیتی بـه روش غیـر خوراکی به شمار می‌رود. در مطالعات انجام شده میزان شیوع سرولوژیکیG/GBV-C RNA در دریافت کنندگان پیوند کبد بالا گزارش شده است. طـی دو مطالعـه انجـام شـده ایـن میزان را ۲۳/۳٪ و ۱۷/۴٪ گزارش کرده‌اند.

در نه بیماری که کاندید پیوند کبد بودند طی آزمایشات انجام شده قبل از پیوند، در هیچیک RNA ویروس جدا نشد در صورتی که بعد از پیوند، ۶ مورد دارای RNA مثبت بودند (۶۷٪).

V. تماس جنسی با شرکای جنسی متعدد و حاملین G/GBV-C

هنوز آگاهی در مورد انتقال جنسی ویروس G/GBV-C اندک می‌باشد. شیوع آن در مردان هم‌جنس باز (homosexual) و دو جنس باز (Bisexual) حدود ۱۳-۱۱٪ گزارش شده است.

مطالعات نشان داده که میزان شیوع G/GBV-C RNA با تعدد ارتباط جنسی، وجود یا عدم وجود HIV مرتبط نمی‌باشد. اطلاعات محدود موجود نمی‌تواند گسترش انتقال بالای عفونت G/GBV-C را به روش جنسی یا در بین اعضاء خانواده مشخص کند. احتمالاً بخاطر وجود سطح پائین ویرمی G/GBV-C، این ویروس نتواند بدنبال تماس نزدیک حاملین آن به سایر افراد منتقل شود.

Persico و همکارانش طی مطالعه بر روی RNA ویروس های HGV، HCV در مایع سمینال بدست آمده از افرادHGV-RNA مثبت، در $\frac{1}{4}$ موارد RNA ویروس در مایع سمینال یافتند. در صورتی که از هیچ یک از افراد، در سمینال پلاسما ، اسپرماتوزوآ و سلولهای گرد، RNA ویروس جدا نشد. لذا احتمالاً راهی اختصاصی جهت انتقال HGV موجود است که در مورد HCV مطرح نمی‌باشد.

VI) نوزادان متولد شده از مادران HGV-RNA مثبت

میزان انتقال عمودی HGV از مادر به جنین ۳۳٪ است که در مقایسه با ایدز (۱۱/۸٪)و HCV (۶/۷٪) مقدار قابل توجهی است.

میزان انتقال *HGV* از مادر به جنین نسبت به *HIV* و *HCV* خیلي بیشتر است.

انتقال عفونت HGV در حین زایمان[1] یا مدتی کوتاه بعد از زایمان [2] صورت مـی‌گیـرد. به طوریکه در زایمان سزارین احتمال انتقال ویروس از مادر بـا HGV-RNA مثبـت وجـود ندارد.

RNA ویروس از ماه سوم در سرم نوزادان قابل شناسايي است و تا ماه بيستم پايدار باقي مي‌ماند.

موارد بالای نوزادان متولد شده با HGV-RNA مثبـت از مـادران آلـوده بـه ویـروس HGV نسبت به HCV بیانگر احتمال انتقال بـالای HGV بـه طریـق ورتیکـال اسـت کـه نظریـهٔ متفاوت بودن راههای گسترش عفونت HCV و HGV را تقویت می‌کند(۱).

۱- هنگام عبور جنین از کانال زایمانی و تماس جنین با خون مادر

۲- بدلیل ورود مقداری خون از سمت مادری جفت به سمت جنینی

نکات مهم

- **گروههای در معرض خطر ابتلا به HGV، GBV-C**

۱) *گیرندگان مکرر خون (بیماران هموفیلی و تالاسمی)*
۲) *معتادین تزریقی*
۳) *بیماران همودیالیزی*
۴) *گیرندگان پیوند*
۵) *تماس جنسی با شرکای جنسی متعدد*
۶) *نوزادان متولد شده از مادران HGV-RNA مثبت*

- *میزان آلودگی با ویروسهای GBV-C/HGV در بین معتادین بیشتر از سایر گروههای در معرض خطر است.*

- *در سمینال پلاسما، اسپرماتوزوآ و سلولهای گرد افراد GBV-C/HGV مثبت، RNA ویروس جدا نشده است.*

بیماری‌زایی

در گروهی از افراد HGV-RNA مثبت، مطالعه‌ای مبنی بر بررسی ارتباط HGV-RNA و هپاتیت حاد و مزمن کبدی صورت گرفت که بیانگر افزایش سطح ALT در ۵۵٪ موارد بود. که از این تعداد حدود $\frac{1}{2}$ موارد فقط اندکی بالاتر از حد طبیعی بود و نصف دیگر افزایش قابل توجهی داشتند. در این بیماران هیچ علت ویروسی، توکسیک یا هر علت دیگری که موجب آسیب کبدی شود پیدا نشده بود در نتیجه فرض می‌شود که HGV عامل بروز هپاتیت مزمن باشد(۲).

