

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Hepatit C virus genotiplerinin ve HCV enfeksiyonu bulaş yollarının belirlenmesi

Determination of Hepatitis C virus genotype and HCV infection transmission routes in Cukurova University Medical Faculty Hospital

Alev ÇETİN-DURAN¹, Filiz KİBAR¹, Salih ÇETİNER², Akgün YAMAN¹

ÖZET

Amaç: HCV'nin neden olduğu kronik karaciğer hastalığının tedavi ve takibinde genotiplerin belirlenmesi kritik öneme sahiptir. Bu çalışmada, HCV genotiplenmesi için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarına gönderilen kan örneklerinde elde edilen sonuçlar ve hasta dosya bilgileri kayıtlardan incelenerek bölgemizdeki HCV genotiplerinin dağılımı ve bulaş yolları belirlenmiştir.

Yöntem: Ocak 2015-Ağustos 2016 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarında, HCV-RNA (COBAS AmpliPrep/COBAS Taq Man HCV real-time PCR, Roche Diagnostics, Germany) pozitif saptanan hastalardan HCV genotip tayini yapılan 119 hastaya ait sonuçlar kayıtlardan incelendi. Hastaların demografik verileri, hastane elektronik bilgi sisteminden ve hasta dosyalarından elde edildi. Genotipleme için genotip 1a, 1b, 2, 3, 4, 5a ve 6'yı gerçek zamanlı PCR yöntemi ile saptayan "Sacace HCV Genotype Plus Real TM" kiti kullanıldı.

Bulgular: 119 hastadan oluşan çalışma grubunda %71,4 genotip 1 (%12,6 genotip 1a, %58,8 genotip 1b), %16,8 genotip 3, %7,6 genotip 2, %3,4 genotip 4 enfeksiyonu saptandı. Suriyeli kadın hastada,

ABSTRACT

Objective: Determination of the genotype is critical in process of treatment and detection of cronic liver diease caused HIV infection. In this study, we examined blood samples of patients which have been sent to the Central Laboratory of Çukurova University Medical Faculty Hospital for HCV genotyping and the distrubition and transmission routes of HCV genotypes in our region have been determined by examining patients file records.

Methods: Between January 2015 and August 2016, HCV genotypes of 119 HCV-RNA (COBAS AmpliPrep / COBAS TaqMan HCV real-time PCR, Roche Diagnostics, Germany) the results of 119 patients who were identified as positive for HCV genotype were examined respectively from the record in Central Laboratory of Çukurova University Medical Faculty Hospital. The demographic data of patients were obtained from the hospital electronic information system and patient files. "Sacace HCV Genotype Plus Real TM" kit was used for HCV genotyping which can detect genotype 1a, 1b, 2, 3, 4, 5a, 6 by real-time PCR method.

Results: In the study of 119 patients, genotype 1 was detected in 71,4% (12.6% genotype 1a, 58.8% genotype 1b), genotype 3 in 16.8%, genotype 2 in 7.6%, genotype

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Adana
²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Merkez Laboratuvarı, Adana



İletişim / Corresponding Author : Alev ÇETİN-DURAN

Çukurova Üni. Tıp Fak. Tıbbi Mik. Abd. Temel İmmünoloji Bilim Dalı Sarıçam, Adana - Türkiye
Tel : +90 505 477 66 24 E-posta / E-mail : alevctndrn@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 22.09.2016
Kabul Tarihi / Accepted : 10.03.2017

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2017.24471

Çetin-Duran A, Kibar F, Çetiner S, Yaman A. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Hepatit C virus genotiplerinin ve HCV enfeksiyonu bulaş yollarının belirlenmesi. Turk Hij Den Biyol Derg, 2017; 74(3): 201-210

Adana'da daha önce bildirilmemiş olan genotip 5a (%0,8) enfeksiyonuna rastlandı. Genotip 3 enfeksiyonu saptanan hastaların %45,0'inde ve genotip 2 enfeksiyonu saptanan hastaların %33,3'ünde damar içi uyuşturucu (DIU) kullanımı söz konusu olup çoğunluğunu genç erkek (%83,3) hastalar oluşturmaktadır. Ayrıca psikiyatrik hastalığı ve intihar girişimi öyküsü olan ve DIU kullanımı açısından riskli dört hastada da genotip 3 enfeksiyonu tespit edildi. Tamamına yakını tıbbi uygulamalarla ilişkili olan Suriyeli 11 hastadaki HCV genotiplerinin dağılımı sırasıyla %63,6 genotip 1a, %27,3 genotip 4 ve %9,1 genotip 5a olarak belirlendi.

