

Kronik Hepatit C Enfeksiyonlu Hastalarda Hepatit C Virüs Genotiplerinin Dağılımı

Zeynep ÇİZMECİ

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı

ÖZET

Amaç: Hepatit C virüsünün (HCV) genotiplendirilmesi tedavi protokollerin seçimi ve klinik sürecin takibinde çok büyük önem taşımaktadır. HCV'nin major genotipleri arasında, kötü prognoz ve uzun süreli tedavi ile ilişkili olan genotip 1b, Türkiye'de en sık görülen genotiptir. Bu çalışmada, HCV RNA testi pozitif saptanan 108 hastanın genotip dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Anti-HCV testi mikropartikül EIA (MEIA, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, ABD), kantitatif HCV RNA testi gerçek zamanlı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (Real-time PCR, Abbott Molecular, Inc., Des Plaines, IL, ABD) yöntemi ile çalışıldı. HCV genotiplendirme ise; HCV ABİ PRISM 310 Genetik Analizör (Applied Biosystems, ABD) kullanılarak baz dizi analizi yöntemi ile yapıldı.

Bulgular: Hastaların alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri 10-301 IU/L (ortalama: 64.04 ± 41.9 IU/L) ve HCV RNA seviyeleri ise 1.100–12.473.751 IU/ml (ortalama: $1.665.034 \pm 2.463.931$) olarak bulundu. Yapılan genotiplendirme sonuçlarına göre, 85 (%79) hastada genotip 1b, sekiz (%7) hastada genotip 1a, yedi (%6.5) hastada genotip 2, bir (%1) hastada genotip 4, bir (%1) hastada genotip 6 ve altı (%5.5) hastada mikst HCV genotipi saptanmıştır. Mikst HCV genotipi saptanan altı hasta değerlendirildiğinde, iki hastada genotip 1a ve 1b, bir hastada genotip 1a ve 4, bir hastada genotip 1a ve 6, bir hastada genotip 1b ve 3, bir hastada ise genotip 1b ve 6 saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda, genotip 1b'nin hastalarımızda en yaygın genotip olduğu saptanmıştır. Hastanemize ait bu ilk verilerden alınan sonuçlar, kronik hepatit C virüsü ile enfekte olan kişilere tedavi başlanırken ve klinik sürecin takibinde, mikst HCV genotipleri ile de karşılaşılabilceğinin göz önünde bulundurulmasının hasta takibinde yararlı olacağını düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler: Epidemiyoloji, HCV RNA, Hepatit C virüsü, genotip

SUMMARY

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

Objective: Hepatitis C Virus (HCV) genotyping is of crucial importance in the determination of treatment protocols and follow up of the clinical course. Among the major genotypes of HCV, genotype 1b which is associated with poorer prognosis and longer duration of treatment, is the most frequently seen genotype in Turkey. In this study, we aimed to determine the genotype distribution among 108 HCV RNA positive patients.

Material and Methods: Anti-HCV and quantitative HCV RNA tests were performed using microparticle EIA method (MEIA, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) and real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction method (Real-time PCR, Abbott Molecular, Inc., Des Plaines, IL, USA) respectively. The genotyping was performed using the base sequence analysis in ABI PRISM 310 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, USA).

Results: Alanine aminotransferase (ALT) and HCV RNA levels of the patients were found to be 10-301 IU/L (mean: 64.04 ± 41.9 IU/L) and 1.100–12.473.751 IU/ml (mean: $1.665.034 \pm 2.463.931$), respectively. According to the results of the genotyping, genotype 1b was determined in 85 (79%), genotype 1a in 8 (7%), genotype 2 in 7 (6.5%), genotype 4 in 1 (1%), genotype 6 in 1 (1%) and mixed HCV genotype in 6 patients (5.5%). Evaluation of 6 patients with mixed HCV genotypes revealed the presence of genotype 1a and 1b (n=2), genotype 1a and 4 (n=1), genotype 1b and 3 (n=1), one patient had genotype 1b and 6 (n=1), and genotype 1a and 6 (n=1) in respective number of patients.

Conclusion: Genotype 1b was found to be the most prevalent genotype among our patients. The results from this preliminary data related to our hospital suggest that taking mixed HCV types in consideration would be helpful during initiation of treatment and clinical follow-up process in chronic HCV infected patients.

