

## Hepatit G Virus ve Liken Planus

Şebnem Özkan\*, Mahmut Cüneyt Soyol\*, Tuncer Toklu\*, Emel Fetil\*, Hakan Abacıoğlu\*\*, Turna İlknur\*, Melda Demirtaşoğlu\*

\* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

\*\* Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

### Özet

Hepatit B virus (HBV) ve hepatit C virus (HCV) başta olmak üzere, hepatit virusler ile liken planus arasındaki olası ilişki birçok çalışma ile ortaya konmaya çalışılmıştır. Hepatit G virus (HGV) bir RNA virusu olup HCV ile koenfeksiyonuna sık olarak rastlanmaktadır. Bu çalışmada HGV ve liken planus arasında bir ilişki olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya klinik ve histopatolojik bulgularla liken planus tanısı alan 73 hasta ve 40 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan tüm olguların serumlarında HGV-RNA yanında koenfeksiyon açısından HBsAg ve anti-HCV çalışılmış ve liken planuslu hastalar ve kontrol grubu her bir serolojik belirtecin prevalans oranları açısından karşılaştırılmıştır. Hasta ve kontrol grubuna ait serumların hiçbirinde HGV-RNA saptanmamıştır. Hasta grubunun sadece 3'ünde (%4.1) anti-HCV antikoru belirlenirken kontrol grubuna ait serumların hiçbirinde saptanmamıştır. Liken planuslu hastaların 6'sında (%8.21) ve kontrol grubundaki olguların 2'sinde (%5) HBsAg pozitif olarak belirlenmiştir. Viral belirteçler açısından liken planuslu hastalar ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Sonuç olarak, serolojik açıdan değerlendirildiğinde HGV ve liken planus arasında bir ilişki belirlenmemiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Hepatit B virus, hepatit C virus, hepatit G virus, liken planus

Özkan Ş, Soyol MC, Toklu T, Fetil E, Abacıoğlu H, İlknur T, Demirtaşoğlu M. Hepatit G virus ve liken planus. TÜRKDERM 2005; 39: 243-246.

### Summary

**Background and Design:** Association between lichen planus and hepatitis viruses, mainly hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV), has been evaluated in many studies. Hepatitis G virus (HGV) is a RNA virus and its coinfection with HCV is frequently seen. The aim of the study is to determine whether there is an association between HGV and lichen planus.

**Material and Method:** 73 patients diagnosed as lichen planus with clinical and histopathological findings and 40 healthy controls were enrolled in the study. HGV-RNA, and HBsAg and anti-HCV due to their coinfection with HGV-RNA were investigated in serum samples of both groups. The lichen planus patients and the control group were compared regarding the prevalence rates of each viral marker.

**Results:** HGV-RNA was not detected in the sera of either group. Only 3 (%4.1) patients in the lichen planus group had anti-HCV antibodies. The control group was negative for HCV antibody. 6 (%8.21) of the patients with lichen planus and 2 (%5) of the controls were positive for HBsAg. There was not statistically significant difference between the results of viral markers of the lichen planus patients and the control group ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** It was determined that when serologically evaluated, HGV did not seem to be associated with lichen planus.

**Key Words:** Hepatitis B virus, hepatitis C virus, hepatitis G virus, lichen planus

Özkan Ş, Soyol MC, Toklu T, Fetil E, Abacıoğlu H, İlknur T, Demirtaşoğlu M. Hepatitis G virus and lichen planus. TÜRKDERM 2005; 39: 243-246.

Liken planus deri ve mukozaları tutan, pruritik papüllerle karakterize, kronik enflamatuvar bir hastalıktır<sup>1</sup>. Patogenezi ile ilgili öne sürülen çeşitli teorilere rağmen etyolojisi kesin olarak aydınlatılamamış olup, son yıllarda kronik hepatik hastalıklar ile olası iliş-

kisi üzerinde durulmaktadır<sup>2</sup>. Hepatit B virus (HBV) ve hepatit C virus (HCV) başta olmak üzere hepatit virusler ile deri hastalıkları arasında ilişki olasılığı deribilim kaynakçasında birçok araştırmaya konu olmuştur. Gianotti-Crosti sendromu, poli-

**Alındığı Tarih:** 03.03.2005 **Kabul Tarihi:** 22.07.2005

**Yazışma Adresi:** Prof. Dr. Şebnem Özkan, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İnciraltı, 35340, İzmir  
Tel: 0.232.4123851, Faks: 0.232.2771217, e-posta: sebnem.ozkan@deu.edu.tr

teritis nodosa, miks kriyoglobulinemi, porfiry kutanea tarda, urtikarya ve liken planus patogenezlerinde hepatit viruslarının suçlandığı başlıca deri hastalıkları arasında yer almaktadır<sup>3,4</sup>.