پیگیری دراز مدت عفونتهای HGV مشخص کرده که ۱۰۰-۷۵٪ موارد به صورت عفونت مزمن در می‌آید ولی هپاتیت مزمن بوجود آمده در هیچ بیمار آلوده به HGV به تنهایی پیشرفت نمی‌کند.

یافته‌های فوق بیانگر آن است که HGV عامل اتیولوژیکی برای هپاتیت nonA-B-C به شمار نمی‌رود. با این وجود سکانسهای HGV توسط PCR در ۳ مورد از ۶ مورد هپاتیت فولمینانت گزارش شده است(۱۱).

درگزارش دیگری HGV مسئول ۳ مورد از ۱۳ بیمار مبتلا به هپاتیت nonA-E بدنبال تزریق خون بود (۲۳٪). مطالعات نشان می‌دهند که آلودگی با HGV همیشه با بروز هپاتیت همراه نیست به طوریکه طی بررسی انجام شده در ژاپن تنها ۲۰٪ از افرادی که بدنبال تزریق خونHGV-RNA مثبت بودند سطح ALT غیر نرمال داشتند. همچنین بررسی دیگر نشان داده است که HGV تنها مسئول ۹٪ از علل هپاتیت‌های nonA-E حاد اسپورادیک است(۲).

عفونت مزمن *HGV* منجر به بیماري مزمن کبدي نخواهد شد.

در مورد نقش HGV در بروز هپاتیت فولمینانت اختلاف نظر وجود دارد. بدنبال گزارش yoshiba و همکارانش مبنی بر بروز هپاتیت فولمینانت در ۵۰٪ موارد (۳مورد از ۶ مورد بررسی شده) HGV-RNA مثبت، مطالعات متعدد دیگری انجام شد که حجم نمونه بیشتری داشتند و ارتباط بین HGV و هپاتیت فولمینانت را رد کردند.

بررسی‌های انجام شده در آلمان نشان داد که موتاسیون[1] رخ داده در ژنوم ویروس HGV در ۵۰٪ بیماران HGV-RNA مثبت مبتلا به هپاتیت فولمینانت وجود دارد(۲).

با وجود اینکه قبلاً حدس می‌زدند ارتباطی بین عفونت HGV و هپاتیت فولمینانت موجود باشد، مطالعات اخیر احتمال وجود این ارتباط را رد می‌کند. برخی مطالعات معتقدند که بر خلاف HCV، کبد اولین مکان همانند سازی HGV نمی‌باشد.

وجود Ab علیه ایمونوگلوبولین نمی‌تواند ویروس را از گردش خون حذف کند ولی آنتی‌بادی علیه آلولیپوپروتئین قادر به از بین بردن ویروس است. تا زمانیکه نواحی متغیر در پوشش پروتئین HGV شناسایی نشده، پوشش لیپوپروتئین می‌تواند به دوام ویروس در خون کمک کند(۹).

قسمت اعظم بیماران آلوده به HGV بوسیله تزریق خون دچار هپاتیت مزمن پیشرفته نشده ولی ویرمی پایدار بدون وجود علایمی دال بر هپاتیت ایجاد می‌کنند(۹). از سوی دیگر بسیاری از محققین بر این عقیده‌اند که شاید HGV یک ویروس نهفته سازگار شده با ویرولانس پائین باشد(۱۴).

شیوع بالای HGV در سطح جهان و بروز خفیف بیماری بالینی و یا عدم بروز آن بیانگر آن است که HGV فقط یک *مسافر تصادفی*[2] است که گهگاه همراه ویروسهای مولد هپاتیت سیر می‌کند(۹).

طی مطالعه‌ای که در هندوستان انجام شده است، هیچ ارتباطی با افزایش سطح آنزیم‌های کبدی و هر یک از ویروسهای GBV-C/HGV, TTV, HCV, HBV, HIV گزارش نگردید(۶).