Key words: Epidemiology, HCV RNA, Hepatitis C virus, genotype

Alındığı tarih: 09.06.2016

Kabul tarihi: 11.07.2016

Yazışma adresi: Zeynep Çizmeçi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Bahçelievler / İstanbul

Tel: (0212) 414 73 44

e-posta: zczimeci@yahoo.com

GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV), gerek düşük seroprevalansa sahip olan ülkemiz, gerekse dünyada önemli bir global halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, çoğu gelişmiş ülkelerde olmak üzere dünya nüfusunun %3'ü HCV ile enfektidir⁽¹⁾. Genellikle asemptomatik enfeksiyon oluşturmaya rağmen, %85'lere varan kronikleşme oranları yanında siroz (~%20), hepatosellüler karsinom (HSK) (~%1-4) gelişebilmesi nedeniyle önemli mortalite ve morbidite nedenidir⁽²⁻⁵⁾.

Günümüzde HCV virüsünün bilinen 6 genotipi, 100'den fazla subtipi ve türümsü yapıları tanımlanmıştır⁽⁶⁻⁹⁾. Genotip 1, 2, 3 tüm dünyada yaygın olarak saptanırken, diğer tiplerin dağılımı coğrafi bölgelere göre farklılıklar göstermektedir⁽¹⁰⁾. Genotip 1b dünyada en yaygın bulunan subtipidir. Genotip 1a sıklıkla Amerika ve Kuzey Avrupa'dan, genotip 2a ve 2b Japonya ve Kuzey İtalya'dan, genotip 3 özellikle Hindistan olmak üzere Amerika ve Avrupa'dan, genotip 4 Afrika ve Orta Doğu'dan, ender görülmekle birlikte, genotip 5 Güney Afrika'dan, genotip 6 ise Hong Kong ve Güneydoğu Asya ülkelerinden bildirilmektedir⁽⁴⁾. Ülkemizde ise en sık saptanan genotipin 1b olduğu bildirilmektedir⁽¹¹⁻²³⁾.

HCV enfeksiyonlarının tedavisinde, tedavi başlangıcındaki HCV RNA viral yükünün, mevcut karaciğer fibrozisi ve inflamasyon düzeyinin, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyinin yanı sıra HCV genotipinin de bilinmesi, uygun tedavi protokolünün seçilmesi ve tedavi süresinin belirlenmesini etkileyen en önemli faktörlerdendir^(6,24). HCV genotip 1 ve 4'ün tedaviye daha dirençli ve dolayısıyla tedavi süresinin uzun olmasının gerektiği, genotip 2 ve 3'ün ise tedaviye daha kısa sürede yanıt verdiği bilinmektedir^(13,24).

Bu çalışmada, hastanemize başvuran ve takibe alınan kronik HCV hastalarının genotip ve alt tiplerinin dağılımının araştırılması ile HCV enfeksiyonlarının moleküler epidemiolojisinin belirlenmesinin yanı sıra uygulanacak tedavi protokolünün planlanmasında katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Haziran 2009 ve Şubat 2012 tarihleri arasında, hastanemiz Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na başvurmuş, anti-HCV ve HCV RNA testi pozitif saptanıp, genotipleri belirlenen 108 kronik HCV hastası dâhil edildi. Hastalar ile ilgili demografik bilgiler, karaciğer enzim düzeyleri, HCV RNA düzeyleri ve HCV genotipleri retrospektif olarak kaydedildi. Rutin anti-HCV testleri mikropartikül EIA (MEIA, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) ve kantitatif HCV RNA testleri ise gerçek zamanlı revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR; Abbott Molecular, Inc., Des Plaines, IL, ABD) yöntemi kullanılarak çalışıldı. HCV genotiplendirilmesinde ise, hedef bölge olarak 5' non-coding region (5'-UTR) bölgesinin kullanıldığı DNA dizi analizi yöntemi ile ABİ PRISM 310 Genetik Analizör (Applied Biosystems, ABD) kullanılarak uygulanmıştır.

HCV RNA'nın 5'-UTR bölgesinin amplifikasyonu: Bu amaçla 2 basamaklı bir protokol uygulandı. İlk basamakta, komplementer DNA (cDNA) sentezi, 42°C'de 1 saat random hekzamerlerin varlığında Moloney Murine Leukemia Virüs (MMLV) revers transkriptazının kullanıldığı ticari kit (RevertAid, Termo, Birleşik Krallık) ile firma önerilerine uyularak yapıldı.

