

Özgün Araştırma / Original Article

Kronik Hepatit C Enfeksiyonlu Hastalarda Hepatit C Virüsü Genotiplerinin Dağılımı

The Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes in Patients with Chronic Hepatitis C Infection

Sevin Kırdar¹, Mehmet Hadi Yaşa², Neriman Aydın¹, Berna Gültekin Korkmazgil¹, Şerife Barçın Öztürk³, İmran Kurt Ömürlü⁴

¹Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

³Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

⁴Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye



Öz

Amaç: Hepatit C virüsü (HCV), kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler karsinoma yol açarak dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olmaktadır. Dizi analizi çalışmaları ile HCV'nin 7 genotipi ve 100'den fazla alt tipi olduğu ortaya konmuştur. HCV genotip 1'in genotip 2 ve 3'e göre daha ciddi hastalık yaptığı ve tedaviye kalıcı yanıtın daha az olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, kronik hepatit C hastalarında genotip dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya, Ağustos 2007-Aralık 2010 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında, anti-HCV ve HCV-RNA pozitif olarak saptanan toplam 50 kronik hepatit C'li hasta dahil edildi. Hasta örneklerinde anti-HCV ticari mikropartikül Enzyme-Linked immunosorbent assay test kiti ile (Murex anti-HCV, UK), otomatize sistemde (Grifols Triturus, İspanya) araştırıldı. HCV-RNA düzeyleri, real-time polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile iki ayrı sistem (Rotor-Gene 6000, Corbett Research, Amerika ve Cobas Tagman, Roche Diagnostic, Amerika) kullanılarak çalışıldı. HCV genotip tayini, virüs genomundaki 5'UTR bölgesinin amplifikasyon ürünlerinin ters hibridizasyonu temeline dayanan ticari HCV-TS test kiti (AB analytica, İtalya) ile yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan toplam 50 hastanın 27'si (%54) kadın, 23'ü (%46) erkek olup yaş ortalaması 59,92±13,02'dir. Hastalarda HCV genotipleri, 36'sında (%72) genotip 1b, dokuzunda (%18) genotip 1a, birinde (%2) genotip 2b, birinde (%2) genotip 3 ve üç (%6) hastada ise genotip 1a ve 1b olarak belirlenmiştir. HCV genotipleri arasında HCV-RNA düzeyleri ve anti-HCV indeks değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p>0,05).

Sonuç: Hastanemizde izlenen kronik HCV olgularında genotip 1b, ülkemizdeki önceki veriler ile uyumlu olarak en yüksek oranda saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler

Hepatit C virüsü, genotip, HCV-RNA, anti-HCV

Keywords

Hepatitis C virus, genotype, HCV-RNA, anti-HCV

Geliş Tarihi/Received : 16.12.2015

Kabul Tarihi/Accepted : 19.12.2015

doi:10.4274/meandros.2492

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Dr. Sevin Kırdar,
Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Aydın,
Türkiye
Telefon : +90 532 509 16 81
E-posta : sevikirdar@yahoo.com

©Meandros Medical And Dental Journal, published by Galenos Publishing.

©Meandros Medical And Dental Journal, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Abstract

Objective: Hepatitis C virus (HCV) infection represents a major public health problem worldwide. HCV can cause chronic hepatitis infection which may ultimately result in cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Seven major genotypes and more than 100 subtypes of HCV are shown by sequence analysis. Genotype 1 is associated with more severity of liver disease than genotypes 2 and 3 and sustained response to

treatment is known to be less. In this study, we aimed to determine the HCV genotype distribution in chronic hepatitis C patients. **Materials and Methods:** A total of 50 patients with chronic HCV infection who attended the Microbiology Laboratory at Adnan Menderes University Hospital between August 2007 and December 2010 found to be positive for anti-HCV and HCV-RNA were included in the study. Anti-HCV testing was performed using microparticle Enzyme-Linked immunosorbent assay test kit (Murex Anti-HCV version 4, UK) with autoanalyser (Grifols Triturus, Spain). The quantification of serum HCV-RNA was carried out by a real-time polymerase chain reaction method with two different systems (Cobas TaqMan HCV, Roche Diagnostics, Germany and Rotor-Gene 6000, Corbett Research, USA). HCV genotype analysis was performed by using a kit (HCV-TS; AB Analytica, Italy) based on the reverse hybridization of 5'-untranslated region and amplified products with genotype-specific probes.

