

Gaziantep Bölgesindeki Kronik Hepatit C Hastalarında Hepatit C Virusu Genotip Dağılımı

Hepatitis C Virus Genotype Distribution in Patients With Chronic Hepatitis C in Gaziantep Province

Rezan Harman¹, Özgür Günel², Selçuk Özger³

¹Özel Sanko Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Gaziantep, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Samsun, Türkiye

³Dr. Ersin Arslan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Gaziantep, Türkiye

Özet

Amaç: Bu çalışma Gaziantep bölgesinde kronik hepatit C virusu (HCV) enfeksiyonu nedeniyle takip edilen hastalarda yaş, cinsiyet ve HCV genotip dağılımlarının belirlenmesi ve ulusal ölçekte yürütülen sürveyans çalışmalarına katkı sağlanması amacıyla yapılmıştır.

Yöntemler: 2012-2016 yılları arasında hastanemize başvuran hastalardan anti-HCV pozitifliği saptananların yaş, cinsiyet, HCV RNA pozitifliği ve HCV genotip bilgileri retrospektif olarak kaydedilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya toplam 160 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 56'dır. Hastaların %25'i 18-50 yaş grubunda, %75'i 50 yaş üstü grupta bulunmaktadır. Hastaların %65'i kadındır. Hastaların hepsi Gaziantep bölgesinde doğmuş ve yaşamakta olan hastalardır. Sadece bir hastada HCV genotip 2 ve iki hastada genotip 3 tespit edilmiş olup kalan 157 (%98) hastada HCV genotip 1b saptanmıştır.

Sonuçlar: Bulgularımız Türkiye'de kronik hepatit C epidemiyolojisini ve HCV genotip dağılımını değerlendiren literatür verileriyle uyumlu bulunmuştur. Coğrafi ve sosyokültürel yakınlığına karşın Kahramanmaraş bölgesi sonuçlarının aksine HCV genotip 3 sadece 2 olguda saptanmıştır. Gaziantep bölgesine yönelik değerlendirmelerin daha fazla merkez ve farklı hasta gruplarını içerecek şekilde genişletilmesi gerektiği düşünülmüştür.

Klimik Dergisi 2017; 30(2): 68-70.

Anahtar Sözcükler: Kronik hepatit C, hepacivirus, genotip.

Abstract

Objective: This study was performed to determine the distribution of age, gender and hepatitis C virus (HCV) genotype in patients followed because of their chronic HCV infection in Gaziantep province and to contribute to the national chronic hepatitis C surveillance efforts.

Methods: Anti-HCV-positive patients who applied to our hospital between 2012 and 2016 were included in this study. Their age, gender, HCV RNA positivity and HCV genotype data were recorded retrospectively.

Results: A total of 160 patients born and living in Gaziantep province with an average age of 56 years were included in the study. 75% of the patients were in >50 years age group and 25% were in 18-50 years age group. 65% of the patients are female. 157 (98%) patients were found to be infected with HCV genotype 1b. Only one patient was infected with HCV genotype 2 and two patients were infected with HCV genotype 3 were identified.

Conclusions: Our findings were compatible with literature data about chronic hepatitis C epidemiology and HCV genotype distribution in Turkey. Only 2 patients were identified as HCV genotype 3 infection in contrary to previous epidemiological data obtained in Kahramanmaraş, a province similar Gaziantep geographically and socioculturally. It was concluded that the evaluations involving Gaziantep province should be expanded to include in multiple centers and multiple patient groups.

Klimik Dergisi 2017; 30(2): 68-70.

Key Words: Chronic hepatitis C, hepacivirus, genotype.

Giriş

Dünya üzerinde yaklaşık 130-210 milyon kişinin hepatit C virusu (HCV)'ya kronik olarak enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Batı Avrupa'da %0.4-3 arasında

değişen prevalans, Mısır'da %9'lara kadar yükselmektedir (1). Ülkemizde kronik HCV enfeksiyonu prevalansı sağlıklı kişilerde %0.6-2.1 arasında değişmektedir (2,3).

XVIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (22-26 Mart 2017, Antalya)'nde bildirilmiştir.

