

# Kayseri Bölgesinde Hepatit C Virüs Enfeksiyonunun Genotip Dağılımı

Tuba KAYMAN \*, Çiğdem KARAKÜKÇÜ \*\*, Ahmet KARAMAN \*\*\*, Funda GÖZÜTOK \*\*\*\*

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji \*, Tıbbi Biyokimya \*\*, Gastroenteroloji \*\*\* ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji \*\*\*\* Bölümleri

## ÖZET

**Amaç:** Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonlarının yönetiminde, tedavi öncesi genotip tayininin yapılması önerilmektedir. Bu çalışmada da, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen HCV RNA pozitif 375 kan örneğinde, HCV genotip dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** HCV genotiplendirme "real-time polimeraz zincir reaksiyonu" yöntemiyle Abbott m2000r (Abbott Molecular Diagnostic, ABD) sisteminde yapılmıştır.

**Bulgular:** Hastaların 234'ü (%62.4) genotip 1, 12'si (%3.2) genotip 2, dördü (%1.1) genotip 3, 120'si (%32) genotip 4 olarak belirlenmiştir. Beş (%1.3) örnekte miks enfeksiyon saptanmıştır (1+3, 1+1b+3, 1+1b+3, 1+1b+4, 1+1a+2). Genotip 1 grubu içinde dokuzu (%2.4) alt tip 1a, 216'sı (%57.6) alt tip 1b bulunurken, dokuz (%2.4) örnekte alt tip belirlenememiştir.

**Sonuç:** Kayseri'de HCV genotip 4 prevalansının ülkemiz genelinden daha yüksek oranda bulunması, bu konuda daha kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada elde edilen sonuçların, HCV enfeksiyonunun klinik tedavi yönetimi ve epidemiyolojisine yönelik katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Hepatit C virüsü, genotip, epidemiyoloji

## SUMMARY

**Genotypic Distribution of Hepatitis C Virus Infection in Kayseri Region**

**Objective:** The determination of the Hepatitis C virus (HCV) genotype is recommended for the appropriate management of HCV infection. In this study, it was aimed to determine the HCV genotype distribution in 375 HCV infected patients with positive HCV RNA.

**Materials and Methods:** Genotyping of HCV was performed by "real time polymerase chain reaction" (Abbott m2000r=Abbott Molecular Diagnostic, ABD).

**Results:** Genotype 1 was identified in 234 (62.4%), genotype 2 in 12 (3.2%), genotype 3 in four (1.1%) and genotype 4 in 120 (32%) of the patients. Five (1.3%) samples had mixed infection (1+3, 1+1b+3, 1+1b+3, 1+1b+4, 1+1a+2). Among genotype 1 patients, nine (2.4%) were identified as subtype 1a and 216 (57.6%) were subtype 1b, while in nine (2.4%) samples, subtyping could not be determined.

**Conclusion:** The prevalence of HCV genotype 4 was found to be higher in Kayseri region than the average in Turkey. The results of this study indicated that further larger scale studies are needed for the determination of the genotypic distribution of HCV in Turkey. The results obtained in this study is thought to contribute to the clinical management and the epidemiology of HCV infection.

**Keywords:** Hepatitis C virus, genotype, epidemiology

## GİRİŞ

Hepatit C hastalığı tüm dünyada büyük kitleleri etkileyen büyük bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre 130-170 milyon insan Hepatit C virüsü (HCV) ile enfektedir ve her yıl 350.000 insan HCV ile ilişkili karaciğer hastalıkları

nedeniyle yaşamını kaybetmektedir <sup>(1)</sup>. İstatistiksel olarak kronik HCV enfeksiyonu olan hastaların %60-70'inde kronik karaciğer hastalığı, %5.2'sinde siroz gelişmekte ve hastaların %1-5'i siroz veya karaciğer kanserinden ölmektedir <sup>(1)</sup>. Ağır sonuçları olabilen hastalığın tedavi sürecinin ve takibinin doğru planlanarak gerçekleştirilmesi gerekir.