İkinci basamakta ise nested PCR uygulandı. HCV RNA'nın 5'-UTR bölgesinin amplifikasyonu, elde edilen cDNA kullanılarak iki döngüde gerçekleştirildi. Döngülerde kullanılan primer setleri ve her bir döngüde oluşan ampikon-

Tablo 1. Genotiplere göre yaş ve cinsiyet dağılımı.

Genotip	n	%	Yaş	Cinsiyet	
			Ortalama \pm SD	Kadın n (%)	Erkek n (%)
1a	8	7	54.5 \pm 17.57	5 (67.5)	3 (37.5)
1b	85	79	58.09 \pm 14.09	49 (58)	36 (42)
2	7	6.5	58.57 \pm 9.64	3 (43)	4 (57)
4	1	1	79	1	0
6	1	1	47	1	0
Mikst tip	6	5.5	66 \pm 14.26	1 (17)	5 (83)

ların büyüklüğü (bp) sırasıyla şöyledir: Birinci döngüde; primer 11 (GTG CTC ATG GTG CAC GGT CTA CGA GAC CT) ve primer 12 (CTG TGA GGA ACT ACT GTC TT) kullanılarak 305bp'lik, ikinci döngüde primer 21 (CAC TCG CAA GCA CCC TAT CAG GCA GT) ve primer 22 (TTC ACG CAG AAA GCG TCT AG) kullanılarak 274bp'lik ampikon elde edildi. In-house uygulanan amplifikasyonlarda ticari hotstart Taq DNA polimeraz (Bioron, Almanya) kullanıldı.

Amplikonların Sekansı ve Filogenetik Analizi: Sekans analizi için ABI 310 Genetik Analizer kullanıldı. Elde edilen dataların ileri analizi ticari software (CLC Bio, Main workbench v5.2, Danimarka) kullanılarak uygulandı. Filogenetik analiz, bilinen HCV genotip sekanslarını içeren Neighbor-Joining analizine göre yapıldı.

İstatistiksel analiz için SPSS 11.5 (SPSS Inc, Chicago, IL, ABD) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testleri kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma grubumuzda yer alan 108 hastanın 60'ı (%56) kadın, 48'i (%44) erkek olup, yaş ortalaması 57.97 \pm 14.67 (yaş aralığı 19-85 yıl) yıldır.

Tablo 2. Genotiplere göre ALT ve HCV RNA düzeylerinin değerlendirilmesi.

Genotip	n	%	ALT	HCV RNA
			Ortalama \pm SD	Ortalama \pm SD
1a	8	7	49.5 \pm 39.51	1.404.921 \pm 731.186
1b	85	79	68.02 \pm 43.6	1.831.457 \pm 2.648.264
2	7	6.5	53.14 \pm 34.77	1.677.216 \pm 1.756.379
4	1	1	42	1.100
6	1	1	15	53.594
Mikst tip	6	5.5	55.16 \pm 34.39	1.289.338 \pm 2.399.423

*ALT; Alanin aminotransferaz.

Hastaların ALT düzeyleri 10-301 IU/L.(ortalama:64.04 \pm 41.9) arasında değişmektedir. Çalışma grubumuzun HCV RNA düzeyleri 1.100–12.473.751 IU/ml. (ortalama: 1.665.034 \pm 2.463.931) arasında bulunmuştur. Yapılan genotiplendirme sonuçlarına göre, 85 (%79) hastada genotip 1b, 8 (%7) hastada genotip 1a, 7 (%6.5) hastada genotip 2, 1 (%1) hastada genotip 4, 1 (%1) hastada genotip 6 ve 6 (%5.5) hastada mikst HCV genotipi saptanmıştır. Mikst HCV genotipi saptanan 6 hastanın 2'sinde genotip 1a ve 1b, 1'inde genotip 1a ve 4, 1'inde genotip 1a ve 6, 1'inde genotip 1b ve 3, 1'inde genotip 1b ve 6 saptanmıştır. Genotiplere göre yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 1'de, ALT ve HCV RNA düzeylerinin genotiplere göre değerlendirilmesi Tablo 2'de gösterilmiştir. Çalışmamızda genotiplere göre olguların yaş ($p=0.431$) ve cinsiyet ($p=0.057$) dağılımları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$). Genotipler arasında HCV RNA düzeyleri ($p=0.549$) ve ALT düzeyleri ($p=0.889$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Günümüzde hâlâ HCV enfeksiyonlarından korunabilecek herhangi bir aşı veya immünglobulin bulunamaması ve enfeksiyonun seyrinden dolayı toplumdaki gerçek prevalansının bilinmemesi nedeniyle global bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Virüs genomunun değişik

