

ELAZIĞ İLİNDE HEPATİT C VİRÜS GENOTİP DAĞILIMI VE GENOTİPİN HCV RNA VE SERUM ALANİN AMİNOTRANSFERAZ DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ

Şafak ÖZER BALIN¹, Ayşe SAĞMAK TARTAR², Ayhan AKBULUT², Zülal AŞÇI TORAMAN²

¹Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ELAZIĞ
²Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Hepatit C virüsü (HCV) RNA yapısında ve Flaviviridae ailesinin bir üyesi olup, yüksek genetik heterojeniteye sahiptir. HCV'nin birçok genotipi ve çok sayıda subtipi tanımlanmıştır. HCV enfeksiyonunun klinik seyri, tedavi süresi ve tedaviye verilen yanıt genetik heterojeniteyle ilişkilidir. Çalışmamızda Elazığ ilindeki kronik Hepatit C hastalarında genotip dağılımları ile kantitatif HCV RNA ve serum alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamıza Ocak 2014-Mart 2016 tarihleri arasında enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvuran anti-HCV ve HCV RNA'sı pozitif 71 hasta dahil edilmiştir. Hastaların cinsiyet, yaş, HCV RNA ve ALT düzeyleri retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Yetmiş bir hastanın 28'i kadın (% 39.4), 43'ü erkektir (% 60.5). Hastaların ALT düzeyleri ortalama 52.4±43.7 IU/ml, ortanca HCV RNA değer ise 1654267.00 IU/ml olarak bulunmuştur. Hastaların HCV genotip dağılımları incelendiğinde 62 (% 87.3) hastada genotip-1, yedi hastada (% 9.9) genotip 3 ve iki hastada (% 2.8) genotip 2 olarak tespit edilmiştir.

Ülkemiz için kronik hepatit C enfeksiyonu önemli bir sağlık sorunudur. Klinik sürecin takibi, tedavi seçimi ve prognozunun ön görüşünde HCV'nin genotip tayini yol göstericidir. Bu çalışmada incelenen hastalarda elde edilen HCV genotip dağılımı ülkemizde yapılmış diğer çalışma sonuçları ile uyumlu bulunmuş olup, elde edilen sonuçların bölgemiz için faydalı olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar sözcükler: ALT, HCV genotip, HCV RNA, hepatit C virüsü

SUMMARY

Distribution of Hepatitis C Virus Genotype in Elazığ and the Relationship Between HCV RNA and Serum Alanine Aminotransferase Levels With Genotype

Hepatitis C virus (HCV), a RNA virus which is a member of flaviviridae family, has a high genetic heterogeneity. Many genotypes and subtypes of HCV were defined. Clinical progress, treatment interval and response to treatment is related with HCV genetic heterogeneity. In our study we aim to define genotype distribution of chronic HCV patients in Elazığ and the relation of quantitative HCV RNA and serum alanin aminotransferase (ALT) levels.

Anti-HCV and HCV RNA positive 71 patients who referred to infectious diseases policlinic between January 2014 and March 2016 were included in our study. Gender, age, HCV RNA and ALT levels of patients were investigated retrospectively.

Twenty eight (39.4 %) of 71 patients were female and 43 (60.5 %) were male. Mean ALT levels were 52.4±43.7 IU/ml. Median HCV RNA value was found to be 1654267.00 IU / ml. When the HCV genotype distributions of the viruses detected in patients were examined, 62 (87.3 %) patients had genotype-1, seven patients (9.9 %) had genotype-3 and two patients (2.8 %) had were genotype-2.

Chronic hepatitis C infection is an important healthcare problem for our country. Detection of HCV genotype may guide clinical follow-up, treatment choice and predict of prognosis. HCV genotype distribution obtained from the patients examined in this study was in agreement with the result of other studies that conducted in our country and we believe that the result obtained will be useful for our region.

