

## Adıyaman ilinde hepatit C virüsü genotip dağılımının belirlenmesi

### *Determination of hepatitis C virus genotype distribution in Adıyaman province*

Sadık Akgün<sup>1</sup>, Gülnur Tarhan<sup>1</sup>, Hakan Sezgin Sayiner<sup>2</sup>, İlkay Akgün<sup>3</sup>, Selçuk Kök<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adıyaman

<sup>2</sup>Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adıyaman

<sup>3</sup>Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yoğun Bakım Ünitesi, Adıyaman

<sup>4</sup>Starmed Tıbbi Ürün İthalat ve İhracat Limited Şirketi, Gaziantep

Geliş Tarihi: 07.09.2016

Kabul Tarihi: 28.10.2016

DOI:10.21601/ortadogutipdergisi.291125

### Öz

**Amaç:** Hepatit C virus (HCV) enfeksiyonu Türkiye’de ve dünyada en önemli karaciğer hastalıklarından biridir. HCV yüksek düzeyde genetik heterojenite göstermektedir. Tüm dünyada şimdiye kadar altı majör tipi ve çok sayıda alt tipi tanımlanmıştır. Dünyanın farklı bölgelerinde HCV genotipleri ve alt tiplerinin dağılımı değişmektedir. Bu çalışmanın amacı Adıyaman ilinde kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda HCV genotip dağılımını belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada kronik HCV enfeksiyonlu 71 (26 kadın, 45 erkek) hasta değerlendirildi. Viral genotipler dizi analizi (ABI Prism 310 Genetic Analyzer) ve HCV-RNA Real Time PCR genotipleme performans paneli (PHW 202, BBI Diagnostics) ile üretici firmanın önerilerine göre çalışılarak belirlendi.

**Bulgular:** 71 hastanın 51’inde (%71,83) genotip 1b gözlemlendi. HCV-RNA pozitif olan örneklerin geri kalanında; 6 hastada genotip 1a (%8,45) ve 8’inde (%11,27) genotip 2b enfeksiyonu gösterildi. Geri kalan 6 örneğin 3’ünde (%4,22) genotip 1 ve 3’ünde (%4,22) genotip 3a olarak tespit edildi. Genotip ve ya alt tip dağılımı bakımından kadın ve erkek cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi.

**Sonuç:** Sonuçlarımıza göre genotip 1b Adıyaman ilinde baskın olarak saptandı. Ancak zamanla diğer genotiplerinde ortaya çıktığı gösterilmiştir.

**Anahtar kelimeler:** Hepatit C virüsü, genotip, alt tip, Adıyaman ili

## Abstract

**Aim:** Hepatitis C Virus (HCV) infection is one of the most important liver diseases in Turkey and worldwide. HCV shows high degree of genetic heterogeneity; consequently six major genotypes and multiple subtypes of HCV have been identified so far in world. Distribution of HCV genotypes and subtypes in different regions of the world is variable. The objective of this study was to determine the distribution of genotypes of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis C infection in Adiyaman province.

**Material and Method:** Serum samples from 71 patients (26 female, 45 male) with chronic HCV infection were analyzed in this study. Viral genotypes were determined by using sequences analysis (ABI Prism 310 Genetic Analyzer) and HCV-RNA Real Time PCR genotyping performance panel (PHW 202, BBI Diagnostics) working according to the manufacturer's instructions.

**Results:** Genotype 1b was observed in 51 of the 71 patients (71.83%). The remainder of HCV-RNA positive specimens; In 6 patient was showed infection with subtype 1a (8.45%) and 8 with subtype 2b (11.27%). The rest of 6 specimen were determined genotype 1 and subtip 3a as 4.22%. There were no statistical differences between female and male patients groups for distribution of genotype or subtype.

**Conclusion:** According to our results, we found genotype 1b was dominant in Adiyaman province of Turkey. Our results were similar with others performed in this area. In addition, dominant HCV genotype was 1b; however, the other genotypes have been increasingly determined.