Results: The mean age of the 50 chronic hepatitis C patients [27 (54%) female, and 23 (46%) male] was 57.1 ± 14.3 years. Genotype 1b was found in 36 (72%) subjects, genotype 1a in nine (18%), genotype 2b in one (2%), genotype 3 in one (2%), and genotype 1a/1b was found in three (6%) patients. No statistically significant difference was detected in HCV-RNA quantities and anti-HCV index between HCV genotypes ($p > 0.05$).

Conclusion: Compatible with the previous data obtained in Turkey, genotype 1b was found to be the most common HCV genotype in patients with chronic hepatitis C followed in our hospital.

Giriş

Flaviviridae ailesi Hepacivirüs cinsinde yer alan hepatit C virüsü (HCV), hem akut hem de kronik hepatit enfeksiyonlarına neden olmaktadır (1,2). Enfeksiyonun kronikleşme oranının yüksek olması ve virüsün uzun süre persistansı, hastalarda karaciğer yetmezliği, siroz ve hepatosellüler karsinomaya yol açabilir (1). Kronik HCV enfeksiyonu dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olmayı sürdürmekte, her yıl 250,000 ile 350,000 kişinin ölüme neden olmaktadır (1,3,4).

Günümüzde HCV enfeksiyonunun viral tanısında ve tedavinin izlenmesinde total anti-HCV, HCV kor antijeni, HCV-RNA düzeyi belirlenmesi ve HCV genotiplendirmeden oluşan dört HCV göstergesi kullanılmaktadır. Tedaviye yanıt kriteri olarak ve tedavi süresinin belirlenmesinde HCV-RNA düzeyleri ve HCV genotipleri yol göstericidir (1).

Yapılan dizi analizi çalışmaları ile HCV'nin 7 genotipi ve 100'den fazla alt tipi olduğu ortaya konmuştur (5). Tüm dünyada sık olarak görülen HCV genotipleri, genotip 1a, 1b, 2a, 2b ve 3a iken genotip 4, 5 ve 6 belli bölgelerde görülmektedir (6). Genotip 1 Amerika'da, genotip 2 ve 3 Avrupa ve Japonya'da, genotip 4 Mısır ve Ortadoğu'da, genotip 5 Güney Afrika'da ve genotip 6 ise Hong Kong ve diğer Güney Doğu Asya ülkelerinde yaygın olarak bulunmaktadır (1,7). Ülkemizde yapılan çalışmalarda, dünya geneliyle benzer şekilde HCV genotip 1b'nin en yaygın genotip olduğu gösterilmistir (7-17). Genotip 1b'yi 1a izlemekte daha az oranlarda genotip 2, 3 ve 4 gözlenmektedir. Son yıllarda 2007'den beri özellikle genotip 3 ve 4 daha fazla oranlarda saptanmaktadır (18-26). HCV genotiplendirmesi,

uygun tedavinin seçilmesi, tedavinin süresinin belirlenmesinde ve uygulanan tedaviye yanıtın izlenmesinde önemlidir (1). Hepatit C enfeksiyonun Peg interferon + ribavirin ile kombine tedavisinde yanıtı belirleyen en önemli faktörler, genotip ve başlangıçtaki HCV-RNA düzeyleridir. Hastanın tedavi öncesindeki özellikleri ve erken virolojik yanıtın oluşup oluşmaması, kalıcı viral yanıtı etkileyen faktörlerdir (3,17). Genotip 1 enfeksiyonunda kalıcı viral yanıt %42-46 arasında, genotip 2 ve 3'de oranlar %76-82 arasında değişmektedir (17).

HCV genotiplerini belirlemede kullanılan yöntemler, DNA dizi analizi, tipe özgül Polimeraz zincirleme tepkimesi 'Polymerase chain reaction' (PCR), 'Restriction fragment length polymorphism' PCR-RFLP ve ticari bir kit olan line probe assay'dir (4).

Bu çalışmada, kronik hepatit C hastalarında tedaviye yanıtı öngörmede önemli olan HCV genotip dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya Ağustos 2007-Aralık 2010 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Anabilim Dalı ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerinde kronik HCV enfeksiyon tanısı ile takip edilen 50 hasta dahil edildi. Çalışma Tıp Fakültesi etik kurul onayı ile gerçekleştirildi. Çalışmada yer alan hastalardan alınan kan örnekleri, santrifüj sonrası ayrılan serumları çalışma zamanına kadar -80 °C'de saklandı.

