

Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde Kronik Hepatit C Enfeksiyonu Olan Hastalarda Hepatit C Virus Genotipleri: Beş Yıllık Sonuçların Değerlendirilmesi

Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes among Patients with Chronic Hepatitis C Infection in Akdeniz University Hospital, Antalya, Turkey: A Five-Year Evaluation

İmran SAĞLIK¹, Derya MUTLU¹, Gözde ÖNGÜT¹, Dilara İNAN², Dilara ÖĞÜNÇ¹, Rabia CAN SARINOĞLU¹, Betil ÖZHAK BAYSAN¹, Meral GÜLTEKİN¹, Dilek ÇOLAK¹

¹ Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya.

¹ Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Antalya, Turkey.

² Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya.

² Akdeniz University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Antalya, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 13.02.2014 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 19.05.2014

ÖZET

Hepatit C virusu (HCV) kronik hepatitlerin en önemli nedenlerinden biridir. HCV'ye bağlı kronik hepatitlerin seyrinde ve tedavinin planlanmasında HCV genotipleri önem taşımaktadır. Bu çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında yapılan HCV genotiplendirilmesine ait sonuçların retrospektif olarak değerlendirilmesi ve son beş yıl içinde genotip dağılımındaki değişimin incelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya, 2009-2013 yılları arasında laboratuvarımıza HCV genotip tayini için gönderilen, HCV-RNA pozitif kronik hepatit C'li 422 hastaya (219 erkek, 203 kadın; yaş aralığı: 8-79 yıl, yaş ortalaması 46.3 ± 15.5 yıl) ait kan örnekleri dahil edilmiştir. Genotiplendirme için, plazma örneklerinden HCV-RNA ekstraksiyonu otomatize sistem (EZ1 Virus Mini Kit v2.0, Qiagen, Almanya) ile yapılmış ve ters hibridizasyon esaslı ticari bir "line prob assay" (LIPA; GEN-C RT-PCR, İtalya) yöntemi uygulanmıştır. Viral yük tayini için ise, HCV-RNA düzeyleri gerçek zamanlı PCR yöntemi (Cobas TaqMan HCV, Roche Diagnostics, Almanya) ile araştırılmıştır. Hastaların demografik verileri, hastane elektronik bilgi sisteminden ve hasta dosyalarından elde edilmiştir. Hastaların %63.3 (n= 267)'ünde genotip 1b, %14.7 (n= 62)'sinde genotip 1a, %11.1 (n= 47)'inde genotip 3a, %0.9 (n= 4)'ünde genotip 2b ve %0.2 (n= 1)'sinde genotip 4e saptanmış; 1 hastada (%0.2) ise genotip 1 ve 4 birlikteliği izlenmiştir. Genotip 1, 2 ve 4 ile enfekte hastaların sırasıyla; %5.4 (n= 23), %2.6 (n= 11) ve %1.4 (n= 6)'ünde alt tip tayini yapılamamıştır. Kırk hastanın yabancı uyruklu olduğu (Rusya'dan 16; Ukrayna ve Gürcistan'dan dörder; Türkmenistan, Kırgızistan ve Almanya'dan üçer; Tacikistan, Azerbaycan, Özbekistan, Çeçenistan,

İletişim (Correspondence): Prof. Dr. Dilek Çolak, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 242 249 6911, **E-posta (E-mail):** dilekc08@gmail.com

