

Hepatit C Virüsü Genotiplerinin Retrospektif İncelenmesi

Retrospective Evaluation of Hepatitis C Virus Genotypes

Harun Ağca*[©], Beyza Ener*[©], İmran Sağlık*[©], Emel Yılmaz**[©], Esra Kazak**[©]

* Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

** Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Atf/Cite as: Ağca H, Ener B, Sağlık İ, Yılmaz E, Kazak E. Hepatit C virüsü genotiplerinin retrospektif incelenmesi. Turk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2021;51(3):303-8.

Öz

Amaç: Hepatit C virüsü (HCV), dünyada ve ülkemizde hepatit, hepatik steatoz, siroz ve hepatosellüler karsinomun önemli bir nedenidir. HCV, yedi genotip ve 67 alt tipte sınıflandırılmaktadır. Bu çalışmada, Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen örneklerde HCV genotiplerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada, Ocak 2016 ile Aralık 2020 yılları arasında gelen, kronik HCV enfeksiyonlu hastalara ait HCV-RNA pozitif plazma örnekleri genotipleri açısından retrospektif olarak analiz edildi. Abbott RealTime HCV Genotype II (Abbott Molecular, ABD) testi kullanılarak genotip 1a, 1b, 2, 3, 4, 5, 6 ayırt edildi.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen hastalardan 322'si (%43.5) erkek, 418'i (%56.5) kadındı. Hastaların yaş aralığı 9 ile 95 arasında olup, yaş ortalaması 57.8 olarak bulundu. Baskın olan genotipin 1b olduğu, ancak genotip 1b'nin oransal olarak yıllar içinde azalarak 2016 yılında %74'ten, 2020 yılında %63'e gerilediği saptandı. Genotip 1a ve 3'ün ise yıllar içinde oransal olarak arttığı gözlemlendi. Genotip 3 ise 2016 yılında %6 oranında görülürken, 2020 yılında %17'ye yükseldi. Genotip 3 ve 4 teki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastalardan 48'i (%6.5) yabancı uyruklu idi. Yabancı uyruklularda en sık görülen genotip 3, hastalardan 18'inde (%38), genotip 1b 17'sinde (%35), genotip 4 ise beşinde (%10) belirlendi.

Sonuç: HCV genotiplerinin turizm ve kitlesel göç hareketlerinden etkilendiği için verilerin periyodik olarak güncellenmesi, epidemiyolojik açıdan önemli olmakla birlikte, tedavide kullanılacak direkt etkili antiviral ilaçların seçiminde de rol oynadığı için çok önemlidir.

Anahtar kelimeler: HCV, genotip, PZR

ABSTRACT

Objective: Hepatitis C virus (HCV) is an important cause of hepatitis, hepatic steatosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in the world and in our country. HCV is classified into seven genotypes and 67 subtypes. We aimed to determine HCV genotypes from the samples sent to Microbiology Laboratory of Bursa Uludağ University Health Sciences Research and Application Center.

Method: In this study, HCV-RNA positive plasma samples from patients with chronic HCV infection coming between January 2016 and December 2020 were analyzed retrospectively for their genotypes. Genotypes 1a, 1b, 2, 3, 4, 5, 6 were identified using the Abbott RealTime HCV Genotype II (Abbott Molecular, USA) kit.

Results: Of the patients included in the study, 322 (43.5%) were male and 418 (56.5%) were female. The age of the patients ranged between 9 and 95 years, and the average age was found to be 57.8 years. Dominant genotype was 1b, but the frequency of genotype 1b regressed proportionally during the years from 74% in 2016 to 63% in 2020. Genotype 1a and 3 increased proportionally over the years. Genotype 3, on the other hand, was seen at a rate of 6% in 2016, and increased to 17% in 2020. The increase in the rates of genotype 3 and 4 was found to be statistically significant. Forty-eight (6.5%) patients were foreign nationals. Genotype 3, which was the most common genotype in foreign patients, was detected in 18 (38%) of the patients, genotype 1b in 17 (35%), and genotype 4 in five patients (10%).