Presented at XVIIIth Turkish Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (22-26 March 2017, Antalya).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Rezan Harman, Özel Sanko Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Gaziantep, Türkiye
E-posta/E-mail: drrezanharman@gmail.com

(Geliş / Received: 5 Aralık / December 2016; Kabul / Accepted: 17 Mart / March 2017)

DOI: 10.5152/kd.2017.17



HCV'nin tanımlanmış 7 farklı genotipi ve yaklaşık 67 subtipi mevcuttur (4). Genotip 1 dünyadaki kronik HCV enfeksiyonu vakalarının yaklaşık %46.2'sini, genotip 3 %30.3'ünü, genotip 2,4 ve 6 %22.8'sini ve genotip 5 <%1'ini oluşturmaktadır. Farklı coğrafi bölgelerde farklı genotiplerin görülme sıklığı değişkenlik göstermektedir. Genotip 1 ve 3 gelir düzeyinden bağımsız olarak en yaygın genotipler olmasına karşın genotip 4 ve 5 düşük gelir düzeyine sahip coğrafi bölgelerde daha sık saptanmaktadır. Genotip 4 Afrika ve Ortadoğu'da, genotip 5 ise Afrika'da diğer coğrafi bölgelere göre daha sıklıkla saptanan genotiplerdir (5). Ülkemizde sıklıkla yerel sağlık merkez verilerinin değerlendirilmesiyle elde edilen sonuçlar en sık saptanan genotiplerin, genotip 1 ve genotip 3 olduğunu göstermektedir (6,7). Bölgesel ve değerlendirilen hasta gruplarına göre genotip sıklıklarında farklılıklar görülebilmektedir. Kayseri bölgesinde diğer bölgelerden farklı olarak genotip 1b'den sonra en sık saptanan genotipin genotip 4 olduğu bildirilmiştir (8). Ülke dağılımından farklı olarak mahkumlarda genotip dağılımı değerlendiren bazı yayınlarda en sık genotip 3'ün saptandığı bildirilmiştir (9).

Farklı merkezlerden ve bölgelerden yapılan bu yayınların artırılması, ülke genelinde HCV prevalansının ve genotip dağılımının saptanması ve uygun tedavi algoritmalarının oluşturulması açısından önemlidir. Bu amaçla bu çalışmada 2012-2016 yılları arasında beş yıllık bir süre içerisinde Gaziantep bölgesinde takip edilen kronik HCV enfeksiyonu vakalarında genotip dağılımının belirlenmesi hedeflenmiştir.

Yöntemler

Bu çalışmaya 2012-2016 yılları arasında hastanemize başvuran hastalar alınmıştır. Çalışma retrospektif olarak yürütülmüştür. Hastane kayıt sistemi kullanılarak anti-HCV-pozitif olan hastalardaki HCV RNA pozitifliği değerlendirilmiştir. HCV RNA-pozitif olan vakaların yaş, cinsiyet ve HCV genotipleri kaydedilmiştir. HCV genotiplendirmesi, gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ("real time"-PCR) yöntemiyle Abbott *m2000rt* (Abbott Molecular Diagnostic, Des Plaines, IL, ABD) sistemi kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya HCV RNA pozitifliği saptanan 160 hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması (en küçük yaş 18, en büyük yaş 77) 56 ± 12 'dir. Hastaların 40 (%25)'inin 18-50 yaş aralığında, 120 (%75)'sinin ise 50 yaş ve üzerinde olduğu saptanmıştır. Hastaların 104 (%65)'ü kadın, 56 (%35)'si erkektir.

Tüm hastaların genotip dağılımları Tablo 1'de özetlenmiştir.

İrdeleme

HCV enfeksiyonuyla ilişkili olarak farklı yayılım paternleri söz konusudur. Birinci yayılım paterninde 20 yaşın altındaki kişilerde saptanan düşük prevalans orta yaşlarda artarak tepe noktasına ulaşmakta ve ileri yaşlarda yeniden gerilemektedir. Bu durum enfeksiyonun yakın dönemde bulaştığına işaret etmektedir. İkinci yayılım paterninde daha erken dönemlerdeki enfeksiyon bulaşmasına bağlı olarak genç yaşlarda düşük olan prevalansın yaşla beraber dramatik olarak artmış olduğu saptanmıştır. Üçüncü yayılım paterninde ise geçmiş dönemdeki yüksek enfeksiyon riskinin devam etmesine paralel olarak tüm

