Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes in the South Marmara Region

Güney Marmara Bölgesinde Hepatit C Virüs Genotiplerinin Dağılımı

HCV Genotipleri / HCV Genotypes

Harun Ağca[1], Reşit Mıstık[2], Esra Kazak[2]
[1]Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, [2]Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı,
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa, Türkiye

16. KLİMİK Kongresinde, (13-17 Mart 2013, Antalya) poster bildiri olarak sunulmuştur.

Özet

Amaç: Hepatit C virüsü, dünyada ve ülkemizde hepatit, siroz ve hepatoselüler karsinomun önemli bir nedenidir. Altı genotipi ve 100 civarında türümsü tanımlanmış olan HCV enfeksiyonun seyri ve tedaviye yanıtı genotip ile ilişkilidir. HCV genotiplerinin bilinmesi epidemiyolojik verilerin belirlenmesi açısından da önemlidir. Bu çalışmada Güney Marmara Bölgesi'nin referans merkezi olan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen HCV genotiplerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Gereç ve Yöntem: Çalışma Temmuz 2010- Aralık 2012 döneminde laboratuvarımıza genotipleme için gönderilen HCV enfeksiyonu olan hastaların serum örnekleri ile retrospektif olarak yapıldı. Çalışmada HCV RNA için Rotor-Gene Q (Qiagene, Hilden Germany) cihazında Artus HCV QS-RGQ PCR kiti (Qiagene,Hilden, Germany) kullanıldı. HCV RNA pozitif bulunan hastalarda Linear Array HCV genotyping test (Roche, NJ, USA) kiti ile HCV genotip çalışması gerçekleştirildi. Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 231 hastadan 214'ü (%92.6) genotip 1, biri (%0.4) genotip 2, dokuzu (%3.9) genotip 3, yedisi (%3.1) genotip 4 olarak bulundu. Genotipi 3 olan hastalardan üçünün yabancı uyruklu, ikisinin ise yurt dışında doğmuş olduğu, genotip 4 olan hastalardan birisinin de yurt dışında doğmuş olduğu belirlendi. Tartışma: Ülkemiz verileriyle uyumlu olarak en yaygın görülen genotipin 1 olduğu, genotip 3'ün özellikle yurtdışıyla ilişkili hastalarda pozitif olduğu, genotip 4'ün ise daha az görüldüğü belirlendi. Ülkemizde ve bölgemizde en sık olduğu saptanan genotip 1'in önemi ; kronik hepatit C hastalığında antiviral tedaviye direncin fazla olması ve daha uzun süre tedavi gerektirmesidir.

Anahtar Kelimeler

HCV; Genotip; Tedavi

Abstract

Aim: Hepatitis C virus (HCV) is an important caustive agent of hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma both in our country and the world. Prognosis and response to treatment is related with the genotype of HCV which has six genotypes and over a hundred quasispecies. Knowing the HCV genotype is also important for epidemiological data. In this study we aimed to investigate the HCV genotypes of samples sent to Uludağ University Hospital Microbiology Laboratory which is the reference centre in the South Marmara Region. Material and Method: This study was done retrospectively to analyse the HCV patients' sera sent to our laboratory between July 2010and December 2012 for HCV genotyping. Artus HCV QS-RGQ PCR kit (Qiagene,Hilden, Germany) was used in Rotor-Gene Q (Qiagene, Hilden Germany) for detection of HCV RNA. HCV RNA positive samples of patients' sera were were used for genotyping by the Linear Array HCV genotyping test (Roche, NJ, USA).Results: 214 (92.6 %) of total 231 patients included in the study were genotype 1, one (0.4 %) was genotype 2, nine (3.9 %) were genotype 3 and, seven (3.4 %) were found genotype 4. Three of genotype 3 patients were of foreign nationality, two were born abroad and one of the genotype 4 patients were born abroad. Discussion: Concordant with our country data the most frequent genotype was 1, genotype 2 was seen in patients especially related with foreign countries and genotype 4 was seen rare. The importance of genotype 1, which is seen more frequent in our country and region is; resistance to antiviral treatment and prolonged treatment duration in chronic hepatitis C patients.