Moldova, İsviçre ve Romanya'dan birer hasta) belirlenmiş; bu hastalarda en sık genotip 3a (19/40; %47.5) tespit edilmiş, genotip 1b ise ikinci sırayı (17/40; %42.5) almıştır. Ortanca HCV viral yük değerleri; tüm hastalar için 668.500 IU/ml (aralık 2.000-9.630.000), genotip 1 ile enfekte hastalar için 732.000 IU/ml (aralık 2.000-9.630.000) ve diğer genotipler ile enfekte hastalar için 444.000 IU/ml (aralık: 2.650-8.330.000) olarak hesaplanmıştır ($p > 0.05$). Genotip 1 ile enfekte hastaların, diğer genotiplerle enfekte hastalara göre daha ileri yaşta oldukları (sırasıyla, 47 ± 15.7 yıl ve 39.5 ± 12.2 yıl; $p < 0.001$) görülmüştür. Farklı genotiplerle enfekte hastalar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). HCV genotiplerinin belirlenmesi, kronik HCV enfeksiyonlarının tedavisinde yol göstericidir, aynı zamanda HCV epidemiyolojisindeki değişikliklerin izlenmesine de olanak sağlamaktadır. Bu çalışmada, HCV genotip 1b en yüksek oranda görülmekle birlikte, genotip 1 dışındaki genotipler de saptanmış ve bu durumun bölgemizde yaşayan yabancı uyruklu kişilerle ve bölgemizin bir turizm merkezi olmasıyla ilgili olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: Hepatit C virusu (HCV); genotip; kronik hepatit C; Antalya.

ABSTRACT

Hepatitis C virus (HCV) is one of the major causes of chronic hepatitis. It is important to know the genotypes of HCV in the decision of the HCV related chronic hepatitis therapy. The aim of this study was to evaluate the HCV genotypes determined at the Microbiology Laboratory of Akdeniz University Hospital, and to evaluate the changes in the distribution of the genotypes within the last five years. A total of 422 blood samples from HCV-RNA positive chronic hepatitis C patients (219 male, 203 female; age range: 8-79 yrs, mean age 46.3 ± 15.5 yrs) which were sent to our laboratory for genotyping between 2009-2013 period, were analyzed retrospectively. HCV-RNA extractions were performed in an automated system (EZ1 Virus Mini Kit v2.0, Qiagen, Germany), and a commercial reverse hybridization line probe-based assay (LIPA; GEN-C RT-PCR, Italy) was carried out for genotyping. For viral load determinations, a real-time PCR method (Cobas TaqMan HCV, Roche Diagnostics, Germany) was used. Demographic data of the patients were obtained from the hospital information systems and electronic patients' files. Out of the 422 patients, genotype 1b was detected in 63.3% ($n = 267$), genotype 1a in 14.7% ($n = 62$), genotype 3a in 11.1% ($n = 47$), genotype 2b in 0.9% ($n = 4$), genotype 4e in 0.2% ($n = 1$). The subtypes couldn't be determined for 5.4% ($n = 23$), 2.6% ($n = 11$) and 1.4% ($n = 6$) of the patients infected with genotype 1, 2 and 4, respectively. One (0.2%) patient, was coinfecting with genotype 1 and 4. Of the patients, 40 were foreign-born (16 cases from Russia; 4 of each from Ukraine and Georgia; 3 of each from Turkmenistan, Kyrgyzstan, and Germany; one of each from Tajikistan, Azerbaijan, Uzbekistan, Chechnya, Moldova, Switzerland and Romania) and among these patients genotype 3a (19/40; 47.5%) was the most common genotype followed by genotype 1b (17/40; 42.5%). Median values of HCV viral load were 668.500 IU/ml (range: 2.000-9.630.000) in the whole group; while it was 732.000 IU/ml (range: 2.000-9.630.000) in patients infected with genotype 1 and 444.000 IU/ml (range: 2.650- 8.330.000) in patients infected with the other genotypes ($p > 0.05$). Patients infected with genotype 1 were found to be older than those infected with other genotypes (47 ± 15.7 and 39.5 ± 12.2 , respectively; $p < 0.001$). Among patients infected with different genotypes, there was no statistically significant difference in terms of genders ($p > 0.05$). In conclusion, the determination of HCV genotypes is of crucial importance for treatment decision-making of chronic HCV infection. Besides, it also allows monitoring the changes in the epidemiology of HCV. In this study, although genotype 1b was determined as the most common HCV genotype, the detection of other genotypes was remarkable. This finding was attributed to the presence of many foreign national people in Antalya region which was a high capacity tourism area in Turkey.

Key words: Hepatitis C virus (HCV); genotype; chronic hepatit C; Turkey.