ویروس HGV مکرراً به همراه عفونتهای HIV, HCV, HBV دیده شده است ولی به نظر نمی‌رسد در تشدید بیماری که توسط هر یک از این ویروسها ایجاد شده است نقشی داشته باشد. حتی بیماریزا بودن خود HGV به تنهایی هم به طور واضح مشخص نشده است. در مطالعه‌ای که آلتر (Alter) انجام داد، در بین ۳۵۷ گیرندهٔ خون، ۳۵ مورد آلودگی به HGV گزارش شد که تنها ۳ مورد هپاتیت منحصراً توسط عامل HGV بروز کرده که هزینه هر سه مورد هم بصورت خفیف بوده است(۱۱).

۱- جایگزینی اسید آمینه آلانین به جای سرین

2. Accidental Tourist

Brown در سال ۱۹۹۷ بدنبال بررسی شیوع HGV در بیماران مبتلا به آنمی‌آپلاستیک، ویروس GBV-C را در سه مورد از موارد هپاتیت مرتبط با آنمی آپلاستیک گزارش کرد و اظهار داشت که به نظر نمی‌رسد GBV-C HGV نقشی در اتیولوژی آنمی پلاستیک داشته باشد(۱۳).

با توجه به مطالب یاد شده به نظر می‌رسد که HGV علارغم شیوع بالای آن، قدرت بیماریزایی کمی دارد. هر چند برخی بر این عقیده‌اند که HGV ویروسی است که می‌تواند بیماری ایجاد کند و استفاده از لغت **« هپاتیت»** برای آن شاید نام نامناسبی باشد، چرا که فقط بدلیل اینکه اولین بار ویروس در ارتباط با هپاتیت شناسایی شده است این عبارت به ان نسبت داده شده است(۱۲).

انتقال خون و HGV

تقریباً در $\frac{۳}{۴}$ افرادی که بدنبال تزریق خون دچار آلودگی HGV شده‌اند بهبودی حاصل می‌شود و به نظر می‌رسد که این امر با پاسخ ایمنی حفاظت کننده آنها مرتبط باشد. بنابراین تمامی گیرندگان خون که خون آلوده به HGV دریافت کرده‌اند حامل مزمن ویروس نمی‌شوند. برخی از آنها از آلودگی با ویروس بهبودی یافته یا اینکه متعاقب تماس قبلی با HGV ایمنی پیدا کرده‌اند.

سایر فاکتورهای میزبان هم نقش دارند به طور مثال اگر گیرندهٔ خون ضعف سیستم ایمنی داشته باشد به نظر می‌رسد که دچار ویرمی پایدار شود. بنابراین با فرض اینکه ۱۵٪ گیرندگان ایمن باشند یا آلودگی قبلی با HGV داشته باشند فقط $\frac{۱}{۴}$ باقی مانده، حاملین مزمن ویروس می‌باشند (عفونتهای بهبود یابندهٔ حاد تأثیری در میزان مرگ و میر و از کارافتادگی ندارند.) که درحدود $\frac{۱}{۵}$ گیرندگان خون آلوده به HGV حامل مزمن باقی خواهند ماند که احتمالاً از نتایج ناشناخته عفونت مزمن HGV و رنج خواهند برد(۱۴).

شیوع بالای عفونت HGV در جمعیت عمومی اثبات بیماری مرتبط با ویروس را مشکل می‌کند. در نتیجه بسیاری از محققین بر این باورند که این ویروس فعلاً با طب انتقال خون مرتبط نمی‌باشد(۱۴).

HGV و فرآورده‌های خونی

وجود HGV در خونهای اهدا شده احتمال وجود آن را در فرآورده‌های تهیه شده از منابع پلاسمایی می‌دهد. در حقیقت آزمایش نمونه‌های سرم بیماران هموفیلی که فاکتور VIII و تلغیظ شده IX را قبل از ویروس زدایی بوسیله حرارت و انجام آزمایشها روی این فاکتورها، یا بیمارنی که فرآورده های Ig دریافت کرده بودند، شیوع بالای عفونت HGV را در این بیماران نشان می‌دهد.

طی یک مطالعه، فقط ۷٪ از بیماران مبتلا به کمبود گاماگلوبولین از نظر HGV-RNA مثبت بودند.

در مطالعه Linner و Jarvis بر روی بیماران مبتلا به هموفیلی دریافت کننده فاکتورهای ویروس زدایی نشده نشان داده شد که بیش از ۸۳٪ به HGV مبتلا شده بودند. در حالیکه میزان آلودگی به HGV ۱۸-۱۴٪ بود.

