NEVŞEHİR İLİNDE HEPATİT C VİRÜS GENOTİP DAĞILIMI İLE SERUM ALANİN AMİNOTRANSFERAZ VE KANTİTATİF SERUM HCV RNA DÜZEYLERİ İLİŞKİSİ*

Deniz BORCAK¹, Ünal ÇAĞIR¹, Altan YALÇINER²

¹Nevşehir Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, NEVŞEHİR

²Düzen Laboratuvarlar Grubu, Biyokimya Bölümü, İSTANBUL

ÖZET

Hepatit C virüsü (HCV) Flaviviridae ailesinin bir üyesidir ve RNA yapısındaki genom yüksek genetik heterojeniteye sahiptir. HCV enfeksiyonunun tedavisi süresi ve tedaviye verilen yanıt ile genotipleri yakından ilişkilidir. Bu çalışmada Nevşehir ilindeki kronik Hepatit C hastalarında genotip dağılımları ve serum alanin aminotransferaz (ALT), HCV RNA kantitatif düzeyleri ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmada kronik hepatit C nedeni ile takip edilen 170 hastanın serum örnekleri incelenmiştir.

Viral yük Cobas AmpliPrep/Cobas Taqman 48 (Roche, ABD) sistemi, HCV genotipleri ise Real Time HCV Genotype II (Abbott Molecular, ABD) sistemi ile çalışılmıştır. Hastaların 78'i (% 45.1) genotip 1, 64'ü (% 37) genotip 1b, 25'i (% 14.5) genotip 2, ikisi (% 1.2) genotip 3 ve bir hasta (% 0.6) genotip 4 olarak belirlenmiştir. Sonuç olarak, genotip dağılımları ile ALT ve HCV RNA PCR düzeyleriyle arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Nevşehir'de HCV genotip 2 prevalansının ülkemiz genelinden daha yüksek oranda bulunması, bu bölgede daha kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektedir.

Anahtar sözcükler: alanin aminotransferaz, genotip, Hepatit C virüsü, polimeraz zincir reaksiyonu

SUMMARY

Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes and Their Association with Serum Alanine Aminotransferases and Quantitative Serum HCV RNA Levels

Hepatitis C virus (HCV) is a member of Flaviviridae family and its RNA genome has high genetic heterogeneity. In HCV infections, duration of treatment and the response to therapy are strongly related to HCV genotypes. In this study we aimed to identify the distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C infection and its association with serum alanine aminotransferases (ALT) and quantitative serum HCV RNA levels in Nevşehir city. Serum samples of 170 patients with chronic HCV infection were analyzed. Viral quantitative RNA was determined by Cobas AmpliPrep/Cobas Taqman 48 (Roche, USA) system and viral genotypes were determined by Real Time HCV Genotype II (Abbott Molecular, USA) system. Genotype 1 was identified in 78 (45.1 %), genotype 1b in 64 (37 %), genotype 2 in 25 (14.5 %), genotype 3 in two (1.2 %) and genotype 4 in one (0.6 %) of the patients. As a result there was no statistically significant relationship between genotype distribution, HCV RNA load ($p>0.005$) and ALT levels. The prevalence of HCV genotype 2 was found to be higher in Nevşehir than the average in Turkey. The results of this study indicated that further comprehensive studies are needed in this region.

Keywords: alanine aminotransferase, genotype, Hepatitis C virus, polymerase chain reaction

İletişim adresi: Deniz Borcak, Nevşehir Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, NEVŞEHİR
Tel: (0384) 228 50 50/3831; GSM: (0506) 863 53 44
e-posta: drdenizkahraman@yahoo.com
Alındığı tarih: 08.02.2015, Yayına kabul: 14.04.2015

*12.Ulusal Viral Hepatit Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No.84 (26-29 Mart 2014, Antalya)

