



Damar İçi Uyuşturucu Madde Kullanan ve Kullanmayan Hepatit C Hastalarının Genotip Dağılımı ve Genotip ile Serum Aminotransferaz Düzeyleri Arasındaki Olası İlişkisi

Genotype Distribution of Hepatitis C Patients among Intravenous Drug users and non-users and Possible Relationship between of Genotype with Serum Aminotransferase Levels

Zehra ÖKSÜZ¹([iD](#)), Enver ÜÇBİLEK²([iD](#)), Mehmet Sami SERİN¹([iD](#)), Serkan YARAŞ²([iD](#)),
Gülhan ÖREKİCİ TEMEL³([iD](#)), Orhan SEZGİN²([iD](#))

¹ Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Kliniği, Mersin, Türkiye

³ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Makale atfı: Öksüz Z, Üçbilek E, Serin MS, Yaraş S, Örekici Temel G, Sezgin O. Damar içi uyuşturucu madde kullanan ve kullanmayan hepatit C hastalarının genotip dağılımı ve genotip ile serum aminotransferaz düzeyleri arasındaki olası ilişkisi. FLORA 2022;27(1):11-20.

ÖZ

Giriş: Kronik hepatit C, tüm dünyada yaygın sağlık sorunu olup siroz ve hepatosellüler karsinomun en önemli nedenlerinden biridir. Hepatit C virüsünün (HCV) birçok bulaş yolu olsa da en önemlisi damar içi uyuşturucu madde (DİUM) kullanımınıdır. Bu çalışmada, damar içi uyuşturucu madde (DİUM) kullanan ve kullanmayan hepatit C hastalarında genotip ve genotipin HCV RNA, aminotransferazlar ile olası ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya kronik hepatit C (KHC) tanısı alan 101 DİUM kullanan ve 78 DİUM kullanmayan toplam 179 hasta retrospektif olarak dahil edilmiştir. Serolojik parametreler ELISA yöntemi ile belirlenmiş ve viral yük tayini RT-PCR ile gerçekleştirilmiştir. HCV genotipleri belirlemede ters hibridizasyon line probe assay yöntemi kullanılmıştır.

Bulgular: Hastalarda HCV 1a, 1b, 2, 3, 4 subtip/genotipi tespit edilmiştir. DİUM kullanan hepatit C hastalarında 1a (%34.6) yaygın subtip olarak belirlenmişken DİUM kullanmayan hepatit C hastalarında ise 1b (%80.7) en yaygın subtip olarak belirlenmiştir. DİUM kullanan hepatit C hastalarında DİUM kullanmayanlara kıyasla alanin aminotransferaz (ALT) ortalaması istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p= 0.004$), ancak iki grup arasında aspartat aminotransferaz (AST) ve HCV RNA açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p> 0.05$). Toplam hepatit C hastalarında tespit edilen subtip/genotipler (1a, 1b, 2, 3, 4) arasında HCV RNA ortalamaları bakımından fark yokken, ALT/AST ortalamaları bakımından genotip 3 ile subtip 1a, 1b ve genotip 4 arasında, ayrıca genotip 2 ile 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p< 0.05$).

Sonuç: Verilerimiz DİUM kullanan hepatit C hastalarının DİUM kullanmayan hasta popülasyona göre farklı genotipler taşıdığını göstermektedir. Ayrıca bu hasta gruplarında genotip 3 ile enfekte olanlarda inflamasyonun daha fazla olduğunu da tespit edilmiştir. Bu bulgular hepatit C enfeksiyonunun tedavi stratejisinin belirlenmesinde klinisyenlere yol gösterici ön veriler içerirse de daha fazla hasta grubunun katıldığı ileri çalışmalarla desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: HCV; HCV genotip; Aminotransferazlar; Damar içi uyuşturucu madde kullanıcıları

ABSTRACT

Genotype Distribution of Hepatitis C Patients among Intravenous Drug users and non-users and Possible Relationship between of Genotype with Serum Aminotransferase LevelsZehra ÖKSÜZ¹, Enver ÜÇBİLEK², Mehmet Sami SERİN¹, Serkan YARAŞ², Gülhan ÖREKİCİ TEMEL³, Orhan SEZGİN²¹Department of Pharmaceutical Microbiology, Mersin University Faculty of Pharmacy, Mersin, Turkey²Clinic of Gastroenterology, Department of Internal Diseases, Mersin University Faculty of Pharmacy, Mersin, Turkey³Department of Biostatistics and Medical Informatics, Mersin University Faculty of Medicine, Mersin, Turkey

Introduction: Chronic hepatitis C is an important health problem all over the world and is one of the most important causes of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Although there are many ways of transmission of HCV, the most important one is intravenous drug use (IVDU). In this study, it was aimed to determine the possible relationship between genotype and genotype with HCV RNA and aminotransferases in hepatitis C patients who intravenous drug use (IVDU) and non-IVDU.

Materials and Methods: A total of 179 patients who used 101 IVDU and not used 78 IVDU were included in the study diagnosed with chronic hepatitis C (CHC). Serological parameters were determined by ELISA method. Viral load determination was performed by real time polymerase chain reaction (RT-PCR). Reverse hybridization line probe assay method was used to determine HCV genotypes.