**Alındığı tarih:** 23.07.2011

**Kabul tarihi:** 18.12.2011

**Yazışma adresi:** Tuba Kayman, Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Kayseri

**e-posta:** tubakayman@hotmail.com

HCV, Hepacivirus cinsi Flaviviridae ailesinden 30-60 nm çapında, zarflı, tek iplikli pozitif yönelimli bir RNA virüsüdür. Yaklaşık 9600 nükleotid uzunluğundaki genomu; yaklaşık 3000 aminoasitlik bir poliproteini kodlayan protein kodlayıcı bölge, open reading frame (ORF) ve iyi korunmuş 5' ve 3' uçlarında ürüne dönüşmeyen 5'UTR ve 3'UTR bölgelerinden oluşur (2).

HCV, genetik çeşitlilik özelliğine sahiptir. Genetik çeşitlilik, diğer birçok RNA virüsünde olduğu gibi, HCV'nin replikasyon hızının yüksek olması buna karşın RNA bağımlı RNA polimeraz enziminin hata onarımı işlevinin bulunmaması ile ilişkilidir. Genetik çeşitliliğin yol açtığı popülasyonda bulunan mutantların bağışık yanıtın ve antiviral tedaviden kaçabilmesi, virüsün varlığını devam ettirmesinde ve tedaviye dirençte rol oynamaktadır (2,3). Yapılmış olan birçok dizi analizi çalışmasında, HCV'nin altı major genotipi ve 80 civarında alt tipi olduğu gösterilmiştir (4). Farklı genotipler enfeksiyonun seyrini belirlemekle birlikte tedavinin planlanması ve tedaviye yanıtın öngörülmesi yönünde yol göstericidir.

Bu nedenle HCV enfeksiyonunun klinik yönetiminde HCV RNA viral yük değerlerinin belirlenmesi ve takibi ile birlikte genotip tayini önem kazanmıştır.

HCV genotip 1 ve 4'ün genotip 2 ve 3'e göre pegile interferon ve ribavirin tedavisine daha dirençli olması, tedavi süresini ve dozunu değiştireceğinden tedaviye başlamadan önce genotip tayininin yapılması gerekir (5).

Farklı coğrafik lokalizasyonlarda farklı genotipler görülmekle birlikte dünya genelinde en sık görülen tip genotip 1'dir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ve Avrupa'da tip 1, Kuzey Amerika, Avrupa ve Japonya'da genotip 2 ve 3, Mısır ve Ortadoğu'da genotip 4, Güney Afrika'da genotip 5, Güney Doğu Asya ülkelerinde genotip 6 daha sık görülmektedir (6,7). Vietnam'da görülen genotip 7, 8, 9 ve Endonezya'da görülen genotip 10 ve 11 genotip 6 adı altında toplanmıştır (6).

Türkiye'de yapılan çeşitli çalışmalarda ağırlıklı olarak genotip 1b'nin gözleendiği belirlenmiştir. Bu çalışmada da, HCV RNA pozitif hastaların HCV genotip tayinlerinin yapılarak hem klinik tedavi

yönetimine destek vermek hem de bölgemizden HCV genotip epidemiyolojisine yönelik literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

**HCV RNA tespiti:** Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Moleküler Laboratuvarı'na Eylül 2010-Aralık 2011 tarihleri arasında HCV enfeksiyonu şüphesi ile gönderilen serum örnekleri çalışmaya alındı. Örneklerin HCV RNA düzeyleri "real time polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)" yöntemiyle (COBAS Ampli-Prep/COBAS Taqman HCV=Roche Diagnostic, ABD) tespit edildi.