Anti Hepatit C Virüsü Testi

Hasta örneklerinde anti-HCV ticari mikropartikül Enzyme-Linked immunosorbent assay test kiti ile

(Murex Anti-HCV version 4, UK), otomatize sistemde (Grifols Triturus, İspanya) araştırıldı.

Hepatit C Virüsü-RNA Testi

HCV-RNA düzeyleri, real-time PCR yöntemi ile iki ayrı sistem (Rotor-Gene 6000, Corbett Research, ABD ve Cobas Tagman, Roche Diagnostic, ABD) kullanılarak çalışıldı. Rotor-Gene 6000 Corbett Research sisteminde, Qiagen MinElute Virüs Spin Kit ile serum örneklerinden RNA izolasyonu yapıldı. HCV-RNA testinin dinamik aralığı: 30-10.000.000 IU/ml. idi.

Cobas Tagman HCV-RNA testinde, serum örneklerinden RNA izolasyonu High Pure System Viral Nukleik asit Kit gerçekleştirildi. HCV-RNA testinin dinamik aralığı: 15-200.000.000 IU/ml.

Genotip Tayini

Anti-HCV ve HCV-RNA pozitif hastalarda HCV genotip tayini virüs genomundaki 5'UTR bölgesinin amplifikasyon ürünlerinin ters hibridizasyonu temeline dayanan ticari HCV-TS test kiti (AB analytica, Padova, İtalya) ile çalışıldı.

HCV-TS kiti ile genotiplendirme işleminde, kit içinde yer alan, üzerilerine spesifik proble yapılandırılmış naylon stripler kullanıldı. HCV genomundaki 5'UTR bölgesinin amplifikasyon ürünleri ile stripler üzerindeki spesifik problemlerin hibridizasyonu sağlandı. Hibridizasyondan sonra streptavidin-alkalen fosfataz ile işaretli konjugat ile inkübasyonu sonrasında nitroblue-tetrazolium/5-bromo-4-chloro-3-indolfosfat (NBT/BCIP) eklendi ve koyu mor presipitatın oluşumu gözlemlendi. Genotipler, stripler üzerinde oluşan bir ya da daha fazla sayıda koyu mor renkteki çizgilerin varlığının gözlenmesi ile değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

HCV-RNA ve anti-HCV indeks değerlerinin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılıma uygunluk sağlanmadığı

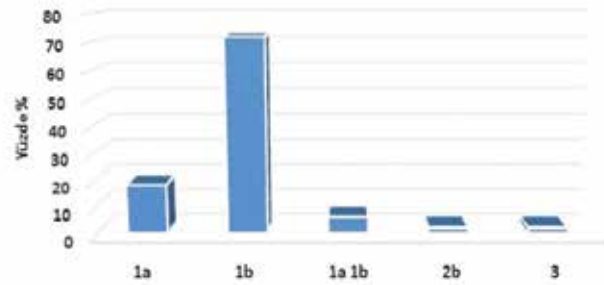
için istatistiksel değerlendirmede Mann-Whitney U testi kullanıldı. $P < 0,05$ olduğu durumda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 50 hastanın 27'si (%54) kadın, 23'ü (%46) erkek olup yaş ortalaması $59,92 \pm 13,02$ 'dir. Hastaların anti-HCV indeks (S/Cut off) değerleri 2,67-11,20 arasında, HCV-RNA düzeyleri ise 1,878-18.400.000 IU/ml arasında değişmekte idi.

Olguların HCV genotipleri, 36'sında (%72) genotip 1b, dokuzunda (%18) genotip 1a, birinde (%2) genotip 2b, birinde (%2) genotip 3 ve üç (%6) hastada ise genotip 1a ve 1b olarak belirlenmiştir. Kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda genotiplerin dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.

Hepatit C genotip 1a, 41-60 yaş grubunda üç (%6) hastada ve 61-80 yaş grubunda altı (%12) hastada, genotip 1b ise 21-40 yaş grubunda bir (%2) hastada, 41-60 yaş grubunda 17 (%34) hastada, 61-80 yaş grubunda 16 (%32), 80 ve üstü yaş grubunda iki (%4) hastada belirlenmiştir. Genotip 2b ve 3 ise 41-60 yaş grubunda birer hastada saptanmıştır (Tablo 1).