Sonuç: Türkiye'de HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi son yıllarda değişiklik göstermektedir. Her ne kadar ülkemizde tıbbi uygulamalar temel risk faktörü ve genotip 1b enfeksiyonu prevalansı %85-90'larda olsa da son yıllarda genotip 1b enfeksiyonunun prevalansı azalmaktadır. Diğer genotiplerin görülme sıklığı artmakta ve Suriyeli göçmenlerde daha önce ülkemizde saptanmayan genotip 5 enfeksiyonlarına rastlanmaktadır. Adana gibi Türkiye'nin güneyindeki illerde DIU kullanımı ile ilişkili genotip 2 ve özellikle genotip 3 enfeksiyonlarında artış görülmektedir. Tıbbi uygulamalarda güvenliğin artırılması HCV enfeksiyonu riskini azaltsa da, DIU kullanımının artması, gelecekte de HCV enfeksiyonunun önemini koruyacağını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: HCV genotipleri, risk faktörleri, damar içi uyuşturucu kullanımı, genotip 5 enfeksiyonu

4 in 3.4%. Genotype 5 (5a) (0.8%) which has not been reported previously in Adana, was determined in a Syrian female patient. 45.0% of patients who were infected with genotype 3 and 33.3% of patients with genotype 2 infection were intravenous drug users (IVDUs); and young men (83.3%) constituted the majority of this patient group. In addition, genotype 3 infection was detected in 4 patients who were have a risk for being IVDU with psychiatric disorders and suicide attempt. The distribution of HCV genotypes in 11 Syrian patients nearly completed medical interventions was 63.6% genotype 1a, 27.3% genotype 4 and 9.1% genotype 5a respectively.

Conclusion: Epidemiology of HCV infection has varied in Turkey in recent years. Although medical interventions are the main risk factor and genotype 1b infection prevalence is 85-90% in our country, genotype 1b infection prevalence has been decreasing in recent years. The incidence of other genotypes are increasing, and previously undetected genotype 5 infection has been determined in Syrian immigrants in our country. Genotype 2 and genotype 3 infections which are associated with intravenous drug use have been increased in southern Turkey, such as Adana. Although transmission risk of HCV infection with medical interventions has decreased with increasing infection control measurement practice, the increasing number of IVDUs will be important in the HCV infection transmission in the future.

Key Words: HCV genotypes, risk factors, intravenous drug use, genotype 5 infection

GİRİŞ

Hepatit C virusu (HCV) *Flaviviridae* ailesinin Hepacivirus genusuna ait tek zincirli RNA virusudur ve kronik karaciğer hastalığının önemli bir nedenidir. HCV'ye maruz kalan olguların %50-80'inde enfeksiyon kronikleşmekte ve kronik hepatit C'li hastaların %10-40'ında yıllar içinde siroz meydana gelmektedir. Bu popülasyonda hepatosellüler-karsinom gelişme riski yılda %1-5 arasındadır (1).

Tüm dünyada 80 milyon (64-103 milyon) kişi viremiktir ve viremi-prevalansı %1,1'e (%0,9-1,4) karşılık gelmektedir. Dünya üzerinde özellikle Avrupa ülkelerinde, örneğin Hollanda da %0,1-0,4 civarında HCV prevalansı rapor edilirken Mısır gibi prevalansın %14'lere ulaştığı ülkeler de bulunmaktadır (2). Türkiye'de yaklaşık 1,0-1,3 milyon kişi HCV ile enfektedir ve prevalans %1 civarındadır (3).

HCV izolatları, yaklaşık %30 nükleotid dizi farklılığı gösteren yedi genotipe ve 67'den fazla subtip ayrılır, ayrıca dokuz rekombinant köken tanımlanmıştır (4). Hastaların tedavileri ve izlemleri için HCV genotipleri kritik öneme sahiptir. Günümüzdeki tedavi, peg-interferon ve ribavirin kombinasyonunu içermekte olup, genotip 1 ve 4 ile enfekte hastalarda tedaviye yanıt ve tedavi başarı oranı genotip 2 ve 3'ten daha düşük ve tedavi süresi daha uzundur (1).

Dünya'da genotip 1 (%46) en yaygın genotip olup bunu sırasıyla genotip 3 (%22), genotip 2 (%13) ve genotip 4 (%13) izlemektedir. Subtip 1b enfeksiyonların %22'sinden sorumludur (2). Moleküler epidemiyolojik çalışmalar dünya genelinde HCV genotipleri ile alt tiplerinin dağılımı ve prevalansının coğrafi olarak farklılık gösterdiğini, bazı genotiplerin değişik bölgelerde daha baskın olarak görüldüğünü ortaya koymuştur. Epidemik genotipler (1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a) olarak da tanımlanan bazı HCV kökenleri tüm dünyada yaygın olarak bulunurken, genotip 5 ve 6 gibi bazı genotipler belirli coğrafi bölgelerde daha sıktır (endemik genotipler) (4,5). Avustralya, Avrupa, Latin Amerika ve Kuzey Amerika'da genotip 1 baskın iken (tüm vakaların %53-71'i), Asya'da tüm enfeksiyonların %40'ından genotip 3 sorumludur. Kuzey Afrika ve Orta Doğu'da ise genotip 4 (%71) hakimiyeti vardır (2). Güney Afrika'da genotip 5a çok yaygın iken, Güneydoğu Asya'da en sık genotip 6 enfeksiyonlarına rastlanmaktadır (2,5). Genotip 7 enfeksiyonu ise Kongo'lu (Orta Afrika) bir göçmenden izole edilmiştir (4).