GİRİŞ

Hepatit C virusu (HCV) kronik hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomanın en önemli nedenlerinden biridir. HCV ile enfekte olan kişilerin yaklaşık %70-80'inde kronik enfeksiyon gelişir^{1,2}. HCV ile enfekte hastalarda hastanın yaşı, hastalığın süresi, karaciğerin histolojik özelliği, diğer hepatit virusları ile koenfeksiyon ve HCV genotipi, kronik enfeksiyon gelişmesinde rol oynayan faktörlerdir¹⁻³. HCV'nin neden olduğu kronik karaciğer hastalığının seyrinde ve tedavinin planlanmasında genotipler etkili olmaktadır; genotip 1 ile enfekte olgularda tedaviye yanıt daha düşük olup tedavi süresi daha uzundur³.

HCV izolatları, yaklaşık %33 nükleotid dizi farklılığı gösteren altı farklı genotipe ve çok sayıda alt tipe ayrılır⁴. Bazı HCV genotipleri (genotip 1, 2 ve 3) tüm dünyada daha yaygın görülürken, bazıları (genotip 4, 5 ve 6) sınırlı coğrafi bölgelerde görülmektedir^{4,5}. Ülkemizde ise büyük oranda genotip 1b saptanmaktadır⁶. Güney ve Doğu Avrupa'da da genotip 1b baskındır ve daha az oranda genotip 2 ve 3 görülmektedir^{4,5,7}. Genotip 2, dünyada genotip 1'e göre daha az görülür; genotip 3a Güney Asya, Avustralya ve İran'da; genotip 4 ise Arap ülkeleri (Mısır, Suudi Arabistan ve Suriye) ve Orta Afrika ülkelerinde baskındır^{4,5,8,9}. Diğer HCV genotiplerine çok daha sınırlı alanlarda rastlanmaktadır^{4,5}. Bu çalışmada, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarında yapılan HCV genotiplendirmesine ait sonuçların retrospektif olarak değerlendirilmesi ve son beş yıl içinde genotip dağılımındaki değişimin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanan bu çalışmada; 2009-2013 yılları arasında Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı Mikrobiyoloji Bölümüne, HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı olan HCV-RNA pozitif hastalardan HCV genotip tayini için gönderilen kan örneklerine ait sonuçlar retrospektif olarak incelendi. Toplam 422 hasta çalışmaya alındı ve tekrarlanan örneği olan hastaların ilk çalışılan örneği değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, hastane elektronik bilgi sisteminden ve hasta dosyalarından elde edildi. Genotiplendirme için plazma örneklerinden HCV-RNA ekstraksiyonu otomatize sistem (EZ1 Virus Mini Kit v2.0, Qiagene, Almanya) ile yapıldı; ters hibridizasyon esaslı bir "line prob assay" (LIPA) yöntemi (GEN-C RT-PCR, NLM, İtalya) uygulandı. Bu yöntemde kısaca, HCV-RNA'nın 5'-UTR bölgesi ters transkripsiyon yöntemiyle çoğaltıldı. Elde edilen amplikonlar nitroselüloz stripler (GEN-C, Reverse Hybridization Strip Assay, NLM, İtalya) üzerindeki farklı HCV genotiplerine özgü oligonükleotid dizileriyle hibridize edildi. Ardından hibridize olan dizilerin özgül problemlerle işaretlenmesiyle oluşan farklı HCV genotiplerine özgü bantlar değerlendirilerek genotipler tanımlandı.

Viral yük tayini için, HCV-RNA düzeyleri gerçek zamanlı PCR yöntemi (Cobas TaqMan HCV, Roche Diagnostics, Almanya) ile araştırıldı.