Şekil 1. Kronik Hepatit C enfeksiyonlu hastalarda belirlenen genotip 1a, 1b, 1a1b, 2b ve 3'ün dağılımı

Tablo 1. Kronik Hepatit C virüsü hastalarının yaş gruplarına göre Hepatit C virüsü genotiplerinin dağılımı

Yaş grubu (yıl)	Genotip 1a		Genotip 1b		Genotip 2b		Genotip 3		Genotip 1a ve 1b	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
0-20										
21-40			1	2						
41-60	3	6	17	34	1	2	1	2	3	6
61-80	6	12	16	32						
80 ve üstü			2	4						
Toplam	9	18	36	72	1	2	1	2	3	6

HCV genotipleri arasında HCV-RNA düzeyleri ve anti-HCV indeks değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Kadın ve erkek cinsleri arasında HCV genotipleri, HCV-RNA düzeyleri ve anti-HCV indeks değerleri ile farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tartışma

Çalışmamızda hastaların %72'sinin genotip 1b ile enfekte olduğu gözlenmiş, ikinci sırayı genotip 1a (%18) ve bundan sonraki sırayı genotip 2a (%2) ve 3 (%2) izlemiştir. Hastalardan üçünde (%6) genotip 1a ve 1b birlikte saptanmıştır. Hepatit C enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %70'inde kronikleşme görülmektedir. Kronikleşme ile hastaların bir kısmında siroz ve hepatosellüler kanser gelişebilmektedir. Kalıcı viral yanıtın elde edilmesinde; genotip ve HCV-RNA düzeyi gibi viral faktörler yanı sıra çok çeşitli konak faktörleri de etkin rol oynamaktadır (27). Coğrafik farklılıklar nedeni ile, hastalığın seyri ve tedavisinde izlenecek yolun belirlenebilmesi için HCV genotiplendirmesi önemlidir. HCV genotiplendirmesi NS5, kor, E1 ve 5'UTR bölgelerinin dizi analizi ile yapılır. Dizi analizi çok pratik bir yöntem olmamasına karşın altın standart olarak kabul edilir (4). Dizi analizi dışında diğer genotipleme yöntemleri arasında; genotipe özgül primerler ile HCV genotiplendirmesi (28,29), 5'UTR amplifikasyon ürünlerinin genotipe özgül probalar ile ters hibridizasyonu yöntemi (30), NS5 ve 5'UTR bölgelerinin PCR ile çoğaltılmış DNA'larının restriksiyon endonüklezlar ile ayırt edilebilmesine dayanan RFLP yöntemi (31) ve DNA sentezi sırasında ortaya çıkan pirofosfatların saptandığı gerçek zamanlı kantitatif dizi analizi yöntemi olan pirosekanslama yöntemleri yer alır (32). Çalışmamızda genotip belirlemede ters hibridizasyon yöntemi kullanılmıştır.

Dünyada Avrupa, Amerika, Japonya ve Orta Doğu ülkelerinde HCV genotiplerinin dağılımında farklılıklar görülebilmektedir (26,33). Son yıllarda Avrupa kaynaklı çalışmalarda genotip 1b, 2a ve 2c'de azalma, genotip 1a, 3a ve 4a'da artış belirlenmiştir. Avrupa'da genotip 4a özellikle IV ilaç bağımlılarında yaygın olarak görülmektedir (7). Ülkemizde HCV genotiplerinin dağılımı ile ilgili olarak yapılan pek çok çalışmada farklı bölgelerde değişkenlik göstermekle birlikte, en sık rastlanan HCV genotipi, genotip 1b'dir. Genotip 1b'nin saptanma sıklığı %63,3-100 arasında değişmektedir (8-10,12,15,16,19,26,34-40). İkinci sıklıkta, genotip

1a %5,8-33,3 oranlarında saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların %72'sinin genotip 1b ile enfekte olduğu görülmüştür. Sonuçlarımızı diğer çalışmaların sonuçları ile birlikte değerlendirdiğimizde; çalışma grubundaki hastaların %72'sinin genotip 1b ile enfekte olduğu ve Abacıoğlu ve ark. (8), Sönmez ve ark. (9), Karşılıgil ve ark. (41), Çil ve ark. (7) ile Bozdayı ve ark.'nın (10) yapmış oldukları çalışmalar ile uyumluluk gösterdiği belirlenmiştir. İkinci sıklıkta saptadığımız genotip 1a (%18), Abacıoğlu ve ark. (8), Kalaycı ve ark. (23) ile Bozdayı ve ark. (10) ile benzer oranlarda izlenmiştir. Genotip 2a (%2) ve genotip 3 (%2) daha düşük oranlarda saptanmış olup ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur (13,14,20,38,41).