Hepatit G virus (HGV) ilk kez 1995 yılında tanımlanmış bir RNA virusudur<sup>5,6</sup>. HGV'nin populasyondaki prevalansı coğrafik bölgelere göre farklılık göstermekle birlikte %0.6-14.2 arasında değişmektedir<sup>7,8,9</sup>. Yapılan bir çalışmada Türkiye'deki prevalansı %3.4 olarak belirlenmiştir<sup>10</sup>. Bu virus sıklıkla asemptomatik karaciğer hastalıklarına neden olmakta<sup>7</sup> ve benzer bulaşma yolları nedeni ile Hepatit C virusu (HCV) ile koenfeksiyona sık rastlanmaktadır<sup>5,11</sup>. HCV'nin bazı deri hastalıkları ile birlikteliğinin gösterilmiş olması HGV'nin de bu hastalıkların patogenezinde rol alabileceği ihtimalini düşündürmüştü ve HGV'nin urtikarya, porfiry kutanea tarda ve kriyoglobulinemi ile olası ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar bildirilmiştir<sup>5,12</sup>. Bu çalışmada HGV ve liken planus arasında bir ilişki olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Mayıs 1998-Ağustos 2000 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran liken planuslu 73 hasta (46 kadın, 27 erkek) oral tutulum olsun veya olmasın çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm hastalarda klinik olarak konulan liken planus tanısı histopatolojik olarak da doğrulanmıştır. Toplam 73 olgunun 44'ü generalize liken planus, 28'u lokalize liken planus, 1'i liken planus pemfigoides tanısı almıştır. Olguların 29'unda oral ve/veya genital mukoza tutulumu saptanmıştır. Hemodiyaliz, transplantasyon ve intravenöz madde kullanım öyküsü olan ve likenoid ilaç erüpsiyonu tanısı almış olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Liken planuslu hastaların yaşları 19-68 arasında değişmekte olup ortalama 51.5'dir.

Kontrol grubu olarak 25 kadın, 15 erkek olmak üzere toplam 40 sağlıklı birey çalışmaya alınmış olup, bu grupta bulunan olguların yaşları 22-64 arasında

değişmekte olup ortalama 49.8'dir. Kan transfüzyonu, operasyon, intravenöz madde kullanımı ve hemodiyaliz öyküsü bulunan bireyler kontrol grubuna dahil edilmemiştir.

Çalışmaya dahil edilen olguların tümünün serumlarında HGV-RNA ve olası koenfeksiyon açısından Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve hepatit C serolojik belirteci (anti-HCV) çalışılmıştır.

Hastalardaki HBsAg ve anti-HCV değerlendirilmesi enzim immün assay (Organon Teknika RV, Holland) yöntemi ile üretici firmanın önerdiği şekilde yapılmıştır.

HGV-RNA, modifiye bir asit kuanidyum tiyosiyanat fenol-kloroform prosedürü kullanılarak elde edilmiştir<sup>13</sup>. RNA, transkribe edildikten sonra 5'-NCR ucunda yerleşmiş sekanslara uyan G531, G108, G134 ve G476 primerleri kullanılarak amplifiye edilmiş ve sonrasında da %2 agaroz jel üzerinde elektroforezi yapılmıştır<sup>14</sup>.

Liken planuslu hastalar ve kontrol grubu her bir serolojik belirtecin prevalans oranları açısından istatistiksel olarak  $\chi^2$  ve Fisher'in exact testi kullanılarak karşılaştırılmış ve P değerleri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

Liken planuslu hastalar ve kontrol grubuna ait serumların hiçbirinde HGV-RNA saptanmamıştır. Liken planuslu 73 hastanın sadece 3'ünde (%4.1) anti-HCV antikoru belirlenirken, kontrol grubuna ait serumların hiçbirinde saptanmamıştır. Liken planuslu hastaların 6'sında (%8.21) ve kontrol grubundaki olguların 2'sinde (%5) HBsAg pozitif olarak belirlenmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirme sonucu, hepatit belirteçleri açısından liken planuslu hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Çalışmamızda belirlenen viral belirteçlerin prevalansları ve istatistiksel değerlendirme sonucu belirlenen p değerleri Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I: Viral belirteçlerin prevalansları.