**HCV RNA pozitif örneklerin genotiplendirilmesi:** HCV RNA pozitif olarak tespit edilen 375 örnekte genotipleme çalışması yapıldı. Her örnek için 500µl serum kullanılarak, otomatize Abbott m2000sp (Abbott Molecular Diagnostic, ABD) cihazı ile ekstraksiyon yapıldı. Ekstraksiyon öncesinde, ekstraksiyon ve PCR sırasında RNA'nın stabilitesini kontrol etmek amacıyla internal kontroller eklendi. Ekstrakte RNA örnekleri master mix A, B ve C ile üç farklı test kuyucuğunda karıştırıldı. Her örnek için üç PCR reaksiyonu yürütüldü. RNA'dan cDNA eldesi, amplifikasyon ve genotiplendirme, real time PCR yöntemiyle Abbott m2000r (Abbott Molecular Diagnostic, ABD) sisteminde firma önerileri doğrultusunda çalışıldı. NS5B ve 5'UTR bölgeleri (alt tip 1a ve 1b) ve internal kontrol için dört primer grubu kullanıldı. Amplifikasyon ürünleri real time Minor Groove Binder (MGB) prob kullanılarak tespit edildi. Her örnek, 6 genotip ve alt tip 1a ve 1b için test edildi.

**Analiz:** Veriler SPSS 17.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) istatistiksel analiz programı ile değerlendirildi. Verilere normallik varsayımını test etmek için Jarque-Bera testi uygulandı ve normal dağılımlı veriler Student-t ve Pearson korelasyonu testleri ile karşılaştırıldı. HCV RNA verilerinin dağılımı çarpık olduğundan logaritmaları alındı. Gruplar arası RNA düzeyleri karşılaştırmasında Tukey testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi için p<0.05 kabul edildi ve bulgular ortalaması±standart sapma ve dağılımlar yüzde şeklinde gösterildi.

## BULGULAR

HCV RNA pozitif 375 hastanın 238'i (%63.5) kadın, 137'si (%36.5) erkek olup yaş ortalamaları sırasıyla  $55.2 \pm 12.6$  ve  $53.4 \pm 13.4$  olarak bulundu. Tablo 1'de hastaların HCV genotip dağılımı gösterilmektedir. Hastaların 234'ü (%62.4) genotip 1, 12'si (%3.2) genotip 2, dördü (%1.1) genotip 3, 120'si (%32) genotip 4 olarak belirlendi. Beş örnekte (%1.3) miks enfeksiyon saptandı (1+3, 1+1b+3, 1+1b+3, 1+1b+4, 1+1a+2). Genotip 1 grubu içinde dokuzu (%2.4) alt tip 1a, 216'sı (%57.6) alt tip 1b bulunurken, dokuz (%2.4) örnekte alt tip belirlenemedi. HCV genotip dağılımlarına göre hastaların yaş ortalamaları Tablo 2'de gösterilmiştir. Örneklerin HCV RNA düzeyleri  $5.33 \times 10^1 - 3.54 \times 10^7$  aralığında olup, ortalama HCV RNA değeri  $1.72 \times 10^6$  idi. Ayrıca genel olarak tüm genotiplerde hastaların yaşlarıyla, HCV RNA düzey-

**Tablo 1. Çalışma grubundaki hastaların HCV genotip dağılımı.**

Genotip	n	Yüzde (%)
1	234	62.4
2	12	3.2
3	4	1.1
4	120	32.0
Miks	5	1.3
Toplam	375	100

n: Pozitif örnek sayısı

**Tablo 2. HCV genotiplerine göre hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı.**

Genotip	n	Yaş Ort±SS	Kadın n (%)	Erkek n (%)
1	234	56.7±10.9	151 (%64.5)	83 (%35.5)
2	12	39.9±15.4	3 (%25)	9 (%75)
3	4	38.5±16.0	0 (%0)	4 (%100)
4	120	54.3±12.6	80 (%66.7)	40 (%33.3)
Miks	5	63.6±8.2	4 (%80)	1 (%20)

n: Pozitif örnek sayısı

**Tablo 3. Genotiplere göre HCV RNA düzeyleri.**

Genotip	n	HCV RNA±SS (logaritma)
1	234	5.84±0.7 <sup>a</sup>
2	12	5.69±0.91
3	4	5.62±1.17
4	120	5.45±0.76 <sup>a</sup>
Miks	5	5.96±0.51

<sup>a</sup>  $p < 0.001$

leri arasında pozitif bir korelasyon tespit edildi ( $p=0.032$ ,  $r=0.111$ ). Gruplar arası RNA düzeyleri karşılaştırmasında da anlamlı farklılık olduğu gözlemlendi ( $p < 0.001$ ) (Tablo 3).

