

YERLİ VE YABANCI KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA HCV GENOTİPLERİNİN DAĞILIMI: ALTI YILLIK DEĞERLENDİRME

Neslihan ARICI¹, Nilgün KANSAK¹, Rıza ADALETİ¹, Sebahat AKSARAY², Handan ANKARALI³

N. Arıcı: 0000-0003-4788-0044, N. Kansak: 0000-0002-1117-3906, R. Adaleti: 0000-0001-9576-6794,

S. Aksaray: 0000-0002-0552-1337, H. Ankaralı: 0000-0002-3613-0523

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, İSTANBUL

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Hamidiye Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

³İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, İSTANBUL

Öz

Kronik Hepatit C enfeksiyonunun tedavisi ve prognozunun belirlenmesinde Hepatit C virüs (HCV) genotip tayini kilit rol oynamaktadır. HCV genotip dağılımı, bölgesel farklılıklar gösterdiği için güncel verilerin takibi önemlidir. Bu çalışmada İstanbul ilinde altı yıllık süre içinde HCV genotip dağılımının ve dağılımdaki değişikliklerin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya, hastanemize Ocak 2016-Aralık 2021 tarihleri arasında başvuran ve HCV genotiplendirmesi yapılan erişkin hastalar dahil edilmiştir. Hastalara ait demografik veriler hastane elektronik bilgi sistemi üzerinden retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışmaya alınan 386 hastanın %52.1'i kadın, ortalama yaş 56.1±15.5 idi. Hastaların %59.3'ünde Genotip1b, %15.3'ünde Genotip 3, %10.6'sında Genotip 1a, %2.6'sında Genotip 2, %2.6'sında miks genotip ve %2.1'inde Genotip 4 saptanmıştır. Genotip 1b'de 2018 yılında bir artış saptanırken, Genotip 3 2021 yılında, 2019 ve öncesine göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Genotip 4, 2016'ya göre 2019 ve 2020 yıllarında anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Miks genotip'in son üç yılda 2017'ye göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır. Yaş, cinsiyet ve viral yük açısından genotip dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak, hastalarımızda en sık saptanan Genotip1b, genotipler arasında ilk sıradaki yerini hala korumaktadır. Genotip 3 ve 4 oranları ise yıllar içinde anlamlı düzeyde değişikliğe uğramış ve her iki genotipin büyük çoğunluğunu yerli hastaların oluşturması dikkat çekici bulunmuştur. İstanbul hem turistik faaliyetler hem de göç sebebiyle farklı coğrafyalardan insan hareketliliğinin yoğun olduğu bir şehir olması sebebiyle, HCV genotip değişimlerinden farklı düzeyde etkilenmektedir. Bu değişimlerin düzenli takibi; tedavi seçimine yön vermesi ve prognoz belirlenmesinin yanısıra, yerel kontrol programlarının geliştirilmesi noktasında epidemiyolojik veriye katkı sağlaması açısından da önemlidir.

Anahtar kelimeler: epidemiyoloji, genotip, Hepatit C virüs

ABSTRACT

Distribution of HCV Genotypes in Local and Foreign Chronic Hepatitis C Patients: A Six-Year Evaluation

Determination of Hepatitis C virus (HCV) genotypes plays a key role in the treatment of hepatitis C infection. In this study, it was aimed to examine the change of HCV genotype distribution in Istanbul in a six-year period.

Adult patients who admitted to our hospital between January 2016 and December 2021 and underwent HCV genotyping were included in the study. Demographic data of the patients were analyzed retrospectively through the hospital electronic database.

Of the 386 patients, 52% were women, and the mean age was 56.1±15.5 years. Genotype 1b in 59.3%, Genotype 3 in 15.3%, Genotype 1a in 10.6%, Genotype 2 in 2.6%, mixed genotype in 2.6% and Genotype 4 in 2.1% of patients was detected. An increase was detected in Genotype 1b in 2018, while Genotype 3 was found at a higher rate in 2021 than in 2019 and before. Genotype 4 was found to be significantly higher in 2019 and 2020. Mix genotype was found to be significantly higher in the last three years compared to 2017. Genotype 2 was significantly higher in foreign nationals and Genotype 1a was higher in domestic patients. There was no statistically significant difference in genotype distribution in terms of age, gender and viral load.