Çalışmamızda hastalardan üçünde (%6) genotip 1a ve 1b birlikte saptanmıştır. Belirlediğimiz genotip 1a ve 1b koenfeksiyonu, Tezcan ve ark.'nın (24) saptamış oldukları genotip 1a/1b koenfeksiyonu ile benzer bulunmuştur. Sağlık ve ark. (26), kronik böbrek yetmezliği olan bir hastada genotip 1 ve 4'ü birlikte saptanmışlardır. Buruk ve ark. (40) ise LIPA yöntemi ile genotip 1 ve 4 birlikteliği saptadıklarını bildirmişler; bu örnekleri genotipe özgül multipleks PCR ile incelediklerinde yalnızca genotip 1 saptadıklarını rapor etmişlerdir. Afshari ve ark. (42) İran'da Horasan bölgesinde 103 kronik HCV hastasında HCV genotiplerini araştırdıkları çalışmalarında bir (%1) hastada genotip 2a ve 5a birlikteliğini, on bir (%10,7) hastada farklı 2 genotipler (1a/1b, 1a/3b ve 1b/3a) ile koenfeksiyonlar belirlemişlerdir.

Çalışmamızda farklı genotiplerin serum ALT düzeyine ve HCV-RNA kantitatif düzeylerine etkisinin olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Bu sonuç, daha önce yapılan çalışma sonuçları ile uyumlu görünmektedir (13,14,22,24,27,34).

Çalışmaya katılan 50 hastanın yaş ortalaması $59,92\pm 13,02$ bulunmuştur. Çalışmamızda genotip 1a ve 1b'li hastaların en fazla 41-60 ve 61-80'li yaş grubunda toplandığı gözlenmiştir.

Kirişçi ve ark. (43), Küçüköztaş ve ark. (22) ve Altuğlu ve ark.'da (15) çalışmalarında, genotip 1 ile enfekte hastaların yaş ortalamasının diğer genotiplerle enfekte hastalara göre yüksek bulunduğunu belirtmişlerdir.

Sonuç

Aydın ilinde bulunan hastanemizde takip ve tedavi edilen kronik hepatit C hastalarında genotip 1b en yüksek oranda saptanmıştır. İkinci sırayı genotip 1a

ve bundan sonraki sırayı genotip 2a ve 3 izlemiştir. Hastalardan üçünde genotip 1a ve 1b birlikte saptanmıştır. HCV genotiplerinin serum anti-HCV indeks değerleri ve HCV-RNA düzeylerini etkilemediği görülmüştür.

Yazarlık Bilgileri

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Adnan Menderes Üniversitesi Tıbbi Etik Kurul'undan onay alınmıştır (Protokol no: 2006/123). Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır. Konsept: Mehmet Hadi Yaşa, Sevin Kırdar, Neriman Aydın, Dizayn: Sevin Kırdar, Neriman Aydın, Veri Toplama veya İşleme: Sevin Kırdar, Mehmet Hadi Yaşa, Şerife Barçın Öztürk, Analiz veya Yorumlama: Sevin Kırdar, Berna Gültekin Korkmazgil, İmran Kurt Ömürlü, Literatür Arama: Mehmet Hadi Yaşa, Sevin Kırdar, Berna Gültekin Korkmazgil, Yazan: Sevin Kırdar, Hakem değerlendirmisi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir, Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir. Finansal Destek: Adnan Menderes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesinden para desteği alınmıştır.