Results: HCV 1a, 1b, 2, 3, 4 subtypes/genotypes were detected in patients. HCV 1a (34.6%) was determined as the common subtype in hepatitis C patients IVDU, while hepatitis C patients who non-IVDU, 1b (80.7%) was determined as the most common subtype. A statistically significant difference was found in terms of alanine aminotransferase (ALT) between hepatitis C patients IVDU and non-IVDU ($p=0.004$), but no significant difference was found in terms of aspartate aminotransferase (AST) and HCV RNA ($p>0.05$). The mean of alanine aminotransferase (ALT) was statistically significantly higher ($p=0.004$), however, there was no significant difference between the two groups in terms of aspartate aminotransferase (AST) and HCV RNA ($p>0.05$). While there was no difference in terms of HCV RNA averages between subtypes /genotypes (1a, 1b, 2, 3, 4) detected in total hepatitis C patients, statistically significant difference in terms of ALT/AST averages was found between genotype 3 and subtype 1a, 1b and genotype 4 and also between genotype 2 and 4 ($p<0.05$).

Conclusion: Our data show that hepatitis C patients IVDU carry different genotypes compared to the non-IVDU patient population. In addition, it was found that in these patient groups, inflammation was more in those infected with genotype 3. Although these findings contain preliminary data to guide clinicians in determining the treatment strategy of hepatitis C infection, they should be supported by further studies involving more patient groups.

Key Words: HCV; HCV genotype; Aminotransferases; Intravenous drug users

GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV), kronik karaciğer hastalığının başlıca nedeni olan kan yoluyla bulaşan bir insan patojenidir^[1]. Dünyada yaklaşık 71 milyon kişinin HCV ile kronik olarak enfekte olduğu ve bu hastaların %20-%30'unda 20 yıllık bir süre içinde siroz geliştiği önceki raporlardan bilinmektedir^[2,3]. Dünyada (HCV) prevalansı coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir. HCV prevalansının en düşük olduğu İngiltere ve İskandinavya ülkelerinde oran %0.01-0.1 iken en yüksek olduğu Mısır'da oran yaklaşık %15-20'dir^[3,4]. Ülkemizde yapılan kapsamlı çalışmalar HCV prevalansının %1 olduğunu bildirmektedir^[5]. HCV'nin en önemli bulaş yolları damar içi uyuşturucu madde (DİUM) kullanımı, kan ve kan ürünleri transfüzyonu ve güvenli olmayan terapötik enjeksiyon-

dur^[6]. Moleküler epidemiyoloji çalışmaları, HCV transmisyonunun DİUM kullananlar arasında çok yaygın olduğunu göstermiştir^[7]. DİUM kullananlar arasında HCV yaygınlığı dünya çapında %20 ila %90 arasında değişmektedir^[8].

Şimdiye kadar, HCV'nin filogenetik sınıflandırmasında, %30-35'lere varan sekans farklılığı gösteren 7 ana genotipi (1-7) ve sekans farklılığı %20-25 nükleotid varyasyonu gösteren 67 subtipi (a, b, c, vb.) tanımlanmıştır^[9,10]. HCV'nin farklı genotipleri/subtiplerinin bilinmesi, aşı geliştirme^[11,12], antiviral tedaviye yanıtı belirleme^[13] ve kronik hepatit C (KHC) infeksiyonunun yönetimiyle ilgili olduğundan klinik olarak önemlidir. Aynı zamanda hepatositlerde sentezlenen aminotransferaz (ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz) enzimlerindeki artış hepatit C

hastalarında hepatosellüler hasarın belirlenmesinde önemlidir^[14]. Literatürdeki bu bilgiler hepatit C enfeksiyonunda, HCV RNA seviyesinin, genotipinin ve aminotransferaz düzeylerinin ve bunlar arasındaki ilişkinin bilinmesinin hastalığın klinik seyrinde ve tedavisinde rehber olan başlıca parametreler olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmaya DİUM kullanan ve kullanmayan hepatit C hastaları dahil edilmiş ve HCV genotipi ve genotip ile HCV RNA, ALT, AST seviyeleri arasındaki ilişki hasta grupları arasında karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. DİUM kullanan ve kullanmayan hepatit C hastalarında bu farkların belirlenmesiyle bulaş yoluyla hastalığın seyrinin ilişkisi ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde klinisyenlere yol gösterici bilgilerin literatüre kazandırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Hasta Popülasyonu

Bu çalışmaya Mersin Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği'nde Ocak 2017-Eylül 2020 tarihleri arasında KHC tanısı alan 101 DİUM kullanan ve 78 DİUM kullanmayan olmak üzere toplam 179 hasta retrospektif olarak dahil edildi. Hasta sayısı, kan örneklerinin mevcudiyetine ve hastaların klinik parametrelerine göre belirlendi. Hepatit C dışı karaciğer hastalığı olanlar, diğer virüsler (HBV, HIV) ile koinfeksiyonu bulunan 18 yaş altı hastalar çalışmadan dışlanırken anti-HCV testi pozitif olan 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların rutin muayenesinden elde edilen yaş, cinsiyet gibi demografik veriler kaydedildi. Bu çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirdi ve Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (2017/88).

Hastalarda HCV RNA, ALT ve AST Düzeylerinin Belirlenmesi

Serolojik Anti-HCV, anti-HBs, ve anti-HIV testleri ELISA (Abbott Laboratories, ABD) yöntemiyle gerçekleştirildi. HCV RNA seviyesinin tespiti ve viral yük ölçümü, MagNA Pure LC Total Nucleic Acid Isolation Kit (Roche, Kat no: 03038505001) ile HCV RNA izolasyonundan sonra TaqMan HCV Test kiti (COBAS Amplicon/COBAS TaqMan HCV Test, v2.0) kullanılarak Real-Time PCR (COBAS TaqMan 48,

Roche) ile otomatik olarak gerçekleştirildi. ALT ve AST seviyeleri, sırasıyla ALT kiti (Beckman Coulter, OSR6107) ve AST kiti (Beckman Coulter, OSR6109) kullanılarak Beckman Coulter AU680 ile otomatik olarak tespit edildi.