Verilerin analizi için SPSS 16.0 (Chicago, IL, ABD) yazılım programı kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde, Mann-Whitney U testi ve Pearson Ki-kare testinden yararlanıldı; $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

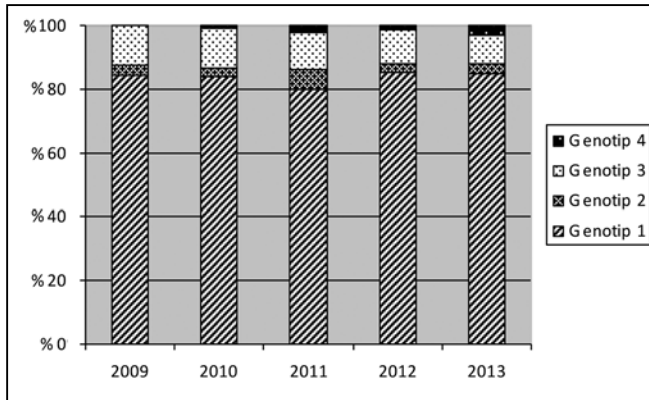
Çalışmaya alınan 422 hastanın 219 (%51.9)'u erkek, 203 (%48.1)'ü kadın olup, yaş ortalaması 46.3 ± 15.5 (aralık: 8-79) yıl olarak saptanmıştır. Hastaların 267'sinde genotip 1b, 62'sinde genotip 1a, 47'sinde genotip 3a, 23'ünde tiplendirilemeyen genotip 1, 11'inde tiplendirilemeyen genotip 2, 6'sında tiplendirilemeyen genotip 4, 4'ünde genotip 2b, birinde genotip 4e ve birinde de genotip 1 ve 4 birlikteliği tespit edilmiştir (Tablo I). Genotiplerin yıllara göre dağılım oranları Şekil 1'de verilmiştir.

Hastaların 40 (%9.5)'i yabancı uyruklu olup, bu hastaların ülkeleri ve saptanan genotipler Tablo II'de görülmektedir. Bu hastalarda en sık genotip 3a (%47.5) sap-

Tablo I. Saptanan HCV Genotipleri ve Yıllara Göre Dağılımı

Yıl	Sayı	Genotipler								
		1a n (%)	1b n (%)	1* n (%)	2b n (%)	2* n (%)	3a n (%)	4e (n %)	4* n (%)	1 ve 4 n (%)
2009	63	9 (14.3)	42 (66.6)	3 (4.8)	0	1 (1.6)	8 (12.7)	0	0	0
2010	106	10 (9.4)	74 (69.8)	5 (4.7)	1 (0.9)	2 (1.9)	13 (12.3)	0	1 (0.9)	0
2011	95	9 (9.5)	60 (63.1)	6 (6.3)	1 (1)	5 (5.3)	11 (11.6)	0	2 (2.1)	1 (1)
2012	67	14 (20.9)	41 (61.2)	2 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	7 (10.4)	0	1 (1.5)	0
2013	91	20 (22.0)	50 (54.9)	7 (7.7)	1 (1.1)	2 (2.2)	8 (8.8)	1 (1.1)	2 (2.2)	0
Toplam	422	62 (14.7)	267 (63.3)	23 (5.4)	4 (0.9)	11 (2.6)	47 (11.1)	1 (0.2)	6 (1.4)	1 (0.2)

* Alt tiplendirme yapılamamıştır.



Şekil 1. Genotiplerin yıllara göre dağılım oranları.

tanmış, bunu genotip 1b (%42.5), genotip 2 (alt tiplendirilemeyen) (%5), genotip 1a (%2.5) ve genotip 1 (alt tiplendirilemeyen) (%2.5) izlemiştir; genotip 2b, 4e ve 4 (alt tiplendirilemeyen)'e ise rastlanmamıştır (Tablo II). Yıllara göre yabancı uyruklu hastaların sayısı 2009, 2010, 2011, 2012 ve 2013'te sırasıyla 2, 13, 11, 5 ve 9'dur.