As a result, genotype1b, the most commonly detected in our patients, still maintains its first place among the HCV genotypes. Genotype 3 and 4 rates have been significantly changed over the years and it was remarkable that domestic patients were the majority of both genotypes. Istanbul is affected by HCV genotype changes because it is a city where human mobility from different geographies is intense due to both touristic activities and migration. Regular monitoring of these changes is also important in terms of contributing to epidemiological data in the development of local control programs, as well as directing the treatment selection and determination of prognosis.

Keywords: epidemiology, genotype, Hepatitis C virus

İletişim adresi: Neslihan Arıcı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, İSTANBUL
GSM: (0553) 349 66 80

e-posta: drnesliarici@gmail.com

Received/Geliş: 08.08.2022 Accepted/Kabul: 24.10.2022 Published Online/Online Yayın: 30.12.2022

Atıf/Cite as: Arıcı N, Kansak N, Adaleti R, Aksaray S, Ankaralı H. Yerli ve yabancı kronik hepatit C hastalarında HCV genotiplerinin dağılımı: Altı yıllık değerlendirme. ANKEM Derg. 2022;36(3):101-107.

GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV), Hepacivirus cinsine ve Flaviviridae familyasına ait zarflı, pozitif polariteli tek sarmallı bir RNA virüsüdür ve şimdiye kadar bilinen sekiz genotipi ile 86 subtipi bulunmaktadır. HCV, kan transfüzyonu, cerrahi müdahale, cinsel temas ve damar içi madde kullanımı gibi farklı yollardan bulaşabilir ve hem akut hem kronik hepatite yol açar^(16,22). Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) son raporlarına göre, yaklaşık 150-170 milyon insan akut hepatit C ile enfektedir ve bunların %75-85'i hastalığın kronik formuna ilerlemektedir. Ne yazık ki, hastaların %1-5'i de hastalığın hepatosellüler karsinomaya ilerlemesi nedeniyle hayatını kaybetmektedir⁽²⁸⁾. 2015 yılında DSÖ, bir halk sağlığı tehdidi olarak viral hepatiti, 2030 yılına kadar ortadan kaldırmak için küresel bir hepatit stratejisi benimsemiştir. Buna göre tüm vakalarda %90, ölüm oranında ise %65'lik bir azalma hedeflenmektedir. Bu hedeflere ulaşmak için tedaviye uygun bireylerin %80'inin tedaviye erişmesi gerektiği belirtilmiştir⁽²⁸⁾. Literatürde tedaviye yanıtın, genotipler arasında farklılık gösterdiği ve her genotipin kendine özgü bir terapötik rejimi olduğuna işaret edilmiştir⁽¹⁶⁾. Dolayısıyla antiviral tedavi seçimi, tedavi süresinin belirlenmesi ve tedaviye yanıtın izlenmesinde, viral yük ile birlikte genotip tayini kilit rol oynamaktadır^(12,21). Buna ek olarak genotiplerin bilinmesi hastalık prognozunun belirlenmesinde klinisyen için yol göstericidir. Çünkü Genotip 1b ve 3 enfeksiyonunun, daha agresif seyrederek ağır karaciğer hastalığına sebep olduğu ve hepatosellüler karsinom için daha büyük risk ile ilişkili olduğu bilinmektedir⁽¹⁶⁾. Bunun yanı sıra ulusal ve bölgesel düzeyde HCV genotiplerinin araştırılması, aşı geliştirme çalışmaları için de öneme sahiptir⁽²¹⁾.

Tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de farklı toplum koşulları, savaş, göç ve turistik faaliyetler HCV genotip epidemiyolojisinde dikkate değer değişikliklere sebep olmaktadır^(12,16,21). Bu yüzden ülkemiz gibi, hem turizm merkezi olup hem de yoğun göç alan toplumlarda HCV genotip dağılımındaki değişimlerin yakından izlemi oldukça önemlidir.

Çalışmamızda son altı yılda hastanemize başvuran yerli ve yabancı kronik Hepatit C hastalarında genotip dağılımının belirlenmesi, dağılımda yıllar içinde değişim olup olmadığının saptanması ve genotipler ile yaş, cinsiyet ve uyruk parametreleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Böylece kronik hepatit C hastalarının tedavilerinin yönetimi ve prognozları hakkında klinisyenlere veri sağlanmasının yanında, yerel kontrol programlarının geliştirilmesi açısından epidemiyolojik veriye de katkı sunulması hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'nda Ocak 2017-Aralık 2021 tarihleri arasında HCV RNA pozitif hastalardan alınan HCV genotip sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalara ait demografik veriler hastanenin elektronik tıbbi kayıtlarından elde edilmiştir. Genel genotip dağılımının belirlenmesinin yanında, dağılımın hastaların HCV RNA düzeyleri, yaş, cinsiyet ve uyruklarına göre farklılık gösterip göstermediği ve yıllar içindeki değişim profili araştırılmıştır.