GİRİŞ

HCV infeksiyonu dünyada ve Türkiye’de en önemli karaciğer hastalıklarından birisidir. HCV genotiplerinin dağılımı coğrafi olarak farklılık göstermektedir. HCV genotipleri infeksiyonunun tedavi süresi ve tedaviye verilen yanıt ile yakından ilişkilidir. Virüsün kronikleşmesinde hızlı replikasyon göstermesi ve bu esnada ortaya çıkan RNA transkripsiyonundaki hatalar önemli rol oynar. Bu hatalar sonucunda, kronik hepatit C’li hastalarda HCV’nin farklı genetik sekansları ile oluşan heterojen topluluklar HCV genotiplerini oluştururlar. Hepatit C virüsünün altı genotip ve 100’den fazla subtipi vardır⁽¹⁾. Türkiye’de en sık görülen subtip genotip 1b’dir. Bu çalışmada ilimizde HCV infeksiyonu olan hastalarda genotip dağılımının serum ALT düzeyi ve kantitatif HCV RNA düzeyi ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Haziran 2011-Ocak 2014 tarihleri arasında Nevşehir Devlet Hastanesi infeksiyon hastalıkları polikliniğinde takip edilen 3. kuşak enzim immün testi ile anti-HCV pozitifliği saptanmış, son bir ay içerisinde 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 viral yük Cobas AmpliPrep/Cobas Taqman 48 (Roche, ABD) sistemi ile genotipleri ise Abbott Real Time HCV Genotype II sistemiyle özel bir laboratuvarında çalışılmıştır. Tetkik sırasında HCV için antiviral tedavi alan veya tedavi sonrası altı aylık dönemde olan, karaciğer enzim yüksekliğine neden olacak ilaç kullanan, hepatit C dışı karaciğer hastalığı olan ve siroz tanısı olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Tedavi süreleri, yanıtları ve klinik seyirlerinin benzer olması nedeniyle genotip 1 ve 4 hastalar birinci grup, genotip 2 ve 3 hastalar ikinci grup olarak adlandırılarak karşılaştırılmıştır. Ayrıca genotip 3 ve 4 hasta sayılarımızın az olması bu gruplandırmanın diğer bir nedenidir.

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 15.0

paket programıyla “Independent Samples t test” ve Mann-Whitney U testi kullanılarak yapılmıştır. $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 24 ve 70 arasında değişen (ortalama 56.7 ± 0.6) 115’i kadın (% 67.6) 55’i erkek (% 32.4) toplam 170 hasta alınmıştır. Hastaların ALT düzeyleri, 13 ile 352 IU/ml (ortalama 75.4 ± 4.5), HCV RNA PCR değerleri ise 3,890-29,300,000 IU/ml arasında bulunmuştur (ortalama $3,108,240 \pm 4,672,462$).

Kadın hastaların yaş ortalaması 57.3 ± 8.3 (yaş aralığı: 26-70) yıl, erkek hastaların yaş ortalaması ise 55.4 ± 8.2 (yaş aralığı: 24-70) yıl olarak belirlenmiş ve kadın ve erkek hasta gruplarının yaşları arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.081$).

Birinci gruptaki hastaların yaş aralığı 26-70 yaş ortalaması 57.0 ± 7.9 ikinci gruptaki hastaların yaş aralığı 24-67 yaş ortalaması 55.0 ± 10.0 bulunmuştur. Genotiplere göre yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Genotiplere göre yaş dağılımı değerlendirilmesi.

	Yaş Ort.±SD	Medyan	p*
Genotip 1 ve 4	57.0 ± 7.9	58	0.072
Genotip 2 ve 3	55.0 ± 10.0	56	

*:Pearson ki kare testi.

Viral yük değerlerinin birinci gruptaki hastalar (Genotip 1, 4) için 3,890 IU/ml ile 22,000,000 IU/ml (ortalama $3,025,960 \pm 4,372,245$ IU/ml), ikinci gruptaki hastalar (Genotip 2, 3) için 10,500 IU/ml ile 29,300,000 IU/ml (ortalama $3,544,020 \pm 6,104,692$ IU/ml) arasında değiştiği saptanmıştır. Genotiplere göre olguların HCV RNA dağılımları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 2).

Tablo 2. Genotiplere göre HCV RNA PCR dağılımı değerlendirilmesi.

	HCV RNA Ort.±SD	Medyan	p*
Genotip 1 ve 4	$3,025,960 \pm 4,372,245$	1,130,000	0.759
Genotip 2 ve 3	$3,544,020 \pm 6,104,692$	1,390,000	

*:Pearson ki kare testi.