## TARTIŞMA

Günümüzde HCV enfeksiyonu tedavisinde pegile interferon alfa ve ribavirin kombinasyonu kullanılmaktadır ve kombinasyonun tedaviye kalıcı viral yanıt oranı genotip 2 ve 3'te yaklaşık %80 iken, genotip 1'de tedaviye yanıt oranı %50'yi bulmaktadır<sup>(8,9)</sup>. HCV genotip 4 hastalarında ise kombinasyon tedavisi kalıcı virolojik yanıt ancak %35'tir. Bu düşük oran nedeniyle genotip 4'ün tedavisi zor olarak kabul edilmektedir<sup>(10)</sup>. HCV viral yük düzeyi ve genotip tedavi başarısını etkilemektedir. Bu nedenle, klinik uygulamada pegile interferon-ribavirin tedavisinin dozunu, süresini ve tedaviye yanıt olasılığını belirlemek için HCV genotip belirlenmesi gereklidir. Genotip tayini maliyet-etkin olarak kabul edilmektedir.

HCV genotipleme için kullanılan çeşitli yöntemler mevcuttur. Bugün kullanılan ve altın standart kabul edilen yöntem genomun C, E1 ya da NS5b bölgesinin PCR yöntemi ile çoğaltılarak dizi analizinin yapılmasıdır<sup>(2,11)</sup>. Ancak, dizi analizi yöntemleri deneyimli personel ve özel ekipman gerektirmesi nedeniyle, yaygın olarak pratik bulunmamakta ve yalnızca belirli laboratuvarlarda gerçekleştirilmektedir. Genotipe özgü primerlerle kor ya da NS5b bölgeleri hedef alınarak yapılan PCR ile genotipleme; 5'UTR bölgesinin PCR ile çoğaltılması sonrası restriksiyon enzimleri ile kesilmesi ile yapılan "restriction fragment length polymorphism (RFLP) ile genotiplendirme; 5'UTR, C, E1, NS3 ya da NS5b genleri hedef alınarak yapılan ve tipe özgü problemlerle PCR sonrası revers hibridizasyonla genotiplendirme ve C, E1 ya da NS4 bölgesi peptidleri ile yapılan serotiplendirme kullanılan diğer yöntemlerdir<sup>(2,11)</sup>.

Bu çalışmada NS5b ve 5'UTR bölgeleri hedef alınarak PCR temelli otomatize bir yöntem kullanılmıştır. Otomatize olması ve kısa sürede sonuç vermesi gibi avantajları bulunan bu yöntemin; yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, 5'UTR ve core bölgesinin revers hibridizasyonu ve RFLP yöntemleriyle uyum gösterdiği bildirilmiştir<sup>(12,13)</sup>.

Tablo 4. Ülkemizde yapılmış olan bazı HCV genotip araştırma sonuçları.