Bu çalışmada, tedavinin şekillendirilmesi ve prognozun belirlenmesinde önemli olan HCV genotiplerinin dağılımı belirlenerek bölgemizdeki epidemiyolojik verilere katkı sağlanması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ocak 2015-Ağustos 2016 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarına, HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı olan HCV RNA pozitif saptanan hastalardan HCV genotip tayini için gönderilen kan örneklerine ait sonuçlar

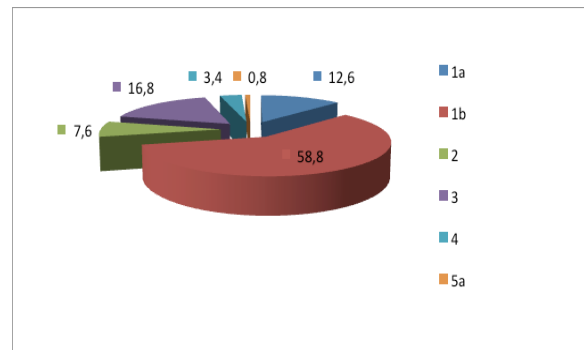
kayıtlardan incelendi. Toplam 119 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri ve bulaş yolları hastane elektronik bilgi sisteminden ve hasta dosyalarından elde edildi.

Serumda HCV RNA kantitasyonu için gerçek zamanlı PCR yöntemi (COBAS AmpliPrep/COBAS Taq Man HCV real-time PCR, Roche-Diagnostics, Almanya) kullanıldı ve üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışıldı. Çalışmada genotip 1a, 1b, 2, 3, 4, 5a ve 6'yı gerçek zamanlı PCR yöntemi ile saptayan "Sacace HCV Genotype Plus Real TM" kiti kullanıldı ve üretici firmanın önerileri doğrultusunda çalışılarak HCV genotipleri belirlendi.

Verilerin analizi için SPSS 16.0 (Chicago, IL, ABD) yazılım programı kullanıldı ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Yüz on dokuz hastanın (yaş aralığı 5-78) 119 75'i erkek (%63,0), 44'ü kadın (%37,0) hasta olup, yaş ortalaması $45,05 \pm 20,9$ olarak saptandı. Seksen beş hasta (%71,4)'da genotip 1 (%12,6 genotip 1a, %58,8 genotip 1b), dokuz hastada genotip 2 (%7,6), 20 hastada genotip 3 (%16,8), dört hastada genotip 4 (%3,4) enfeksiyonu saptandı. Suriyeli 53 yaşındaki bir kadın hastada, Adana'da daha önce bildirilmemiş olan genotip 5a (%0,8) enfeksiyonuna rastlandı (Şekil 1). HCV genotiplerinin cinsiyet ve yaşa göre dağılımı Tablo 1'de özetlendi.



Şekil 1. 2015-2016 yılları arasında genotiplerin dağılımı

Tablo 1. 2015-2016 yılları arasındaki HCV genotiplerinin cinsiyet ve yaşa göre dağılımı

Hasta Sayısı (%)	HCV Genotipleri						
	Genotip 1 toplamı	1a	1b	2	3	4	5a
119 (100,0)	85 (71,4)	15 (12,6)	70 (58,8)	9 (7,6)	20 (16,8)	4 (3,4)	1 (0,8)
Cinsiyet n(%)							
Erkek 75 (63,0)	51 (68,0)	11 (14,7)	40 (53,3)	5 (6,7)	17 (22,7)	2 (2,6)	-
Kadın 44 (37,0)	34 (77,3)	4 (9,1)	30 (68,2)	4 (9,1)	3 (6,8)	2 (4,5)	1 (2,3)
Yaş							
Ortalama yaş (SS)	50,5 (20,4)	18,6 (14,9)	57,4 (13,9)	36,7 (16,6)	31,9 (11,6)	9,7 (6,4)	55,0 -
Erkek	46,8 (20,3)	20,7 (17,1)	54,0 (14,4)	33,3 (16,2)	30,5 (10,8)	14,0 (7,0)	-
Kadın	56,1 (19,5)	13,0 (2,9)	61,9 (12,0)	43,6 (18,3)	39,6 (15,3)	5,5 (0,7)	55,0 -

SS: Standart sapma n: sayı

Genotip 1b ile enfekte hastaların yaş ortalaması (57,4±13,9 yıl), genotip 1a (18,6±14,9 yıl), genotip 2 (36,7±16,6 yıl), genotip 3 (31,9±11,6 yıl) ve genotip 4 (9,7±6,4 yıl) ile enfekte hastaların yaş ortalamalarına göre daha yüksek olarak saptanmış olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p< 0.05).

Bulaş yollarının tamamına yakını tıbbi uygulamalarla ilişkili olan 14 çocuk hastada (14/119, %11,8), sırasıyla genotip 1a (10/14, %71,4), genotip 4 (3/14, %21,4) ve genotip 3 (1/14, %7,1) enfeksiyonları saptanmıştır. Fakat genotip 1b, genotip 2 ve genotip 5a enfeksiyonuna rastlanmamıştır. Aile içi bulaş öyküsü olan bir hastada genotip 3 (1/14, %7,1), Talasemi-major nedeniyle kan transfüzyonu yapılan üç hastada genotip 4 (3/14, %21,4) enfeksiyonu tespit edilmiştir. Genotip 4 enfeksiyonu olan üç çocuk

hastanın ikisinin Suriyeli olduğu ve beraberinde aktif HBV enfeksiyonunun da mevcut olduğu tespit edilmiştir. Genotip 1a enfeksiyonu saptanan 10 çocuk hastanın altısında kan transfüzyonu öyküsü (Talasemi-major, malignite, lösemi nedeniyle), ikisinde hemodiyaliz (KBY nedeniyle) ve diğer ikisinde ise tıbbi girişim öyküsü belirlenmiştir. Genotip 1a ve genotip 4 ile enfekte hastaların çoğu çocuk hastalardan oluştuğu için bu hastaların yaş ortalamaları daha düşük olarak belirlenmiştir.