ALT düzeyleri birinci gruptaki hastalarda 13-352 UI/ml (ortalama 75.7±60.2 IU/ml), ikinci gruptaki hastalarda 18-218 IU/ml (ortalama 74.0±53.2 UI/ml) arasında bulunmuştur. Genotiplere göre olguların ALT düzeyleri ve dağılımları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. Genotiplere göre ALT dağılımı değerlendirilmesi.

	ALT Ort.±SD	Medyan	p*
Genotip 1 ve 4	75.7±60.2	55	0.801
Genotip 2 ve 3	74.0±53.2	54	

*:Pearson ki kare testi.

Genotip dağılımları incelendiğinde 78 (% 45.1) hastada genotip 1, 64 hastada (% 37) genotip 1b, 25 hastada (% 14.5) genotip 2, iki hastada (% 1.2) genotip 3 ve bir hastada (% 0.6) genotip 4 saptanmıştır (Tablo 4).

TARTIŞMA

Hepatit C'li hastaların yaklaşık % 30'unda spontan HCV klirensi meydana gelirken, % 70'inde hastalık kronikleşmekte, nihai olarak bir kısmında siroz ve hepatosellüler kanser gelişmektedir. Kalıcı viral yanıt elde edilmesinde çok çeşitli konak ve viral faktörler etkindir. Viral faktörler arasında genotip ve HCV RNA seviye-

si yer almaktadır⁽⁷⁾.

İrk ve etnisite pek çok çalışmada kronik hepatit C enfeksiyonunun tedavisinde sonuca etki eden önemli faktörler olarak gösterilmiştir⁽¹⁵⁾.

Türkiye'de yapılan HCV genotip çalışmalarında HCV enfeksiyonlarının çoğunluğu tip 1b olmak üzere yaklaşık % 90 genotip 1 bulunmuştur. Tip 2, 3 ve 4 HCV enfeksiyonlarına daha az sıklıkla rastlanmıştır. Tüm dünyada ve ülkemizde olduğu gibi çalışmamızda da genotip 1 en sık olarak saptanmıştır⁽⁸⁾. Çalışmamızda genotip 2 oranı diğer çalışmalardan daha yüksek bulunmuştur (Tablo 4). Öztürk ve ark.⁽¹⁸⁾'nın Adana ve Antakya'da, Karsligil ve ark.⁽¹⁰⁾'nın Gaziantep'te yaptığı çalışmalarda genotip 2 oranı yüksek olarak saptanmıştır. Bu durum damar içi ilaç kullanımını artışı ve illerin coğrafi konumu ile açıklanabilir. Nevşehir ilinin turistik bir bölge olması, belirli zamanlarda yurtdışında yaşayan Türk vatandaşlarının ilimize gelmesi, yaşadıkları coğrafi bölgelerin çeşitliliğinin genotip 2'nin yüksek oranda saptanmasına neden olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda ayrıca farklı genotiplerin serum ALT düzeyine ve HCV RNA kantitatif düzeylerine etkisinin olmadığı saptanmıştır. Bu sonuç, daha önce yapılan çalışma sonuçları ile uyumlu görünmektedir^(14,21). Bununla beraber enfeksiyonun süresi, bulaşma yolu, hastanın immün durumu, karaciğer hasarının (nekroinflamatuvar aktivite indeksi ve fibrozisin) düzeyi

Tablo 4. Türkiye'de bazı merkezlerin genotip dağılım sonuçları.