به علاوه فقط یک نفر از ۱۷ بیمار (۶٪) که از نظر آنتی HGV منفی بودند و فرآورده‌های ویروس زدا شده دریافت کرده بودند از نظر HGV-RNA مثبت بودند. بنابراین می‌توان گفت به کار بردن روش‌های ویروس زدایی که احتمال آلودگی به HGV و HCV را کاهش می‌دهد می‌تواند به طور مؤثری عامل HGV را حذف کند.

آزمایش فرآورده های ویروس‌زدایی شده نشان می دهد که سکانس‌های HGV-RNA در ۱۸-۶ درصد از فاکتورهای VIII که توسط پاک کننده‌ها ویا با روش حرارتی ویروس زدایی شده‌اند، در مقایسه با ۹۴٪ از فرآورده‌های ویروس زدایی نشده وجود دارد. کشف سکانس های ویروس و فرآورده‌های ویروس زدایی شده، بیانگر وجود ویروس عفونت‌زای کامل است که در حال حاضر مخفی است.

میزان کم عفونت مداوم HGV در مقایسه با HCV در بیماران هموفیلی می‌تواند بیانگر این باشد که بهبودی از عفونت HGV نسبت به عفونت HCV بیشتر صورت می‌گیرد.

کشف شاخص anti-E_2 در ۵۸٪ از بیماران هموفیلی که بهبود یافته‌اند مؤید مطلب فوق است (۱۵).

غربالگری HGV

از زمانی که هپاتیت ویروسی به عنوان تأثیر جانبی جدی انتقال خون مطرح گردید. استفاده از روشهایی برای غربالگری منابع خونی امری ضروری به نظر رسید، که برای اولین بار در سال ۱۹۶۰ در آلمان سطح آنزیم‌های کبدی در خون اهداکنندگان اندازه‌گیری می‌شد(۱۳).

شاید عدم بروز بیماری کبدی واضح در حضور ویروس HGV موجب شده نیاز به غربالگری منابع خونی احساس نشود. درغیاب آنتی‌ژن یا آنتی‌بادیهای تشخیصی که بتواند اهداکنندگان آلوده را مشخص کند، فقط می‌توان برای تشخیص آلودگی از روش RT-PCR کمک گرفت.

آزمایش RT-PCR تقریباً یک روش پر هزینه، وابسته به تخصص ویژه و وقت‌گیر است. بنابراین استدلال می‌شود که این تکنولوژی از غربالگری وسیع اهداکنندگان خون ممانعت می کند اما این محدودیت‌ها قابل رفع هستند.

این سیستم‌ها می‌توانند مشکلات مربوط به کنترل کیفی را برطرف کرده و باعث استفادهٔ آسان و تولید مجدد آسان آن شوند. می‌توان با استفاده از نمونه‌های سرم پولد شده نیز صرفه‌جویی کرد. برای صرفه‌جویی در وقت نیز می‌توان از "real-time" در طول ۲۴-۱۲ ساعت استفاده کرد. هر تست RT-PCR (شامل مراحل آماده‌سازی نمونه و جداسازی آن) با استفاده از سیستم اتوماتیک ۳۵ دلار هزینه دارد.

ملاحظات دیگری که در غربالگری باید در نظر داشت اینست که به افراد چه بگوییم؟ (به عنوان مثال به اهداکنندگانی که HGV-RNA مثبت هستند). کمبود اطلاعات نباید یک معضل اخلاقی شود.

برای افراد مهم است که منابع معتبری برای اطلاعات موجود داشته باشد و بر اساس دانش جدید پیگیری شوند(۱۵).

درمان

عفونت HGV به درمان با اینترفرون پاسخ مناسب می‌دهد. طی مطالعات انجام شده، تجویز اینترفرون با دوز ۵-۳ میلیون واحد، ۳ بار در هفته و به مدت ۱۲-۶ ماه موجب کاهش تیتر HGV، در حد منفی گشته ولی برای حذف کامل ویروس طول درمان بیشتر پیشنهاد می‌شود. همچنین بر اساس گزارشهای موجود، عفونت همزمان HBV,HCV با HGV سیر درمان را تغییر نمی‌دهد(۲).

مروری بر مطالعات انجام شده

۱- cheung و همکارانش در سال ۱۹۹۷ بدنبال انجام مطالعه‌ای مبنی بر بیماریزا بودن ویروس HGV، چنین گزارش کردند که: به نظر می رسد که HGV یک ویروس هپاتوتروپیک است و نقش آن در بوجود آوردن مستقل بیماری حاد و مزمن کبدی به صورت ناشناخته باقی مانده است(۱۶).