Genotip Tayini

HCV genotip tayini ise 5'UTR viral bölgesinden Cobas TaqMan RT-PCR ile ölçülen amplifikasyon ürünlerinin ters hibridizasyonu temeline dayanan "line prob assay" (LIPA) olarak da anılan HCV-TS (AB analytica, Padova İtalya) kiti ile gerçekleştirildi. Ters transkripsiyon ile elde edilen ampikonlar naylon stripler üzerindeki farklı HCV genotiplerine özgü oligonükleotid dizileriyle hibridize edildi. Ardından özgül problemlerle işaretlenen hibridize dizilerin oluşturduğu bir ya da daha fazla sayıda koyu renkteki çizginin varlığı ile genotipler belirlendi.

İstatistiksel Analiz

Parametrelerin normal dağılıma uygunluk kontrollerinde Shapiro Wilk testi kullanıldı. Normal dağılıma uygun parametreler için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma değerleri verildi. Uymayan parametreler için medyan ve yüzdelikler verildi. Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde değerleri hesaplandı. Normal dağılıma uygun bağımsız iki grup karşılaştırılmasında t testi uymayan gruplarda Mann-Whitney U testi uygulandı. İki'den fazla grup karşılaştırılmasında Varian Analizi ve Kruskal Wallis Testi kullanılırken çoklu karşılaştırma yöntemi olarak Conover testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkilerin testinde Ki kare testi uygulandı ve istatistik anlamlılıkta $p < 0.05$ değeri alındı.

BULGULAR

Hastaların Özellikleri

Bu çalışmaya DİUM kullanan (n= 101) ve DİUM kullanmayan (n= 78) toplam 179 hepatit C hastası dahil edilmiştir. Hastaların toplam yaş ortalaması 46.61 ± 20.30 (Tablo 1) iken DİUM kullananların yaş ortalaması (31.35 ± 7.19) DİUM kullanmayanlara (66.38 ± 13.57) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.001$) (Tablo 2). Genel olarak tüm hepatit C hastalarının %79'u erkek hasta (Tablo 1) iken, DİUM kullanan hepatit C hastalarının %98'i, DİUM kullanmayanların %55'i erkek hastadır (Tablo 2).

Tablo 1. Tüm Hepatit C hastalarına ait demografik ve klinik bilgiler

	Yaş (Ort ± SS)	Cinsiyet (n, %)		*ALT seviyesi (IU/L), (Ort/SS)	**AST seviyesi (IU/L), (Ort/SS)	HCV viral yük (IU/mL), (Ort/SS)
		Kadın	Erkek			
Toplam HCV hasta (n= 179)	46.61 ± 20.30	37 (%20.67)	142 (%79.32)	61.38 ± 79.42	49.65 ± 57.35	2859482.55 ± 8106133.89

*ALT: Alanin aminotransferaz.
**AST: Aspartat aminotransferaz.

Tablo 2. DİUM kullanan ve kullanmayan Hepatit C hastalarına ait demografik ve klinik bilgiler

Kronik hepatit C hastaları (n= 179)			
	¶DİUM Kullanan (n= 101)	¶DİUM Kullanmayan (n= 78)	p
Yaş (Ort±SS)	31.35 ± 7.19	66.38 ± 13.57	<0.001***
Cinsiyet			
Erkek	99 (%98.01)	43 (%55.12)	
Kadın	2 (%1.98)	35 (%44.87)	<0.0001***
*ALT seviyesi (IU/L), Med[Q1-Q3]	39[21-103.70]	27.15[17-47.35]	0.004***
**AST seviyesi (IU/L), Med[Q1-Q3]	27.30[20.5-58.75]	34[21-58]	0.623
HCV viral yük(IU/mL), Med[Q1-Q3]	430200[127870,5-1774248,5]	655670 [91625-2015059.5]	0.866
Genotip Dağılımı	Toplam hasta (n= 179)		
1a	35 (%34.65)	8 (%10.25)	43 (%24.02)
1b	4 (%3.96)	63 (%80.76)	67 (%37.43)
2	26 (%25.74)	1 (%1.28)	27 (%15.08)
3	31 (%30.69)	3 (%3.84)	34 (%18.99)
4	5 (%4.95)	3(%3.84)	34 (%18.99)

¶DİUM: Damar içi uyuşturucu madde, *ALT: Alanin aminotransferaz; **AST: Aspartat aminotransferaz, ***p< 0.05.