Araştırmacı	Merkez	Yıl	N	Genotipler					
				1 (%)	1a (%)	1b (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)
Yarkin ve ark. ⁽²²⁾	Mersin	2000	62	-	9 (14.5)	51 (82.2)	2 (3.3)	-	-
Özacar ve ark. ⁽¹⁶⁾	Adana								
	İzmir	2001	170	-	17 (10)	138 (81.2)	4 (2.4)	1 (0.6)	2 (1.2)
Ural ve ark. ⁽²¹⁾	Konya	2007	80	-	-	80 (100)	-	-	-
Çil ve ark. ⁽⁶⁾	Diyarbakır	2007	22	-	5 (22.7)	16 (72.7)	2	1 (4.5)	-
Altuğlu ve ark. ⁽³⁾	İzmir	2008	345	-	34 (9.9)	301 (87.2)	3 (0.9)	5 (1.4)	2 (0.6)
Şanlıdağ ve ark. ⁽¹⁹⁾	Manisa	2009	100	-	2 (2)	90 (90)	2 (2)	-	5 (5)
Çiftçi ve ark. ⁽⁵⁾	Afyon	2009	34	31(91.2)	-	-	-	-	3 (8.8)
Özbek ve ark. ⁽¹⁷⁾	Diyarbakır	2009	74	3 (4.1)	-	65 (87.8)	2 (2.7)	4 (5.4)	-
Çelik ve ark. ⁽⁴⁾	Sivas	2010	178	-	16 (8.9)	157 (88.2)	2 (1.1)	3 (1.6)	-
Küçüköztepe ve ark. ⁽¹³⁾	İstanbul	2010	115	2 (1.7)	6 (5.2)	94 (81.7)	2 (1.7)	7 (6.1)	4 (3.5)
Kalaycı ve ark. ⁽⁹⁾	Afyon	2010	30	1 (3.3)	6 (20)	19 (63.3)	-	-	4 (13.3)
Gökahmetoğlu ve ark. ⁽⁸⁾	Kayseri	2011	146	8 (9)	5 (5.5)	77 (85.5)	4 (2.7)	-	52 (35.6)
Karsligil ve ark. ⁽¹⁰⁾	Gaziantep	2011	51	-	5 (9.8)	40 (78.4)	4 (7.8)	1(2)	1 (2)
Kayman ve ark. ⁽¹¹⁾	Kayseri	2012	375	9 (2.4)	9 (2.4)	216 (57.6)	12 (3.2)	4 (1.1)	120 (32)
Öztürk ve ark. ⁽¹⁸⁾	Adana	2013	639	-	12 (1.9)	455 (71.2)	76 (11.9)	85 (13.3)	11 (1.7)
	Antakya								
Kirişçi ve ark. ⁽¹²⁾	Kahramanmaraş	2013	100	60 (60)	-	-	-	40 (40)	-
Aktaş ve ark. ⁽²⁾	Doğu Anadolu Bölgesi	2014	108	-	9 (8.3)	94 (87)	-	4 (3.7)	1 (1)
Bizim çalışmamız	Nevşehir	2014	170	78 (45.1)	-	64 (37)	25 (14.5)	2 (1.2)	1 (0.6)

