ANKEM Derg 2020;34(1):13-7
doi: 10.5222/ankem.2020.013

Araştırma / *Research Article*

Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2014-2018 Yılları Arasındaki Kronik Hepatit C Prevalansı, Genotip Dağılımı ve Tedavi Yanıtları

Buket Ertürk Şengel
Tuğçe Başarı
Elif Tükenmez Tigen
Rabia Can Sarınoğlu
Barış Can
Uluhan Sili
Volkan Korten

Chronic Hepatitis C Prevalence, Genotype Distribution and Treatment Responses at Marmara University Pendik Training and Research Hospital Between 2014-2018

ÖZ

Hepatit C dünyada yaygın olarak görülen ve mortaliteye neden olabilen ciddi bir hastalıktır. Bu çalışmada Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran hastalarda anti-HCV seropozitiflik sıklığının ve kronik viral hepatit C (HCV) tanısı konarak tedavi verilen hastaların genotip dağılımları ile tedavi başarılarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmada retrospektif olarak Ocak 2014-Aralık 2018 tarihleri arasında anti-HCV istemi yapılan serum örnekleri taranmıştır. Reaktif bulunan örneklerin HCV RNA pozitiflikleri ile genotip dağılımları ve kronik HCV tanısı ile tedavi verilen hastaların kalıcı viral yanıt başarı oranları değerlendirilmiştir. Total 76,413 hastadan 100,100 serum örneğinde anti-HCV istemi yapılmış ve 1,808 (% 2,36) hastada pozitif bulunmuştur. Bu hastaların 1,286'sında (% 71) HCV RNA bakılmış ve 291 (% 23) hastada pozitif saptanmıştır. HCV RNA tespit edilen hastalarda 129'una (% 44) hastanemizde kronik HCV tanısı ile tedavi verilmiştir. En sık genotip 1b saptanmış olup, tedavi sonrası 24'üncü haftada kalıcı viral yanıt hastaların % 87'sinde elde edilmiştir. Sonuç olarak antiviral tedavi ile virolojik başarı oranları yüz güldürücü olsa da halen tanı ve tedavi alması gereken ancak tespit edilemeyen hasta sayısı da oldukça yüksektir.

Anahtar kelimeler: *anti-Hepatit C virüs antikorları, genotip, kronik hepatit C, prevalans*

ABSTRACT

Hepatitis C is a serious disease that is common in the world and may cause mortality. In this study, we aimed to determine frequency of HCV antibody, genotype distribution and treatment successes of the patients who were received treatment for chronic viral hepatitis C (HCV) in Marmara University Pendik Training and Research Hospital. Between January 2014 and December 2018, serum samples with HCV antibody requests were screened. HCV RNA test results and genotype distribution of reactive samples were evaluated. Permanent virologic response rates of patients receiving treatment are shown. HCV antibody was requested in 100,100 serum samples from 76,413 patients and was found positive in 1,808 (2,36 %) patients. HCV RNA test was performed in 1286 (71 %) reactive samples. HCV RNA was positive in 291 (23 %) of 1286 HCV antibody positive samples. Of those HCV RNA positive patients, 44 % were given treatment for HCV in the hospital. The most common genotype was 1b. Sustained virologic response at 24 weeks after the end of treatment was achieved in 87 % of patients. Although the virological success rates with antiviral treatment are satisfactory, the number of patients who still need to be diagnosed and eligible for treatment is quite high.

Keywords: *anti-Hepatitis C virus antibodies, chronic hepatitis C, genotype, prevalance*

© Telif hakkı Antibiyotik ve Kemoterapi (ANKEM) Derneği'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Society of Antimicrobial Chemotherapy. This journal published by Logos Medical Publishing. Licenced by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

Geliş/Received: 10 Mart/March 2020
Kabul/Accepted: 22 Nisan/April 2020
Basım/Published: 30 Nisan/April 2020

Atıf/Cite as: Ertürk Şengel B, Başarı T, Tükenmez Tigen E, Can Sarınoğlu R, Can B, Sili U, Korten V. Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 2014-2018 yılları arasındaki kronik hepatit C prevalansı, genotip dağılımı ve tedavi yanıtları. ANKEM Derg. 2020;34(1):13-7.