۲- Harayiannis و همکارنش در سال ۱۹۹۸ در مورد تاریخچه و بیولوژی مولکولی GBV-C/ HGV مطالعه‌ای انجام دادند که نتیجهٔ ان به این صورت گزارش شد:

آنالیز مولکولی HGV بیانگر شباهت آشکار آن با HGV است، با وجود این ارتباط ویروس HGV با بیماری کبدی به صورت ناشناخته باقی مانده و هیچ ارتباطی بین ویروس و کارسینوم هپاتوسلولار گزارش نشده است(۱۷).

۳- Heuft و همکارانش در سال ۱۹۹۸ نشان دادند که پایدار بودن عفونت HGV بدست آمده از تزریق خون با هپاتیت حاد یا مزمن مرتبط نمی‌باشد ولی شاید توسط بیماریهای زمینه‌ای گیرندهٔ خون تحت تأثیر قرار گیرد(۱۸).

۴- Hwang و همکارانش در سال ۲۰۰۰ میلادی مطالعه‌ای را تحت عنوان « میزان شیوع GBV/HGV RNA و Ab علیه پوشش پروتئین ویروس در جمعیت در معرض خطر در تایوان» انجام دادند و نتایج زیر حاصل شد:

حضور anti-E_2 در سرم معمولاً دلیل بر رفع GBV-C/HGV RNA در بیماران آلوده به ویروس است.

عفونت GBV-C/HGV در جمعیت‌های پر خطر توسط شناسایی GBV-C/HGV-RNA در سرم آنها تعیین می‌شود(۱۹).

۵- مطابق گزارش Lamoril و همکارانش در سال ۱۹۹۸، HGV به عنوان عامل محرک برای Porphyria cutanea tarda به شمار نمی‌رود(۲۰).

۶- طبق گزارش Kao و همکارانش درسال ۱۹۹۷، همسران بیماران آلوده به GBV-C/HGV نسبت به HCV در معرض ریسک بالای اکتساب ویروس HGV هستند و در مواردی که GBV-C/HGV موجب بروز بیماری شده اند آنها بایستی در مورد اجتناب از همسران آلوده خود آموزش های لازم را ببینند(۲۱).

۷- Jain و همکارانش در سال ۱۹۹۹ در مورد آلودگی HGV و علایم بیماری‌زایی آن در مبتلایان به سیروز مطالعه‌ای انجام دادند. یافته های آنها حاکی از آن است که عفونت HGV در بیماران سیروزی نیز همانند اهداکنندگان سالم شایع است. یک ارتباط مشخص بین انتقال ویروس متعاقب انتقال خون بیانگر راه انتقال غیر خوراکی آن است. همچنین مطابق مشاهدات آنها بروز بیماری کبدی توسط HGV غیر مشخص است(۲۲).

۸- Chen و همکارانش در سال ۱۹۹۷ مطالعه‌ای آینده‌نگری در مورد شیوع HGV کودکان سالم و متعاقب انتقال خون در آنها انجام دادند. از ۲۰۰ کودک سالم ۱۲-۶ ساله انتخابی آنها (2/200) HGV-RNA مثبت با روش RTPCR بودند.

از ۹۰ کودکی که تحت عمل جراحی قلب باز قرار گرفته بودند ۳۰٪ HGV-RNA مثبت بود که ۲ نفر از آنها قبل از جراحی HGV مثبت بودند و ۲۸٪ آنها ۶ ماه بعد از عمل جراحی HGV مثبت شدند.

۶۵٪ کودکان بعد از یکسال دچار عفونت مزمن شده و در هیچ کودکی ALT افزایش نداشت. ضمناً هیچ عفونت همراهی با HCV و HBV مشاهده نشد.

از نتایج فوق می‌توان چنین برداشت کرد که:

در کودکانی که تحت عمل جراحی قلب باز قرار گرفته‌اند، در احتمال آلودگی به HGV و سیر مزمن آن بالا بوده که با توجه به سن پائین آنان می تواند عامل خطری برای بروز عفونت پایدار باشد(۲۳).

۹- Allain و همکارانش در سال ۲۰۰۰ در مورد ظهور ویروس‌ها در انتقال خون چنین اظهارنظر کردند:

پیشرفت فن‌آوری منجر به کشف ویروسهای جدید می‌گردد. از سال ۱۹۹۵ تا به حال ۴ ویروس شناسایی شده‌اند که در ۲ مورد ۲ از آنها مطالعات وسیعتری انجام شده است. TTV و GBV-C/HGV در اوایل به دنبال عوامل مرتبط با هپاتیت بعد از انتقال خون شناخته شدند ولی هرگز ارتباط آنها با هپاتیت به اثبات نرسیده است(۲۴).