bölgelerindeki nükleotid ve aminoasit dizilimlerinde olasılıkla mutasyonlar sonucu oluşan farklılıklar HCV genotiplerini oluşturmaktadır. Oluşan genotipler arasında bulunan antijenik farklılıklar enfeksiyonun serolojik tanısında sorunlara neden olabilirken⁽¹³⁾, özellikle tedaviye alınan hastalarda tedavi süresini, seçilecek ilaç dozunu ve kalıcı viral yanıt oranlarını etkileyen önemli bir belirleyicidir. Bu nedenle HCV enfeksiyonlarının doğru ve erken tanısının konmasının yanı sıra genotiplerinin de belirlenerek uygun tedavi protokollerinin seçilmesi toplum sağlığı açısından oldukça önemlidir^(6,24).

Bu amaçla ülkemizde de HCV genotiplerinin dağılımının araştırıldığı pek çok çalışma bulunmaktadır. 1995 yılında, İzmir’de Abacıoğlu ve ark.⁽¹¹⁾ 89 olguda HCV genotiplerini araştırmış, yapılan çalışmada, en sık genotip 1b (%75.3) olmak üzere sırasıyla genotip 1a %19.1, genotip 2 %3.4 ve genotip 4 ise %2.2 oranında bulunmuştur. Ayrıca çalışmada kronik hepatit C’li hastaların serum ALT düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Altuğlu ve ark.’nın⁽¹²⁾ aynı ilde 2008 yılında 345 olguda yaptıkları çalışmada ise, baskın genotipin 1b olmasına rağmen, genotip çeşitliğinin arttığını ve sıklık sırasıyla tip 1b, 1a, 3, 2 ve 4 (%87.2, %9.9, %1.4, %0.9, %0.6) tespit etmişlerdir. Genotip 1 olguları, olmayanlara göre anlamlı olarak yaşlı bulunmuştur. Yine aynı bölgede Manisa’da Şanlıdağ ve ark.’nın⁽¹³⁾ 2009 yılında yapmış oldukları 100 hastayı içeren çalışmada, sırasıyla genotip 1b %90, genotip 4a %5, genotip 1a ve 2 %2 oranlarında saptanmış, genotip 4 oranlarındaki artışa dikkat çekmişlerdir.

Kendal ve ark.’nın⁽¹⁴⁾ 1999’da Güneydoğu Anadolu bölgesinde nested PCR yöntemi kullanarak yaptıkları çalışmada, 28 olgunun tamamı genotip 1b (%100) bulunurken, daha sonra aynı bölgede 2004 yılında Çil ve ark.’nın⁽¹⁵⁾ yapmış oldukları çalışmada, genotip 1b’nin %72.8 oranı ile en sık görülen genotip olduğu, ancak diğer

genotiplerinde (genotip 1a %22.7, genotip 3a %4.5) görülmeye başlandığı saptanmıştır.