Buket Ertürk Şengel
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
İstanbul - Türkiye
besengel@gmail.com
ORCID: 0000-0003-2182-4693

T. Başarı 0000-0003-4450-7279
E. T. Tigen 0000-0003-2027-4116
R. C. Sarınoğlu 0000-0001-9222-8659
B. Can 0000-0002-1966-4240
U. Sili 0000-0002-9939-9298
V. Korten 0000-0002-9991-814X
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
İstanbul - Türkiye

GİRİŞ

Hepatit C virüsü, tüm dünyada kronik karaciğer hastalıklarının en önemli nedenlerinden biridir ve yaygın morbidite ve mortaliteye sebep olmaktadır[14]. Bulaş kan ve kan ürünleri, damar içi ilaç kullanımı, cinsel temas, perinatal veya nosokomiyal yolla olabilmektedir[5]. Enfekte olan kişilerin % 15-25'inde yaşamı tehdit etmeyen akut hastalık meydana gelir ve tedaviye gerek kalmadan altı ay içinde virüsun klirensi gerçekleşir. Bu hastaların çoğu asemptomatik olup, akut karaciğer yetmezliği riski <% 1'dir[7]. Enfekte kişilerin % 50-90'ında ise enfekte olunan yaş, cinsiyet, HIV koenfeksiyonu olup olmaması gibi konak faktörlerine bağlı olarak kronik HCV enfeksiyonu gelişir. Kronik HCV enfeksiyonu olan hastalarda 20 yıl içinde siroz gelişme riski % 15 ila % 30 arasındadır[7,17]. HCV enfeksiyonunu tedavi ederek, ki bu sayede bulaşın da önüne geçilerek, siroz, hepatik yetmezlik, hepatoselüler kanser (HSK) ve mortalitenin önüne geçilebilir. Bu nedenle kronik HCV enfeksiyonu tespit edilen kişilerde tedaviyle kalıcı viral yanıtın sağlanması oldukça önemlidir.

Çalışmamızda hastanemize yatarak veya ayaktan başvuran hastalardan alınan serum örneklerinde HCV antikor seroprevalansı, kronik HCV enfeksiyonu tanısı konarak tedavi verilen hastaların genotip dağılımı ve tedavi başarısını değerlendirmek hedeflenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2014-Aralık 2018 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yatan veya ayaktan başvuran ≥18 yaş hastaların anti-HCV çalışılması için mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilen serum örnekleri retrospektif olarak taranmış ve reaktif bulunan örnekler değerlendirmeye alınmıştır. Anti-HCV antikor tayini kemilüminesan mikropartikül immünolojik tetkik (CMIA) yöntemi ile (Architech Anti HCV, Abbott Laboratories, ABD) gerçekleştirilmiş ve çıkan sonuçların indeks değeri [COI (cut-off indeks)] kaydedilmiştir. Anti-HCV reaktifliği saptanan örnekler aynı yöntem ile iki kez tekrar edilmiştir, üç çalışmadan ikisinde reaktiflik saptanması halinde tekrarlayan reaktivite olarak kaydedilmiştir. Bu hastalardan, HCV RNA çalışılması için gönderilen plazma örneklerinin sonuçları değerlendirilmiştir. Plazma örneklerinde HCV RNA varlığı nükleik asit ekstraksiyonu ve kantitatif gerçek zamanlı PCR yöntemi (COBAS® AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV Test, v2.0, Roche Diagnostics, Almanya) ile çalışılmıştır.

HCV RNA pozitif tespit edilen ve kronik HCV tanısı ile tedavi verilen hastaların genotip dağılımları ve tedavi sonrası 24. haftada kalıcı viral yanıt oranları değerlendirilmiştir. Ekim 2017 tarihine kadar HCV genotip tayini gerçek zamanlı PCR yöntemi ile Abbott Real Time HCV Genotype II sisteminde (Abbott Laboratories, ABD) çalışılmış olup, örnekler HCV genotip 1, 2, 3, 4, 5 ve 6 1a, 1b açısından taranmıştır. Bu yöntemde HCV genotipinin saptanabilmesi için gerekli HCV RNA düzeyi >500 IU/mL'dir. Ekim 2017 tarihinden sonra ise gerçek zamanlı PCR yöntemi ile Bosphore HCV Genotyping Kiti V3 ile Montania 4896 cihazında (Anatolia Tanı ve Biyoteknoloji ürünleri, Türkiye) çalışılmıştır, örneklerde HCV genotip 1a, 1b, 2, 3, 4, 5a ve 6 araştırılmıştır. Bu yöntemde HCV genotipinin saptanabilmesi için gerekli HCV RNA düzeyi >100 IU/mL'dir.