Keywords: ALT, HCV genotype, HCV RNA, hepatitis C virus

GİRİŞ

Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatosellüler karsinoma ile ilişkili önemli bir sağlık sorunudur⁽⁹⁾. Dünya genelinde HCV enfeksiyonu prevalansı yaklaşık % 3 oranında olup, bu da dünyada yaklaşık 185 milyon kişinin HCV ile karşılaştığını gösterir⁽¹⁰⁾. HCV Flaviviridae ailesinin bir üyesi olup, RNA yapısındaki genomu yüksek genetik heterojeniteye sahiptir. HCV'nin birçok genotipi ve çok sayıda subtipi tanımlanmıştır. Bu genotipik heterojenite hastalığın progresyonu, tedaviye cevap ve tedavi süresi ile yakından ilişkilidir^(14,16). Ayrıca kalıcı viral yanıtın sağlanmasında çeşitli konak ve viral faktörler rol oynamaktadır. Viral faktörler arasında genotip ve HCV RNA seviyesi oldukça önemlidir⁽⁶⁾. Karaciğer hastalığın şiddeti ve prognozu hakkında tek başına fikir verebilecek noninvazif bir test bulunmamaktadır. Bu nedenle karaciğer transaminaz düzeylerinin izlenmesi enfeksiyonun tanı ve takibine katkı sağlayabilir⁽¹⁸⁾. Bu bilgiler ışığında HCV genotipinin, HCV RNA seviyesinin ve karaciğer transaminaz düzeylerinin belirlenmesi tanı, tedavide ve hastalığın seyrinde klinisyene önemli ipuçları sağlayacaktır.

Çalışmamızda Ocak 2014-Mart 2016 tarihleri arasında Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Fırat Üniversitesi Hastanesi enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvuran anti-HCV pozitifliği saptanmış, kantitatif HCV RNA ve alanin aminotransferaz (ALT) düzeyleri tetkik edilmiş olan hastaların HCV genotipi ve genotip ile HCV RNA ve ALT değerlerinin arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ocak 2014-Mart 2016 tarihleri arasında Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Fırat Üniversitesi Hastanesi enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvuran anti-HCV pozitifliği enzim "immunoassay" (ELISA) ile saptanan ve kantitatif HCV RNA ve ALT düzeyleri tetkik edilmiş, on sekiz yaş üstü hastalar dahil edilmiştir. ALT normal sınır aralığı 10-40 IU/L olarak kabul edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların serumlarında HCV RNA düzeyi Cobas AmpliPrep/Cobas Taqman 48 (Roche Diagnostics, ABD) sistemi ile, genotip tayini ise kantitatif "real time" HCV Genotype II sistemiyle (Abbott Laboratories, ABD) özel bir laboratuvarında belirlenmiştir.

Tetkik sırasında HCV için antiviral tedavi alan veya tedavi sonrası altı aylık dönemde olan, karaciğer enzim yüksekliğine neden olacak ilaç kullanımı, hepatit C dışı karaciğer hastalığı, koinfeksiyon, süper-infeksiyon ve siroz tanısı olan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Genotip yapısına göre (Genotip 1, Genotip 2) hastalar sınıflandırılmıştır. Ancak subtip analizi yapılamamıştır.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 22.0 paket programıyla Independent Samples t test ve Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. P<0.05 değeri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamıza yaşları 20 ve 82 arasında değişen (ortalama yaş: 55.8±15.7) 28'i kadın (% 39.4) 43'ü erkek (% 60.5) toplam 71 hasta alınmıştır. Kadın hastaların yaş ortalaması 56.5±15.4, erkek hastaların yaş ortalaması ise 55.4±16.0 olarak belirlenmiştir. HCV'nin genotip dağılımları incelendiğinde 62 (% 87.3)

hastada genotip 1, yedi hastada (% 9.9) genotip 3 ve iki hastada (% 2.8) genotip 2 tespit edilmiştir. Tablo 1’de genotiplere göre cinsiyet dağılımları verilmiştir.

Tablo 1. Genotiplere göre cinsiyet dağılımı.

	Erkek	Kadın	Toplam
Genotip 1	37	25	62
Genotip 2	1	1	2
Genotip 3	5	2	7
Toplam	43	28	71

Hastaların ALT değerleri (ortalama: 52.4±43.7) 11-230 IU/ml arasında değişmektedir. Genotip 1 hastalarında ALT düzeyleri ortalama 63.5±45.3 IU/ml ve genotip 3 hastalarında ALT düzeyleri ortalama 51.2±32.4 IU/ml arasında bulunmuştur. Genotiplere göre olguların ALT düzeyleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0.05) (Tablo 2).

Tablo 2. Genotiplere göre yaş, ALT ve HCV RNA dağılımları.