Araştırmacı	Yıl	N*	**Genotip (%)						
			1	1a	1b	2	3	4	mix
Abacıoğlu ve ark. <sup>(14)</sup>	1995	89	-	17 (19.1)	67 (75.3)	3 (3.4)	-	2 (2.2)	-
Sönmez ve ark. <sup>(15)</sup>	1996	59	-	-	41 (69.5)	-	-	-	3 (5.1)
Yalçın ve ark. <sup>(16)</sup>	1999	28	-	-	28 (100)	-	-	-	-
Yarkin ve ark. <sup>(17)</sup>	2000	72	-	14.5	82.2	3.3	-	-	-
Özacar ve ark. <sup>(18)</sup>	2001	170	-	17 (10)	138 (81.2)	4(2.4)	1 (0.6)	2 (1.2)	8 (4.7)
Bozdayı ve ark. <sup>(19)</sup>	2002	36	-	8 (22.2)	28 (77.8)	-	-	-	-
Erensoy ve ark. <sup>(20)</sup>	2002	50	-	15 (30)	30 (60)	-	-	-	-
Bozdayı ve ark. <sup>(21)</sup>	2004	365	-	43 (11)	306 (84)	10 (3)	3 (1)	3 (1)	-
Selçuk ve ark. <sup>(22)</sup>	2006	130	-	32 (24.6)	89 (68.5)	-	-	9 (7)	-
Altındış ve ark. <sup>(23)</sup>	2006	53	-	3 (5.7)	49 (92.4)	1 (1.9)	-	-	-
Gökahmetoğlu ve ark. <sup>(24)</sup>	2007	57	-	3.5	55 (96.5)	-	-	-	-
Çil ve ark. <sup>(25)</sup>	2007	22	-	5 (22.7)	16 (72.7)	-	1(4.5)	-	-
Ural ve ark. <sup>(26)</sup>	2007	80	-	-	80 (100)	-	-	-	-
Altuğlu ve ark. <sup>(27)</sup>	2008	345	-	34 (9.9)	301 (87.2)	3 (0.9)	5 (1.4)	2 (0.6)	-
Şanlıdağ ve ark. <sup>(28)</sup>	2009	100	31	2 (2)	90 (90)	2 (2)	-	5 (5)	-
Çiftci ve ark. <sup>(29)</sup>	2009	34	(91.2)	-	-	-	-	3 (8.8)	-
Özbek ve ark. <sup>(30)</sup>	2009	74	3 (4.1)	-	65 (87.8)	2 (2.7)	2 (2.7)	-	-
Küçüköztas ve ark. <sup>(31)</sup>	2010	115	-	1 (1.9)	40 (76.9)	2 (3.8)	5 (9.6)	1 (1.9)	-
Kalaycı ve ark. <sup>(32)</sup>	2010	30	1	6 (20)	19 (63.3)	-	-	4 (13.3)	-
Aktaş ve ark. <sup>(33)</sup>	2010	39	-	1 (2.6)	38 (97.4)	-	-	-	-
Çelik ve ark. <sup>(34)</sup>	2010	178	-	16 (8.99)	157 (88.20)	2 (1.12)	3 (1.69)	-	-
Karşılığ ve ark. <sup>(35)</sup>	2011	51	-	5 (9.8)	40 (78.4)	4 (7.8)	1 (2)	1 (2)	-
Gökahmetoğlu ve ark. <sup>(36)</sup>	2011	146	8 (9)	5 (5.5)	77 (85.5)	4 (2.7)	-	52 (35.6)	-
Bu çalışma		375	9 (2.4)	9 (2.4)	216 (57.6)	12 (3.2)	4 (1)	120 (32)	5 (1.4)

\* Çalışmadaki toplam örnek sayısı, \*\* Pozitif örnek sayısı

Ülkemizde HCV genotiplendirme ile ilgili yapılan çalışmalarda dünya genelinde olduğu gibi genotip 1b en sık görülen tip olarak saptanmış ve genotip 1b'nin görülme sıklığı %60-100 aralığında bildirilmiştir. Çalışmamızda ülkemizden bildirilen sonuçlarla uyumlu olarak, en sık görülen HCV genotipi 1b olarak bulunmuştur. Türkiye'de bu konuda yapılmış çalışmalar Tablo 4'te özetlenmiştir <sup>(14-36)</sup>.