Araştırılan Virus	Viral belirteçler	Liken planus (n: 73)	Kontrol (n: 40)	p değeri
HBV	HBsAg	6 (%8.21)	2 (%5)	0.413
HCV	Anti-HCV	3 (%4.1)	0 (%0)	0.265
HGV	HGV-RNA	0 (%0)	0 (%0)	

## Tartışma

HBV ve liken planus arasındaki ilişki tam olarak tanımlanamamış olsa da, liken planuslu hastalarda HBV enfeksiyonunun yüksek prevalansını destekleyen bazı olgu bildirimleri ve çalışmalar bulunmaktadır<sup>15</sup>. Özellikle hepatit B aşısı sonrası ortaya çıkan liken planus olgularının bildirilmiş olması liken planus patogenezinde HBsAg'nin rol oynayabileceğini düşündürmektedir<sup>16</sup>. Bizim çalışmamızda ise, serum HBsAg düzeyleri açısından değerlendirildiğinde liken planuslu hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Bir RNA virusu olan HCV'ye bağlı kronik aktif hepatit ile liken planus birlikteliği ilk kez Mokni ve ark. tarafından 1991'de bildirilmiştir<sup>17</sup>. Sonrasında değişik coğrafik bölgelerde HCV enfeksiyonu ve liken planus arasındaki bağlantıyı araştıran çalışmalar yapılmış ve %0 ile %62 arasında değişen farklı prevalans oranları bildirilmiştir. Prevalans oranları arasındaki bu büyük farklılık, HCV'yi belirlemek için kullanılan teknik farklılıklar, çalışma grubunun seçim özellikleri yada genel popülasyondaki HCV enfeksiyonunun prevalansındaki farklılıklarla açıklanmaya çalışılmıştır<sup>2,3,18</sup>. HCV ile ilişkili liken planus prevalansının coğrafik dağılıma göre farklılık gösterdiği bildirilmiş<sup>19</sup> ve endemik bölgelerde HCV enfeksiyonlu hastalarda oral liken planus görülme insidansının HCV enfeksiyonu olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu saptanmıştır<sup>20</sup>. Bununla birlikte, son zamanlarda yapılmış olan ve olgu kontrol çalışmalarının derlendiği bir çalışmada, bazı bölgelerdeki yüksek HCV prevalansından bağımsız olarak liken planus ile HCV arasında anlamlı birliktelik saptanmıştır<sup>2</sup>. Türkiye'de yapılan çalışmalarda da liken planuslu hastalardaki HCV prevalansı %0-12.9 arasında değişen oranlarda farklılıklar göstermektedir<sup>21-25</sup>. Kırtak ve arkadaşları Gaziantep yöresi, Harman ve arkadaşları Diyarbakır yöresi, Denli ve arkadaşları Çukurova yöresinde yaptıkları çalışmalarla, bu bölgelerde liken planuslu hastalarda anti-HCV pozitifliğinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğunu belirlemişlerdir<sup>23-25</sup>. Erkek ve arkadaşları Kırıkkale yöresinde anti-HCV pozitifliği açısından liken planuslu hastalar ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlemezken, İlter ve arkadaşları Ankara yöresinde hiçbir olguda anti-HCV pozitifliği saptamamışlardır<sup>21,22</sup>.

Bizim yaptığımız çalışmamızda da liken planus hastalarındaki anti-HCV pozitifliği istatistiksel olarak kontrol grubundan farklı bulunmamıştır.

HGV sıklıkla parenteral yolla bulaşan bir RNA virusu olup, kronik hepatit C'li hastalarda %10-20 oranında koenfeksiyonuna rastlanabilmektedir<sup>19</sup>. HGV ve deri hastalığı ilişkisini araştıran çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda; HGV'nin urtikarya ve kriyoglobulinemi patogenezinde rol almadığı belirlenirken<sup>5,12</sup>, porfiry kutanea tardalı hastalardaki prevalans oranında hafif bir yükseklik saptanmıştır<sup>5</sup>. HGV enfeksiyonu ile liken planus arasında bağlantı olup olmadığını araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Japonya'dan Nagao ve ark. 34 oral liken planuslu hastanın serumlarında HGV-RNA insidansını araştırmışlar ve 3 (%8.8) hastada HGV-RNA belirlemişlerdir. Bu hastaların aynı zamanda HCV antikolları ve HCV-RNA açısından da pozitiflik gösterdiğini bildirmişlerdir<sup>26</sup>. İtalya'dan Lodi ve ark. HCV ilişkili oral liken planusunun coğrafik dağılımından HGV koenfeksiyonunun sorumlu olup olmadığını belirlemek açısından HCV ilişkili oral liken planus hastalarındaki HGV enfeksiyon prevalansını araştırmışlardır. Çalışmaya katılan 39 hastanın 6'sında HGV-RNA'yı göstermişler ve HCV ile HGV enfeksiyonunun birlikte belirlendiği olgular ile HCV enfeksiyonunun tek başına belirlendiği olgular arasında klinik açıdan farklılık olmadığını belirtmişlerdir<sup>19</sup>. Yukarıda tanımlanan her iki çalışma sonucunda da oral liken planus patogenezinde HGV'nin rol oynamadığı sonucuna varılmıştır<sup>19,26</sup>. Bizim çalışmamızda da liken planus ile HGV arasında bir bağlantı belirlenememiş olup, bulgularımız bildirilmiş diğer çalışmalarla uyumlu olarak izlenmiştir.