Viral yük tayini için, HCV-RNA düzeyleri gerçek zamanlı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile ilk beş yıl için Abbott RealTime HCV Genotype (Abbott Molecular, Inc., Des Plaines, IL, ABD) kiti ve 2021 yılı için Artus HCV QS-RGQ PCR (Qiagene, Hilden, Almanya) kiti kullanılarak belirlenmiştir. HCV genotip tayini, 2017-2020 yılları için 5'NS5B bölgesini hedefleyen Bosphore HCV genotipleme kiti v3 (Anadolu Geneworks, Türkiye), 2021 yılı için ise 5'UTR bölgesini hedefleyen HCV Genotype Plus Real-TM (Sacace Biotechnologies, İtalya) kitleri kullanılarak üreticilerin talimatlarına uygun olarak yapılmıştır.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler SPSS yazılım versiyonu 25 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri ortalama, standart sapma, sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Kategorik özellikler arasındaki ilişkiler Fisher-Freeman-Halton testi ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 386 hasta dahil edilmiştir. Bunların %52.1'inin kadın, yaş ortalamasının 56.1 ± 15.5 (18.2-89.8) olduğu hesaplanmıştır. Hastaların kategorik yapıdaki özelliklerinin dağılımı Tablo 1'de verilmiştir. Hastalarda en sık %59.3 oranında Genotip1b saptanmıştır. Hastaların %86.8'i Türkiye Cumhuriyeti (TC) uyruklu iken, %12.2'sinin yabancı uyruklu olduğu görülmüştür. Yabancı uyruklu hastaların ülke dağılımının 20 Türkmenistan, 10 Özbekistan, 4 Rusya, 3 Gürcistan, 3 Moldova, 3 Suriye, 2 Azerbaycan ve birer tane Kazakistan, Kırgızistan, Ermenistan, Bulgaristan, Nijer ve Cezayir şeklinde olduğu gözlenmiştir.

Genotiplerin yıllara göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir. Yıllar arasında genotip dağılımı açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.001$). Bu sonuca göre Genotip 1b'nin sadece 2018 yılında 2016 yılına göre daha yüksek oranda bulunduğu görülürken, 1a için yıllar arası fark saptanmamıştır. Benzer şekilde Genotip 2'de de yıllar içinde anlamlı bir değişim izlenmemiştir. Genotip 3'ün ise 2021 yılında 2019 ve öncesine göre daha yüksek oranda bulunduğu görülmüştür. Genotip 4, 2016'ya göre 2019 ve 2020 yıllarında anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca miks genotipin son üç yılda 2017'ye göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır.

Genotiplerin uyruklara göre dağılımı Tablo 3'te verilmiştir. Uyruklar arasında genotip dağılımı açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.004$). Bu sonuca göre Genotip 2'nin yabancı uyruklu kişilerde, Genotip 1a'nın ise TC uyruklularda daha yüksek oranda olduğu saptanmıştır. İstatiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte Genotip 4 hastalarının tamamının yerli hasta olduğu görülmüştür. Diğer genotiplerin dağılımı uyruklara göre farklılık göstermemiştir.

Yaş ve cinsiyet açısından genotip dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.532$). Hastaların HCV viral yük değerleri, ortanca 2.539.614 IU/ml (1088-17.700.000) olarak bulunmuştur. Genotip 1b ve diğer genotipler arasında HCV RNA düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.074$). Benzer şekilde cinsiyetler arasında da viral yük açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.0933$).

Tablo 1. HCV pozitif hastalara ait demografik veriler ve HCV genotip dağılımı.

		n	%
Uyruk	Türk	335	86.8
	Yabancı	51	13.2
Cinsiyet	Kadın	201	52.1
	Erkek	185	47.9
Yıl	2016	128	33.2
	2017	110	28.5
	2018	51	13.1
	2019	44	11.4
	2020	28	7.3
	2021	25	6.5
Yaş Grupları	18-25	12	3.1
	26-35	29	7.5
	36-45	50	13.0
	46-55	79	20.5
	56-65	92	23.8
	66 yaş ve üzeri	124	32.1
Genotipler	Genotip 1	29	7.5
	Genotip 1a	41	10.6
	Genotip 1b	229	59.3
	Genotip 2	10	2.6
	Genotip 3	59	15.3
	Genotip 4	8	2.1
	Miks Genotip	10	2.6

Tablo 2. Bu çalışmada tespit edilen HCV genotiplerinin yıllara göre dağılımı.