HCV Genotip 4; Mısır, Ürdün, Kuveyt, Lübnan, Suudi Arabistan ve Suriye gibi Arap ülkelerinde en yaygın görülen tiptir <sup>(37)</sup>. Omran ve ark.'nın <sup>(38)</sup> Mısır'da yaptıkları bir çalışmada genotip 4 prevalansı %94.3 olarak bildirilirken, Lübnan'da yapılan bir başka çalışmada genotip 4 sıklığı %35.7 oranında bulunmuştur <sup>(39)</sup>. Bununla birlikte son yıllarda, Güney Avrupa ülkelerinden İtalya, Fransa, Yunanistan ve İspanya'da %10-24 oranlarında genotip 4 bildirilmiştir <sup>(40)</sup>. Fransa'da yürütülen bir çalışmada, genotip 4 prevalansı %7.4 olarak bulunmuş; HCV genotip 4 hastalarının, intravenöz ilaç kullanan ve Afrika ve Ortadoğu kökenli iki gruptan oluştuğu belirtilmiştir <sup>(41)</sup>. Ayrıca, HIV ile koinfekte HCV enfeksiyonu bulunan hastalarda genotip 4 görülmektedir <sup>(40)</sup>. Son yapılan çalışmalarda,

Avrupa'da HCV genotip 4 yayılımının, endemik olduğu Kuzey Afrika'dan Avrupa'ya göç sonucu oluştuğu vurgulanmaktadır <sup>(42)</sup>. HCV genotip 4 sıklığı, ülkemizde yapılan çalışmalarda %0.6-35.6 aralığında bildirilmiştir. Kayseri'de Gökahmetoğlu ve ark.'nın <sup>(24)</sup> pirosekanslama yöntemiyle yaptığı çalışmada genotip 4 görülme oranı %35.6 olarak, ikinci sıklıkta bulunmuştur. Şanlıdağ ve ark. <sup>(28)</sup> Manisa'da yaptıkları çalışmada genotip 1b'nin ardından ikinci sıklıkta %5 oranında genotip 4 belirlediklerini bildirmiştir. Benzer şekilde bu çalışmada da ikinci sıklıkta görülen, %32 oranıyla genotip 4 olmuştur. Kayseri bölgesinden farklı yöntemlerle yapılan iki ayrı çalışmada %32 ve %35.6 oranlarının bulunmuş olması dikkat çekicidir. Diğer çalışmalardan farklı olan bu prevalans oranının bölgesel bir farklılığa işaret ettiği ve Kayseri'de görülen HCV 4 popülasyonunun kökenine yönelik analitik çalışmaların yapılması gerektiği düşünülmüştür.

Sonuç olarak, hem genotip 1b hem de genotip 4'ün tedavide kullanılan ilaçlara dirençli olması nedeniyle, Kayseri'de kronik HCV hastalarının %90'nın tedavi sürecinin, hasta ve hekim açısından ciddi bir sorun oluşturduğu anlaşılmaktadır.