Tüm testler üretici firmaların önerilerine göre çalışılmıştır.

İstatistik

Çalışmamız retrospektif ve tanımlayıcıdır. Sürekli değişkenler ortalama±standart deviasyon (SD), kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Prevalans hesabı 2014-2018 yılları arasında başvuran ve anti-HCV tetkiki istenen örneklerden tekrarlayan hastalar çıkarılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Beş yıllık süre içinde toplam 76.413 hastadan alınan 100,100 serum örneğinde HCV antikorları çalışılmıştır. Tekrarlayan istemler çıkarıldığında % 2,36 hasta (1,808/76,413) anti-HCV pozitif bulunmuştur. Bu hastaların % 71'inden (1,286/1,808) alınan serum örneklerinde HCV RNA çalışılmış ve % 23'ünde (291/1,286) pozitif bulunmuştur. Yüz yirmi dokuz (% 44) kişiye kronik HCV tanısı ile hastanemizde tedavi verilmiştir. Direk etkili antiviral (DEA) tedavi alan hasta sayısı 110 (% 85) ve pegile interferon alfa 2b içeren rejim alan hasta sayısı 19 (% 15) olarak tespit edilmiştir. Otuz hastaya komorbiditeleri, yaş veya dönemin biyopsi koşullarını karşılamadığı için tedavi verilememiştir. Yüz otuz iki hastanın ise hastanemize tekrar başvurmamış olduğu tespit edilmiştir. Tedavi alan hastaların % 60'ı kadın ve yaş ortalaması 54,7 yıl ±14,9 olarak bulunmuştur. En sık genotip 1b (% 69) tespit edilmiştir. Genotip dağılımları Tablo 1'de özetlenmiştir. Beş hastanın genotipi belirlenememiştir. Tedavi verilen hastaların % 87'sinde (112 hasta) tedavi sonrası 24'üncü haftada kalıcı viral yanıt sağlanmıştır. Bir hasta tedavisi sürerken komorbiditeleri nedeniyle kaybedilmiş, altı hasta takipten çıkmış, dokuz hastada virolojik başarısızlık görülmüştür. Virolojik başarısızlık görülen hastaların altısı DEA (ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/ dasabuvir + ribavirin, sofosbuvir + ledipasvir + ribavirin, glekaprevir + pibrentasvir), üçü pegile interferon alfa 2b (+ ribavirin) içeren tedavi rejimi almıştır.

Tablo 1. Genotip dağılımı.

Genotip	n	(%)
1b	89	(68)
1a	10	(8)
Karışık - total	10	(8)
1a+1b	6	
2+3	2	
1a+3	1	
1b+4	1	
3	7	(5)
Belli olmayan	5	(4)
1 (a ve b dışı)	4	(3)
2	2	(<1)
4	2	(<1)

TARTIŞMA

HCV enfeksiyonu tüm dünyada görülen ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Temas öncesi korunmaya yönelik aşı yoktur ve temas sonrası bulaş gösterilmeden profilaksi amacıyla antiviral tedavi önerilmemektedir[7]. Bulaş olduktan sonra ise kronik enfeksiyon riski yüksektir ve hastalar genellikle rastlantısal olarak ya da siroz, hepatoselüler kanser, karaciğer yetmezliği gibi geç dönem komplikasyonları ile karşımıza çıkabilmektedir. Bu nedenle tanısı ve tedavisi oldukça önem arz etmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, 2015 yılında 71 milyon kişinin kronik HCV ile enfekte olduğu ve 399,000 kişinin ise HCV enfeksiyonuna bağlı siroz ve hepatoselüler kanser nedeniyle hayatını kaybettiği tahmin edilmektedir[6,17]. Dünyada farklı coğrafi bölgelerde HCV prevalansı % 0,5-2,5 arasında bulunmuştur[17].