## Kaynaklar

1. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: *Dermatology*. 2'inci baskı. Berlin, Springer Verlag, 2000; 623-629.
2. Lodi G, Giuliani M, Majorana A, Sardella A, Bez C, Demarosi F, Carrassi A: Lichen planus and hepatitis C virus: a multicentre study of patients with oral lesions and a systematic review. *Br J Dermatol* 2004;151:1172-1181.
3. Pawlotsky JM, Dhumeaux D, Bagot M: Hepatitis C virus in *Dermatology*, A review. *Arch Dermatol* 1995;131:1185-1193.
4. Cribier B, Garnier C, Laustriat D, Heid E: Lichen planus and hepatitis C virus infection: an epidemiological study. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:1070-1072.

5. Cribier BJ, Santinelli F, Schmitt C, Stoll-Keller F, Grosshans E: Chronic urticaria is not significantly associated with hepatitis C or hepatitis G infection. *Arch Dermatol* 1999;135:1335-1339.
6. Zuckerman AJ: The new GB hepatitis viruses. *Lancet* 1995;345:1453-1254.
7. Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpolder J, Wages J, Wesley R, Shih JW-K, Kim JP: The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med* 1997;336:747-754.
8. Nordbo S, 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;38:2584-2590.
9. Chen M, Fischler B, Hultgren C, Halasz R, Nemeth A, Salberg M: Analysis of GB virus C markers in families over three generations. *J Clin Microbiol* 1999;37:4153-4155.
10. Günaydin M, Bedir A, Akpolat T, Kuku I, Pekbay A, Esen S, Özyilkan E, Arik N, Cengiz K: Prevalence of serum HGV-RNA among hemodialysis patients in Turkey. *Infection* 1997;25:5-7.
11. Lascus T, Radkowski M, Wang LF, Vargas H, Rakela J: Lack of evidence for hepatitis G virus replication in livers of patients coinfecting with hepatitis C and G virus. *J Virol* 1997;71:7804-7806.
12. Tepper JL, Feinman SV, D'Costa L, Sooknannan R, Pruzanski W: Hepatitis G and hepatitis C RNA viruses co-existing in cryoglobulinemia. *J Rheumatol* 1998;25:925-928.
13. Chomzynsky P, Sacchi N: Single step method of RNA isolation by acid guanidium thiocyanate phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem* 1987;162:156-159.
14. Jarvis LM, Davidson F, Hanley JP, Yap PL, Ludlam CA, Simmonds P: Infection with hepatitis G virus among recipients of plasma products. *Lancet* 1996;348:1352-1355.
15. Chuang T-Y, Stille L, Brashear R, Lewis C: Hepatitis C virus and lichen planus: a case-control study of 340 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:787-789.
16. Calista D, Morri M: Lichen planus induced by hepatitis B vaccination: a new case and review of the literature. *Int J Dermatol* 2004;43:562-564.
17. Mokni M, Rybojad M, Puppini D, Catala S, Venezia F, Djian R, Morel P: Lichen planus and hepatitis C virus. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:792.
18. Doutre M-S: Hepatitis C virus-related skin diseases. *Arch Dermatol* 1999;135:1401-1403.
19. Lodi G, Carrozzo M, Harris K, Piattelli A, Teo CG, Gandolfo S, Scully C, Porter SR: Hepatitis C virus-associated oral lichen planus: no influence from hepatitis G virus co-infection. *J Oral Pathol Med* 2000;29:39-42.
20. Nagao Y, Sata M, Fukuizumi K, Ryu F, Ueno T: High incidence of oral lichen planus in an HCV hyperendemic area. *Gastroenterology* 2000;119:882-883.
21. Ilter N, Senol E, Gürer MA, Altay O: Lichen planus and hepatitis C virus infection in Turkish patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;10:192-193.
22. Erkek E, Bozdogan Ö, Olut AI: Hepatitis C virus infection prevalence in lichen planus: examination of lesional and normal skin of hepatitis C virus-infected patients with lichen planus for the presence of hepatitis C virus RNA. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:540-544.
23. Kirtak N, Inalöz HS, Özgöztaşı O, Erbağcı Z: The prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lichen planus in Gaziantep region of Turkey. *Eur J Epidemiol* 2000;16:1159-1161.
24. Harman M, Akdeniz S, Dursun M, Akpolat N, Atmaca S: Lichen planus and hepatitis C virus infection: an epidemiologic study. *Int J Clin Pract* 2004;58:1118-1119.
25. Denli YG, Durdu M, Karakas M: Diabetes and hepatitis frequency in 140 lichen planus cases in Cukurova region. *J Dermatol* 2004;31:293-298.
26. Nagao Y, Sata M, Noguchi S, Suzuki H, Mizokami M, Kameyama T, Tanikawa KI: GB virus infection in patients with oral cancer and oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1997;26:138-141.