## KAYNAKLAR

1. **Hepatit C**. Genova: World Health Organization. 2011. [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html]
2. **Özen Karataylı SC, Bozdayı MA**. Hepatit C virüsü virolojisi, genotipleri ve subtipleri tanısı. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol-Special Topics* 2010; 3(1):70-6.
3. **Abacıoğlu H**. HCV enfeksiyonlarının tedavi başarısında viral faktörlerin önemi. *Ankem Derg* 2012; 26:150-6.
4. **Nakatani SM, Santos CA, Riediger IN, et al**. Comparative performance evaluation of hepatitis C virus genotyping based on the 5'untranslated region versus partial sequencing of the NS5B region of Brazilian patients with chronic hepatitis C. *Virol J* 2011; 8:459. http://dx.doi.org/10.1186/1743-422X-8-459 PMID:21967749 PMCID:3206487
5. **Jimenez-Mendez R, Uribe-Salas F, López -Guillen P, Cisneros-Garza L, Castañeda-Hernandez G**. Distribution of HCV genotypes and HCV RNA viral load in different regions of Mexico. *Ann Hepatol* 2010; 9:33-9. PMID:20308720
6. **Inamullah, Idrees M, Ahmed H, et al**. Hepatit C virus genotypes circulating in district Swat of Khyber Pakhtoonkhaw, Pakistan. *Virol J* 2011; 8:16. http://dx.doi.org/10.1186/1743-422X-8-16 PMID:21235746 PMCID:3027131
7. **Kuntzen T, Berical A, Ndjomou J, et al**. A set of reference sequences for the Hepatit C genotypes 4d, 4f and 4k covering the full open reading frame. *J Med Virol* 2008; 80:1370-8. http://dx.doi.org/10.1002/jmv.21240 PMID:18551618 PMCID:2818806
8. **Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al**. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:975-82. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa020047 PMID:12324553
9. **Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al**. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358:958-65. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06102-5
10. **Kamal SM**. Hepatit C virus genotipi 4 therapy: progress and challenges. *Liver Int* 2011; 31:45-52. http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2010.02385.x PMID:21205137
11. **Türkoğlu S**. Hepatit C virüsü viroloji ve seroloji. Tabak F, Balık İ, Tekeli E eds. *Viral Hepatit 2007*. Birinci Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2007:228-45.
12. **Ciotti M, Marcuccilli F, Guenci T, et al**. A multicenter evaluation of the Abbott RealTime HCV Genotype II assay. *J Virol Methods* 2010; 167:205-7. http://dx.doi.org/10.1016/j.jviromet.2010.03.017 PMID:20362009
13. **Sohn YH, Ko SY, Kim MH, Oh HB**. Performance evaluation of the Abbott RealTime HCV Genotype II for hepatitis C virus genotyping. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48:469-74. http://dx.doi.org/10.1515/cclm.2010.093 PMID:20128734
14. **Abacıoğlu YH, Davidson F, Tuncer S ve ark**. The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. *J Viral Hepat* 1995; 2:297-301. http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2893.1995.tb00045.x PMID:8732176
15. **Sönmez E, Taşyaran MA, Kızılkaya N ve ark**. Hepatit C virüsü (HCV) ile enfekte 59 hastada HCV genotiplerinin dağılımı: Çok merkezli bir çalışma. *Flora* 1996; 2:92-5.
16. **Yalçın K, Değertekin H, Akkız H**. HCV genotypes in HCV related chronic hepatitis in Southeast Anatolia. *Turk J Gastroenterol* 1999; 10:249-52.
17. **Yarkın F, Hafta A**. Kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda hepatit C virüsü (HCV) genotiplerinin dağılımı. *Viral Hepatit Derg* 2000; 3:164-7.
18. **Özacar T, Altuğlu İ, Zeytinoğlu A ve ark**. Kronik C Hepatitinde HCV genotiplerinin dağılımı. *Mikrobiyol Bul* 2001; 35:451-8.
19. **Bozdayı G, Rota S, Verdi H ve ark**. Hemodiyaliz hastalarının da hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyon varlığının araştırılması ve HCV genotip dağılımının belirlenmesi. *Mikrobiyol Bul* 2002; 36:291-304. PMID:12838663
20. **Erensoy S, Göksel S, Akarca US, Özkahya M, Canatan D**. Hepatit C virüsün polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin doğrudan dizi analizi ile genotiplendirilmesi. *Flora* 2002; 7:104-11.