Hastaların HCV viral yük değerleri, ortalanca 668.500 IU/ml (aralık: 2.000-9.630.000) olarak hesaplanmıştır. Genotip 1 ile enfekte hastaların ortalanca viral yük değeri 732.000 IU/ml (aralık 2.000-9.630.000), diğer genotiplerle enfekte hastaların ortalanca viral yük değeri ise 444.000 IU/ml (aralık: 2.650-8.330.000) olup aralarında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Genotip 1 ile enfekte hastaların yaş ortalaması 47.8 ± 15.7 yıl, diğer genotipler ile enfekte hastaların yaş ortalaması ise 39.5 ± 12.2 yıl olarak belirlenmiştir; aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Genotip 1, 2, 3 ve 4 ile enfekte hastaların sırasıyla %52.6, %33.3, %51.1 ve %71.4'ü erkek olup, genotip 1 ve diğer genotipler arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, tedavinin şekillendirilmesi ve prognozun belirlenmesinde önemli olan HCV genotiplerinin dağılımının belirlenmesi ve son beş yıllık sürede genotip dağılımındaki değişimin değerlendirilerek bölgemizdeki epidemiyolojik verilere katkı sağlanması amaçlanmıştır. HCV genotiplendirmesinin LIPA yöntemiyle yapıldığı bu çalışmada,

Tablo II. Yabancı Uyruklu Hastalarda Saptanan HCV Genotipleri

Ülke	Sayı	Genotip				
		1a	1b	1*	2*	3a
Rusya	16	0	5 (31.2)	0	1 (6.2)	10 (62.5)
Ukrayna	4	1 (25)	1 (25)	0	0	2 (50)
Gürcistan	4	0	2 (50)	0	0	2 (50)
Türkmenistan	3	0	2 (66.6)	1 (33.3)	0	0
Kırgızistan	3	0	2 (66.6)	0	0	1 (33.3)
Almanya	3	0	0	0	0	3 (100)
Tacikistan	1	0	1 (100)	0	0	0
Azerbaycan	1	0	0	0	0	1 (100)
Özbekistan	1	0	1 (100)	0	0	0
Moldova	1	0	1 (100)	0	0	0
Çeçenistan	1	0	1 (100)	0	0	0
İsviçre	1	0	0	0	1 (100)	0
Romanya	1	0	1 (100)	0	0	0
Toplam	40	1 (2.5)	17 (42.5)	1 (2.5)	2 (5)	19 (47.5)

* Alt tiplendirme yapılamamıştır.

Tablo III. HCV Genotipleri ile İlgili Ülkemizde Yapılan Çalışmalardan Bazıları

Çalışma grubu (n)	Yıl	Genotipler (%)						Şehir	Yöntem
		1a	1b	1*	2	3	4		
Abacioğlu ve ark. ¹³ (89)	1995	19.1	75.3	0	3.4	0	2.2	İzmir	RFLP
Kendal ve ark. ¹⁴ (28)	1999	0	100		0			Diyarbakır	GS-PCR, AJE
Yarkin ve ark. ¹⁵ (72)	2000	14.5	82.2		3.3			Adana	GS-PCR, AJE
Bozdayı ve ark. ¹⁶ (365)	2004	11	84	0	3	1	1	Ankara	PCR-RFLP
Altındış ve ark. ¹² (30)	2007	3.3	96.6	0	0	0	0	Afyon	LIPA, DA
Ural ve ark. ¹⁷ (80)	2007	0	100	0	0	0	0	Konya	DA
Altuğlu ve ark. ¹⁸ (345)	2008	9.9	87.2	0	0.9	1.4	0.6	İzmir	RFLP, DA
Şanlıdağ ve ark. ¹⁹ (100)	2009	2	90	0	2	0	5	Manisa	DA
Çiftci ve ark. ²⁰ (34)	2009			91.2	0	0	8.8	Afyon	M-RT PCR
Aktaş ve ark. ²¹ (44)	2010	2.6	97.4	0	0	0	0	Zonguldak	LIPA
Gökahmetoğlu ve ark. ²² (146)	2011	3.4	52.7	5.5	2.7	0	35.6	Kayseri	DA
Kayman ve ark. ²³ (375)	2012	2.4	57.6	2.4	3.2	1.1	32	Kayseri	M-RT PCR
Kirişçi ve ark. ²⁴ (100)	2013			60	0	40	0	K.Maraş	M-RT PCR
Altuğlu ve ark. ²⁵ (535)	2013	12.9	80.4	0.0	1.5	3.7	1.5	İzmir	RFLP, DA
Tezcan ve ark. ²⁶ (236)	2013	1.7	84.7	5.9	2.1	4.2	0.8	Mersin	LIPA
Buruk ve ark. ¹⁰ (304)	2013	5.3	87.5	0	1.6	4.9	0.7	Trabzon	LIPA, M-PCR
Sunulan çalışma (422)	2014	14.7	63.3	5.4	3.5	11.1	1.6	Antalya	LIPA