۱۰- Alter و همکارانش در سال ۱۹۹۷ شیوع ویروس هپاتیت G متعاقب با انتقال خون و ارتباط آن با بیماری‌های کبدی را طی سالهای ۱۹۷۲-۱۹۹۵ بر روی ۵۰۰ نفر اهداکننده داوطلب که به طور تصادفی انتخاب شده بودند و ۲۳۰ اهداکننده آلوده به HGV بررسی کردند و یافته‌های زیر را گزارش کردند(۲۵):

- ارتباط HGV با انتقال خون و بیماری کبدی به خوبی شناخته نشده است.
- HGV در گروه اهداکنندگان داوطلب شایع است و توسط تزریق خون قابل انتقال است.
- بسیاری از آلودگیهای HGV با هپاتیت مرتبط نبودند.
- حضور HGV در بیماران آلوده به HCV علایم آنها را بدتر نکرد.
- دلیل قانع کننده‌ای برای ارتباط HGV و هپاتیت بدست نیامد.
- ارتباط HGV و ALT به طور کامل مشخص نشد.

۱۱- Allain و همکارانش در سال ۲۰۰۲ میلادی یک بررسی در مورد روشهای اسیدنوکلئیک برای شناسایی عفونتهای ویروسی انجام داد که به نتایج زیر رسید:

از سال ۱۹۹۵ یک ویروس جدید و یک خانواده جدید ویروسها شناسایی شده است. GBV-C/HGV یک فلاووی ویروس است که شباهتهایی از نظر اپیدمیولوژی و ساختار با HCV دارد. و به نظر می‌رسد با همانند سازی HIV تداخل دارد(۲۶).

۱۲- Araujo و همکارانش در سال ۱۹۹۸ مقاله‌ای تحت عنوان بانک خون و هپاتیت G منتشر کردند که اهم مطالب آن به صورت زیر است:

HGV می‌تواند توسط تزریق خون منتقل شود و عفونت پایدار ایجاد کند. با وجود این بعید به نظر می‌رسد که بیماری زا نباشد. ارتباط بین عفونت HGV در تماس با فرآورده‌های خونی می‌تواند در آینده یک مشکل برای بانک‌های خون باشد(۲۷).

۱۳- Chen و همکارانش در سال ۱۹۹۸، پس از پیگیری ۲۸ نوزاد متولد شده از مادران HGV RNA مثبت مشاهده کردند ۱۷ نفر از آها HGV-RNA مثبت بوده و هیچک از آنها anti-E_2 مثبت نبودند. از ۱۷ نوزاد HGV-RNA مثبت ۱۶ مورد ویرمی داشتند و HGV-RNA سرم یک مورد بعد از ۲۴ ماه منفی شد. همچنین در ادامه مطالعه بر روی کودکان دارای سابقه تزریق خون موارد زیر مشاهده شد: ۶ تا از کودکان افزایش خفیف ALT داشته که ۵ مورد آنها HGV-RNA مثبت و یک مورد نیز HGV-RNA منفی بود.

بعلاوه در ۱۴ کودک آلوده به HGV (۱۴-۶ سال) متعاقب انتقال خون، پس از انجام آزمایش anti-E_2 (۳ ماه و ۱۲ ماه بعد از تزریق خون) در هیچکدام از سرم‌های RNA مثبت آزمایش anti-E_2 مثبت نگردید.

در ۴ مورد از ۸ کودکی که از عفونت HGV بهبودی یافتند، یک سال بعد دارای نتیجه anti-E_2 مثبت بدست آمد. از مطالب فوق نتیجه می‌شود که: انتقال مادر به جنین

در ویرمی بالا و ضعف پاسخ ایمنی به HGV حاصل می‌شود. ولی anti-E_2 در موارد بهبود یافته عفونت دیده می شود.

شاید روش انتقال و سن آلودگی فاکتور مهمی در بروز ویرمی پایدار و تضعیف پاسخ ایمنی به HGV باشد(۲۸).

۱۴-Wolff و همکارانش در سال ۲۰۰۱ مقاله‌ای تحت عنوان حذف سریع GBV-C در پشه‌های Aedes مصری منتشر کردند که حاوی مطالب مهم زیر بود:

پشه های Aedes ماده از خون انسان آلوده به HGV تغذیه شدند و سپس ۱، ۲۴، ۴۸، ۷۲ و ۹۶ ساعت بعد از نمونه‌های خون بدست آمده آنها RNA ویروس تهیه شد و مشاهده گردید که HGV در پشهٔ Aedes نمی‌تواند همانندسازی کند(۲۹).