	Minimum-Maksimum	P
YAŞ		
genotip 1	52.2±14.6	20-82
genotip 3	43.1±13.7	32-63
ALT		
genotip 1	63.5±45.3	11-230
genotip 3	52.1±32.4	20-97
HCV RNA		
genotip 1	1654267.00	346-32714351
genotip 3	1500000.00	6406-22446317

HCV RNA PCR değerleri ise 346-32714351 IU/ml arasında ve ortanca değer 1654267.00 IU/ml olarak bulunmuştur. Genotip 1 hastalarında ortanca değer 1791572.00 IU/ml, genotip 3 hastalarında ise ortanca değer 1500000.00 IU/ml’dir. Genotip dağılımına göre olguların HCV RNA düzeyleri arasında genotip 1 ve 3 için

istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0.05). Genotip 2 ise sayıca çok az olup, karşılaştırmaya anlamlı bir katkısı olmayacağından dahil edilmemiştir (Tablo 2).

TARTIŞMA

Daha önceleri non-A non-B viral hepatit adıyla bilinen HCV’nin, 1989 yılında Choo ve ark.⁽⁴⁾’nın yaptığı araştırma sonucu ayrı bir virüs olduğu tespit edilmiştir. Bu tanımlamadan sonra yapılan çalışmalar ile HCV’nin yedi genotipi ve 100’den fazla alt tipi olduğu belirlenmiştir⁽¹⁵⁾. Dünya genelinde ve ülkemizde kronik hepatitlerin etiolojisinde HCV büyük rol oynamaktadır. Hepatit B virüsü (HBV) hepatit etiolojisinde hâla önemini korumasına karşın son yıllarda HCV’nin rolü giderek artmaktadır⁽¹²⁾. Bununla birlikte gelişen tanusal araçlar sayesinde HCV, siroz tanısı konan hastalarda da daha sık tespit edilmeye başlanmıştır⁽¹⁷⁾. Moleküler çalışmalar ile dünya genelinde HCV genotiplerinin dağılımı ve bazı genotiplerin farklı bölgelerde daha baskın olduğu ortaya konmuştur^(11,13). Tüm dünyada sık olarak görülen HCV genotipleri, genotip 1, 2 ve 3 iken⁽¹⁾, Türkiye’de yapılan çalışmalarda da en baskın genotipin 1b olduğu ve bunu % 5.8-33.3 oranında genotip 1a’nın izlediği saptanmıştır^(1,19). Gürbüz ve ark.⁽⁸⁾’nin yaptığı 1214 kronik hepatit C hastasını kapsayan çok merkezli bir çalışmada genotip 1 oranı % 91.8 (869) ile en sık saptanan genotip olmuştur. Ayrıca ülkemizde hepatit C’li hastalarda genotip dağılımı ile ilgili 1995’de Abacıoğlu ve ark.⁽¹⁾’nin yaptığı çalışmada % 75.3 tip 1b, % 19.1 tip 1a, Çelik ve ark.⁽⁵⁾’nin 2010 yılında Sivas ilini kapsayan çalışmasında ise HCV genotip 1b % 88.2, genotip 1a % 8.9, genotip 2a % 1.12, genotip

3 % 1.7 oranında tespit edilmiştir. 2013 yılında 231 hastanın katılımı ile yapılan bir çalışmada Linear Array HCV genotyping test (Roche, NJ, USA) kiti ile HCV genotip çalışması gerçekleştirilmiş ve % 92.6 genotip 1, % 0.4 genotip 2, % 3.9 genotip 3, %3.1 oranında genotip 4 bulunmuştur⁽²⁾. Bizim çalışmamızda HCV'nin genotip dağılımları incelendiğinde en sık % 87.3 oranında genotip 1 ve ikinci sıklıkta % 9.9 oranında genotip 3 tespit edilmiştir. Bu veriler daha önce ülkemizde yapılan çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.