	2016		2017		2018		2019		2020		2021		Toplam n
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Genotip 1	29	22.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	29
Genotip 1a	14	10.9	18	16.4	4	7.8	3	6.8	1	3.6	1	4	41
Genotip 1b	66 _a	51.6	68	61.8	37 _b	72.5	28	63.6	17	60.7	13	52	229
Genotip 2	4	3.1	3	2.7	0	0	2	4.5	1	3.6	0	0	10
Genotip 3	11 _a	8.6	18 _a	16.4	9 _a	17.6	6 _a	13.6	5 _{a, b}	17.9	10 _b	40	59
Genotip 4	0 _a	0	3 _{a, b}	2.7	1 _{a, b}	2	2 _b	4.5	2 _b	7.1	0 _{a, b}	0	8
Miks Genotip	4	3.1	0 _b	0	0	0	3 _a	6.8	2 _a	7.1	1 _a	4	10
Toplam	128		110		51		44		28		25		386

a, b; Fisher-Freeman-Halton testi

Tablo 3. Bu çalışmada tespit edilen HCV genotiplerinin uyruklara göre dağılımı.

	Türk		Yabancı		Total (n)
	n	%	n	%	
Genotip 1	28	8.4	1	2	29
Genotip 1a	40	11.9 _b	1	2 _a	41
Genotip 1b	199	59.4	30	58.8	229
Genotip 2	6	1.8 _a	4	7.8 _b	10
Genotip 3	47	14.0	12	23.5	59
Genotip 4	8	2.4	0	0.0	8
Miks Genotip	7	2.1	3	5.9	10
Toplam	335	100	51	100	386

a, b; Fisher-Freeman-Halton testi

Tablo 4. Son altı yılda ülkemizde farklı merkezlerde HCV genotiplerini araştıran bazı çalışmaların sonuçları.

Çalışma	Yıl	Bölge	Sayı	Genotip (%)								
				1	1a	1b	2	3	4	5	6	Miks
Altındış ve ark. ⁽³⁾	2016	Çok merkezli	7002	7.7	5.5	67.7	4.7	6.7	7.3	0.05	0.02	0.1
Çetin Duran ve ark. ⁽⁷⁾	2016	Adana	119		12.6	58.8	7.6	16.8	3.4	0.8		
Zeytinli ve ark. ⁽³⁰⁾	2017	İstanbul	554		23.1	56.3	0.5	16.9	0.5			1.8
Karabulut ve ark. ⁽¹⁵⁾	2018	İstanbul	412	37.4	6.3	38.8	4.6	10.7	2.2			0
Selek ve ark. ⁽²⁴⁾	2018	İstanbul	106		14.2	67	2.8	16	0	0	0	
Tiryaki ve ark. ⁽²⁶⁾	2018	Aydın	182	2.2	18.1	69.2	1.7	7.2	1.7			
Cirit ve ark. ⁽⁸⁾	2019	Şanlıurfa	312	9.2	5.4	54.8	14.1	3.8	10.3	1.6	-	0.6
Öz ve ark. ⁽¹⁹⁾	2019	Sakarya	235	2.1	5.5	77.4	0.8	8.5	2.9			2.5
Çabalak ve ark. ⁽⁹⁾	2020	Hatay	589	-	7.3	66.9	10.5	7	7.1			1.2
Gülseren ve ark. ⁽¹³⁾	2020	Konya	241	4.9	13.2	58.9	5.3	14.1	2.8	0.4	-	
Kuru ve ark. ⁽¹⁸⁾	2020	Karabük	169	-	4.2	85.8	0.6	3	11			-
Sarı ve ark. ⁽²³⁾	2020	İstanbul	413	12.3	12.5	53.7	5.3	11.8	3.6	0.4		
Ağca ve ark. ⁽¹⁾	2021	Bursa	740	5.8	6.1	72.8	2	9.2	2.5	0.1	-	1.5
Özkaya ve ark. ⁽²⁰⁾	2021	Trabzon	670	3.4	3.7	82.8	1.8	6.7	0.9	0	0	0.6
Bulut ve ark. ⁽⁵⁾	2021	İstanbul	385	2.6	10.9	67.8	3.4	8.8	2.9	0.8		2.9
Aydın ⁽⁴⁾	2021	İstanbul	399	17.8	10	60.7	3.6	4.5	1.8	-	-	
Alaçam ve ark. ⁽²⁾	2022	İstanbul	546	2.6	13.2	56.2	6.7	14	8.8	1.3	0.2	8.6
Bu çalışma	2022	İstanbul	386	7.5	10.6	59.3	2.6	15.3	2.1	-	-	2.6