Hastaların 12'si yabancı uyruklu olup bunların 11'i Suriyeli, biri ise Azerbaycanlı idi. Azerbaycanlı kadın hastada tıbbi girişim öyküsü olup genotip 1b enfeksiyonu saptanmıştır. Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı ve yabancı uyruklu hastalardaki HCV genotiplerinin dağılımı ve enfeksiyonun muhtemel bulaş yolları iki ayrı tabloda özetlenmiştir (Tablo 2 ve 3).

Tablo 2. Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olan hastalarda saptanan HCV genotiplerinin dağılımı ve enfeksiyonun muhtemel bulaş yolları

Muhtemel bulaş yolu	Sayı (%)	Ek hastalık	Genotip 1a n(%)	Genotip 1b n(%)	Genotip 2 n(%)	Genotip 3 n(%)	Genotip 4 n(%)	Genotip 5a n(%)
DIU kullanımı	12 (11,2)	Aktif HBV enfeksiyonu	-	-	1 (0,9)	1 (0,9)	-	-
		-	-	-	2 (1,9)	8 (7,5)	-	-
Transfüzyon	7 (6,4)	Kemoterapi sonrası anemi	1 (0,9)	1 (0,9)	-	-	-	-
		Talasemi-majör	3 (2,8)	1 (0,9)	-	-	1 (0,9)	-
Hemodiyaliz	2 (1,9)	KBY	2 (1,9)	-	-	-	-	-
Tıbbi girişim (operasyon, dental girişim, vb.)	25 (23,4)	-	1 (0,9)	20 (18,7)	2 (1,9)	2 (1,9)	-	-
Aile içi bulaş	1 (0,9)	-	-	-	-	1 (0,9)	-	-
Cinsel yol	2 (1,9)	-	-	2 (1,9)	-	-	-	-
DIU kullanımı açısından riskli hastalar	5 (4,7)	Psikiyatrik hastalık, intihar girişimi	-	1 (0,9)	-	4 (3,8)	-	-
Bilinmeyen yol	53 (49,6)	-	1 (0,9)	44 (41,1)	4 (3,8)	4 (3,8)	-	-
Toplam	107 (100,0)		8 (7,5)	69 (64,5)	9 (8,4)	20 (18,7)	1 (0,9)	-

Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olan hastalarda sırasıyla genotip 1b (69/107, %64,5), genotip 3 (20/107, %18,7), genotip 2 (9/107, %8,4), genotip 1a (8/107, %7,5) ve genotip 4 (1/107, %0,9) enfeksiyonu tespit edilmiştir. Bu hasta grubunda onu erkek ve ikisi kadın toplam 12 hastada (12/107, %11,2) DIU kullanım öyküsü belirlenmiştir. Bu hastalar genç yaşta olup (yaş ortalaması 31,6), dokuz hastada genotip 3 (9/107, %8,4), üç hastada genotip 2 (3/107, %2,8) enfeksiyonu saptanmıştır. Psikiyatrik hastalığı-intihar girişimi olan ve uyuşturucu kullanımı açısından riskli dört hastada genotip 3 (4/107, %3,8) ve bir

hastada genotip 1b (1/107, %0,9) enfeksiyonu tespit edilmiştir (Tablo 2). Özetle, genotip 3 enfeksiyonu saptanan hastaların %45,0'inde ve genotip 2 enfeksiyonu saptanan hastaların %33,3'ünde DIU kullanımı söz konusu olup çoğunluğunu genç erkek (%83,3) hastalar oluşturmuştur.

Tamamına yakını tıbbi uygulamalarla ilişkili olan Suriyeli 11 hastadaki HCV genotiplerinin dağılımı sırasıyla %63,6 genotip 1a, %27,3 genotip 4 ve %9,1 genotip 5a olarak belirlenmiştir. Suriyeli hastalarda genotip 1b, genotip 2 ve genotip 3 enfeksiyonlarına rastlanmamıştır. (Tablo 3).

Tablo 3. Yabancı uyruklu (Suriyeli) hastalarda saptanan HCV genotiplerinin dağılımı ve enfeksiyonun muhtemel bulaş yolları

Muhtemel bulaş yolu	Sayı (%)	Ek hastalık	Genotip 1a	Genotip 1b	Genotip 2	Genotip 3	Genotip 4	Genotip 5a
Cinsel yol	1 (9,1)	HIV	1 (9,1)	-	-	-	-	-
Hemodiyaliz	2 (18,1)	KBY	2 (18,1)	-	-	-	-	-
Tıbbi girişim (operasyon, dental girişim, vb.)	3 (27,3)	Aktif HBV enfeksiyonu	1 (9,1)	-	-	-	-	-
		-	1 (9,1)	-	-	-	1 (9,1)	-
Transfüzyon	4 (36,4)	Akut Lenfoblastik Lösemi	1 (9,1)	-	-	-	-	-
		Kemoterapi sonrası anemi	1 (9,1)	-	-	-	-	-
		Talasemi major ve aktif HBV enfeksiyonu	-	-	-	-	2 (18,2)	-
Bilinmeyen	1 (9,1)	-	-	-	-	-	1 (9,1)	
Toplam	11 (100,0)		7 (63,6)	-	-	-	3 (27,3)	1 (9,1)