Conclusion: Since HCV genotypes are affected by tourism and mass migration movements, periodic updating of the data is epidemiologically important, as it plays a role in the selection of direct-acting antiviral drugs used in treatment.

Keywords: HCV, genotype, PCR

Alındığı tarih / Received:

15.02.2021 / 15. February.2021

Kabul tarihi / Accepted:

01.05.2021 / 01. May.2021

Yayın tarihi / Publication date:

07.09.2021 / 07. September.2021

ORCID Kayıtları

H. Ağca 0000-0002-2651-2034

B. Ener 0000-0002-4803-8206

İ. Sağlık 0000-0003-0864-4989

E. Yılmaz 0000-0002-3894-1231

E. Kazak 0000-0002-7380-2501

✉ harunagca@uludag.edu.tr

GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV), dünyada ve ülkemizde hepatit, hepatik steatoz, siroz ve hepatosellüler karsinomun önemli bir nedenidir. HCV, *Flaviviridae*'de *Hepacivirus* cinsine ait küçük, zarflı bir virüsdür^(1,2). HCV, yedi genotip ve 67 alt tipte sınıflandırılmaktadır. Hindistan'dan bildirilen yeni bir çalışmada, yeni bir genotipin dâhil edilmesiyle genotip sayısı sekize çıkmıştır ve 19 yeni alt tip tanımlanmıştır⁽³⁻⁵⁾. Genotip 1-4 ve 6 çok sayıda alt tip içermekte olup, bu alt tipler arasında %15-25 arasında nükleotid dizilim farklılığı vardır⁽⁴⁾. Dünyada en yaygın görülen genotip 1 (%46) Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da baskındır ve onu takip eden genotip 3 (%30) esas olarak Güney Asya'da, özellikle de Hint Yarımadası'nda yaygın olarak görülmektedir⁽⁶⁻⁸⁾. Genotip 2, 4 ve 6 olguların yaklaşık %23'ünden sorumluyken, genotip 5 ve 7 olguların %1'den azında görülür⁽⁹⁾. Ülkemizde, Balkan ülkelerine benzer biçimde en sık görülen genotip 1b olmasına karşın, özellikle ülkemizin maruz kaldığı kitlesel göç hareketlerinin yanı sıra çalışma amacıyla dış ülkelere giden yurttaşlarımız ve turistik seyahatler de genotip 1b dışında diğer genotiplerin de ülkemize gelmesine neden olmuştur^(10,11).

Kronik HCV tedavisinde kullanılan direkt antiviral etkili ilaçlar; NS3 proteaz inhibitörleri, NS5A serin proteaz inhibitörleri ve NS5B RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörleri olarak üç gruba ayrılmaktadır. Genotip tayini aynı zamanda tedavide kullanılacak ilaç seçimini de etkilemektedir⁽¹²⁾.

Kronik HCV'li hastaların tedavisinin belirlenmesi ve ülkemizin maruz kaldığı göç hareketleri nedeniyle genotip tayini hastaların tedavisi, takibi ve ülkemizdeki genotip dağılımının belirlenmesi açısından çok önemlidir. Bu çalışmada, Güney Marmara bölgesinin referans merkezi olan Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen örneklerde HCV genotiplerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızın etik kurul onayı Bursa Uludağ Üniversitesi

tesisi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (03.02.2021 tarih ve 2021-03/15). Çalışmamıza, 2016-2020 yılları arasında hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarına HCV genotiplendirme testi için gönderilen plazma örnekleri dâhil edilmiştir. Analiz edilecek örneklerden RNA izolasyonu için üretici firma önerileri doğrultusunda Abbott m2000 sp (Abbott Molecular, ABD) otomatize izolasyon robotu kullanıldı. RNA izolasyonu yapılan örneklerde, Abbott RealTime HCV Genotype II (Abbott Molecular, ABD) testi kullanılarak HCV genotipleri belirlendi. Gerçek zamanlı-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) yöntemi-ne dayalı bu genotiplendirme testi, üretici firmanın önerileri doğrultusunda uygulandı ve yorumlandı. Kullanılan test ile genotip 1, 1a, 1b, 2, 3, 4, 5, 6 ayırt edildi.