Ülkemizin çeşitli bölgelerinden yapılan çalışmalarda ise, Yarkın ve ark.⁽¹⁶⁾ 2000 yılında Adana ve Mersin bölgesinden 62 olguda nested PCR yöntemi ile sıklık sırasıyla genotip 1b, 1a, 2a (%82.2, %14.5, %3.3) bulmuş, ayrıca genotipler arasında yaş, cinsiyet, serum ALT düzeyleri arasında anlamlı fark bulamadıklarını bildirmişlerdir. İstanbul’da 2010 yılında Küçüköztas ve ark.’nın⁽¹⁷⁾ yaptıkları 52 olgu içeren çalışmasında, hastaların %76.9’unda genotip 1b, %9.6’ında genotip 3a, %5.7’sinde genotip 4e, %3.8’inde genotip 2a/2c, genotip 4 ve 1a ise %1.9 oranında saptanmıştır. Ayrıca çalışmada, genotipler arasında HCV RNA ve serum ALT düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken, genotip 1 ile enfekte olan hastaların yaş ortalamasının genotip 2 ve 3 ile enfekte olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Yine 2010 yılında Aktaş ve ark.’nın⁽¹⁸⁾ Zonguldak ilinde yapmış oldukları çalışmada, 39 hastanın 38’inde (%97.4) genotip 1b ve 1 hastada (%2.6) genotip 1a tespit etmişlerdir. Hastanemizde içinde yer aldığı İç Anadolu bölgesinde ise yapılan çalışmalarda, diğer bölgelerle uyumlu olarak baskın genotipin genotip 1b olduğu bildirilmektedir. Gökahmetoğlu ve ark.⁽¹⁹⁾ 2007 yılında Kayseri’de 57 olguda yapmış oldukları çalışmada, genotip 1b’i %96.5 ve genotip 1a’ı %3.5 oranında bulmuş, ayrıca bakılan serum AST, ALT ve HCV RNA düzeyleri arasında anlamlı fark tespit etmediklerini bildirmiştir. Ural ve ark.’nın⁽²⁰⁾ aynı yılda Konya’da yaptıkları çalışmada, 80 olgunun tamamının genotip 1b (%100) olduğu saptanmıştır.

Hastanemizin bulunduğu Ankara ilinde ise, 1996’da Tuncer ve ark.’nın⁽²¹⁾ 58 olguda yaptıkları araştırmada, sıklık sırasıyla genotip 1b, 1a, 2 ve 4 (%72, %21, %5, %2) saptanmıştır. Bozdayı ve ark.’nın⁽²²⁾ ilimizde 2002 yılında yaptıkları 36

hemodiyaliz hastası içeren çalışmasında; genotip 1b %77.8, genotip 1a %22.2 oranında bulunmuşken, 2004 yılında yaptıkları çalışmada⁽²³⁾, 365 olguda genotip dağılımını, sıklık sırasıyla tip 1b, 1a, 2, 3 ve 4 (%84, %11, %3, %1, %1) olarak bildirmiştir. Çalışmamızda, Haziran 2009 ve Şubat 2012 tarihleri arasında 108 kronik HCV hastasının genotiplendirilmesi sonucunda baskın genotipin 1b (%79) olduğu saptanmıştır. Genotip 2 prevalansı bölgesel farklılıklar göstermekle birlikte yapılan çalışmalarda, %0.9-5 arasında bildirilmektedir^(11-13,16,17,21,23,25,26). Çalışmamızda, genotip 2 %6.5 oranında yüksek oranda bulunmasına rağmen, genotip 2'nin son yıllarda oldukça yüksek %14.5'e varan oranlarda bildirildiği çalışmalar da bulunmaktadır⁽²⁷⁻³⁰⁾. Genotip 3 ülkemizde farklı merkezlerden genellikle düşük oranlarda (%0-4.5) bildirilmiştir^(12,15,23). Özellikle 2010 yılı sonrasında genotip 3 oranlarında belirgin artış görülmesine rağmen^(17,25,26,30), çalışmamızda yalnızca bir olguda genotip 1b ve genotip 3 birlikteliği saptanmıştır. Yaygın olarak Hong Kong ve Güneydoğu Asya ülkelerinden bildirilmekte olan genotip 6⁽⁴⁾, ülkemizden ilk kez 2013 yılında Tezcan ve ark.'nın⁽³¹⁾ Mersin'de yapmış olduğu çalışmada %0.4 (1 hasta) oranında bildirilmiştir. Çalışmamızda, mikst HCV genotipi saptanan 2 hastada (genotip 1a ve 6, genotip 1b ve 6) ve bir hastada da tek başına genotip 6 saptanmıştır. Ülkemizde daha önce rastlanmayan yeni genotiplerin saptanmaya başlaması, özellikle çalışmamızda olduğu gibi ülkemizde sık görülen genotiplere (genotip 1b ve 1a) ek olarak mikst HCV enfeksiyonu oluşturabilmeleri dikkat çekicidir. Ülkemizde HCV genotiplerinin birlikte görülmeye başladığını gösteren çalışmalar bildirilmeye başlanmıştır^(26,32). Çalışmamızda, 2 hastada genotip 1a ve 1b birlikteliği, 4 hastada ise sık görülen genotip 1 (2 hastada 1a, 2 hastada 1b) yanında ülkemizde daha az görülen genotipler ile birliktelik saptanmıştır. Ankara'nın İç Anadolu bölgesinin çeşitli illerinden sıklıkla göç alan bölgesinde hizmet veren hastanemizden