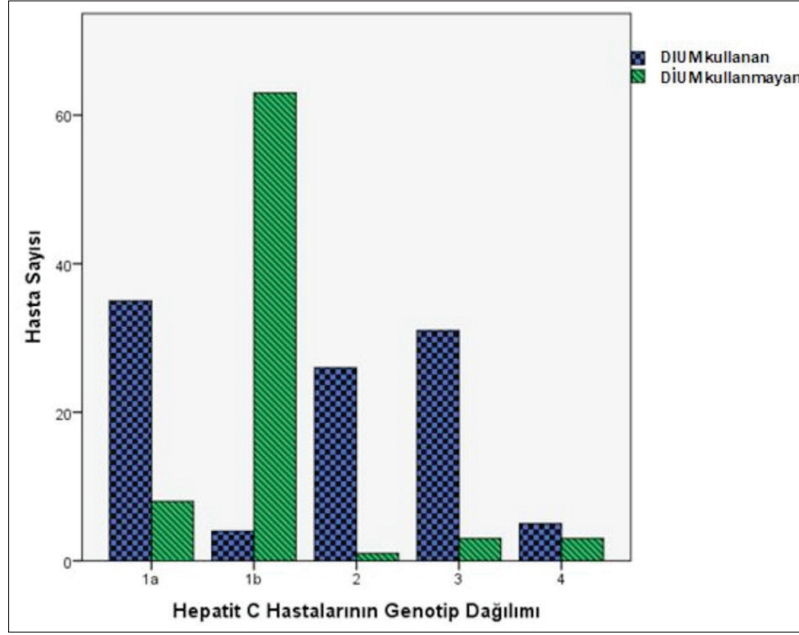
Hastaların Genotip Dağılımı

HCV'nin genotip dağılımı incelendiğinde toplam hepatit C hastasında (n= 179) yaygın subtip 1b'dir (%37.43). En az bulunan genotip ise 4 (%4.46) olmuştur. Çalışma grubumuzda hiçbir hastada genotip 5, 6 ve 7 belirlenmemiştir. DİUM kullanan hepatit C hastalarında yaygın subtip 1a (%34.65) bunu takip eden yaygın genotip 3 (%30.69) iken, DİUM kullanmayan hepatit C hastalarında yaygın subtip 1b olarak belirlenmiştir (Tablo 2) (Şekil 1).

Aynı zamanda tüm hepatit C hastalarının (n= 179) genotipe göre ALT, AST ve HCV RNA ortalamaları hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlılıklarına bakılmıştır (Tablo 3). Tüm hepatit C

hastalarında (n= 179) genotipler genel olarak değerlendirildiğinde HCV RNA ortalamaları bakımından istatistiksel olarak beş subtip/genotip (1a, 1b, 2, 3, 4) arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p> 0.05). Ancak ALT ve AST ortalamaları bakımından beş subtip/genotip arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmiştir (sırasıyla, p= 0.008, p= 0.015) (Tablo 3). ALT ve AST seviyesindeki en yüksek ortalama genotip 3 taşıyan hepatit C hastalarında tespit edilmiştir (Tablo 3) (Şekil 2,3).

Genotipler arasında ALT ve AST ortalamalarını ikişerli olarak Conover testi ile karşılaştırılmıştır. ALT ortalamaları açısından genotip 3 ile subtip 1a, 1b ve genotip 4 arasında, ayrıca genotip 2 ile 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p< 0.05) (Şekil 2). ALT ve



Şekil 1. DIUM kullanan ve kullanmayan hepatit C hastalarının genotip dağılım grafiği.

AST ortalamaları açısından da genotip 3 ile sub-tip 1a, 1b ve genotip 4 arasında, ayrıca genotip 2 ile 4 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmiştir ($p < 0.05$) (Şekil 3).

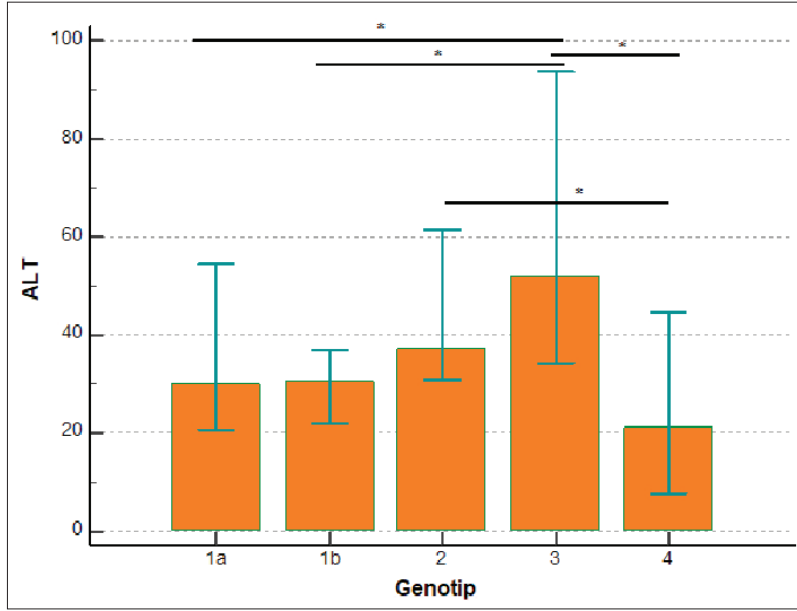
TARTIŞMA

HCV genotiplerinin dağılımı bölgesel farklılıklar göstermektedir. HCV genotip 1, tüm dünyada en yaygın olanıdır, bunu genotip 3 (% 17.9), 4

Tablo 3. Tüm HCV hastalarının genotipe göre ALT, AST, HCV RNA ortalamaları ve istatistiksel karşılaştırmaları