TARTIŞMA

HCV genotiplerinin dağılımı dünya çapında coğrafi farklılıklar göstermektedir. Genotip 1 %49.1 ile en sık tespit edilirken; ardından sırasıyla en sık Genotip 3 (%17.9), Genotip 4 (%16.8), Genotip 2 (%2.0) ve Genotip 6 (%1.4) gelmektedir⁽¹²⁾. Genotip 5, 7 ve 8, küresel HCV enfeksiyonlarının %1'inden azını oluşturur⁽²⁵⁾. Ülkemizdeki 2016 yılından itibaren son altı yıla ait güncel veriler incelendiğinde, Genotip 1b'nin %38.8-%85.8 arasında değişen oranlarla birlikte hala baskın genotip olduğu görülmektedir (Tablo 2). Yıllar içindeki dağılıma bakıldığında ise genotip 1b'nin oransal olarak yıllar içinde azaldığını belirten çalışmalar^(1,9,11,14,26) olduğu gibi, anlamlı bir değişimin gözlemlenmediğini belirten yayınlar da mevcuttur^(2,5). Çalışmamızda 1b, %59.3 ile en sık saptanan genotip olmuş (Tablo 1) ve sadece 2018 yılında 2016 yılına göre bir yükseliş saptanmıştır, bunun dışında diğer yıllarda anlamlı bir değişiklik göstermemiştir (Tablo 2). Önceki çalışmalarda Genotip 1a sıklığının ülkemiz genelinde %3.7-%23.1 arasında değiştiği, İstanbul için ise bu oranın %6.3-%23 aralığında olduğu görülmüştür. Biz de bu verilerle uyumlu olarak Genotip 1a oranını %10.6 olarak saptadık ve yıllar arasında bir farklılık gözlemlenmedi.

Global HCV genotip dağılımında genellikle ikinci sırada yer alan Genotip 3 düşük-orta gelirli ülkelerde daha yaygındır ve tüm HCV enfeksiyonlarının %25'ini oluşturur⁽²⁵⁾. Genotip 3 aynı zamanda tüm dünyada damar içi uyuşturucu kullananlarda belirgin olarak yüksek saptanmaktadır^(21,22). Ülkemizde 2016 yılından bu yana yapılan çalışmalarda, Genotip 3 sıklığının %3 ile 16,9 arasında değişen oranlarda bildirildiği ve çoğunlukla ikinci en sık genotip olarak saptandığı görülmüştür^(1,2,9,13,19,20,23,24). Ayrıca birçok çalışmada zaman içerisinde Genotip 3'ün sayı ve oranında artış olduğuna dikkat çekilmiştir^(1,6,7,9,11,15,26). Bu artışın sebepleri arasında yabancı uyruklu hastaların yanı sıra, özellikle damar içi uyuşturucu kullanımındaki artış da sayılmıştır^(11,14,27,29). Çalışmamızda biz de Genotip 3'te yıllar içinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde oransal bir artış olduğunu saptadık. Bunun yanında, tespit ettiğimiz Genotip 3 olgularının %80 gibi büyük bir bölümünün yabancı uyruklu kişilerden değil yerli hastalardan oluşmuş olmasını dikkate değer bir durum olarak görmekteyiz. Bu sonuç, ülkemizin farklı bölgelerinde olduğu gibi, İstanbul'da da yerli hastalarda HCV Genotip epidemiyolojisinin değişmekte olduğunu bir kez daha göstermiştir. Ancak çalışmamızda HCV enfeksiyonunun bulaş yollarına ilişkin veri olmadığı için, damar içi uyuşturucu kullanımının bu artıştaki etkisi incelenememiştir.