**Keywords:** Hepatitis C virus, genotype, subtype, Adiyaman province

## Giriş

Hepatit C virüs (HCV)'ü Flaviviridae ailesi içinde yer alan, zarflı tek iplikli bir RNA virüsüdür. Bu virüsün neden olduğu enfeksiyonlar çoğunlukla klinik belirti vermeyen, tedavi edilmediğinde ciddi karaciğer yetmezliği ve hepatoselüler karsinoma (HSK) ile sonuçlanan hastalık tablosu şeklindedir. Enfekte kişilerin toplumda bir rezervuar oluşturması enfeksiyonun yayılımında ana kaynaktır [1,2]. Dünya Sağlık Örgütü, Dünyadaki tahmini hepatit C prevalansını %3 olarak belirlemiş ve 170 milyon insanın enfekte olduğunu bildirmiştir [3]. HCV, akut hepatitlerin %20'sinden, kronik hepatitlerin %70'inden, son dönem sirozun %40'undan, hepatoselüler karsinomun %60'undan ve karaciğer transplantasyonunun %30'undan sorumludur. Akut enfeksiyonların yaklaşık %85'inin kronikleşmesi, hastalığın ciddiyetinin en önemli göstergesidir [4,5]. HCV, diğer RNA virüsleri gibi çok kolay genomik değişikliğe uğramaktadır. Kronikleşmede virüsün hızlı replike olması ve bu replikasyon sırasında ortaya çıkan RNA transkripsiyonundaki hatalar önemli rol oynamaktadır. Bu hatalar sonucu, kronik hepatit C'li hastalarda HCV'nin farklı genetik sekansları ile heterojen bir topluluk oluşmaktadır. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda HCV'nin en az 6 genotipi ve 80'den fazla alt tipi vardır [6,7]. Bunlardan genotip 1a, 1b, 2a, 2b, 3a tüm dünyada yaygın olarak görülürken, genotip 4, 5, 6 sadece belli bölgelerde bulunmaktadır [8]. Ülkemizde en sık görülen ve tedaviye yanıtı diğerlerine göre daha düşük düzeyde olan genotip 1b'dir [9-19].

HCV enfeksiyonunun tanısı virüsün yapısal ve yapısal olmayan proteinlerine karşı oluşan anti-HCV antikorlarının gösterilmesi ile konulmaktadır. Ancak, virüs genomunun mutasyonlarla değişiklik göstermesi nedeniyle antikorun varlığı koruyuculuğu göstermemektedir [20,21]. Henüz antikorların oluşmadığı erken dönemde olgularda genetik materyalin (HCV-RNA) gösterilmesi ile de tanı konabilmektedir. HCV-RNA düzeyinin ve genotipin belirlenmesi ile HCV'nin neden olduğu enfeksiyonun tedavisi, tedaviye yanıtı ve hastalığın prognozu belirlenebilmektedir [22].

Farklı genotipler ve karaciğer hastalığının prognozu arasında ilişki tam olarak belirlenmemiştir. Bununla birlikte bazı genotiplerle antiviral tedaviye cevap arasında ilişki olduğu ortaya konmuştur [23]. Tedavi süreci, farklı genotipler için değişken olabileceğinden, tedavi öncesinde genotiplerin belirlenmesi etkili tedavi planlamasının yapılmasında önem taşımaktadır [24]. Bu çalışmada, Adiyaman ilinde HCV ile kronik olarak enfekte hastalarda HCV genotip dağılımının ve virüsün moleküler epidemiyolojisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Mart 2013- Şubat 2016 tarihleri arasında Adiyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin poliklinik ve kliniklerinden mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen ve HCV varlığı anti-HCV (ARCHITECT i2000 SR cihazı ve Anti-HCV Reagent kit, Abbott) ve HCV-RNA (Fluorion HCV QNP 2.1 Real-Time PCR Kiti, İontek) testleri ile kanıtlanmış toplam 71 (26 kadın, 45

erkek) hasta ile yapıldı. Hastaların serum örneklerinde HCV-RNA izolasyonu viral RNA extraction kiti (Zinexts, MagPurix Viral RNA Extraction Kiti, Taiwan) ile yapıldı. Viral yük tayini fluorion® HCV QNP 2.1 Real-Time PCR Kiti (Iontek, Türkiye) ile yapıldı. HCV- RNA viral yükü 8,8 IU/ml, lineer aralığı; 25-3,91x10<sup>8</sup> arasında olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Farklı genotiplerin saptanması ve kantitasyonu; hem karşılaştırmalı dizi analizi hem de HCV-RNA genotip performans panelinin (PHW 202, BBI Diagnostics) analiz edildiği bir real-time PCR çalışmasıyla gösterildi. İstatistiksel analizler, SPSS ve 11,5 paket programıyla Bağımsız örneklem t testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı, P < 0.05 değeri

anlamli kabul edildi.

### Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 71 hastanın tümü kronik hepatit C hastası olup, 26 (36,62%)'sı kadın, 45 (63,38%)'i erkekti. Hastaların yaş ortalaması 67 idi. HCV-RNA pozitif bulunan 71 hastanın 3'ünde (%4,22) genotip 1, 6'sında (%8,45) genotip 1a, 51'inde (%71,83) genotip 1b, 8'inde (%11,27) genotip 2b ve 3'ünde (%4,22) genotip 3a tespit edildi (Tablo 1). Genotip 1b'nin en baskın tip olduğu ve bu tip ile enfekte bireylerde yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı arasında istatistiksel olarak fark olmadığı saptandı (P > 0.05).

**Tablo 1.** HCV genotip dağılımı

Cinsiyet n (%)	Genotip 1			Genotip 2	Genotip 3	Toplam n (%)
	1	1a	1b	2b	3a	
<b>Kadın 26 (36.62)</b>	-	6 (8,45)	28 (3,43)	-	-	34 (47,88)
<b>Erkek 45 (63.38)</b>	3 (4,22)	-	23 (32,40)	8 (11,27)	3 (4,22)	37(52,12)
<b>Toplam</b>	3 (4,22)	6 (8,45)	51 (71,83)	8(11,27)	3(4,22)	71 (100)

### Tartışma

HCV enfeksiyonu özellikle gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere tüm dünyada yaygındır ve kronik hepatit C enfeksiyonu halk sağlığı ve ekonomik açıdan önemli bir problemdir. Günümüze kadar etkili bir aşısı ve tedavisinin bulunamaması enfeksiyonu ve hastalığının önemini arttırmaktadır [1,4]. HCV enfeksiyonunun görülme sıklığı, dünyada da olduğu gibi Türkiye'de de hızlı bir şekilde artmaktadır [11,19]. Hepatit C virüsü ile enfekte hastalarda kronik enfeksiyon gelişmesinde rol oynayan konağa ve virüse ait faktörler mevcuttur. Bunlardan konağa ait faktörler; hastanın yaşı, hastalığın süresi, alkol kullanımı, karaciğerin histolojik özelliği, diğer hepatit virüsleri ile ko-enfeksiyon, virüsün bulaşma yolu, viral yük ve virüsün genotipik değişkenliğidir [25,26].

HCV'nin hücrel ve humoral immün yanıtı yönelik, protein kodlayan gen bölgesindeki mutasyonlar immün sistemden kaçmasında önemli rol oynar. Ayrıca HCV genotipinin, interferon tedavisine yanıtı etkileyen bağımsız bir faktör olduğu kabul edilmektedir [27]. Bu nedenle, kronik HCV'li olgularda genotipin araştırılması, tedaviye yanıtı ve tedavi süresini belirlemede önemlidir. Bu doğrultuda HCV genotiplerinin belirlenmesi, önemli epidemiyolojik bilgi sağlar ve tedavi protokolünün belirlenmesinde önem taşır. Dünya genelinde genotip dağılımlarında farklılıklar görülebilmektedir. Amerika'daki sonuçlar ile Japonya,

Avrupa ve Orta Doğu ülkelerinde belirgin şekilde farklılık görülmektedir [28-30]. Son yıllarda Avrupa kaynaklı çalışmalarda genotip 1b, 2a ve 2c'de azalma saptanırken, genotip 1a, 3a ve 4a'da artış saptanmıştır. Avrupa'da özellikle intravenöz ilaç kullanım alışkanlığı olanlarda baskın tip 4a'dır [31]. Türkiye'de yapılan çalışmalarda dünya geneliyle benzer olarak baskın HCV genotipinin 1b olduğu gösterilmiştir [11-16].

Adıyaman ilinde HCV genotip dağılımını belirlemek amacı ile yaptığımız genotiplendirme çalışması sonucunda, 71 hastanın 51(%71,83)'inde genotip 1b en fazla oranda saptandı. Geri kalan 20 hastanın 8 (%11,27) 'inde genotip 2b, 6 (%8,45)'sında genotip 1a tespit edildi. 6 hastanın 3(%4,22)'ünde genotip 1 ve diğer 3 (%4,22)'ünde ise genotip 3a saptandı (Tablo 1). Yalçın ve ark.'nın 1999 yılında Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde 28 hasta ile yaptıkları bir araştırmada, tüm hastalarda %100 oranında genotip 1b saptanmıştır [10]. Araştırmamız, bu çalışma ile kıyaslandığında genotip 1b oranının %71,83 oran ile daha düşük düzeyde olduğu gözlemlendi. Ancak 71 hasta örneği ile yaptığımız bu araştırmada genotip 1b haricinde genotip 2b (%11,27), genotip 1a (%8,45), genotip 1 (%4,22) ve genotip 3a (%4,22) olmak üzere farklı genotipler de saptandı.