almış olduğumuz verilerde, özellikle ilimizde olmak üzere geçmişte yapılan çalışmalarla uyumlu olarak baskın genotipin hâlâ tip 1b olduğu ancak genotip 1b sıklığındaki azalma ile beraber HCV genotip çeşitliliğinin arttığı ve kronik HCV enfeksiyonlarında mikst HCV genotiplerinin de görülmeye başladığı tespit edilmiştir. Kan tranfüzyonunda verici kanlarının HCV açısından taranması ve tek kullanımlık enjektörlerin kullanımına geçilmesinin yanı sıra diğer ülkelere seyahatin kolaylaşması genotip 1 enfeksiyonlarının azalarak az görülen diğer tipler ve mikst tipler ile enfeksiyonların artmaya başlamasının nedeni olarak gösterilebilir ve bu durum Abacıoğlu ve ark.'nın⁽¹¹⁾ hipotezlerini desteklemektedir. Bazı çalışmalarda, genotip 1 tespit edilen hastaların yaş ortalamaları arasında^(12,17,26), bazılarında ise HCV genotipleri ve HCV RNA düzeyleri arasında⁽³¹⁾ anlamlı fark bulunmasına rağmen, yapmış olduğumuz çalışmada bazı çalışmalarla uyumlu olarak^(16,27,33) genotipler arasında yaş, cinsiyet, serum ALT düzeyleri ve HCV RNA düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Hastanemize ait bu ilk verilerden alınan sonuçlara göre, hastalarımızda yaygın olarak görülen genotipin tip 1b olduğu, ancak tedavi başlangıcı, tedavi süresi ve tedaviye yanıtın takibinde, hastalık prognozunun öngörüsünde ülkemizde daha az görüldüğü bilinen genotipler ve mikst tip HCV enfeksiyonları ile de karşılaşılabilceğinin göz önünde bulundurulmasının hasta takibinde yararlı olacağı saptanmıştır.

Teşekkür

Metin üzerindeki katkılarından dolayı Prof. Dr. Aykut Özkul'a (Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Viroloji ABD) teşekkür ederim.