Genotip 4 enfeksiyonları en çok Kuzey Afrika ve Orta Doğu'da görülür^(22,25). Ülkemize komşu ülkelerde (özellikle Suriye) yaygın bir genotip olması, daha dirençli ve tedavi süresinin daha uzun olması nedeniyle Genotip 4'ün takibi önemlidir⁽⁵⁾. Ülkemizde yapılan son güncel çalışmalara göre Genotip 4 sıklığı %0-11 arasında değişmektedir. Bu çalışmalarda Genotip 4'ün yıllar içinde arttığı, özellikle savaş sonrası göç sebebiyle Orta Doğu kökenli kişilerin yoğun olduğu bölgelerde diğer bölgelere oranla daha sık saptandığı belirtilmiştir^(3,8,18,26). Bu bölgelerden biri olan İstanbul'da yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Selek ve ark.⁽²⁴⁾ 2018 yılında yaptıkları çalışmada hiç Genotip 4'e rastlamazken, Alaçam ve ark.'ına⁽²⁾ ait 2022 yılındaki güncel çalışmada Genotip 4 oranı %8.8 olarak bulunmuş ve ülke bilgisi verilmemekle birlikte yabancı hastalarda Genotip 4 oranının Türk hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda saptadığımız Genotip 4 oranı %2.1 ile ülkemiz verileriyle uyumlu olmakla birlikte, Genotip 4 tespit edilen sekiz hastanın tamamının yerli olması, farklı bir sonuç olarak dikkat çekicidir. Bu durum, çalışmamızdaki Orta Doğu kökenli hasta sayısının çok az (n=3) olmasından kaynaklanmış olabilir. Ayrıca çalışmamızda 2016 yılında hiç Genotip 4 saptanmazken, 2019 ve 2020 yıllarında 2016'ya göre anlamlı düzeyde artış saptanmıştır. Bu sonuçlar, ülkemizde Genotip 4'ün yıllar içinde önemli ölçüde arttığını belirten diğer yayınlarla uyumlu bulunmuştur^(3,8,26).

Miks genotip enfeksiyonunun tespiti, tedavi başarısızlıklarına neden olabileceği için önemlidir⁽¹⁸⁾. Türkiye'nin farklı bölgelerinde yapılan güncel çalışmalarda miks genotip oranının %0 ile %8.6 arasında değiştiği görülmüştür^(17,23,24). Çalışmamızda, %2.6 oranında miks genotip saptanmış ve 1b, 3 ve 4 genotiplerinin birbirleri arasında farklı kombinasyonları gözlemlenmiştir. Ayrıca, miks genotipin yıllar içinde farklılık gösterdiğini belirten İstanbul kaynaklı çalışmalara^(5,10) benzer şekilde, çalışmamızda 2019-2021 yıllarında 2017'e göre anlamlı yükseklik tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, hasta takibinde miks genotipe sahip HCV enfeksiyonları ile de karşılaşılabilmesinin göz önünde bulundurulması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda toplam hasta sayısının %13'lük kısmını oluşturan toplam 51 yabancı hastaya ait veri incelenmiştir (Tablo 3). Bu hastaların yaklaşık üçte ikisini Türki Cumhuriyetler ve Rusya kökenli hastalar oluşturmuştur (20 Türkmenistan, 10 Özbekistan 4 Rusya, 3 Gürcistan). Yurt dışında yapılan güncel bir derlemede Türki Cumhuriyetler, Rusya ve çevresindeki ülkelerde genotip sıklığının 1, 3 ve 2 olarak sıralandığı belirtilmiştir⁽¹²⁾. Özellikle Rusya'da Genotip 1b'nin, ülkenin hemen hemen her yerinde %55-80 oranında görüldüğü, ancak damar içi uyuşturucu kullanımının artması nedeniyle Genotip 3'ün gençler arasında sıklığının arttığına dikkat çekilmiştir. Çalışmamızdaki yabancı hastalarımızın önemli bir kısmının köken aldığı Türkmenistan'daki HCV genotip dağılımına dair literatürde herhangi bir veriye rastlanmamıştır. Bununla birlikte yakın komşu ülkesi Özbekistan'da, diğer Türki Cumhuriyetlerde olduğu gibi genotip dağılımında 1b'nin ilk sırada yer aldığı bunu Genotip 3 ve Genotip 2'nin takip ettiği görülmüştür⁽¹²⁾.