Tablo 1. Gaziantep Bölgesi Kronik Hepatit C Hastaları

Hasta Özellikleri	Sayı (n=160)	(%)
Cinsiyet		
Kadın	104	(65.0)
Erkek	56	(35.0)
Yaş (Yıl)		
18-50	40	(25.0)
>50	120	(75.0)
Genotip		
Genotip 1b	157	(98.0)
Genotip 2	1	(0.75)
Genotip 3	2	(1.25)

yaş gruplarında yüksek HCV prevalansı saptanmaktadır (10). Buna karşın Thomas ve arkadaşları (11) tarafından yapılan çalışmada <26 yaş grubuyla karşılaştırıldığında >54 yaş grubunda anti-HCV pozitifliğinin anlamlı olarak daha yüksek saptandığı gösterilmiştir. Bir başka çalışmada Aydemir ve arkadaşları (12), 97 527 hastayı retrospektif olarak değerlendirmiş ve anti-HCV sonucunun en yüksek pozitiflik değerinin (%2.1) 50 yaş ve üzerinde olduğunu saptamıştır. Bu durumun tarama yapılmaksızın kan transfüzyonu yapılmasından veya asepsi kurallarına uyulmayan invazif işlemlerden kaynaklanabileceği belirtilmiş ve 50 yaş üzerindeki popülasyonun en az bir kez HCV yönünden taranması önerilmiştir (12). Türkiye'den yayımlanan mevcut literatür verileriyle karşılaştırıldığında çalışmamızda elde edilen sonuçların verilerle uyumlu olduğu ve hastaneye başvuran kronik hepatit C vakalarının büyük çoğunluğunun 50 yaş ve üzerinde olduğu görülmektedir. Ayrıca çalışmamızdaki kronik hepatit C vakalarının %65'ini kadınlar oluşturmaktadır. Benzer şekilde HCV enfeksiyonu epidemiyolojisini değerlendiren bir çalışmada pek çok ülkeden farklı olarak, Türkiye'deki HCV enfeksiyonu prevalansının tüm yaş gruplarında kadınlarda erkeklerden daha yüksek olduğunu görülmüştür (2,3).

HCV, genetik çeşitlilik özelliğine sahiptir. Genetik çeşitlilik, diğer birçok RNA virusunda olduğu gibi, HCV'nin replikasyon hızının yüksek olmasına karşın RNA'ya bağımlı RNA polimeraz enziminin hata onarımı işlevinin bulunmamasıyla ilişkilidir. Genetik çeşitliliğin yol açtığı popülasyonda bulunan mutantların bağışık yanıtın ve antiviral tedaviden kaçabilmesi, virusun varlığını devam ettirmesinde ve tedaviye dirençte rol oynamaktadır (13). Yapılmış çalışmalarda HCV'nin farklı genotip ve alt tiplerinin olduğu gösterilmiştir (4). Farklı genotipler tedavinin planlanması ve tedaviye yanıtın öngörülmesinde yol göstericidir. Bu nedenle HCV enfeksiyonunun klinik yönetiminde HCV RNA viral yük değerlerinin belirlenmesi ve takibiyle birlikte genotip tayini önem kazanmıştır. HCV'nin interferonlu tedavi rejimlerine genotipe göre değişen oranlarda yanıt verdiği bilinmektedir. Ayrıca direkt etkili ajanlarla oluşturulacak interferonsuz tedavi yaklaşımlarının da genotip tayiniyle ilişkili olarak farklılaştığı (ilaç seçimi, tedavi süresi, kombinasyon gereksinimi vb.) bilinmektedir. Bu nedenle genotip dağılımının ülke genelindeki durumunun bilinmesi uygun tedavi algoritmalarının oluşturulması için vazgeçilmezdir (14,15).

Bir toplumdaki HCV genotiplerinin frekansı, infeksiyon alındığındaki yaş ve bulaşma yoluna bağlı olarak değişmektedir. Önceleri genotip 1b, Batı Avrupa ve ABD'deki kan ürünlerinin transfüzyonuyla güçlü olarak ilişkili bulunurken, kan ve kan ürünlerinin taranmasında duyarlılığı yüksek yöntemlerin geliştirilmesiyle birlikte kan transfüzyonuna bağlı yeni vakaların ortaya çıkmasında dramatik bir düşüş gözlenmiştir. Diğer genotiplerle kıyaslandığında genotip 1b ve 2 infeksiyonu riskinde azalma olduğu da kaydedilmiştir. Damar içi uyuşturucu kullanımına bağlı olarak gelişen yeni HCV infeksiyonu vakalarının artmasının sonucu olarak, bu grupta çok yaygın olarak bulunan genotip 1a ve 3a'nın etken olarak görülme sıklığı artmıştır. Batı ülkelerinde, genotip 1b, 50 yaşın üzerindeki genellikle kan transfüzyonuna bağlı ve sporadik hepatitli hastalarda en yüksek prevalansı gösterirken; genotip 1a ve 3a, daha genç gruptaki ağır basan genotipler olarak saptanmaktadır (16).