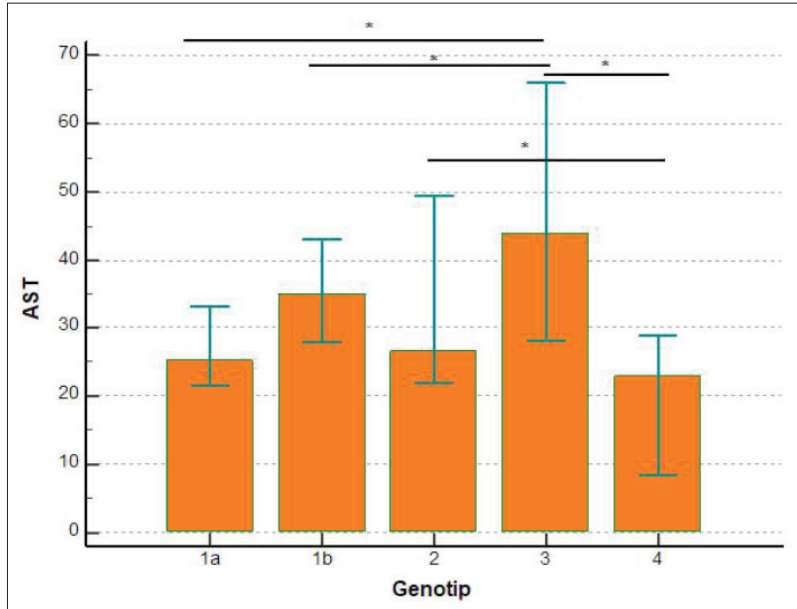
	Genotip					p
	1a n= 43	1b n= 67	2 n= 27	3 n= 34	4 n= 8	
YAŞ						
Ortalama	36.30 ± 11.68	67.14 ± 15.14	32.25 ± 9.01	31.02 ± 7.57	44.75 ± 16.14	
**ALT						
Med[Q1-Q3]	30 [16.6-77]/	30.6 [17-51]/	37.2 [21-112]/	52 [24.98-120.6]/	21.10 [9.7-37.55]/	0.008*
Ortalama	54.51 ± 61.20	44.89 ± 58.88	79.17 ± 95.03	97.31 ± 112.24	23.73 ± 16.43	
***AST						
Med[Q1-Q3]	25.2 [19.4-46/41.27 ± 60.45]	35[21-59]/47.32 ± 45.65]	26.7[22-59]/53.75 ± 61.31]	44[24-96]/68.57 ± 72.41]	23[9.98-27.3]/20.08 ± 10.23]	0.015*
Ortalama	41.27 ± 60.45	47.32 ± 45.65	53.75 ± 61.31	68.57±72.41	20.08 ± 10.23	
HCV RNA						
Med[Q1-Q3]	266869 [93083-899003]	653040 [96329-1778837]	747500 [112993-6867358]	886600 [208699-5062959]	359300 [75249-1261430]	0.085
Ortalama	906760.37±1573146.32	2117675.4 ±4268147.78	7209995.85 ±17818374.71	3774196.08 ±6389371.95	997483.50 ±1686483.54	

*P< 0.05, **ALT: Alaninaminotransferaz, ***AST: Aspartataminotransferaz.



Şekil 2. Farklı genotipler arasında ALT seviyesi istatistiksel karşılaştırması.

* $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı değer.



Şekil 3. Farklı genotipler arasında AST seviyesi istatistiksel karşılaştırması.

* $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı değer.

(%16.8) ve 2 (%11) izlemektedir^[9]. Ülkemizde de dünyada olduğu gibi HCV genotip 1b'in baskın olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir^[15]. Çalışmamız Mersin bölgesinde en yaygın HCV subtipin 1b (%37.4) olduğunu doğrulamıştır^[16]. Bunu sırasıyla subtip 1a (%24.0) ve genotip 3 (%18.9) izlemiştir (Tablo 2). DİUM kullananlarda ise genel

popülasyona göre farklı bir HCV genotip dağılımı prevalansı vardır. Genotip 1 ve 3, özellikle Batı ülkelerinde oldukça yaygınken, Afrika'da ve Avrupa'da genotip 4, Asya'da ise genotip 2 ve 6 yaygındır^[17]. Ülkemizde DİUM kullanan hepatit C hastalarının Mersin ilinde Kandemir ve arkadaşlarının^[18] yaptığı çalışmada yaygın genotip 1a bulun-

Tablo 4. Tüm HCV hastalarının (n= 179) genotipe göre ALT, AST ve HCV RNA ortalamaları

	Genotip				
	1a (n= 43)	1b (n= 67)	2 (n= 27)	3 (n= 34)	4 (n= 8)
Yaş	36.30 ± 11.68	67.14 ± 15.14	32.25 ± 9.01	31.02 ± 7.57	44.75 ± 16.14
*ALT	54.51 ± 61.20	44.89 ± 58.88	79.17 ± 95.03	97.31 ± 112.24	23.73 ± 16.43
**AST	41.27 ± 60.45	47.32 ± 45.65	53.75 ± 61.31	68.57 ± 72.41	20.08 ± 10.23
HCV RNA	906760.37 ± 1573146.32	2117675.49 ± 4268147.78	7209995.85 ± 17818374.71	3774196.08 ± 6389371.95	997483.50 ± 1686483.54

*ALT: Alanin aminotransferaz **AST: Aspartat aminotransferaz.

Tablo 5. Tüm HCV hastalarının genotipe göre ALT, AST, HCV RNA ortalamalarının istatistiksel karşılaştırmaları

	Genotip					P
	1a n= 43	1b n= 67	2 n= 27	3 n= 34	4 n= 8	
	Med[Q1-Q3]	Med[Q1-Q3]	Med[Q1-Q3]	Med[Q1-Q3]	Med[Q1-Q3]	
**ALT	30 [16.6-77]	30.6 [17-51]	37.2 [21-112]	52 [24.98-120.6]	21.10 [9.7-37.55]	0.008*
***AST	25.2[19.4-46]	35[21-59]	26.7[22-59]	44[24-96]	23[9.98-27.3]	0.015*
HCV RNA	266869[93083- 899003]	653040[96329- 1778837]	747500[112993- 6867358]	886600[208699- 5062959]	359300[75249- 1261430]	0,085

*P< 0.05, **ALT: Alaninaminotransferaz, ***AST: Aspartataminotransferaz.