Keywords

HCV; Genotype; Treatment

DOI: 10.4328/JCAM.1954 Received: 27.06.2013 Accepted: 16.07.2013 Printed: 01.03.2015 J Clin Anal Med 2015;6(2): 202-204
Corresponding Author: Harun Ağca, Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bursa, Türkiye.
GSM: +905058443004 E-Mail: drharunagca@yahoo.com

Giriş

Hepatit C virüsü (HCV), dünyada ve ülkemizde hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinomun önemli bir nedenidir. dünyada Altı genotipi ve 100 civarında türümsü tanımlanmıştır. HCV enfeksiyonun seyri ve tedaviye yanıtı genotip ile ilişkilidir [1,2]. Tüm dünyada bulunan genotip 1,2 ve 3 özellikle Japonya, Batı ve Doğu Avrupa ve Kuzey Amerika'da ana genotiptir. Genotip 4 çoğunlukla Mısır dahil olmak üzere Kuzey ve Orta Afrika'da, genotip 5 Güney Afrika'da genotip 6 ise Güneydoğu Asya'da görülmektedir [1,3,4]. HCV seroprevalansı ülkelere göre değişmekte olup Kuzey Amerika' da % 1, Akdeniz ve Asya ülkelerinde %3-4, Orta Afrika ve Mısır'da %10-20 arasında görülmektedir[5]. Kronik HCV enfeksiyonu tedavisinde pegile-interferon ve ribavirin en yaygın kullanılan ilaçlar olup, tedaviye, direk antiviral etkili yeni ilaçlar da ilave edilmiştir. Direkt etkili antiviral ilaçlar HCV genomundaki NS3/4A serin proteaz bölgesi üzerine inhibitör etki göstermektedir[5-7]. HCV genotip 1 ve 4 genotip 2 ve 3'e oranla interferon tedavisine daha az yanıt vermektedir. HCV genotip 1 olan hastalarda telaprevir ve boceprevir ile tedavi şansı artmaktadır. HCV genotipi 1 olan olgularda kronik aktif hepatit ve siroz gelişim riski diğer genotiplere oranla daha yüksek bulunmuştur [4,6-9]. HCV genotiplerinin bilinmesi epidemiyolojik verilerin belirlenmesi açısından da önemlidir. Bu çalışmada Güney Marmara Bölgesi'nin referans merkezi olan Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen HCV genotiplerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmada, Temmuz 2010- Aralık 2012 döneminde Uludağ Üniversitesi Hastanesi Moleküler Mikrobiyoloji laboratuvarına genotipleme için gönderilen HCV enfeksiyonu olan hastaların serum örnekleri retrospektif olarak incelendi. Çalışmada incelenecek olan hasta serumlarında HCV RNA testi için Rotor-Gene Q (Qiagene, Hilden Germany) cihazında Artus HCV QS-RGQ PCR kiti (Qiagene,Hilden, Germany) kullanıldı. HCV RNA pozitif bulunan hastalarda HCV genotipi araştırıldı. HCV genotipinin araştırılması için öncelikle viral DNA RT-PCR ile çoğaltıldı; elde edilen ürünlerden naylon stripler üzerine sabitlenmiş HCV genotiplerine özgül oligonükleotid problarıyla ters hibridizasyon prensibine dayalı Linear Array HCV genotyping test (Roche, NJ, USA) kiti ile HCV genotip çalışması gerçekleştirildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 231 hastadan 214'ü (%92,6) genotip 1, biri (%0,4) genotip 2, dokuzu (%3,9) genotip 3, yedisi (%3,1) genotip 4 olarak bulundu (Tablo I). Genotipi 3 olan hastalardan üçünün yabancı uyruklu, ikisinin ise yurt dışında doğmuş olduğu, genotip 4 olan hastalardan birisinin de yurt dışında doğmuş olduğu belirlendi.