Kaynaklar

- Salim FB. Distribution of different hepatitis C virus genotypes in patients with hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2005-9.
- Burguete-Garcia AI, Conde-Gonzalez CJ, Jimenez-Mendez R, Juarez-Diaz Y, Meda-Monzón E, Torres-Poveda K, et al. Hepatitis C seroprevalence and correlation between viral load and viral genotype among primary care clients in Mexico. *Salud Publica Mex* 2011; 53: 7-12.
- Dhumeaux D, Marcellin P, Lerebours E. Treatment of hepatitis C. The 2002 French consensus. *Gut* 2003; 52: 1784-7.
- Chevaliez S. Virological tools to diagnose and monitor hepatitis C virus infection. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 116-21.
- 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.
- Küçüköztaş MF, Özgüneş N, Yazıcı S. Kronik hepatit C'li hastalarda hepatit C virüs (HCV) genotipleri ile alanin aminotransferaz ve HCV-RNA düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44: 111-5.
- Çil T, Özekinci T, Göral V, Altıntaş A. Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde hepatit C virüsü genotipleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007; 27: 496-500.
- Abacıoğlu YH, Davidson F, Tuncer S, Yap PL, Ustacelebi S, Yulug N, et al. The distribution of hepatitis C genotypes in Turkish patients. *J Viral Hepat* 1995; 2: 297-301.
- Sönmez E, Taşyaran MA, Kızılkaya N. The distribution of hepatitis C virüs (HCV) genotypes in 59 HCV infected patients: a multicenter study. *FLORA* 1996; 1: 92-5.
- Bozdayı G, Verdi H, Rota S, Derici Ü, Şindel Ş, Bali M. Hemodiyaliz hastalarında hepatit C virüs enfeksiyon varlığının araştırılması ve HCV genotip dağılımının belirlenmesi. *Mikrobiyol Bul* 2002; 36: 291-304.
- Bozdayı AM, Aslan N, Bozdayı G, Türkyılmaz AR, Sengezer T, Wend U, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Arch Virol* 2004; 149: 2115-29.
- Ural O, Arslan U, Findık D. Konya bölgesinde hepatit C virüsü genotip dağılımı. *İnfeksiyon Derg* 2007; 21: 175-81.
- Gökahmetoğlu S, Bozdayı M, Ozbakır O, Aygen B, Özbal Y, Soyuer I, et al. Hepatitis C virus genotypes detected in Erciyes University. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2007; 37: 35-8.
- Özacar T, Altuglu I, Zetinoğlu A, Sayiner A, Akarca U, Erensoy S, ve ark. Kronik C hepatitinde HCV genotiplerinin dağılımı. *Mikrobiyol Bul* 2001; 35: 451-5.
- Altuglu I, Soyler I, Ozacar T, Erensoy S. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C infection in Western Turkey. *Int J Infect Dis* 2008; 12: 239-44.
- Şanlıdağ T, Akçalı S, Özbakkaloğlu B, Ertekin D, Akduman E. Manisa bölgesinde hepatit C virüs genotiplerinin dağılımı. *Mikrobiyol Bul* 2009; 43: 613-8.
- Usluer G. Kronik Hepatit C'de güncel tedavi. *Ankem Derg* 2008; 22: 57-60.
- Çekin Y, Gür N, Çekin AH, Altuglu I, Sertöz R. Investigation of Hepatitis C Virus Genotype Distribution in Patients with Chronic Hepatitis C Infections in Antalya Training and Research Hospital, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2014; 48: 484-90.
- Çil T, Özekinci T, Göral V, Altıntaş A. Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde hepatit C virüsü genotipleri. *J Med Sci* 2007; 27: 496-500.
- Özbek E, Özekinci T, Mese S, Atmaca S. Hepatitis C virus genotypes are changing in the Southeast of Turkey. *Biotechnol Biotechnol Eq* 2009; 23: 1521-3.
- Şanlıdağ T, Akçalı S, Özbakkaloğlu B, Ertekin D, Akduman E. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Manisa region, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2009; 43: 613-8.
- Küçüköztaş MF, Özgüneş N, Yazıcı S. Investigation of the relationship between hepatitis C virus (HCV) genotypes with HCV-RNA and alanine aminotransferase levels in chronic hepatitis C patients. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44: 111-5.
- Kalaycı R, Altındış M, Gülamber G, Demirtürk N, Akcan Y, Demirdal T. Genotype distribution of chronic hepatitis B and hepatitis C patients and investigation of the resistance patterns in hepatitis B cases. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44: 237-43.
- Tezcan S, Ulger M, Aslan G, Yaraş S, Altıntaş E, Sezgin O, et al. Determination of hepatitis C virus genotype distribution in Mersin province, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47: 332-8.
- Öztürk AB, Doğan ÜB, Öztürk NA, Özyazıcı G, Demir M, Akın MS, et al. Hepatitis C virus genotypes in Adana and Antakya regions of Turkey. *J Med Sci* 2014; 44: 661-5.
- Sağlık İ, Mutlu D, Öngüt G, İnan D, Ögünç D, Sarınoğlu RC, et al. Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes among Patients with Chronic Hepatitis C Infection in Akdeniz University Hospital, Antalya, Turkey: A Five-Year Evaluation. *Mikrobiyol Bul* 2014; 48: 429-37.