* Alt tiplendirme yapılmamıştır. RFLP: Restriction Fragment Length Polymorphism; GS-PCR: Genotipe özgül PCR; AJE: Agaroz jel elektroforezi; LIPA: Line prob assay; DA: Dizi analizi; M-RT PCR: Multipleks gerçek zamanlı PCR.

ülkemiz verileriyle benzer şekilde genotip 1b oranı (%63.3) yüksek bulunmuş; ancak genotip 1b dışındaki genotiplerin, özellikle genotip 3a oranının (%11.1) ülkemiz verilerine göre daha yüksek olduğu izlenmiştir. HCV genotiplendirmesinde DNA dizi analizi yöntemi altın standart olarak kabul edilmekle birlikte, zahmetli ve zaman alıcı bir yöntem olduğundan rutin tanı laboratuvarlarında genotipe özgül primerlerle multipleks gerçek zamanlı PCR ve bu çalışmayla benzer şekilde LIPA gibi moleküler yöntemlere dayalı ticari testler tercih edilmektedir^{4,5,10,11}. LIPA yöntemi uygulamada kolaylık sağlamakla birlikte, tüm alt tipleri tek başına ayırt etmede yetersiz kalabilmektedir¹⁰⁻¹². Çalışmamızda kronik böbrek yetmezliği olan bir hastada genotip 1 ve 4 birlikte saptanmıştır. Bu hasta

hemodiyaliz tedavisi almakta olduğu için, birden fazla genotiple karşılaşmış olabileceği düşünülmüştür. Buruk ve arkadaşları¹⁰ da, LIPA yöntemi ile genotip 1 ve 4 birlikteliği saptadıklarını bildirmişler; bu örnekleri genotipe özgül multipleks PCR ile incelediklerinde yalnızca genotip 1 saptadıklarını rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise ek bir genotipleme yöntemi uygulanamamıştır.

Dünyada genotip 1b Avrupa ülkelerinde, İsrail’de ve Japonya’da yüksek oranlarda bildirilmiştir⁴⁻⁹. Ülkemizde bizim sonucumuzla benzer olarak, İzmir’de %75.3, Ankara’da %77.8 ve %84, Mersin’de %84.7 oranında genotip 1b saptandığı bildirilmiş ve yapılan diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır^{10,12-26} (Tablo III). Hastanemizde, 2005 yılında yapılan başka bir çalışmada genotip 1b %97.7 oranında saptanmıştır²⁷. Bu çalışma ile sunulan çalışma karşılaştırıldığında, genotip 1b oranının azaldığı, diğer genotiplerin saptanmaya başladığı ve genotip 4’ün 2010 yılından bu yana az sayıda da olsa görülmeye başladığı dikkati çekmiştir (Tablo I, Şekil 1). İlerleyen yıllarda değişimin izlenmesi, bu konuda daha kesin sonuçlara ulaşmamızı sağlayacaktır.

Çalışmamızda, genotip 3a son beş yıl içinde benzer oranlarda ve yüksek (%11.1) saptanmıştır. Genotip 3a saptanan hastalar incelendiğinde, bu hastaların %40.4’ünün yabancı uyruklu ve çoğunlukla Rusya ve çevre ülke asıllı hastalar olduğu görülmüştür. Rusya’da genotip 3a’nın arttığı bildirilmektedir²⁸. Bulgularımız yabancı uyruklu hastaların HCV genotip dağılımına etkili olduğunu göstermektedir. Savaş ve göç gibi toplumsal değişikliklere neden olan olaylar ve yoğun turistik aktivite, enfeksiyonların epidemiyolojisini etkilemektedir⁷. Antalya’nın da, dünyada çok ziyaret edilen şehirlerden biri olması ve ayrıca göç alması²⁹ HCV genotip farklılıklarını açıklamaktadır. Ülkemizde yayınlanan çalışmalara bakıldığında, bizim bulgumuz dışında, en yüksek (%40) oranda genotip 3, Kirişçi ve arkadaşları²⁴ tarafından Kahramanmaraş’tan bildirilmiştir; ancak araştırmacılar bu yüksekliğin olası nedenlerini tartışmamışlardır. Buruk ve arkadaşlarının¹⁰ ise Doğu Karadeniz Bölgesinde yaptıkları çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde genotip 1’in baskın olduğu, ancak göç alan ve/veya yabancı uyruklu kişilerin yaşadığı şehirlerde genotip 1 dışındaki genotiplerin ülke genelinden daha yüksek olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda da genotip 1 dışındaki genotipler %22 oranında saptanmıştır.