Tablo I. Genotiplerin sayı ve oransal dağılımı

Genotip	Sayı (n)	Oran (%)
1	214	92,6
2	1	0,4
3	9	3,9
4	7	3,1

Tartışma

Değişik ülkelerden elde edilen HCV suşları arasında genomun değişik bölgelerinde nükleotid ve aminoasit dizileri bakımından önemli farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılıklara bağlı olarak birçok genotip ve alt tip tanımlanmış ve değişik şekillerde adlandırılmışlardır. Kronik hepatitte tedavi protokollerinin önemli bir belirleyicisi olan HCV genotiplerinin dağılımı üzerine ülkemizde pek çok çalışma yapılmıştır. Abacıoğlu ve arkadaşlarının [10], İzmir'de yaptıkları çalışmada, genotip 1b %75.3, genotip 1a %19.1, genotip 2 %3.4 ve genotip 4 %2.2 oranında bulunmuştur. Şanlıdağ ve arkadaşları [11], Manisa bölgesinde yaptıkları araştırmada en sık rastlanan genotipin 1 olduğunu (%92) bunu genotip 4 (%5) ve genotip 2'nin(%2) takip ettiğini bulmuşlardır. Aktaş ve arkadaşlarının Zonguldak bölgesinde yaptıkları çalışmada olguların tamamının genotip 1 olduğu tespit edilmiştir[12]. Ülkemizde 2002-2012 yılları arasında yapılan çalışmalarda genotip 1'in % 62-100 arasında değişen sıklıklarda ve en sık görülen genotip olduğu belirlenmiştir [13]. Gökahmetoğlu ve arkadaşlarının [14], Kayseri'de yaptığı çalışmada en sık rastlanan genotipin 1 olduğu (%61,7) bunu genotip 4'ün takip ettiği (%35,6) ve nadiren de genotip 2'nin (%2,7) bulunduğunu rapor etmişlerdir. Kayseri'de yapılmış olan bu çalışmada ülkemiz genelinde yapılmış olan diğer çalışmalardan farklı olarak genotip 4'ün diğer çalışmalara oranla daha sık rastlandığı bildirilmiştir.

Adana'da Kuşçu ve arkadaşlarının[15], yaptığı çalışmada genotip 1 %78,3 oranında, genotip 3 %14,6 oranında, genotip 2 ise %6,2 oranında görülmüştür. Afyon' da 2009 yılında yapılmış bir başka çalışmada çalışmamıza benzer olarak en sık görülen genotipin 1 (%91) olduğu ve bunu genotip 3'ün (%9) takip ettiği belirlenmiştir [16]. Tezcan ve arkadaşlarının [17] Mersin'de yaptığı çalışmada en sık görülen genotipin 1 olduğu (% 92,3), bunu genotip 3' ün (%4,2) ile takip ettiği, diğer genotiplerin ise nadir görüldüğü bildirilmiştir.

HCV genotiplerinden 1,2 ve 3 dünya geneline yayılmış olup diğer genotiplere oranla daha sık görülmektedir. Tüm dünyada görülen HCV enfeksiyonlarının % 60'ı ise genotip 1 ile gerçekleşmektedir. Viral genotipin belirlenmesi tedavi protokolünün, süresinin ve takibinin nasıl yapılacağının belirlenmesinde önemli olup (diğer belirleyici ise serumdaki viral yüktür), tedaviye başlanacak hastalar da genotip tayini mutlaka yapılmalıdır. Tüm genotipler benzer virülansa sahip olmasına karşın, tedaviye verdikleri yanıt birbirinden farklıdır. Interferon tedavisi genotip 2 ve 3'de genotip 1'e oranla daha etkilidir. Bu nedenle genotip 1 için 48 haftalık tedavi protokolü uygulanırken, genotip 2 ve 3 için 24 haftalık tedavi yeterli olmaktadır[5]. HCV tedavisinde pegile interferon ve ribavirin tedavisindeki başarının genotip 1' de yeterince etkili olmaması nedeniyle tedaviye direk antiviral etkili olan yeni geliştirilen ilaçlardan boceprevir ve telaprevir dahil edilmiştir. Ancak genotip 1 hastalarda virolojik yanıt geleneksel tedaviye oranla daha başarılı olsa da yine de hastaların yaklaşık % 20' sinde tedaviye yanıt alınamamaktadır[6,7,18,19].

Ülkemizde yapılmış olan çalışmalara bakıldığında en sık görülen genotipin 1 olduğu ancak bunu takip eden genotiplerin bölgesel farklılıklar gösterdiği gözlenmiştir. Ülkemiz verileriyle uyumlu olarak, çalışmamızda en yaygın görülen genotipin 1 olduğu, genotip 3'ün özellikle yurtdışıyla ilişkili hastalarda görüldüğü, genotip 4'ün daha az, genotip 2'nin ise çok nadir görüldüğü belirlendi.