Çalışmamızda bölgemizdeki HCV genotip dağılımının Türkiye verileriyle paralel olduğu saptanmıştır. Türkiye'den yapılan çalışmalar en sık saptanan genotipin (%90 ve üzerinde) genotip 1 olduğunu ve en sık saptanan alt tipin 1b olduğunu göstermektedir. Ancak Türkiye'de genotip dağılımı farklı bölgelerden görece küçük sayılabilecek vaka serileri baz alınarak değerlendirilmektedir. Bu yüzden en sık saptanan genotip genellikle değişmemesine karşın bölgeler arasında farklılıklar saptanabilmektedir. Örneğin Şanlıurfa bölgesinde HCV vakalarını değerlendiren bir çalışmada genotip 1 sıklığı %82.3 ve genotip 2 sıklığı %17.7 olarak saptanmıştır (17). Buna karşılık Kayseri bölgesinde en sık saptanan ikinci genotipin genotip 4 olduğu belirtilmektedir (8).

Kahramanmaraş bölgesinde yapılan bir değerlendirmede farklı coğrafi bölgelerle karşılaştırıldığında genotip 1 sıklığı (%51.7) daha düşük olarak saptanırken, genotip 3 (%46) sıklığının oldukça yüksek olduğu belirtilmiştir (6). Çalışmamızda coğrafi ve sosyokültürel yakınlığına karşın Kahramanmaraş bölgesi sonuçlarının aksine genotip 3 sadece 2 vakada saptanmıştır. Bu durumun o çalışmanın yürütüldüğü merkezlerin hasta dağılımlarıyla (mültecilerin değerlendirilmesi, mahkum ve ilaç bağımlılarının değerlendirilmesi vb.) ilişkili olabileceği, Gaziantep bölgesi değerlendirmelerinin de daha fazla merkez ve farklı hasta gruplarını içerecek şekilde genişletilmesi gerektiği düşünülmüştür.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir

Kaynaklar

- European Association of the Study of the Liver. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. *Liver Int.* 2012; 32 (Suppl. 1): 2-8.
- Bruggmann P, Berg T, Øvrehus AL, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat.* 2014; 21(Suppl. 1): 5-33.
- Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalance of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a field-work TURHEP study. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21(11): 1020-6.
- Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology.* 2014; 59(1): 318-27.
- Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* 2015; 61(1): 77-87.
- Caliskan A, Kirisci O, Ozkaya E, et al. Distribution and predominance of genotype 3 in hepatitis C virus carriers in the province of Kahramanmaraş, Turkey. *Hepat Mon.* 2015; 15(4): e25142.
- Altuğlu I, Sertöz R, Aksoy A, Gürsel D, Tüzüner U, Günşar F. Possible transmission risks and genotype distribution of hepatitis C virus infection in Western Turkey. *Turk J Gastroenterol.* 2013; 24(4): 349-55.
- Sariguzel FM, Kayman T, Karaman H, Karaman A, Karakukcu C. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Kayseri region, in Turkey: unexpected rate of genotype 4. *Clin Lab.* 2013; 59(11-12): 1403-8.
- Keten D, Ova ME, Keten HS, et al. The prevalence of hepatitis B and C among prisoners in Kahramanmaraş, Turkey. *Jundishapur J Microbiol.* 2016; 9(2): e31598.
- Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology.* 2013; 57(4): 1333-42.
- Thomas DL, Mahley RW, Badur S, Palaoglu E, Quinn TC. The epidemiology of hepatitis C in Turkey. *Infection.* 1994; 22(6): 411-4.
- Aydemir Ö, Demiray T, Koroğlu M, Çiftçi İH, Özbek A, Altındaş M. Hepatitis C prevalence in different age groups; people over 50 years of age may receive one-time testing for anti-HCV. *Viral Hepatitis Journal.* 2015; 21(2): 40-3.
- Özen Karataylı SC, Bozdayı AM. Hepatit C virüsü virolojisi, genotipleri ve subtipleri, tanısı. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Özel Dergisi.* 2010; 3(1): 70-6.
- AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology.* 2015; 62(3): 932-54.
- European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015; 63(1): 199-236.
- Erensoy S, Göksel S, Akarca US, Özkahya M, Canatan D. Hepatit C virüsünün polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin doğrudan dizi analizi ile genotipleme. *Flora.* 2002; 7(2): 104 - 11.
- Tekin-Koruk S, Koruk İ, Çalışır C, Karsen H. The follow-up results with sustained virologic response in chronic hepatitis C patients in Şanlıurfa/Turkey. *Journal of Microbiology and Infectious Diseases.* 2012; 2(1): 14-20.