Ülkemizde ise HCV prevalansını net olarak gösteren bir kayıt sistemi yoktur. Ancak genellikle belirli bölgeleri veya kan donörleri, gebeler, damardan ilaç kullananlar, mahkumlar ve hemodiyaliz hastaları gibi belli risk gruplarını içeren birçok çalışma yapılmıştır[1,3,10,11,18]. Genel popülasyondaki prevalansı belirlemek amacıyla yapılan birkaç çalışmada ise, anti-HCV pozitifliği % 0,4-1,5 arasında bulunmuştur[15,16]. Tozun ve ark. 23 şehirde 5,460 gönüllüyü içeren bir çalışmada anti-HCV seropozitifliğini % 1 olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda % 2,36 olarak yüksek bulunmasının nedeni, örneklerin sadece hastaneye başvuran ve daha riskli hastalardan alınmış olması olabilir. Dore ve ark.[4] matematiksel bir modelleme çalışmasında HCV enfeksiyonunun tahmini tanı oranını % 16, tahmini tedavi oranını ise % 0,8 olarak göstermişlerdir.

Küresel viremi prevalansı düşüktür ve % 1,1 (% 0,9-1,4) olarak belirtilmektedir[8]. Mann ve ark.'nın[12] yaptığı çalışmada ülkemizi Kuzey Afrika/ Ortadoğu bölgesi içindeki ülkeler arasında gösterilmiş

ve bu bölgenin prevalans ortalamasını orta düzeyde (% 3,6) bulunmuştur. Bu oranın ülkemiz için yüksek olduğu, veri kısıtlılıkları nedeniyle gerçek prevalansı yansıtmadığı düşünülmektedir[2].

Dünya genelinde en yaygın olarak görülen genotip 1'dir ve tüm HCV olgularının % 46,2'sini oluşturmaktadır. Genotip 1 içinde subtipi belirlenebilenlerin ise % 31'i genotip 1a, % 68'i genotip 1b'dir. İkinci en sık görülen tip ise genotip 3'tür (% 30,1) ve genotip 2, 4 ve 6 tüm vakaların % 22.8'ini oluşturur. En nadir görülen tip ise < % 1 oranla genotip 5'tir[13]. Ülkemizde yapılan birçok çalışmada da en sık genotip 1 olmakla beraber, ikinci genotip 3 ve ardından genotip 2 ve 4 izlemektedir. Genotip 1 olgularının da büyük kısmını 1b oluşturmaktadır[9,16]. Bizim sonuçlarımız da ülkemiz verileri ile paralellik göstermektedir.

HCV enfeksiyonunun neden olduğu karaciğer hasarı minimal histolojik değişikliklerden yaygın fibrozise, siroza ve hatta HSK'e kadar değişkenlik gösterebilir. Ancak kalıcı viral yanıtın sağlanmasıyla fibrozis gerileyebilir ve karaciğer yetmezliği, portal hipertansiyon gibi komplikasyonlar azalabilir[5]. Kronik HCV klasik tedavisinde pegile interferon alfa+ ribavirini takiben DEA'lerin kullanıma girmesiyle tedavi yan etkisi azalmış, virolojik başarı oranları artmıştır. Bizim çalışmamızda da kronik HCV tanısıyla hastaların sadece % 44'üne tedavi verilmiş olmasına rağmen bu hastaların % 87'sinde kalıcı viral yanıt sağlanmıştır. Tedavide % 85 oranında DEA kullanıldığı görülmüştür.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. İlk olarak, birçok merkezde olduğu gibi hastanemizde de operasyon öncesi tarama, kan bağışında bulunma, sağlık çalışanı yaralanması, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk gibi birçok nedenle hastalardan viral serolojik tetkikler istenmektedir. Retrospektif olarak değerlendirdiğimiz örnekler karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik nedeniyle araştırılmakta olan veya defalarca kan transfüzyonu almış hastaları da içermektedir. Verilerimiz genel popülasyonu tam olarak yansıtmamaktadır. İkincisi, anti-HCV negatif bulunan örneklerin ne kadarında HCV RNA pozitifliği (akut enfeksiyon) olduğu değerlendirilememiştir. Üçüncü olarak, anti-HCV pozitif ve HCV RNA negatif bulunan hastaların daha önce tedavi alıp almadıkları değerlendirilememiştir. Dördüncü olarak, anti-HCV pozitif gelen hastaların % 34'ünden (622/1,808) hastanemizde HCV RNA testi çalışılmamış olduğu görülmüştür. Altıncı kısıtlılık, çalışma retrospektif olduğundan karışık tip genotip saptanan örnekler tekrar edilmiş ancak RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) ve dizi analizi gibi referans yöntemlerle doğrulaması yapılamamıştır. Son olarak hem anti-HCV, hem de HCV RNA pozitif tespit edilen kronik HCV hastalarının takipleri tam olarak yapılamamış ve % 45'inin (132/291) tedavi gereksinimi değerlendirilememiştir.