gibi HCV-RNA düzeyi ve karaciğer enzim yüksekliği ilişkisini etkileyen faktörlerin araştırılmamış olması çalışmamızın eksikliğidir. Sonuç olarak, bölgemizde HCV enfeksiyonlarının tedavi seçimi, tedavi süresi ve tedaviye yanıtın takibinde, hastalık prognozunun öngörüsünde bu tip çalışmalar önemlidir. Ülkemizde yapılmış olan diğer çalışmalardan farklı olan bu prevalans oranının bölgesel bir farklılığa işaret ettiği ve Nevşehir’de görülen HCV genotip 2 popülasyonunun kökenine yönelik analitik çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Abacıoğlu YH, Davidson F, Tuncer S et al. The distribution of hepatitis C virus genotype in Turkish patients, *J Viral Hepat* 1995;2(6):297-301. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2893.1995.tb00045.x> PMID:8732176
2. Aktaş O, Özbek A, Aydın H et al. Distribution of HCV genotypes in patients of with chronic hepatitis C in the eastern anatolia region, *Viral Hepatitis Journal* 2014;20(3):91-4. PMID:21063977
3. Altuğlu İ, Söyler İ, Özacar T, Erensoy S. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C infection in western Turkey, *Int J Infect Dis* 2008;12(3):239-44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2007.07.003> PMID:17942359
4. Çelik C, Bakıcı MZ, Kaygusuz R, Ertürk R. Sivas yöresindeki HCV genotip dağılımlarının araştırılması, *Viral Hepatit Derg* 2010;16(3):106-10.
5. Çiftçi İH, Er H, Aşık G ve ark. The distribution of genotype of the hepatitis C virus (HCV) RNA positive patients, *Med J Kocatepe* 2009;10(1,2,3): 21-4.
6. Çil T, Özekinci T, Göral V, Altıntaş A. Güneydoğu Anadolu Bölgesi’nde HCV virüsü genotipleri, *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007;27(4):496-500.
7. Ersöz Galip. Hepatit C enfeksiyonu tedavisinde konakla ilgili faktörler, IL28B polimorfizmi, *ANKEM Derg* 2012;26(Ek 2):144-9.
8. Gökahmetoğlu S, Atalay MA, Kılınç A. Hepatit C virüs genotiplerinin pirosekanslama yöntemi ile belirlenmesi, *Erciyes Tıp Derg* 2011;33(2):99-102.
9. Kalaycı R, Altındış M, Gülamber C ve ark. Kronik hepatit B ve hepatit C’li hastalarda genotip dağılımı ve hepatit B olgularında direnç paterninin araştırılması, *Mikrobiyol Bul* 2010;44:237-43. PMID:20549958
10. Karslıgil T, Savaş E, Savaş MC. Genotype distribution and 5’ UTR nucleotide changes in hepatitis C virus, *Balkan Med J* 2011;28(3):232-6.
11. Kayman T, Karakukcu Ç, Karaman A ve ark. Kayseri bölgesinde Hepatit C virüs enfeksiyonunun genotip dağılımı, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2012;42(1):21-6.
12. Kirişçi Ö, Çalışkan A, Koçtürk S ve ark. Kahramanmaraş ili Hepatit C virüs ile enfekte bireylerde genotip dağılımı ve genotipin HCV-RNA yükü ve ALT-AST ilişkisi, *Viral Hepatit Derg* 2013;19(2):67-70. <http://dx.doi.org/10.4274/Vhd.57966>
13. Küçüköztaş MF, Özgüneş N, Yazıcı S. Kronik hepatit C’li hastalarda hepatit C virüsü (HCV) genotipleri ile alanin aminotransferaz ve HCV-RNA düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması, *Mikrobiyol Bul* 2010;44(1):111-15. PMID: 20455406
14. Lee YS, Yoon SK, Chung ES et al. The relationship of histologic activity to serum ALT, HCV genotype and HCV RNA titers in chronic hepatitis C, *J Korean Med Sci* 2001;16(5):585-91. <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2001.16.5.585>
15. Muir AJ, Bornstein JD, Killenberg PG, Atlantic Coast Hepatitis Treatment Group. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in blacks and non-Hispanic whites, *N Engl J Med* 2004;350(22):2265-71. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa032502>
16. Özacar T, Altuğlu İ, Zeytinoğlu A ve ark. Kronik C hepatitinde HCV genotiplerinin dağılımı, *Mikrobiyoloji Bul* 2001;35(3):451-8.
17. Özbek E, Özekinci T, Mese S, Atmaca S. Hepatitis C virus genotypes are changing in the Southeast of Turkey, *Biotechnol Biotechnol Eq* 2009;23(4): 1521-3. <http://dx.doi.org/10.2478/V10133-009-0021-7>
18. Öztürk AB, Doğan ÜB, Akçaer Öztürk N et al. Hepatitis C virus genotypes in Adana and Antakya regions of Turkey, *Türk J Med Sci* 2014;44(4):661-5. <http://dx.doi.org/10.3906/sag-1308-35>
19. Şanlıdağ T, Akçalı S, Özbakkaloğlu B ve ark. Manisa bölgesinde hepatit C virüs genotiplerinin

- dağılımı, *Mikrobiyol Bul* 2009;43(4):613-18.
PMid:20084914
20. Thomas DL, Lemon SM. Hepatitis C, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 6.baskı" kitabında s.1950-81, Philadelphia: Churchill Livingstone (2005).
21. Ural O, Arslan U, Fındık D. Konya bölgesinde hepatit C virüsü genotip dağılımı, *İnfeksiyon Derg* 2007;21(4):175-81.
22. Yarkın F, Hafta A. Kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda hepatit C virüs genotiplerinin dağılımı, *Viral Hepatit Derg* 2000;6(3):164-7.