TARTIŞMA

HCV'nin en önemli bulaş yolu parenteraldir. Temel risk faktörleri arasında, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, DIU kullanımı, hemodiyaliz, yüksek riskli cinsel davranışlar, cerrahi girişim öyküsü, dental girişimler, kontamine iğne batması ve kozmetik uygulamalar (dövme, vb.) yer almaktadır (6). Gelişmiş ülkelerde en önemli bulaş yolu DIU kullanımı iken ülkemizde kan transfüzyonu, cerrahi girişim ve dental uygulamalar temel risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Türkiye'de ise HCV enfeksiyonlarının çoğu güvenli olmayan tıbbi uygulamalara bağlıdır (6-8).

Türkiye'de en sık genotip 1b enfeksiyonu daha az oranda da genotip 1a, genotip 2, genotip 3 ve genotip 4 enfeksiyonları görülmektedir. HCV genotip 1b salgınının, 1900'lü yılların başında Yunanistan'da gerçekleştiği, enfeksiyonun 1920 veya 1930 yıllarında Yunanistan üzerinden Türkiye'ye girdiği, 1940-1999 yılları arasında güvensiz tıbbi işlemlere bağlı olarak

yayıldığı bildirilmiştir. 1999'dan sonra tıbbi işlemlerde güvenliğin artmasıyla, genotip 1b enfeksiyon eğrisinde bir platoya ulaşıldığı vurgulanmaktadır (9).

Savaş, göç ve turistik aktiviteler enfeksiyonların epidemiyolojisini etkilemektedir. Son yıllarda ülkemizde HCV epidemiyolojisinde değişim dikkati çekmektedir. 1995-2015 yılları arasında Türkiye'de yapılan bazı HCV genotipleme çalışmaları Tablo 4'de özetlenmiştir (10-20).

Ülke içinde, HCV genotiplerinin dağılımında ciddi bölgesel farklılıklar görülmektedir. Kayseri bölgesinde kronik hepatit C hastalarının yaklaşık % 30'u HCV genotip 4 ile enfektir ve temel bulaş yolunun güvensiz tıbbi uygulamalar olabileceği vurgulanmıştır (14,20). Genotip 4 enfeksiyonunun yaygın olduğu Ortadoğu ve Kuzey Afrika ülkelerinde HCV enfeksiyonu için temel risk faktörü güvensiz tıbbi uygulamalardır (21). Hac ve işgücü göçü gibi nedenlerden dolayı, Türkiye'nin bu ülkeler ile ilişkisinin uzun bir geçmişi vardır (22). Çalışmada, genotip 4d enfeksiyonunun

Tablo 4. 1995-2015 yılları arasında Türkiye’de yapılan HCV genotipleme çalışmaları

Çalışma (Kaynak)	Yıl	İl	Sayı (n)	GENOTİPLER						
				1 n(%)	1a(%)	1b (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)
Abacıoğlu (10)	1995	İzmir	89	84 (94,4)	(19,1)	(75,3)	3 (3,4)	-	2 (2,2)	-
Yarkın ve Hafta (11)	2000	Adana	62	60 (96,7)	(14,5)	(82,2)	2 (3,3)	-	-	-
Bozdayı (12)	2004	Ankara	365	349 (95,0)	(11,0)	(84,0)	10 (3,0)	3 (1,0)	3 (1,0)	-
Altuğlu (13)	2008	İzmir	345	335 (97,1)	(9,9)	(87,2)	3 (0,9)	5 (1,4)	2 (0,6)	-
Gökahmetoğlu (14)	2011	Kayseri	146	90 (61,7)	(3,4)	(52,8)	4 (2,7)	-	52 (35,6)	-
Kirişçi (15)	2013	Kahramanmaraş	100	60 (60,0)	-	-	-	40 (40,0)	-	-
Öztürk (16)	2014	Antakya	324	282 (87,0)	(0,3)	(86,7)	30 (9,3)	3 (0,9)	9 (2,8)	-
	2014	Adana	315	185 (58,7)	(3,5)	(55,2)	46 (14,6)	82 (26,0)	2 (0,6)	-
Kuşçu (17)	2014	Adana	369	289 (78,3)	-	-	23 (6,2)	54 (14,6)	3 (0,8)	-
Çalışkan (18)	2015	Kahramanmaraş	313	162 (51,7)	-	-	4 (1,3)	144 (46,0)	3 (1,0)	-
Üçbilek (19)	2015	Adana-Mersin (DIU kullananlarda)	87	10 (11,5)	-	-	26 (29,9)	51 (58,6)	-	-
Kayman (20)	2015	Kayseri	218	136 (62,4)	(2,3)	(60,1)	10 (4,6)	-	72 (33,0)	-
S u n u l a n Çalışma	2016	Adana	119	85 (71,4)	(12,6)	(58,8)	9 (7,6)	20 (16,8)	4 (3,4)	1 (0,8)

Kayseri’ye, işgücü göçünün olduğu bu bölgelere giden insanlar tarafından getirilmiş olabileceği ve zamanlamanın bu tarihlerle uyumlu olduğu üzerinde durulmuştur (20).