۱۵-Lodi و همکارانش در سال ۲۰۰۲ مطالعاتی بر روی ویروسهای هپاتیت C، هپاتیت G، TT ویروس انجام دادند و توصیه‌هایی برای دندانپزشکان ارائه دادند:

بیماران عفونی ممکن است بدون وجود بیماری واضح وارد مرحلهٔ ناقل مزمن گشته یا ممکن است دچار بیماری کبدی گشته و بیماریهای دهانی را بروز دهند. دندانپزشکان امروزه با رشد تعدادی از بیماران با عفونت HCV/HGV و احتمالاً TTV مواجه بوده که تمامی این بیماران به کنترل اختصاصی عفونت در طول درمان بیماریهای دندانی خود نیاز دارند(۳۰).

۱۶-Thakur و همکارانش در سال ۲۰۰۰ میزان شیوع آلودگی HGV/GBV-C را در اهداکنندگان خون هندی در ۲۲۱ اهداکننده بررسی کردند که از این تعداد ۰/۹٪ (۲/۲۲۲) HGV-RNA مثبت بودند.

HGV در میان اهداکنندگان هندی عفونت شایعی نیست. به ویژه وقتی با میزان شیوع آلودگیهای HCV و HBV مقایسه گردد این مسئله بارزتر می‌شود. بنابراین درست نیست که آن عامل اصلی و مهم هپاتیت متعاقب انتقال خون در هند دانسته شود(۳۱).

۱۷- Campo و همکارانش در سال ۱۹۹۹ میزان شیوع HGV را در بیماران همودیالیزی و دیالیز صفاتی بررسی کردند و نتایج زیر را گزارش کردند:

از مجموع ۱۰۷ بیمار، ۷۸ مورد همودیالیز و ۲۹ نفر تحت دیالیز صفاتی بودند که میزان شیوع HGV به ترتیب در بیماران همودیالیزی و دیالیز صفاتی ۱۵/۴٪ و ۱۰/۲٪ بود. میزان anti-E_2 در بیماران همودیالیزی ۷/۸٪ بوده در حالیکه افرادی که دیالیز صفاتی

انجام می‌دادند anti-E_2آنها منفی بود. فقط در یک مورد ALT افـزایش نشـان مـی‌داد کـه بدنبال بیوپسی کبد شواهدی دال بر هپاتیت مزمن پیدا نشد(۳۲).

۱۸- Caudai و همکارانش در سال ۱۹۹۸ از نمونه های پلاسمای بدسـت آمـده از افـرادی کـه تزریـق خـون داشـتند HCV و HBV-C/HGV را بوسـیله روش Multiplex PCR جـدا کردند. روش Multiplex PCR حساسیت copies/ml 7.8×10^2 را نشان داده که به ترتیـب برای GBV-C/ HGV و HCV RNA در نمونه‌هـای پلاسـمایی بـا عفونـت همزمـان GBV-C/HGV/HCV (۵/۵۰) بیمار و در بیمارا ن با HCV (۲۷/۵۰) بیمار یا هر یک از عفونتها به تنهایی (۲/۵۰) بیمار بود(۳۳).