Sonuç

HCV enfeksiyonu tedavisinde genotipin belirlenmesi tedaviye başlamadan önce tedavi protokolünün ve süresinin belirlenmesi için mutlaka gereklidir. Genotip 1 ile infekte hastalarda pegile interferon ve ribavirin kombinasyon tedavisine direnç sık görülmektedir. Yeni geliştirilen NS3/4A serin proteaz bölgesine etkili ilaçlar da tedavide kullanılabilecek diğer ajanlardır. Ülkemizde ve bölgemizde en sık olduğu saptanan genotip 1'in önemi ise; kronik hepatit C hastalığında antiviral tedaviye direncin fazla olması ve daha uzun süre tedavi gerektirmesidir.

Çıkar Çakışması ve Finansman Beyanı

Bu çalışmada çıkar çakışması ve finansman destek alındığı beyan edilmemiştir.

Kaynaklar

1. Lee CM, Hung CH, Lu SN, Changchien CS. Hepatitis C virus genotypes: clinical relevance and therapeutic implications. Chang Gung Med J 2008;31:16-25.
2. Schröter M, Zöllner B, Schäfer P, Landt O, Lass O, Laufs R et al. Genotyping of hepatitis C virus types 1, 2, 3 and 4 by one-step LigthCycler method using three different pairs of hybridization probes. J Clin Microbiol 2002;40(6):2046-50.
3. Krekulova L, Rehak V, Wakil AE, Haris E, Riley LW. Nested restriction site-specific PCR to detect and type hepatitis C virus (HCV): A rapid method to distinguish HCV subtype 1b from other genotypes. J Clin Microbiol 2001;39:1774-80.
4. Martial J, Morice Y, Abel S, Cabie A, Rat C, Lombard F et al. Hepatitis C virus (HCV) genotypes in the Caribbean island of Martinique: Evidence for a large radiation of HCV-2 and for a recent introduction from Europe of HCV-4. J Clin Microbiol 2004;42(2):784-91.
5. Aman W, Mousa S, Shiha S, Mousa SA. Current status and future directions in the management of chronic hepatitis C. Virol J 2012;9:57.
6. Jacobson IM, Marcellin P, Zauzem S, Sulkowski MS, Esteban R, Poordad F et al. Refinement of stopping rules during treatment of hepatitis C genotype 1 infection with boceprevir and peginterferon/ribavirin. Hepatology 2012;56(2):567-75.
7. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011;365:1014-24.
8. Hawkins A, Davidson F, Simmonds P. Comparison of plasma virus loads among individuals infected with hepatitis C virus (HCV) genotype 1, 2 and 3 by Quantiplex HCV RNA asay versions 1 and 2, Roche monitör assay and an in-house limiting dilution method. J Clin Microbiol 1997;35:187-92.
9. Mutlu G, İmir T, Cengiz AT, Ustaçelebi Ş, Tümbay E, Mete Ö editors. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti; 1997.p.881-93.
10. Abacıoglu 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(6):297-301.
11. Şanlıdağ T, Akçalı S, Özbakkaloğlu B, Ertekin D, Akduman E. Manisa Bölgesinde hepatit C virus genotiplerinin dağılımı. Mikrobiyol Bul 2009;43:613-8.
12. Aktaş E, Ögedey ED, Külah C, Beğendik Cömert F. Zonguldak bölgesinde Hepatit C virüsü genotipleri. Mikrobiyol Bul 2010;44:647-50.
13. Tabak F, Tosun S editors. Viral Hepatit 2013. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013.p.81-112.
14. Gökahmetoğlu S, Atalay MA, Kılınç A. Hepatit C virüs genotiplerinin pirosekanslama yöntemi ile belirlenmesi. Erciyes Tıp Dergisi 2011;33:99-102.
15. 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):15-8.
16. Çiftçi İH, Er H, Aşık G, Aktepe OC, Altındiş M. Hepatit C virusu (HCV) RNA pozitif olgularda genotip dağılımı. Kocatepe Tıp Dergisi 2009;10:21-4.
17. Tezcan S, Ülger M, Aslan G, Yaraş S, Altıntaş E, Sezgin O et al. Mersin ilinde Hepatit C virüsü genotip dağılımının belirlenmesi. Mikrobiyol Bul 2013;47:332-8.
18. Poordad F, Mc Cone Jr J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011;364(13):1195-206.
19. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S et al. Telaprevir for treatment of HCV infection. N Engl J Med 2011;364(25):2417-28.