Çalışmamızda dört hastada (%3,4) genotip 4 enfeksiyonuna rastlanmış olup bunların üçü Suriyeli ve tıbbi girişim, transfüzyon öyküsü olan hastalardır (Tablo 3). Kuzey Afrika ve Orta Doğu’da genotip 4 (%71) hakimiyeti vardır. Genotip 4 Suriye’de (%59) en yaygın görülen genotiptir (2).

Çalışmamızda Suriyeli 53 yaşındaki kadın hastada, Adana’da daha önce bildirilmemiş olan genotip 5a (%0,8) enfeksiyonuna rastlanmıştır fakat bulaş yoluna dair dosyasında bir bilgiye ulaşılamamıştır.

2011 yılında Suriye iç savaşının başlamasıyla, Suriye’den Türkiye’ye yoğun bir göç dalgası başlamıştır. Türkiye’de Suriye’ye komşu bölgelerde bu tarihten sonra yapılan çalışmaların sonuçları çok çarpıcıdır. Yıldırım ve arkadaşlarının 2010-2013 yılları arasında Gaziantep’te HCV genotiplerinin dağılımını araştırdıkları çalışmalarında, Suriyeli üç hastada daha önce Türkiye’deki varlığı hiç bildirilmemiş olan genotip 5 enfeksiyonu saptanmıştır (23).

Genotip 5 enfeksiyonu, Güney Afrika ülkelerinde %35'lere ulaşarak bu bölgede en sık görülen genotip olmuştur (2). Orta Doğu ülkelerinde en sık genotip 4 enfeksiyonuna rastlanmakta olup, genotip 5 enfeksiyonu bu ülkelerde nadir görülmektedir. Fakat

son zamanlarda Suriye’de genotip 5 enfeksiyonlarında artış dikkati çekmektedir ve en sık genotip 4 (4c/4d) (%59), daha sonra sırasıyla genotip 1 (%28,5), genotip 5 (%10,1), genotip 3 (%1,8) ve genotip 2 (%0,8) enfeksiyonları görülmektedir (2,24). Antaki ve arkadaşları, genotip 4 ile enfekte hastaların Suriye’nin doğusunda, genotip 5 ile enfekte hastaların ise ülkenin kuzeyinde ve özellikle Türkiye’ye komşu olan Azez’de yaşadıklarını bildirmişlerdir. Genotip 5 ile enfekte hastaların yaş ortalaması diğer genotiplerle enfekte hastaların yaş ortalamasından daha yüksek bulunmuştur ve kadın hastalar çoğunluktadır. Çalışmada genotip 5 ile enfekte hastalarda kan transfüzyonu, hemodiyaliz öyküsü, dövme ve aile öyküsü mevcuttur ve hastalarda DIU kullanım öyküsüne rastlanmamıştır. Yapılan çalışmalarda, genotip 5 enfeksiyonunun kan transfüzyonu ve tıbbi girişimlerle ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (25,26).

Genotipler, subtipler ve yaş grupları, risk faktörlerini tanımlamada yardımcı olabilir. Genotip 1b enfeksiyonu, güvenli olmayan tıbbi uygulamalar ve kan transfüzyonları ile ilişkiliyken, genotip 1a, 3a ve rekombinant türlerle olan enfeksiyonlar sıklıkla DIU kullanımı ile ilişkilidir (5,27). Türkiye’de HCV enfeksiyonu temel olarak, güvenli olmayan tıbbi uygulamalara bağlıdır ve en sık genotip 1b enfeksiyonuna rastlanmaktadır (7,8). Bu nedenle hem çalışmamızda ve hem de diğer çalışmalarda olduğu gibi genotip 1 ile enfekte hastaların yaş ortalamaları, diğer genotiplerle enfekte hastaların yaş ortalamalarına göre daha yüksektir (13,15,18). DIU kullanımına bağlı HCV enfeksiyonu, gelişmiş ülkelerde daha sık olup, Türkiye’de daha geri sıralarda yer almaktadır (28). Fakat son yıllarda ülkemizde de bu olguların sayısı artmaktadır (17,18). Çalışmamızda %7,6 genotip 2 (9/119) ve %16,8 genotip 3 (20/119), enfeksiyonu tespit edilmiş olup hastaların tümü Türkiye Cumhuriyeti vatandaşıdır. Genotip 2 ve genotip 3 enfeksiyonu tespit edilen hastaların %41,4’ünde (12/39) DIU kullanım öyküsü

belirlenmiştir. Bu hastalar genç yaşta olup (yaş ortalaması 31,5±9,9), %83,3 erkek hastadır. Psikiyatrik hastalığı-intihar girişimi olan ve uyuşturucu kullanımı açısından riskli dört hastada (%3,7) da genotip 3 enfeksiyonu tespit edilmiştir (Tablo 1 ve 2).