27. Borcak D, Çağır Ü, Yalçın A. Deniz. Nevşehir ilinde Hepatit C virus genotip dağılımı ile serum alanin aminotransferaz ve kantitatif serum HCV-RNA düzeyleri ilişkisi. *Ankem Derg* 2015; 29: 36-40.
28. Okamoto H, Kobata S, Tokita H, Inoue T, Woodfield GD, Holland PV, et al. A second generation method of genotyping hepatitis C virus by the polymerase chain reaction with sense and antisense primers deduced from the core gene. *J Virol Methods* 1996; 57: 31-45.
29. Widell A, Shev S, Mansson S, Zhang YY, Foberg U, Norkrans G, et al. Genotyping of hepatitis C virus isolates by a modified polymerase chain reaction assay using type specific primers: epidemiological applications. *J Med Virol* 1994; 44: 272-9.
30. Stuyver L., Rossau R, Wyseur A, Duhamel M, Vanderborght B, Van Heuverswyn H, et al. Typing of hepatitis C virus isolates and characterization of new subtypes using a line probe assay. *J Gen Virol* 1993; 74: 1093-102.
31. Xavier, F., and J. Bukh. 1998. Methods for determining the hepatitis C genotype. *Viral Hepatitis Rev* 4:1-19.
32. Rota S. Pyrosequencing (Pyrosekanslama) ve prensipleri. *Klinik Mikrobiyolojide Pyrosekans Uygulama Kursu Kitabı*. Ankara; 2010.
33. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 558-67.
34. Yarkin F, Hafta A. Kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda hepatit C virus genotiplerinin dağılımı. *Viral Hepatit Derg* 2000; 3: 164-7.
35. Kendal Y, Halil D, Hikmet A. HCV genotypes in HCV related chronic hepatitis in Southeast Anatolia. *Turk J Gastroenterol* 1999; 10: 249-52.
36. Altuğlu I, Sertöz R, Aksoy A, Gürsel D, Tüzüner U, Günşar F. Possible transmission risks and genotype distribution of hepatitis C virus infection in Western Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2013; 24: 349-55.
37. Aslan N, Bozdayı M, Çetinkaya H, Sarioğlu M, Türkay C, Bozkaya H, et al. The mutation in NS5A gene are not associated with response to interferon treatment in Turkish patients with chronic hepatitis C virus genotype 1b infection. *Turkish J Gastroenterology* 2004; 15: 21-6.
38. Altındis M, Yılmaz S, Dikengil T, Acemoglu H, Hosoglu S. Seroprevalence and genotyping of hepatitis B, hepatitis C and HIV among healthy population and Turkish soldiers in Northern Cyprus. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6792-6.
39. Aktaş E, Ogedey ED, Külah C, Beğendik Cömert F. Hepatitis C virus genotypes in a province of western Black-Sea region, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44: 647-50.
40. Buruk CK, Bayramoğlu G, Reis A, Kaklıkkaya N, Tosun I, Aydın F. Determination of hepatitis C virus genotypes among hepatitis C patients in Eastern Black Sea region, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47: 650-7.
41. Karslıgil T, Savaş E, Savaş MC. Genotype distribution and 5' UTR nucleotide changes in hepatitis C virus. *Balkan Med J* 2011; 28: 232-6.
42. Afshari R, Nomani H, Zaniani FR, Nabavinia MS, Mirbagheri Z, Meshkat M, et al. Genotype distribution of hepatitis C virus in Khorasan Razavi Province, Iran. *Turk J Med Sci* 2014; 44: 656-60.
43. Kirişçi Ö, Çalışkan A, Koçtürk SA, Erdoğan P, Gül M. Kahramanmaraş İli Hepatit C Virüs ile Enfekte Bireylerde Genotip Dağılımı ve Genotipin HCV-RNA Yüklü ve ALT-AST ilişkisi. *Viral Hepatit Derg* 2013; 19: 67-70.