KAYNAKLAR

1. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with

- the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat* 1999; 6:35-47.
2. Massard J, Ratzu V, Thabut D, et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; 44(1 Suppl):S19-24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2005.11.009>
 3. Barut HŞ, Günel Ö. Dünyada ve ülkemizde Hepatit C epidemiyolojisi. *Klinik Derg* 2009; 22:38-43.
 4. Hoofnagle JH. Course and outcome of Hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36(5 Suppl 1):S21-9. <http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2002.36227>
 5. Alter MJ. Epidemiology of Hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2436-41. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v13.i17.2436>
 6. Lee CM, Hung CH, Lu SN, Changchien CS. Hepatitis C genotypes: clinical relevance and therapeutic implications. *Chang Gung Med J* 2008; 31:16-25.
 7. Davis GL. Hepatitis C genotypes and quasispecies. *Am J Med* 1999; 107:S21-6. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00376-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00376-9)
 8. Fornis X, Bukh J. The molecular biology of hepatitis C virus, genotypes and quasispecies. *Clin Liver Dis* 1999; 3:693-716. [http://dx.doi.org/10.1016/S1089-3261\(05\)70234-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1089-3261(05)70234-8)
 9. Richter SS. Laboratory assays for diagnosis and management of hepatitis C virus infection. *J Clin Microbiol* 2002; 40:4407-12. <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.40.12.4407-4412.2002>
 10. McOmish F, Yap PL, Dow BC, et al. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *J Clin Microbiol* 1994; 32:884-92.
 11. Abacıoğlu YH, Davidson F, Tuncer S, ve ark. The distribution of hepatitis C virus genotype in Turkish patients. *J Viral Hepat* 1995; 2:297-301. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2893.1995.tb00045.x>
 12. Altuğlu İ, Söyler İ, Özacar 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2007.07.003>
 13. Şanlıdağ T, Akçalı S, Özbakkaloğlu B, Ertekin D, Akduman E. Manisa bölgesinde hepatit C virus genotiplerinin dağılımı. *Mikrobiyol Bul* 2009; 43:613-8.
 14. Yalçın K, Değertekin H, Akız H. HCV genotypes in HCV related chronic hepatitis in Southeast Anatolia. *Turkish J Gastroenterol* 1999; 10:249-52.
 15. 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.
 16. Yarkın F, Hafta A. Kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda hepatit C virus genotiplerinin dağılımı. *Viral Hepatit Derg* 2000; 3:164-7.
 17. Küçüköztas MF, Özgüneş N, Yazıcı S. Kronik hepatit C'li hastalarda hepatit C virusu (HCV) genotipleri ile alanin aminotransferaz ve HCV RNA düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44:1111-5.
 18. Aktaş E, Ögedey ED, Külah C, Cömert FB. Zonguldak bölgesinde hepatit C virusu genotipleri. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44:647-50.
 19. Gökahmetoğlu S, Bozdayı M, Özbakır Ö, ve ark. Hepatitis C virus genotypes detected in Erciyes University. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2007; 37:35-8.
 20. Ural O, Arslan U, Fındık D. Konya bölgesinde hepatit C virusu genotip dağılımı. *İnfeksi Derg* 2007; 21:175-81.
 21. Tuncer S, Özkuyumcu C, Arıkan S. PCR ve hepatit C virus genotipi ile serolojik reaktivite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Derg* 1996; 1:10-8.
 22. Bozdayı G, Rota S, Verdi H, ve ark. Hemodiyaliz hastalarında hepatit C virus enfeksiyon varlığının araştırılması ve HCV genotip dağılımının belirlenmesi. *Mikrobiyol Bul* 2002; 36:291-300.
 23. Bozdayı AM, Aslan N, Bozdayı G, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Arch Virol* 2004; 149:2115-29. <http://dx.doi.org/10.1007/s00705-004-0363-2>
 24. Leblebicioğlu H. Kronik hepatit C'de güncel tedavi. *ANKEM Derg* 2006; 20(Ek 2):E208-12.
 25. Çekin Y, Gür N, Çekin AH, Altuğlu İ, Yazan Sertöz R. Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesinde kronik Hepatit C hastalarının genotip dağılımının araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2014; 48:484-90. <http://dx.doi.org/10.5578/mb.7288>
 26. Sağlık İ, Mutlu D, Öngüt G, ve ark. Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde kronik Hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda Hepatit C Virüs genotipleri: Beş yıllık sonuçların değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2014; 48:429-37. <http://dx.doi.org/10.5578/mb.7685>
 27. 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; 29:36-40.
 28. Öztürk AB, Doğan ÜB, Akcaer Öztürk E, ve ark. Hepatitis C virus genotypes in Adana and Antakya regions of Turkey. *Türk J Med Sci* 2014; 44:661-5. <http://dx.doi.org/10.3906/sag-1308-35>
 29. Karşılıgil T, Savaş E, Savaş MC. Genotype distribution and 5' UTR nucleotide changes in hepatitis C virus. *Balkan Med J* 2011; 28:232-6.
 30. Buruk CK, Bayramoğlu G, Reis A, Kakkıkaya N, Tosun İ, Aydın F. Doğu Karadeniz bölgesi Hepatit C virusu genotiplerinin belirlenmesi. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47:650-7. <http://dx.doi.org/10.5578/mb.5796>
 31. Tezcan S, Ülger M, Aslan G ve ark. Mersin ilinde Hepatit C virusu genotip dağılımının belirlenmesi. *Mikrobiyol Bul* 2013; 47:332-8. <http://dx.doi.org/10.5578/mb.4063>
 32. Kayman T, Karakükçü Ç, Karaman A, Gözütok F. Kayseri bölgesinde Hepatit C virüs enfeksiyonunun genotip dağılımı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2012; 42:21-6.
 33. Kırdar S, Yaşa MH, Aydın N, Gültekin Korkmazgil B, Öztürk ŞB, Kurt Ömürlü İ. Kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda hepatit C virüsü genotiplerinin dağılımı. *Meandros Med Dent J* 2015; 16:108-13. <http://dx.doi.org/10.4274/meandros.2492>