Kuşçu ve arkadaşları HCV genotiplerinin dağılımını inceledikleri çalışmalarında, Adana’da genotip 2 (%6,2) ve genotip 3 (%14,6) prevalansının artmakta olduğunu vurgulamışlardır. Yıllara göre genotip dağılımı incelendiğinde, 1996-2008 yılları arasında genotip 2 ve 3’e sahip hastaların oranı %2,7 iken, 2011 yılından itibaren hızlı bir artışa geçtiği (%36,5) ve 2012-2013 yılları arasında bu oranın %44’e yükseldiği görülmüştür. Bu hastaların %80’inde DIU kullanımı olduğu bildirilmiştir (17). Bir başka çalışmada Adana’da genotip 3 (%26,0) ve genotip 2 (%14,6) enfeksiyonu artışı tekrar gözler önüne serilmiştir (16). Bu genotipler ile enfekte hastaların çoğunluğunun DIU kullanımı olan genç erkek hastalar olması ve bu genotiplerle olan enfeksiyonların son yıllarda hızlı bir artışa geçmesi, Ülkenin güneyinde uyuşturucu kullanımının arttığını düşündürmektedir.

Türkiye’de DIU bağımlılarında HCV genotiplerinin belirlendiği ilk çalışma olan Üçbilek ve arkadaşlarının Çukurova Bölgesi’nde 2010-2014 yılları arasındaki araştırmalarında bu hasta grubunda sırasıyla genotip 3 (%58,6), genotip 2 (%29,9) ve genotip 1 (%11,5) enfeksiyonları bildirilmiştir. Diğer çalışmalara benzer olarak genç erkek hastalar çalışma grubunun tamamına yakını oluşturmaktadır (19). DIU kullananlarda genotip 3 başta olmak üzere genotip 2 ve 3 enfeksiyonlarının prevalansı, normal popülasyona göre oldukça yüksektir. Ortak enjektör kullanımı nedeniyle DIU kullanımı, HCV enfeksiyonunun yayılımında önemli bir yer tutmaktadır. Fransa, Almanya, İtalya ve İsveç gibi Avrupa ülkelerinde HCV enfeksiyonu için en önemli risk faktörü DIU kullanımı olup tüm HCV enfeksiyonlarının %23-53’ünden sorumludur (27).

Kahramanmaraş'ta 2013 ve 2015 yıllarında yayınlanan çalışmalarda, Türkiye ortalamasının çok üstünde, %46'lara ulaşan genotip 3 enfeksiyonu bildirimi vardır ve bu Türkiye'de genotip 3 enfeksiyonu için rapor edilen en yüksek değerdir (DIU kullananlarda yapılan çalışmalar dışında). Bu çalışmaların ortak özelliği genotip 3 ile enfekte hastaların tamamına yakınının genç erkek hastalar olmasıdır (15,18,19). Bu bölgede, 2010 yılında %24 olan genotip 3 prevalansı yıllar içinde kademeli olarak artarak 2013 yılına gelindiğinde %62'lere ulaşmıştır. Bu hastalarda uyuşturucu madde kullanımı tespit edilmesi, bu bölgede genç erkekler arasında DIU kullanımının yaygınlaştığını düşündürmektedir (18).

Türkiye'nin güneyinde genotip 2 ve genotip 3 enfeksiyonu prevalansında artış dikkat çekicidir. Dünya genelinde yapılan çalışmalarla uyumlu olarak ülkemizde de, genotip 3 enfeksiyonun DIU kullanımı ile ilişkili olduğu ve genç yaşta daha sık görüldüğü çalışmalarla ortaya konmuştur (29,30).

Türkiye'de HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisi son yıllarda değişiklik göstermektedir. Genotiplerin dağılımında, cinsiyet, yaş grupları, risk faktörleri ve bölgesel farklılıkların etkileri belirginleşmektedir. Her ne kadar ülkemizde tıbbi uygulamalar temel risk faktörü ve genotip 1b enfeksiyonu prevalansı %85-90'larda olsa da son yıllarda genotip 1b enfeksiyonunun prevalansı azalmaktadır. Diğer genotiplerin görülme sıklığı artmakta ve Suriyeli göçmenlerde daha önce ülkemizde saptanmayan genotip 5 enfeksiyonlarına rastlanmaktadır. Adana gibi Türkiye'nin güneyindeki illerde DIU kullanımı ile ilişkili genotip 2 ve özellikle genotip 3 enfeksiyonlarında artış görülmektedir. Tıbbi uygulamalarda güvenliğin artırılması HCV enfeksiyonu riskini azaltsa da, DIU kullanımının artması, gelecekte de HCV enfeksiyonunun önemini koruyacağını göstermektedir.

TEŞEKKÜR

Değerli hocam Prof. Dr. Hakan Abacıoğlu'na, HCV enfeksiyonu ve epidemiyolojisi konusundaki çalışma, bilgi ve birikimlerini benimle paylaşmış olmasından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

KAYNAKLAR

1. Ishii S, Koziel MJ. Immune responses during acute and chronic infection with hepatitis C virus. *Clin Immunol*, 2008; 128(2): 133-47.
2. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 2014; 61: 45-57.
3. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalence 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.
4. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, 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.
5. Simmonds P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus-15 years on. *J Gen Virol*, 2004; 85: 3173-88.
6. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*, 2005; 5(9): 558-67.