musken, Çukurova'da Üçbilek ve arkadaşlarının^[19] yaptığı çalışmada yaygın genotip 3 olarak bulunmuştur. Daloğlu ve arkadaşlarının^[20] Antalya'da yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer olarak DİUM kullanan ve kullanmayan hepatit C hastaları genotip açısından karşılaştırılmıştır. Araştırmacıların yaptığı çalışmada DİUM kullanan hepatit C hastalarında en yaygın genotipi 1a ve 3 olarak DİUM kullanmayanlarda ise 1b olarak tespit etmişlerdir. Mersin'de yaptığımız bu çalışmada da Daloğlu ve arkadaşları^[20] ile uyumlu olarak DİUM kullanan hepatit C hastalarında 1a (%34.6) yaygın genotip olarak bulunmuş bunu sırasıyla genotip 3 (%30.6) ve 2 (%25.7) izlemiştir (Tablo 2).

DİUM kullanan hepatit C hastalarının genel hepatit C hasta popülasyonundan farklı genotip taşımalarının nedeni tam olarak bilinmemektedir. Üçbilek ve arkadaşları^[19] DİUM kullananlar arasında enjektör paylaşımının bu farklılığa neden olabileceğini ancak bu durumda hepatit C hasta popülasyonundaki baskın genotip olan 1'in DİUM kullanan hastalarla daha çok yaygınlaşması gerektiğinden bu açıklamanın yetersiz kaldığını vurgulamıştır. Ayrıca aynı araştırmacılar farklı immü-

nolojik mekanizmaların DİUM kullanan hepatit C hastalarında farklı genotiplerin HCV RNA kalıcılığına yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir. Ancak bu görüşü destekleyen yeterli literatür bilgisi bulunmamaktadır. Bu nedenle mekanizmayı aydınlatmaya yönelik daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda DİUM kullanan ve kullanmayan hepatit C hastalarının genotip dağılımlarının yanı sıra bu iki grup arasında yaş, HCV RNA, ALT ve AST ortalamaları açısından istatistiksel farklara da bakılmıştır. Bu iki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. DİUM kullanan hepatit C hastalarında ortalama yaş DİUM kullanmayanlara oranla anlamlı derecede düşüktür (p< 0.001) (Tablo 2). Bu DİUM kullanımına genellikle genç yaşta başlanmasından dolayı beklenen bir farktır. Ayrıca tüm hepatit C hastalarına (n= 179) bakıldığında yaş ortalaması en yüksek olan grup 1b genotipine sahip olanlardır (Tablo 3). Bu durum yaş ortalaması düşük olan DİUM kullanan hepatit C hastalarında yaygın genotipin 1a ve 3 olması, yaş ortalaması yüksek olan DİUM kullanmayan hepatit C hastalarında ise yaygın genotipin 1b olması ile ilişkilidir.

Aminotransferazlar (ALT, AST) hepatositlerde sentezlenen karaciğer enzimleridir. ALT ve AST, hücre döngüsü ve rejenarasyonuna bağlı olarak normalde serumda düşük konsantrasyonlarda bulunur (30-40 IU/L). Bu enzimlerin belli oranlarda artması hepatosellüler hasarı belirlemede önemlidir. Özellikle ALT rölatif olarak karaciğere spesifiktir ve bu enzimin artışının baskın olduğu nedenler KHC ve kronik hepatit B'dir^[21]. Çalışmamızda DİUM kullanan ve kullanmayanlar arasında HCV RNA ve AST açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamışken ($p > 0.05$) bu iki grup arasında ALT açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p = 0.004$). DİUM kullanan hepatit C hastalarında kullanmayanlara kıyasla ALT seviyesi anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (Tablo 2). Uzun süreli damar içi uyusturucu madde kullanıcılarında, portal lenf nodu hiperplazisi ve splenomegali, invert T4/T8 hücre oranı, azalmış doğal öldürücü hücre aktivitesi ve immünooglobülin seviyeleri gibi çeşitli bağışıklık kusurları normalden iki kat daha yüksek olabildiği gösterilmiştir^[22]. Bu nedenle DİUM kullanan hepatit C hastalarında uyusturucu kullanımının immün yanıtı etkilediği ve bu grupta inflamasyonun daha fazla olduğunu yorumu yapılabilir. Ayrıca ilerleyen yaşla birlikte T lenfosit fonksiyonunda, B lenfosit uyarılmasında ve immünooglobulin üretiminde azalma gibi immün sistemde değişiklikler olabilir^[23]. Bu nedenle yaş ortalaması düşük olan DİUM kullanan hepatit C hastalarında ortalama ALT seviyesinin yüksekliği yaş ortalaması daha yüksek olan DİUM kullanmayan hepatit C hastalarına kıyasla enfeksiyona karşı daha şiddetli immün yanıt vermesiyle ilişkili olarak açıklanabilir.

Hepatit C enfeksiyonunun klinik parametreleri HCV genotipinden etkilenebilir. Önceki veriler, genotip 1'in diğer genotiplere göre daha yüksek oranda kronik aktif hepatit ve sirozda bulunduğunu^[24] ve genotip 2 ve 3 ile enfekte hastalarda interferona yanıt oranının daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur^[25]. Çalışmamızda tüm hepatit C hastalarının ($n = 179$) genotiplere (1a, 1b, 2, 3, 4) göre AST, ALT ve HCV RNA ortalamaları istatistiksel olarak kıyaslanmıştır. Genotiplere göre hem ALT hem de AST ortalamaları bakımından genotipler arasında anlamlı fark belirlenmiştir (Tablo 3). Ayrıca en yüksek ALT, AST ortala-

ması genotip 3'de görülmüştür (Tablo 3) (Şekil 2, Şekil 3).