Gökahmetoğlu ve ark.⁽⁷⁾ 2007'de, Chakravarti ve ark.⁽³⁾ 2011'de yaptıkları çalışmada genotip ile viral yük ve biyokimyasal parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Bizim çalışmamızda genotip 1 ve genotip 3 hastalarında ALT düzeylerinin ortalaması hafif yüksek tespit edilmiş, ancak genotiplere göre hastaların ALT düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç olarak HCV enfeksiyonu için klinik sürecin takibi ve antiviral tedavinin seçiminde genotip tayini önemlidir. Tüm dünyada ve ülkemizde olduğu gibi çalışmamızda da en yaygın genotipin tip 1 olduğu gözlenmektedir. Çalışmamızın bir diğer sonucu kronik HCV hastalarında genotip ile serum ALT seviyelerinin ve HCV RNA kantitatif düzeylerinin arasında anlamlı derecede ilişki olmadığıdır. Ancak çalışmaya alınan hasta sayısının azlığı ve genotip subtipi analizinin yapılmamış olması çalışmamızın eksikliğidir. Kesin bir kanıya varmak için daha geniş çaplı çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Abacıoğlu YH, Davidson F, Tuncer S. The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients, *J Viral Hepatit* 1995;2(6):297-301. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.1995.tb00045.x>
2. Ağca H, Mıstık R, Kazak E. Güney Marmara bölgesinde hepatit C virüs genotiplerinin dağılımı, *J Clin Anal Med* 2015;6(2):190-2. DOI: 10.4328/JCAM. 1954.
3. Chakravarti A, Dogra G, Verma V, Srivastava AP. Distribution pattern of HCV genotypes & its association with viral load, *Indian J Med Res* 2011;133(3):326-31.
4. Choo QL, Richman KH, Han JH et al. Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus, *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88(6):2451-5. <https://doi.org/10.1073/pnas.88.6.2451>
5. Çelik C, Bakıcı MZ, Kaygusuz R, Ertürk R. Sivas yöresindeki HCV genotip dağılımlarının araştırılması, *Viral Hepatit Derg* 2010;16(3):106-10.
6. Ersöz G. Hepatit C enfeksiyonu tedavisinde konakla ilgili faktörler, IL28B polimorfizmi, *ANKEM Derg* 2012;26(Ek 2):144-9.
7. Gökahmetoğlu S, Atalay MA, Kılınç A. Hepatit C virüs genotiplerinin Pirosekanslama yöntemi ile belirlenmesi, *Erciyes Tıp Derg* 2011;338 (2):99-102.
8. Gürbüz Y, Tülek NE, Tütüncü EE et al. Evaluation of dual therapy in real life setting in treatment-naive Turkish patients with HCV infection: a multicenter, Retrospective study, *Balkan Med J* 2016;33(1):18-26. <https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2015.15859>
9. Koff RS. Hepatitis C, Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds). *Infectious Diseases* 3. baskı kitabında s.779-84, Philadelphia: Lippincott Williams (2004).
10. Messina J, Humphreys I, Flaxman A et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes, *Hepatology* 2015;61(1):77-87. <https://doi.org/10.1002/hep.27259>
11. Noorali S, Pace DG, Bagasra O. Of lives and livers: Emerging responses to the hepatitis C virus, *J Infect Dev Ctries* 2011;5(1):1-17.
12. Ökten A. Türkiye'de kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma etiyojisi, *Güncel Gastroenterol* 2003;7(3):187-91.
13. Sievert W, Altraif I, Razavi HA et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt, *Liver Int* 2011;31(Suppl 2):61-80. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02540.x>
14. Simmonds P, Bukh J, Combet C et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes, *Hepatology* 2005;42(4):962-73.

- <https://doi.org/10.1002/hep.20819>
15. 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. <https://doi.org/10.1002/hep.26744>
 16. Steinhauer DA, Domingo E, Holland JJ. Lack of evidence for proofreading mechanisms associated with an RNA virus polymerase, *Gene* 1992;12(2):281-8.
 17. Tözün N. "HCV enfeksiyonunun Türkiye açısından önemi" Epidemiyoloji ve projeler, "Çakaloğlu Y (ed). Hepatit C Güncelleme Toplantısı" Konuşma Metinleri, s.1-3, Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği, İstanbul (2008).
 18. Uygun A, Polat Z. Viral Hepatit dışı serum transaminaz düzeyinde artışa neden olan hastalıklar, *Güncel Gastroenteroloji* 2009;13(4):211-24.
 19. Yıldız E, Öztan A, Sar F et al. Molecular characterization of a full genome Turkish hepatitis C virus 1b isolate (HCV-TR1): a predominant viral form in Turkey, *Virus Genes* 2002;25(2):169-77. <https://doi.org/10.1023/A:1020161818764>