1. Ariej: Zuckerman, Howards C.Thomas, Viral Hepatitis. 1998, Chapter 34, pages: 427-434
2. Ariej: Zuckerman, Howards C.Thomas, Viral Hepatitis. 1998, Chapter 35, pages: 438-440
3. Ariej: Zuckerman, Howards C.Thomas, Viral Hepatitis. 1998, Chapter 36, pages: 443, 454
4. Ariej: Zuckerman, Howards C.Thomas, Viral Hepatitis. 1998, Chapter 37, pages: 457-460
5. Ariej: Zuckerman, Howards C.Thomas, Viral Hepatitis. 1998, Chapter 38, pages: 469, 470, 471, 473, 475
6. P. Abraham, S. Randhakrishman, GB Virus-C/hepatitis G virus and transfusion-Transmitted virus infection in blood donors in a tertiary care hospital in south india. Vox sang, 2001, V: 21 pages: 264-265
7. Fagan, Elizabeth Ann. Virol hepatitis. A hand book for clinicians and scientists, 2000, Pages: 7-11, 181-189, 208-210, 285-284
8. V.Re, E. Lampe, I. Spinsanti, A. Joison, GB virus c infection in blood donors from cordoba, Argentina. Vox sang, 2001, page: 81
9. A.scott Muerhoff. HGV, Ayc. 1998
10. TOBy L.simon, Rossi's psinciples of TRANSFUSION MEDICINE, Third edition, 2002, pages: 720-721
11. Linden, Jeannev, Bianco, celso, Blood safety and surveillance. 2001, Pages: 286, 287
12. Hillyer, silberstain, Ness, Anderson. Blood Banking and Transfusion Medicine Basic principles & practice. 2003, Chapter: 37, pages: 434-436
13. Brown, K.E. wong's. Young, N.S prevalence of GBV-C/HGV. A novel "hepatitis virus" in patients with Aplastic anaemia. Br J Haematol. V: 97, pages: 492-463
14. Len D Moaven, should we be screening blood donors for hepatitis G virus. M J A, 1998
15. Karayimnis, P. Tomas, H.C current status of Hepatitis G virus (GBV-C) in Transfusion is it relevanf? Vox sang, 1997, V: 73, pages: 63-69
16. cheung, R.C. keeffe, E. B. Greenbery, H. B., Hepatitis G virus: is it a hepatitis virus? West J Med, V: 167, pages: 23-24
17. Karayiannis .p. pickering, J. Zampino, R. Natural history and molecular biology of heaptitis G virus/ GB virus. clin Diagn virol, V: 10, 1998, page: 103

18. Heuft, H. G. Berg.T. Epidemiological and clinical aspects of hepatitis G virus
infection in blood donors and immunocompromised of HGV-contaminated blood. vox sang, V: 74, 1998, page: 161
19. Hwang, S. J. Lu, R. H. chan, c.y the role of hepatitis G virus infection in pationts with acute posttransfusion hepatitis in Taiwan, Gastroenterology, 1997, V: 112, pages: 1260-4
20. Lamoril, j. Andant, c. Bogard, c. puy, H. Epidemiology of hepatitis C and G is sporadic and Familial porphyria cutanea tarda. Hepatology, 1998, V: 27, pages: 848-52
21. Kao, J.H. Liu, c.y. chen, p.J. Interspousal transmission of GB virus-C/hepatitis G virus: a comparison with hepatitis C virus. J Med virol, V: 53, 1997, pages: 348-53
22. Jain, A.kar, p. Gopalkrishna, V. Hepatitis G virus (HGV) infection and its pathogenic significance in pationts of cirrhosis. Indian J Med Res, V: 110, 1999, pages: 34-42
23. Chen, H. L, chang, M. H, Ni, Y. H, Hepatitis G virus infection in normal and prospectively followed posttransfusion childrdn . pediatr Res, 1997, V: 42, pages: 784-7
24. Allain,y.p. Emerging viral infections rslevant to Transfusion medicine, J: Blood Rev, V: 14, pages: 173-81
25. Alter, H. J. Nahatsuji Y virus infection & it's relation to liver disease. J: N Engl J, Med, 1997, V: 336, pages: 747, 54
26. Allain, J.P Thomas, I. Sauleda, S.Nucleic acid testing for emergin viral infection, Transfus Med, 2002, V: 12, pages: 275-38
27. Araujo,F. kock, M.C, Montebro,F.The blood bank and hepatitis G.J: Transfus sci, 1998, V: 19, pages: 119-26
28. Chen, H.L. Chang, M.H. lin, H.H, Antibodies to E2 protein of hepatitis G virus in children: different responses accordiny to age at infection, pediatr 1998, V: 133, pages: 382-5
29. Wolff, C. kruppa, T. Dreier, J, Rapid elimiantion of GB virus C in 7the mosquito Aedes agyupti, Microbes infect, 2001, V: 3, pages: 683-7
30. Lodi, G, Bez, C. parter, S. R. infectoious hepatitis C, hepatitis G, and TT virus: review and implications for dentist. Spec care Dentist, 2002, V: 22 pages: 53-8
31. Thakur, v. Guptan, R. C. sarin, S. K., prevalence of hepatitis GB virus C/hepatitis G virus infection in blood donors in India, Assoe physicians India, 2000, V: 48, pages: 818-9

32. campo, N. sinelli, N. Brizzolara, R. Hepatitis G virus infection in haemadialysis and in peritoneal dialysis pationts. Nephron, 1999, V: 82, pages: 17-21
33. Caudai, C. padula, M. G. Bettini, V. Detection of HCV and GBV-C/HGV infection by multiplex PCR in plasma samples of transfused subjects ,J virol Methods, 1998, V: 70, pages: 79-83