İmmün/inflamatuvar yolların transkripsiyonel aktivasyonunun, HCV genotipine bağlı olduğu gösterilmiştir. HCV genotip 1 ile genotip 3, HCV ile ilişkili karaciğer inflamasyonu için farklı mekanizmaları kullanmaktadır. Özellikle HCV genotip 3'te inflamasyon ve değiştirilmiş metabolizmayla de ilişkilendirilen birçok geni içeren inflamatuvar yolların, HCV genotip 1 enfeksiyonlarıyla karşılaştırıldığında tutarlı bir şekilde daha yüksek olduğunu belirlenmiştir^[26]. Bu, HCV genotip 3'ün daha yüksek HSK oranlarıyla bağlantılı olduğunu gösterir^[27]. HCV genotip 3 enfeksiyonunun ileri fibrosis aşamalarıyla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bu veriyi güçlendirmektedir^[28]. Literatürdeki bu bilgilere dayanarak bizim çalışmamızda HCV genotip 3'e sahip hastalarda, karaciğer inflamasyonunda artan ALT ve AST seviyesinin diğer genotipe sahip HCV hastalarına oranla ortalamalarının yüksek olması, HCV genotip 3'ün ilerlemiş fibroz ve HSK ile ilişkili olma olasılığı ile açıklayabiliriz. Ülkemizde son dönemde yapılan çalışmada genotip 3a'nın yıllara göre anlamlı oranda arttığını gösterilmiştir^[20]. Bu nedenle çalışmamız zor bir teröpatik hedef olan HCV'nin ileriki dönemlerde hem hastalığın prognozunun hem de tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde önemli ön veriler içermektedir.

Bunun yanı sıra genotipler arasındaki ALT/AST ortalamaları bakımından istatistiksel anlamlılıkların, farklı HCV genotiplerinin farklı immün/inflamatuvar yolların aktivasyonuna neden olarak farklı derecede karaciğer inflamasyonuna neden olmalarıyla ilişkili olabilir. Literatürdeki bu konuyla ilgili hala çok net bir veri yoktur. Balın ve arkadaşları^[29] yaptığı çalışmada KHC hastalarında genotip ile ALT ve HCV RNA kantitatif düzeylerinin arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunamamışlardır ($p > 0.05$). Ancak aynı çalışmada genotip 1 ve genotip 3 hastalarında ALT düzeylerinin ortalaması diğer genotiplere göre anlamlı olmasa da daha yüksek tespit edilmiştir. Araştırmacılar bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı çıkmasını hasta sayılarının ($n = 71$) azlığı ile ilişkilendirmişlerdir. Borcak ve arkadaşları^[30] yaptığı çalışmada yine HCV genotip dağılımları ile ALT ve HCV RNA düzeyleriyle arasında istatistiksel anlamlı bir

ilişki saptanmamıştır ($p > 0.05$). Başka bir çalışmada ise HCV genotip 2 esas olarak normal veya normale yakın ALT seviyeleriyle ilişkilendirilirken, bizim sonuçlarımızın aksine genotip 1b, yüksek ALT seviyesi ile ilişkilendirilmiştir^[31]. Literatürdeki bu çelişkili verilerin aydınlatılması için daha çok hastanın katıldığı mekanizmayı aydınlatıcı çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Sonuç olarak, HCV genotipinin bilinmesi tedavi seçimi ve süresinin belirlenmesinde, HCV RNA, ALT ve AST gibi klinik verilerin bilinmesi ise prognozda kritik önem taşır. Çalışmamız DİUM kullanan hepatit C hastalarında inflamasyonun normal hepatit C hasta popülasyonuna kıyasla daha fazla olabileceğini göstermiştir. Ayrıca HCV genotip 3 taşıyan hepatit C hastalarında diğer genotipi taşıyan hastalara kıyasla daha yüksek ALT/AST seviyesi tespit edilmiştir. Klinisyenlere hepatit C enfeksiyonunda tedavi seçeneklerinin belirlenmesi için önemli ön verilerin sunulduğu bu çalışma hem HCV epidemiyolojisinde izlemesi hem de genotipin klinik verilerle ilişkilendirilmesi açısından değerlidir. Literatürde bu ilişkiyi kuran sınırlı sayıda çalışmalardan birisidir. Ancak hastaların inflamasyonunun değerlendirilmesi açısından fibroz seviyelerinin bilinmemesi ve genotipler arası sayısal farklılıklar olması bu çalışmanın kısıtlılığidir. Verilerimizin daha fazla hasta grubunun katıldığı ileri çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için, Mersin Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar no: 2017/88, Tarih: 23/03/2017).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: ZÖ, MSS, EÜ
 Analiz/Yorum: ZÖ, MSS, OS, GT
 Veri sağlama: OS, EÜ, SY
 Yazım: ZÖ, SY, GT
 Gözden Geçirme ve Düzeltme: Tüm yazarlar
 Onaylama: OS, MSS