Bu çalışmada, HCV viral yük değerleri ve cinsiyet dağılımı açısından genotip 1 ve diğer genotiplerle enfekte hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Benzer şekilde, kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda HCV genotiplerindeki farklılık ile cinsiyet dağılımı ve HCV-RNA düzeyleri arasında ilişki olmadığı daha önce yapılan çalışmalarda da bildirilmiştir^{13,18,25,30,31}. Buna karşın çalışmamızda, genotip 1 ile enfekte hastaların yaş ortalaması diğer genotiplerle enfekte hastalara göre yüksek bulunmuştur ($p < 0.001$). Bölgemizde HCV genotipleri ve yaş ilişkisi daha önce araştırılmamış olmakla birlikte, ülkemizde farklı yörelerde benzer şekilde HCV genotip 1 ile enfekte hastaların daha ileri yaşlarda oldukları rapor edilmiştir^{18,25}. Bu durum, bölgemizde genç popülasyonun farklı genotiplerle enfekte olmasına bağlı olabilir. Sonuç olarak bu çalışmada, HCV genotip 1b en yüksek oranda görülmekle birlikte, diğer genotipler de saptanmış ve bu durumun bölgemizde yaşayan yabancı uyruklu kişilerle ve bölgemizin bir turizm merkezi olmasıyla ilgili olabileceği düşünülmüştür. HCV genotipleri bölgenin sosyal ve kültürel çeşitliliğin-