Yabancı hastaların kökenlerinin bizim çalışmamızla benzer olduğu Özkaya ve ark.'na⁽²⁰⁾ ait çalışmada da genotip dağılımı aynı şekilde bulunmuştur. Bu verilerle uyumlu olarak çalışmamızda yabancı hastalarda Genotip 1b'nin %58.8 ile baskın genotip olduğu, Genotip 3'ün %23.5 ile bunu takip ettiği saptanmıştır. Özellikle Türkmenistan ve Özbekistan kökenli hastalarda Genotip 1b oranının %70'e ulaştığı görülmüştür. Ortadoğu ve Afrika kökenli beş hastada 1b, 1a, 3 ve miks genotipler (1b+4) saptanmıştır. Yine dikkat çekici olarak yabancı hastalarda Genotip 4 sadece bir hastada miks genotip olarak görülmüştür. Bu sonuçlarda Ortadoğu ve Afrika kökenli hasta sayımızın çok az (n=5) olmasının etkili olduğunu düşünüyoruz. Hem ülkemizin diğer bölgelerinde hem de İstanbul'da Genotip 5 ve 6'nın saptandığını gösteren bazı yayınların^(1,2,5) aksine çalışmamızda bu genotiplere rastlanmamıştır. Bu durum, genotip dağılımındaki değişikliklerden her bölgenin hatta aynı şehir içinde farklı hastanelerin farklı şekilde etkilendiğini açıkça göstermektedir.

Bu çalışmada genotipler arasında HCV RNA düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Benzer şekilde viral yük ile farklı HCV genotipleri arasında ilişki olmadığı daha önceki çalışmalarda da bildirilmiştir⁽⁶⁾.

Genotip dağılımının cinsiyet ile ilişkisinin incelendiği çalışmalarda da birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Genotip 1b'nin kadınlarda^(5,13,19), Genotip 3'ün erkeklerde daha yüksek olduğunu belirten çalışmalar⁽⁵⁾ olduğu gibi, farklı genotiplerle enfekte hastalar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmadığını raporlayan çalışmalar da bulunmaktadır^(2,3,17,24,26). Biz de çalışmamızda cinsiyetler arasında genotip dağılımı açısından anlamlı bir fark saptamadık.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında retrospektif olması ve bulaş yollarının tespit edilememiş olması sayılabilir.

Sonuç olarak; hastanemize ait bu ilk verilerden alınan sonuçlara göre, hastalarımızda en sık saptanan Genotip1b, genotipler arasında ilk sıradaki yerini hala korumaktadır. Genotip 3 ve 4 oranları ise yıllar içinde anlamlı düzeyde değişikliğe uğramış ve her iki genotipin büyük çoğunluğunu yerli hastaların oluşturması dikkat çekici bulunmuştur. Genotiplere göre olguların yaş ve cinsiyet dağılımları açısından ise anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. İstanbul hem turistik faaliyetler hem de göç sebebiyle farklı coğrafyalardan insan hareketliliğinin yoğun olduğu bir şehir olması sebebiyle, HCV genotip değişimlerinden farklı düzeyde etkilenmektedir. Bu değişimlerin her bir sağlık kurumu için düzenli takibi; tedavi seçimine yön vermesi ve prognozun belirlenmesi için önemli olmasının yanında, yerel kontrol programlarının geliştirilmesi konusunda epidemiyolojik veriye katkı sağlaması açısından da önemlidir.

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (10.01.2022/ Sayı: HNEAH-KAEK 2022/KK/2).

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Proje için herhangi bir finansal destek alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee (10.01.2022/ Issue: HNEAH-KAEK 2022/KK/2).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial support: No financial support was received for the project.

KAYNAKLAR

1. Ağca H, Ener B, Sağlık İ, Yılmaz E, Kazak E. Hepatit C virüsü genotiplerinin retrospektif incelenmesi. Turk Mikrobiyol Cem Derg. 2021;51(3):303-8.
2. Alacam S, Bakır A, Karatas A. Hepatitis C virus genotypes and viremia in a tertiary hospital in Istanbul, Turkey. J Infect Dev Ctries. 2022;16:668-74.
3. Altindis M, Dal T, Akyar I, et al. Six-year distribution pattern of hepatitis C virus in Turkey: A multicentre study. Biotechnol Biotech Eq. 2015;30(2):335-40.
4. Aydın Ö. Genotype distributions and hepatitis B coinfection in hepatitis C patients at a university hospital. Viral Hepat J. 2021;27(1):13-8.
5. Bulut ME, Topalca US, Murat A, et al. HCV genotype distribution of patients with chronic hepatitis C in Istanbul. Med Bull Sisli Etfal Hosp. 2021;55(1):86-92.
6. Caliskan A, Kirisci O, Ozkaya E, 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.