KAYNAKLAR

1. Shiffman ML. The next wave of hepatitis C virus: The epidemic of intravenous drug use. *Liver Int* 2018;38(1):34-9. <https://doi.org/10.1111/liv.13647>
2. World Health Organization: WHO (2020) Hepatitis C. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c> (Accessed date: 15 December 2020).
3. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:107-15. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03432.x>
4. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* 2009;29(19):74-81. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01934.x>
5. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, Idilman R, Karasu Z, Akarca U, Kaymakoglu S, Ergonul O. 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. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.028>
6. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007;13(17): 2436-41. <https://doi.org/10.3748/wjg.v13.i17.2436>
7. Demetriou VL, Kostrikis LG. Molecular epidemiology of hepatitis C infection in Cyprus within the general population and high-risk cohorts. *BMC Res Notes* 2011;4:468. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-4-468>
8. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet* 2011;378:571-83. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61097-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61097-0)
9. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol* 2016;22(34):7824-40. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i34.7824>
10. 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;59:318-27. <https://doi.org/10.1002/hep.26744>
11. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.027>
12. Wyles DL, Gutierrez JA. Importance of HCV genotype 1 subtypes for drug resistance and response to therapy. *J Viral Hepat* 2014;21:229-40. <https://doi.org/10.1111/jvh.12230>
13. European Association for Study of Liver: EASL recommendations on treatment of hepatitis C. *J Hepatol* 2015;63:199-236. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.03.025>

14. Renner EL, Dällenbach A. Increased liver enzymes: what should be done? *Ther Umsch* 1992;5:281-6.
15. Kırdar S, Yaşa MH, Aydın N, Gültekin Korkmazgil B, Barçın Öztürk Ş, Kurt Ömürlü İ. Kronik Hepatit C enfeksiyonlu hastalarda Hepatit C virüsü genotiplerinin dağılımı. *Meandros Med J* 2015;16:108-13. <https://doi.org/10.4274/meandros.2492>
16. Tezcan S, Ülger M, Aslan G, Yaraş S, Altıntaş E, Sezgin O, ve ark. Mersin İlinde Hepatit C Virüsü Genotip Dağılımının Belirlenmesi. *Mikrobiyol Bul* 2013;47(2):332-8. <https://doi.org/10.5578/mb.4063>
17. Robaeys G, Bielen R, Azar DG, Razavi H, Nevens F. Global genotype distribution of hepatitis C viral infection among people who inject drugs. *J Hepatol* 2016;65(6):1094-103. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.07.042>
18. Kandemir Ö, Gültekin O. Kronik hepatit C enfeksiyonlu damar içi uyuşturucu madde kullanıcılarında hepatit C virüs genotiplerinin dağılımı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2017;37(1):21-6. <https://doi.org/10.5336/medsci.2016-54118>
19. Üçbilek E, Abaylı B, Koyuncu MB, Midikli D, Gözüküçük S, Akdağ A, 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. <https://doi.org/10.3906/sag-1411-169>
20. Erman Daloğlu A, Parkan ÖM, Erdoğan A, Peker BO, Can Sarınoğlu R, Sağlık İ, ve ark. Damar içi madde bağımlılığı olan ve madde bağımlısı olmayan hastalar arasında hepatit C virus (HCV) genotiplerinin dağılımı. *Mikrobiyol Bul* 2021;55(1):30-40. <https://doi.org/10.5578/mb.20108>
21. Nafees M, Ditta A, Jafferi G. Clinical significance of elevated serum aminotransferases levels in asymptomatic individuals with hepatitis C infection. *Annals* 2010;16(3):174-8
22. Martinez F, Watson RR. Effects of cocaine and morphine on IgG production by human peripheral blood lymphocytes in vitro. *Life Sci* 1990;47(15):PL59-64. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(90\)90205-6](https://doi.org/10.1016/0024-3205(90)90205-6)
23. Güleç M. Yaşlılık ve immün Sistem. *Türkiye Klinikleri J Geriatr-Special Topics* 2015;1(3):1-7 <https://doi.org/10.5336/nurses.2013-36062>
24. Sillini E, Bono F, Cividini A, Cerino A, Bruno S, Rossi S, et al. Differential distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with and without liver function abnormalities. *Hepatology* 1995;21:285-90. <https://doi.org/10.1002/hep.1840210204>
25. Yoshioka K, Kakumu S, Wakita T, Ishikawa T, Itoh Y, Takayanagi M, et al. Detection of hepatitis C virus by polymerase chain reaction and response to interferon-alpha therapy: relationship to genotypes of hepatitis C virus. *Hepatology* 1992;16:293-9. <https://doi.org/10.1002/hep.1840160203>
26. d'Avigdor WMH, Budzinska MA, Lee M, Lam R, Kench J, Stapelberg M, et al. virus genotype-dependent transcriptional alterations in lipid metabolism and inflammation pathways in the hepatitis C virus-infected liver. *Sci Rep* 2019;9(1):10596. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46664-0>
27. Goossens N, Negro F. Is genotype 3 of the hepatitis C virus the new villain? *Hepatology* 2014;59:2403-12. <https://doi.org/10.1002/hep.26905>
28. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Uttili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001;33:1358-64 <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.24432>
29. Özer Balın Ş, Sağmak Tartar A, Akbulut A, Aşçı Toraman Z. Elazığ ilinde hepatit C virüs genotip dağılımı ve genotipin hcv rna ve serum alanin aminotransferaz düzeyleri ile ilişkisi. *ANKEM Derg* 2017;31(2):48-52
30. Borcak D, Çağır Ü, Yalçın A. Nevşehir ilinde hepatit C virüs genotip dağılımı ile serum alanin aminotransferaz ve kantitatif serum HCV RNA düzeyleri ilişkisi. *ANKEM Derg* 2015;29(1):36-40.
31. Rossini A, Ravaggi A, Agostinelli E, Bercich L, Gazzola GB, Radaeli E, et al. Virological characterization and liver histology in HCV positive subjects with normal and elevated ALT levels. *Liver* 1997;17:133-8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0676.1997.tb00795.x>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Zehra ÖKSÜZ

Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
Mersin-Türkiye

E-posta: zehraoksz@gmail.com