Yıldız ve ark.'nın 2002 yılında yaptıkları kapsamlı çalışmada HCV genotipleri arasında birinci sıklıkta %66,7-100 oranla genotip 1b, ikinci sıklıkla %5,8-33,3

oranında genotip 1a ve daha az sıklıkla genotip 2a, 3a, 4, 4c bildirilmiştir [32]. Çalışmamızda 71 hastanın 51'inde saptadığımız (%71,83) genotip 1b oranı bu çalışma ile uyumlu bulunmuştur. Bu çalışma ile diğer genotipler için benzer oranlar elde edilmiş olup, 2a, 4, 4c genotiplerine rastlanmamıştır. Ülkemizde bu konuda yapılan diğer çalışmalarda da, benzer sonuçlar bulunmuştur. Abacıoğlu ve ark.'nın çalışmasında İzmir bölgesinde genotip 1b %75,8 ve genotip 1a %19,1 oranında tespit edilmiştir. Bu araştırmacılar tarafından çalışmamızda saptanmayan genotip 2 %3,4 ve genotip 4 %2,2 oranında saptanmıştır [9]. HCV'nin genomik yapısının kor bölgesinde çok az mutasyon olmasına karşın, diğer bölgelerde ise mutasyona çok fazla uğrayan genomik alanlar bulunmaktadır [33]. Genom üzerinde oluşan bu mutasyonlar zamanla genomik yapılar arasındaki farklılıkların ortaya çıkmasına neden olmaktadır [34-36]. Bizim çalışmamızda olduğu gibi diğer çalışmalarda da yıllar içinde genotip 1b oranının gittikçe azaldığı, diğer farklı genotiplerin değişen oranlarda ortaya çıktığı gözlenmiştir. Avrupa'daki çalışmalara benzer şekilde; genotip 1b'de azalma olurken genotip 1a ve genotip 3a'nın ortaya çıktığı saptanmıştır. Tüm bu mutasyonların bir araya gelerek yeni bir genotip oluşması için yıllar geçmesi ve genomik yapıda %31-34 oranında değişiklik gerekmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda Adıyaman ilindeki HCV hastalarında genotip 1b baskın olarak saptandı, Ancak zamanla diğer genotiplerin de ortaya çıktığı belirlendi.

### Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

### Kaynaklar

1. Aman W, Mousa S, Shiha G, Mousa SA. Current status and future directions in the management of chronic hepatitis C. *J Virol*, 2012; 9: 57.
2. Sherlock S, Dooley J. Hepatitis C Virus. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 11th edition 2002; 305-316.
3. [www.who.int/immunization/topics/hepatitis/en/](http://www.who.int/immunization/topics/hepatitis/en/).
4. Ray SC, Thomas DL, Hepatitis C. "Mandel G, Bennet JE, Dolin R (eds). *Mandel, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*, 7. press, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2010; 2157-2185.
5. Massard J, Ratzu V, Thabut D, et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol*, 2006; 44: 19 - 24.
6. Rho J, Ryu JS, Hur W, et al. Hepatitis C virus (HCV) genotyping by annealing reverse transcription-PCR products with genotype-specific capture probes. *J Microbiol*, 2008; 46(1): 81-87.
7. Jimenez-Mendez R, Uribe-Salas F, López-Guillen P, Cisneros-Garza L, Castañeda-Hernandez G. Distribution of HCV genotypes and HCV RNA viral load in different regions of Mexico. *Ann Hepatol*, 2010; 9(1): 33-39.
8. 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: 61-80.
9. Abacıoğlu YH, Davidson F, Tuncer S, et al. The distribution of hepatitis C virus genotype in Turkish patients. *J Viral Hepat* 1995; 2: 297-301.
10. Yalçın K, Değertekin H, Akkız H. HCV genotypes in HCV related chronic hepatitis in Southeast Anatolia. *Turk J Gastroenterol*, 1999; 10:249-52.
11. Yıldız E, Oztan A, Sur F, et al. Molecular characterization of a full genome Turkish hepatitis C virus 1b isolate (HCV-TR1): A predominant viral form in Turkey. *Virus Gene* 2002; 25: 169-177.
12. Bozdayı AM, Aslan N, Bozdayı G, Turkyılmaz AR, Sengezer T, Wend U, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Arch Virol*, 2004; 149:2115-2129.
13. Çil T, Özekinci T, Göral V, Altıntaş A. Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde hepatit C virüsü genotipleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 2007; 27(4): 496-500.
14. Ozbek E, Ozekinci T, Mese S, Atmaca S. Hepatitis C virus genotypes are changing in the Southeast of Turkey. *Biotechnol Biotechnol Eq*, 2009; 23(4): 1521-1523.
15. Şanlıdağ T, Akcalı S, Ozbakkaloğlu B, Ertekin D, Akduman E. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Manisa region, Turkey. *Mikrobiyol Bul*, 2009; 43(4): 613-618.
16. Çelik C, Bakıcı MZ, Kaygusuz R, Ertürk R. Sivas yöresindeki HCV genotip dağılımlarının araştırılması. *Viral Hepatit Derg*, 2010; 16(3): 106-10.
17. Kalaycı R, Altındiş M, Gülamber G, Demirtürk N, Akcan Y, Demirdal T. Genotype distribution of chronic hepatitis B and hepatitis C patients and investigation of the resistance patterns in hepatitis B cases. *Mikrobiyol Bul*, 2010; 44(2): 237-243.
18. Aktaş E, Ogedey ED, Külah C, Beğendik Cömert F. Hepatitis C virus genotypes in a province of Western Black-Sea region, Turkey. *Mikrobiyol Bul*, 2010; 44(4): 647-650.
19. Karşılığil T, Savaş E, Savaş MC. Genotype distribution and 5' UTR nucleotide changes in hepatitis C virus. *Balkan Med J*, 2011; 28(3): 232-6.
20. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. *Int J Med Sci*, 2006; 3: 35-40.
21. Akıncı E, Bodur H. HCV Enfeksiyonlarında klinik ve Tanı. *Viral Hepatit* 2007. *Viral Hepatit Savaşım Derneği*, 2007: 220 – 226.

22. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology* 2002; 122: 1554 -1568
23. Abdel-Hamid M, El-Daly M, Molnégren V, et al. Genetic diversity in hepatitis C virus in Egypt and possible association with hepatocellular carcinoma. *J Gen Virol*, 2007; 88(5): 1526-31.
24. Gheorghe L, Iacob S, Grigorescu M et al. High sustained virological response rate to combination therapy in genotype 1 patients with histologically mild hepatitis C, *J Gastrointest Liver Dis*, 2009;18(1):51-6.
25. Hollinger FB. Factors contributing to the evolution and outcome of cirrhosis in hepatitis C. *Clinics in Liver Disease*, 1999; 3:741-755.
26. Ramalho F, Costa A, Pires A et al: Correlation of genotypes and route of transmission with histologic activity and disease stage in chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci*, 2000,45:182-187.
27. Thomas DL, Lemon SM. Hepatitis C. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000: 1736-1760.
28. Sherlock S, Dooley J. Chronic HCV infection. *Diseases Of The Liver And Biliary System*. 9th ed. London: Blackwell Scientific Publications, 1993: 357-369.
29. Zein NN, Rakela J, Krawitt EL, Reddy KR, Tominaga T, Persing DH. Hepatitis C virus genotypes in the United States: Epidemiology, pathogenicity, and response to interferon therapy. Collaborative Study Group. *Ann Intern Med* ,1996;125:634-639.
30. Kurosaki M, Enomoto N, Murakami T, Sakuma I, Asahina Y, Yamamoto C, et al. Analysis of genotypes and amino acid residues 2209 to 2248 of the NS5A region of hepatitis C virus in relation to the response to interferon-beta therapy. *Hepatology*, 1997; 25:750-753.
31. Gower E, Estes C, Blach S, Shearer K.R, Razav H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J of Hepatology*, 2014; 61(1): 45–57.
32. Yıldız E, Oztan A, Sur F, et al. Molecular characterization of a full genome Turkish hepatitis C virus 1b isolate (HCV-TR1): A predominant viral form in Turkey. *Virus Gene*, 2002; 25: 169-177.
33. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med*, 1995;332:1463-1466.
34. Pozzato G, Kaneko S, Moretti M, Croce LS, Franzin F, Unoura M, et al. Different genotypes of hepatitis C virus are associated with different severity of chronic liver disease. *J Med Virol* 1994;43:291-296.
35. Lindsay KL. Therapy of hepatitis C: Overview. *Hepatology* 1997; 26(3):71-77.
36. Reed KE, Rice CM. Molecular characterization of hepatitis C virus. In: Reesink HW, ed. 2nd ed. *Hepatitis C Virus*. Basel: Karger, 1998;1-37

Sorumlu Yazar: Gülnur Tarhan,  
Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji  
Anabilim Dalı, Adıyaman,  
E-mail: gulnur.tarhan@yahoo.com