7. Cetin AD, Kibar F, Cetiner S, Yaman A. Determination of hepatitis C virus genotype and HCV infection transmission routes in Cukurova University Medical Faculty Hospital. *Turk Hij Den Biyol Derg.* 2017;74(3):201-10.
8. Cirit OS, Uzala Mızraklı A, Vurupalmaz Y, Gümüş HH, Özturhan H, Barış A. Genotyping distribution of hepatitis C virus in Şanlıurfa province and effect of Syrian patients. *Viral Hepat J.* 2019;25(2):62-6.
9. Çabalak M, Bal T, Demir M, Ocak S, Önlen Y. Genotype distribution of hepatitis C virus in Hatay province of Turkey. *Viral Hepat J.* 2020;26(2):56-60.
10. Çizmeçi Z. The distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis c infection. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2016;46(1):27-32.
11. Erman Daloğlu A, Parkan ÖM, Erdoğan A, et al. Damar içi madde bağımlılığı olan ve madde bağımlısı olmayan hastalar arasında hepatit C virus (HCV) genotiplerinin dağılımı. *Mikrobiyol Bul.* 2021;55(1):30-40.
12. Guntipalli P, Pakala R, Kumari Gara S, et al. Worldwide prevalence, genotype distribution and management of hepatitis C. *Acta Gastroenterol Belg.* 2021;84(4): 637-56.
13. Gülseren YD, Esenkaya Taşbent F, Özdemir M, Feyzioğlu B. Kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda hepatit C genotipleri: üç yıllık sonuçların değerlendirilmesi. *FLORA* 2020;25(3):347-53.
14. Haciseyitoğlu D, Can Sarınoğlu R, Gözalan A, Batirel A, Söyletir G. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients diagnosed with hepatitis C in our hospital: 2015-2018. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob.* 2021;10: 7. <http://dx.doi.org/10.4274/mjima.galenos.2021.2020.7>
15. Karabulut N, Alacam S, Yolcu A, Onel M, Agacfidan A. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Istanbul, Turkey. *Indian J Med Microbiol.* 2018;36(2):192-6.
16. Keikha M, Eslami M, Yousefi B, et al. HCV genotypes and their determinative role in hepatitis C treatment. *Virusdisease.* 2020;31(3):235-40.
17. Kulah C, Altindis M, Akyar I, et al. The prevalence of mixed genotype infections in Turkish patients with hepatitis C: a multicentered assessment. *Clin Lab.* 2019;65(4):485-90.
18. Kuru C, Hamidi AA. Genotype distribution of hepatitis C virus and demographic features of the patients in the province of Karabük. *Viral Hepat J.* 2020;26(3):163-6.
19. Öz S, Köroğlu M, Özbek A, et al. Sakarya ilinde hepatit C virüs genotip dağılımı; üç yıllık retrospektif çalışma. *OTSBD.* 2019;4(4):444-53.
20. Özkaya E, Buruk CK, Aydın F, Kaklıkkaya N, Baran I, Tosun İ. Distribution of hepatitis C virus genotypes: 18-year experience in an academic center. *Viral Hepat J.* 2021;27(3):118-23.
21. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cacciapuoti C. Hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution: an epidemiological update in Europe. *Infect Agent Cancer.* 2016;11:53. <https://doi.org/10.1186/s13027-016-0099-0>
22. Roudot-Thoraval F. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2021;45(3): 101596.
23. Sarı ND, Karatas A, İnci A, Yörük G. Evaluation of hepatitis C virus genotype distribution in domestic and foreign patients. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2020;40(2):148-53.
24. Selek MB, Baylan O, Karagöz E, Özyurt M. Changes in hepatitis C virus genotype distribution in chronic hepatitis C infection patients. *Indian J Med Microbiol.* 2018;36(3):416-21.
25. Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M, Sonderup M. Hepatitis C. *Lancet.* 2019;394:1451-66.
26. Tiryaki Y, Çetin-Duran A, Özçolpan OO. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Aydın Province. *Viral Hepat J.* 2018;24(3):70-4.
27. Üçbilek E, Abaylı B, Koyuncu MB, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes among intravenous drug users in the Çukurova region of Turkey. *Turk J Med Sci.* 2016;46(1):66-71.
28. World Health Organization (WHO). Global health sector strategy on viral hepatitis, 2016-2021. <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/> (erişim tarihi: 9 Şubat 2022)
29. Yetim A, Şahin M. Hepatitis C virus (HCV) infection in youth with illicit drug use: sociodemographic evaluation and HCV genotype analysis. *Klimik Derg.* 2018;31(3):190-4.
30. Zeytinli UO, Yücel FM, Dincer SD, Yanılmaz O, Aksaray S, Özdil K. Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes in the Region of İstanbul Northern Anatolian Association of Public Hospitals. *Viral Hepat J.* 2017;23(1):10-3.