Açıkça görülmektedir ki, ülkemizde halen tanı ve tedaviye erişim yeterli oranda değildir. Türkiye genelini yansıtacak daha kapsamlı prevalans çalışmalarına gereksinim vardır.

Etik Kurul Onayı: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alınmıştır. (09.2020.336)
Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Ethics Committee Aproval: Aproval of Clinical Research Ethics Committee of Marmara University Faculty of Medicine was obtained. (09.2020.336)
Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

KAYNAKLAR

1. Altuglu I, Tanyeri S, Zeytinoglu A, Altintoprak AE. HBsAg, Anti-HCV and Anti-HIV seroprevalance among drug users: a retrospective assessment. Noro Psikiyatr Ars. 2019;56(3):186-90.

https://doi.org/10.29399/npa.23505
2. Aygen B, Demirturk N, Turker N, Asan A, Eraksoy H, Gurbuz Y, Inan D ve ark. Kronik Hepatit C virusu infeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği viral hepatit çalışma grubu uzlaşı raporu-2017 güncellemesi. Klimik Derg. 2017;30(Özel Sayı 1):2-36.
3. Cinar Tanriverdi E, Ozkurt Z, Goktug Kadioglu B, et al. Seroprevalence of hepatitis B, hepatitis C, and HIV in pregnant women from Eastern Turkey. Turk J Gastroenterol. 2019;30(3):260-5. https://doi.org/10.5152/tjg.2018.17634
4. Dore GJ, Ward J, Thursz M. Hepatitis C disease burden and strategies to manage the burden (Guest Editors Mark Thursz, Gregory Dore and John Ward). J Viral Hepat. 2014;21(Suppl 1):1-4. https://doi.org/10.1111/jvh.12253
5. European Association for the Study of the Liver (EASL), EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol. 2018;69(2):461-511. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026
6. European Union HCVC. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2(5):325-36. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30045-6
7. Ghany MG, Morgan TR, Panel A-IHCG. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. Hepatology. 2020;71(2):686-721. https://doi.org/10.1002/hep.31060
8. 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(Suppl 1):S45-57. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.027
9. Gürbüz Y TN, Tütünce EE, Tekin S, Aygen B, Demirtürk N, Kınıklı S ve ark. Evaluation of dual therapy in real life setting in treatment-naive Turkish patients with HCV infection: a multicenter, retrospective study. Balkan Med J. 2016;33(1):18-26. https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2015.15859
10. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı 2018-2023 Ankara: Sağlık Bakanlığı [erişim 30 Ocak 2019] 2018 [Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/duyurular/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi/Turkiye_Viral_Hepatit_Onleme_ve_Kontrol_Programi_TR.pdf
11. Kose S, Adar P, Gozaydin A, Kuzucu L, Akkoclu G. hepatitis B and hepatitis C in prisons: a prevalence study. Int J Prison Health. 2019;15(2):162-7. https://doi.org/10.1108/IJPH-01-2018-0004
12. Manns MP, Buti M, Gane E, et al. Hepatitis C virus infection. Nat Rev Dis Primers. 2017;3(7):17006. https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.6
13. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. Hepatology. 2015;61(1):77-87. https://doi.org/10.1002/hep.27259
14. Petruzziello 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
15. Tosun S. Epidemiology of viral hepatitis in Turkey: a meta-analysis of all published papers. "Tabak F, Tosun S (eds). Viral hepatitis 2013, s.27-9, İstanbul, Tip Publisher. (2013).
16. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. Clin Microbiol Infect. 2015;21(11):1020-6. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.028
17. WHO. Global Hepatitis Report 2017 [Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf;jsessionid=2CCDA0EB027C189AAAFC87CC2A8C38D6?sequence=1.
18. Yildiz SM, Candevir A, Kibar F, et al. Hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus and syphilis frequency among blood donors: a single center study. Transfus Apher Sci. 2015;53(3):308-14. https://doi.org/10.1016/j.transci.2015.05.022