7. Epidemiology of hepatitis C in Turkey. Excerpt based on presentations of S Erensoy and H Abacıoğlu at "Burden and Prevention of Viral Hepatitis in Turkey" meeting. *Viral Hepatitis*, 2010; 18: 8-9.
8. Yıldırım B, Tahan V, Ozaras R, Aytekin H, Mert A, Tabak F, et al. Hepatitis C Virus Risk Factors in the Turkish Community. *Digestive Diseases and Sciences*, 2005; 50(12): 2352-5.
9. Ciccozzi M, Ciccaglione A-R, Presti AL, Yalcinkaya T, Taskan ZP, Equestre M, et al. Reconstruction of the evolutionary Dynamics of the hepatitis C virus 1b epidemic in Turkey. *Infect Genet Evol*, 2011; 11(5): 863-8.
10. Abacıoğlu YH, Davidson F, Tuncer S, Yap PL, Ustacelebi S, Yulug N, et al. The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. *J Viral Hepat*, 1995; 2: 297-301.
11. Yarkın F, Hafta A. Kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda hepatit C virüs (HCV) genotiplerinin dağılımı. *Viral Hepatit Derg*, 2000; 6: 164-8.
12. Bozdayi AM, Aslan N, Bozdayi G, Türkyılmaz AR, Sengezer T, Wend U, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Arch Virol*, 2004; 149 (11): 2115-29.
13. Altuglu I, Soyler I, Ozacar 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: 239-44.
14. Gökahmetoğlu S, Atalay MA, Kılınc A. Determination of the hepatitis C virus genotypes with 'pyrosequencing' method. *Erciyes Med J*, 2011; 33(2): 99-102.
15. Kirişçi O, Çalışkan A, Alkış Koçtürk S, Erdoğan P, Gül M. The Relationship Between Distribution of HCV-RNA yükü and ALT-AST Levels with Genotypes of Hepatitis C Virus Infected Patients. *Viral Hepatitis Journal*, 2013; 19(2): 67-70.
16. Öztürk AB, Doğan ÜB, Öztürk NA, Özyazıcı G, Demir M, Akın MS ,et al. Hepatitis C virus genotypes in Adana and Antakya regions of Turkey. *Türk J Med Sci*, 2014; 44: 661-5.
17. Kuşçu F, Kömür S, İnal AS, Ulu AC, Kurtaran B, Taşova Y, et al. Changing Epidemiology of Chronic Hepatitis C in Adana. *Viral Hepatitis Journal*, 2014; 20(1): 15-18.
18. Çalışkan A, Kirişçi Ö, Özkaya E, Özden S, Tümer S, Çağlar S, 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.
19. Uçbilek E, Abaylı B, Koyuncu M, Mıdıklı D, Gözüküçük S, Akdağ A, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes among intravenous drug users in Çukurova Region of Turkey. *Türk J Med Sci*, 2015; 46: 66-71.
20. Kayman T, Polat C, Ergör G, Abacıoğlu YH. Characterization of HCV genotype 4d infections in Kayseri, Turkey. *Türk J Med Sci*, 2015; 45: 547-52.
21. Kamal SM, Nasser IA. Hepatitis C virus genotype 4: what we know and what we don't yet know. *Hepatology*, 2008; 47(4): 1371-83.
22. Kahraman SO. Theoretical and spatial assessment of labor migration from Turkey to MENA countries. *Int J Hum Sci*, 2012; 9: 1158-78.
23. Yıldırım MS, Yayla B, Cirit OS. Gaziantep Dr. Ersin Arslan Devlet Hastanesi HCV Genotip Verileri: Türkiye'de İlk Genotip 5 Tespiti mi? 2. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, 10-13 Kasım 2013, Antalya. Kongre Kitabı sy: 382, PS 432.
24. Antaki N, Haddad M, Kebbewar K, Abdelwahab J, Hamed O, Aaraj R, et al: Syrian Working Group for the Study of Viral Hepatitis. The unexpected discovery of a focus of hepatitis C virüs genotype 5 in a Syrian province. *Epidemiol Infect*, 2009; 137(1): 79-84.
25. Legrand-Abrevanel F, Sandres-Sauné K, Barange K, Alric L, Moreau J, Desmorat P, et al. Hepatitis C virus genotype 5: epidemiological characteristics and sensitivity to combination therapy with interferon-alpha plus ribavirin. *J Infect Dis*, 2004; 189: 1397-400.
26. Delwaide J, Gerard C, Reenaers C, Vaira D, Bastens B, Bataille C, et al; Groupe Liegeois D'études Des Virus Hepatotropes (GLEVE). Hepatitis C virus genotype 5 in southern Belgium: epidemiological characteristics and response to therapy. *Digestive Diseases and Science*, 2005; 50: 2348-51.
27. Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The Changing Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection in Europe. *J Hepatol*. 2008;48(1):148-62.
28. Karaca C, Cakaloğlu Y, Demir K, Ozdil S, Kaymakoğlu S, Badur S, et al. Risk factors for the transmission of hepatitis C virus infection in the Turkish population. *Dig Dis Sci*, 2006; 51: 365-9.
29. Morice Y, Cantaloube JF, Beaucourt S, Barbotte L, De Gendt S, Goncales FL, et al. Molecular epidemiology of hepatitis C virus subtype 3a in injecting drug users. *J Med Virol*, 2006; 78(10): 1296-303.
30. Akkarathamrongsin S, Hacharoen P, Tangkijvanich P, Theam-boonlers A, Tanaka Y, Mizokami M, et al. Molecular epidemiology and genetic history of hepatitis C virus subtype 3a infection in Thailand. *Intervirology*, 2013; 56(5): 284-94.