den etkilenebildiği için verilerin periyodik olarak güncellenmesi, epidemiyolojik açıdan önemli olup, ayrıca aşı geliştirme çalışmaları ve yeni antiviral ajanların kullanıma sunulması için de yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. *N Engl J Med* 1992; 327(27): 1899-905.
2. Tremolada F, Casarin C, Alberti A, et al. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol*. 1992; 16(3): 273-81.
3. Booth JC, O'Grady J, Neuberger J; The Royal College of Physicians of London and the British Society of Gastroenterology. Clinical guidelines on the management of hepatitis C. *Gut* 2001; 49 Suppl 1: I1-21.
4. Ohno O, Mizokami M, Wu RR, et al. New hepatitis C virus (HCV) genotyping system that allows for identification of HCV genotypes 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4, 5a, and 6a. *J Clin Microbiol* 1997; 35(1): 201-7.
5. McOmish F, Yap PL, Dow BC, et al. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *J Clin Microbiol* 1994; 32(4): 884-92.
6. Barut HŞ, Günel Ö. Dünyada ve ülkemizde hepatit C epidemiyolojisi. *Klinik Derg* 2009; 22(2): 38-43.
7. Magiorkinis G, Magiorkinis E, Paraskevis D, et al. The global spread of hepatitis C virus 1a and 1b: a phylogenetic and phylogeographic analysis. *PLoS Med* 2009; 6(12): e1000198.
8. Simmonds P, Holmes EC, Cha TA, et al. Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. *J Gen Virol* 1993; 74(Pt 11): 2391-9.
9. Zarkesh-Esfahani SH, Kardi MT, Edalati M. Hepatitis C virus genotype frequency in Isfahan province of Iran: a descriptive cross-sectional study. *Virol J* 2010; 7: 69.
10. Buruk CK, Bayramoğlu G, Reis A, Kaklıkaya N, Tosun I, Aydın F. Determination of hepatitis C virus genotypes among hepatitis C patients in Eastern Black Sea region, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47(4): 650-7.
11. Kabakçı SG. Hepatit C virusunun Türkiye'de dağılımı ve NS5b, E1 ve 5'UTR bölgelerine göre filogenetik analiz ile genotiplerinin belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi, 2011. Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara.
12. Altındış M, Aktepe OM, Cetinkaya Z, Ciftçi İH. Short communication: determination of hepatitis C virus genotypes by INNO-LIPA and sequence analysis methods. *Mikrobiyol Bul* 2007; 41(1): 121-6.
13. Abacıoğlu YH, Davidson F, Tuncer S, et al. The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. *J Viral Hepat* 1995; 2(6): 297-301.
14. Kendal Y, Değertekin H, Akkız H. HCV genotypes in HCV related chronic hepatitis in Southeast Anatolia. *Türk J Gastroenterol* 1999; 10(3): 249-52.
15. Yarkin F, Hafta A. Kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda hepatit C virus genotiplerinin dağılımı. *Viral Hepatit Derg* 2000; 6(3): 164-7.
16. Bozdayi AM, Aslan N, Bozdayi G, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Arch Virol* 2004; 149(11): 2115-29.
17. Ural O, Arslan U, Fındık D. Konya bölgesinde hepatit C virusu genotip dağılımı. *İnfeksiyon Derg* 2007; 21(4): 175-81.
18. 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(3): 239-44.
19. Sanlıdağ T, Akçali S, Ozbakkaloğlu B, Ertekin D, Akduman E. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Manisa region, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2009; 43(4): 613-8.
20. Ciftçi İH, Er H, Aşık G, Aktepe OC, Altındış M. Hepatit C virusu (HCV) RNA pozitif olgularda genotip dağılımı. *Kocatepe Tıp Derg* 2009; 10(1-3): 21-4.

21. 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): 647-50.
22. Gökahmetoğlu S, Atalay MA, Kılınç A. Hepatit C virus genotiplerinin pirosekanslama yöntemi ile belirlenmesi. *Erciyes Tıp Derg* 2011; 33(2): 99-102.
23. Kayman T, Karakükçü Ç, Karaman A, Gözütok F. Kayseri bölgesinde hepatit C virus enfeksiyonunun genotip dağılımı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2012; 42(1): 21-6.
24. Kirişçi Ö, Çalışkan A, Alkış Koçtürk S, Erdoğan P, Gül M. Kahramanmaraş ili hepatit C virus ile enfekte bireylerde genotip dağılımı ve genotipin HCV-RNA yükü ve ALT-AST ilişkisi. *Viral Hepatit Derg* 2013; 19(2): 67-70.
25. 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(5): 349-55.
26. Tezcan S, Ulger M, Aslan G, et al. Determination of hepatitis C virus genotype distribution in Mersin province, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47(2): 332-8.
27. Özcan A, Dağlar D, Öngüt G, Ögünç D, Gültekin M, Çolak D. Hepatit C virus (HCV) RNA pozitif olguların HCV genotiplerinin "Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)" yöntemiyle araştırılması. *Uluslararası Katılımlı 2. Ulusal Viroloji Kongresi*, 13-17 Eylül 2005, Kemer, Antalya. *Kongre Kitabı*, s: 277, P28.
28. Kuzin SN, Samokhvalov EI, Zabolotina EE, et al. Hepatitis virus genotype structure in patients with chronic hepatitis C. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2011; (3): 33-8.
29. Türkiye İstatistik Kurumu Veritabanları. Erişim: <http://www.tuik.gov.tr>
30. Küçüköztas MF. Hepatit C virus genotip dağılımının alanin aminotransferaz ve HCV-RNA ile ilişkisi. *Uzmanlık Tezi*, 2008. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.
31. Selcuk H, Kanbay M, Korkmaz M, et al. Distribution of HCV genotypes in patients with end-stage renal disease according to type of dialysis treatment. *Dig Dis Sci* 2006; 51(8): 1420-5.