21. **Bozdayı AM, Aslan N, Bozdayı G ve ark**. 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 PMID:15503201
22. **Selcuk H, Kanbay M, Korkmaz M, et al**. Distribution of HCV genotypes in patients with end-stage renal disease according to type of dialysis treatment. *Dig Dis Sci* 2006; 51:1420-5. http://dx.doi.org/10.1007/s10620-005-9025-9 PMID:16868830
23. **Altındış M, Yılmaz S, Dikengil T, Acemoğlu H, Hoşoğlu 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. PMID:17106927
24. **Gökahmetoğlu S, Bozdayı AM, Özbakır Ö ve ark**. Hepatit C virus genotipleri tespit edilmiş Erciyes University. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2007; 37:35-8.
25. **Çil T, Özekinci T, Görül V, Altıntaş A**. Güneydoğu Anadolu Bölgesinde hepatit C virüsü genotipleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007; 27:496-500.
26. **Ural O, Arslan U, Fındık D**. Konya bölgesinde hepatit C virüsü genotip dağılımı. *İnfeksiyon Derg* 2007; 21:175-81.
27. **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 PMID:17942359
28. **Şanlıdağ T, Akçalı S, Özbakkaloğlu B, Ertekin D, Akduman E**. Manisa bölgesinde hepatit C virus genotiplerinin dağılımı. *Mikrobiyol Bul* 2009; 43:613-18. PMID:20084914
29. **Çiftçi İH, Er H, Aşık G, Aktepe OC, Altındış M**. Hepatit C virüsü (HCV) RNA pozitif olgularda genotip dağılımı. *Keçektepe Tıp Derg* 2009; 10:21-4.
30. **Özbek E, Özekinci T, Meşe S, Atmaca S**. Hepatit C virus genotipleri değişimi güneydoğu Anadolu'da. *Biotechnol & Biotechnol Eq* 2009; 23:1521-3. http://dx.doi.org/10.2478/V10133-009-0021-7
31. **Küçüköztas MF, Özgüneş N, Yazıcı S**. Kronik hepatit C'li hastalarda hepatit C virüsü (HCV) genotipleri ile alanin aminotransferaz ve HCV-RNA düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44:111-15.
32. **Kalaycı R, Altındış M, Gülamber C, Demirtürk N, Akcan Y, Demirdal T**. Kronik hepatit B ve hepatit C'li hastalarda genotip dağılımı ve hepatit B olgularında direnç paterninin araştırılması. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44:237-43. PMID:20549958
33. **Aktaş E, Ögedey ED, Külah C, Beğendik Cömert F**. Zonguldak bölgesinde hepatit C virüsü genotipleri. *Mikrobiyol Bul* 2010; 44:647-50. PMID:21063977
34. **Çelik C, Bakıcı MZ, Kaygusuz R, Ertürk R**. Sivas yöresindeki HCV genotip dağılımlarının araştırılması. *Viral Hepatit Derg* 2010; 16:106-10.
35. **Karşılığ T, Savaş E, Savaş MC**. Hepatit C virüsü genotip dağılımı ve 5'UTR nükleotid değişiklikleri. *Balkan Med J* 2011; 28:232-6.
36. **Gökahmetoğlu S, Atalay MA, Kılınç A**. Hepatit C virüsü genotiplerinin pirosekanslama yöntemi ile belirlenmesi. *Erciyes Tıp Derg* 2011; 33:99-102.
37. **Ramias S, Eid-Fares J**. Distribution of hepatitis C virus genotypes in the Middle East. *Int J Infect Dis* 2006; 10:272-7. http://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2005.07.008 PMID:16564719
38. **Omran MH, Yousef SS, El-Garf WT, et al**. Phylogenetic and genotyping of hepatitis C virus in Egypt. *Aust J Basic Appl Sci* 2009; 3:1-8.
39. **Elasifer HA, Agnyia YM, Al-Alagi A, Daw MA**.

- Epidemiological manifestations of hepatitis C virus genotypes and its association with potential risk factors among Libyan patients. *Virology* 2010; 7:317.  
<http://dx.doi.org/10.1186/1743-422X-7-317>  
PMid:21073743 PMCID:2993674
40. **Kamal SM, Nasser IA.** Hepatitis C genotype: What we know and what we don't yet know. *Hepatology* 2008; 47:1371-83.  
<http://dx.doi.org/10.1002/hep.22127>  
PMid:18240152
41. **Nicot F, Legrand-Abravanel F, Sandres-Saune K, et al.** Heterogeneity of hepatitis C virus genotype 4 strains circulating in south-western France. *J Gen Virol* 2005; 86(Pt 1):107-14.  
<http://dx.doi.org/10.1099/vir.0.80409-0>  
PMid:15604436
42. **de Bruijne J, Schinkel J, Prins M, et al.** Emergence of hepatitis C virus genotype 4: phylogenetic analysis reveals three distinct epidemiological profiles. *J Clin Microbiol* 2009; 47:3832-8.  
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.01146-09>  
PMid:19794040 PMCID:2786681