İstatistik analiz: Çalışmada elde edilen veriler, Windows SPSS, sürüm 22.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak değerlendirildi. Kategorik data ki-kare testi veya Fisher testi ile analiz edildi. Bağımsız grupların analizi için t test veya Mann-Whitney testi kullanıldı.

BULGULAR

Bursa Uludağ Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde kronik HCV enfeksiyonu nedeniyle Ocak 2016- Aralık 2020 arasında beş yıllık dönemde takip edilmekte olan 740 hastaya ait plazma örnekleri retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dâhil edilen hastalardan 322'si (%43.5) erkek, 418'i (%56.5) kadındı (Tablo 1). Hastaların yaş aralığı 9 ile 95 arasında olup, yaş ortalaması 57.8 olarak bulundu. Genotip bakılan hasta sayıları yıllara göre değerlendirildiğinde zaman içerisinde tedrici bir düşüş görüldüğü, 2016 yılında 314 hasta değerlendirilirken bu sayının 2020 yılında 48'e düştüğü gözlemlendi. Hastalardan 629'unda tek bir genotip bulunurken, on

Tablo 1. Yıllara göre hasta sayıları ve cinsiyetleri.

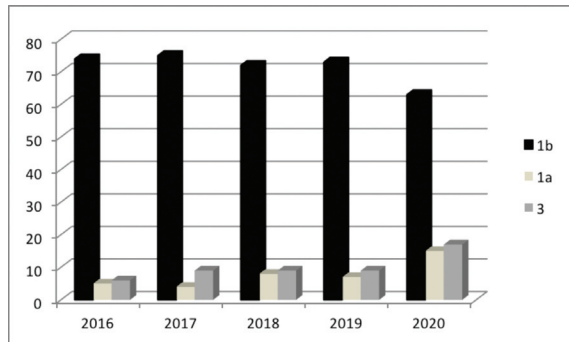
| Yıl | Erkek | Kadın | Toplam |
|------|-------|-------|--------|
| 2016 | 136 | 178 | 314 |
| 2017 | 72 | 98 | 170 |
| 2018 | 42 | 61 | 103 |
| 2019 | 50 | 55 | 105 |
| 2020 | 22 | 26 | 48 |

birinde ise iki farklı genotip saptandı. Karışık viral popülasyon saptanan 11 hastadan üçünde genotip 1b ve 2, ikisinde genotip 1b ve 3, altısında genotip 1b ve 4 belirlendi. Genotiplere göre yaş ortalaması değerlendirildiğinde, yaş ortalamasının en yüksek olduğu genotip 1b (62 yaş) iken, en düşük olduğu genotip 5 (39 yaş) olarak bulundu (Tablo 2). Yıllara göre genotipler değerlendirildiğinde baskın olan genotipin 1b olduğu (Tablo 2), genotip 1b'nin oransal olarak yıllar içinde azalarak 2016 yılında %74'den, 2020 yılında %63'e gerilediği tespit edildi, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Genotip 1a ve 3'ün ise yıllar içinde oransal olarak arttığı gözlemlendi. Genotip 1a 2016 yılında %5 oranında görülürken, 2020 yılında %15'e yükseldi. Genotip 3 ise 2016 yılında %6 oranında görülürken, 2020 yılında %17'ye yükseldi. Çalışmanın başlangıç yılı olan 2016 yılı verileri ile son yılı 2020 verileri karşılaştırıldığında, genotip 1a ve 3'te görülen artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

Tablo 2. Genotiplere göre hasta sayısı ve yaş ortalaması.

| Genotip | Yaş | Hasta sayısı n (%) |
|---------|-----|--------------------|
| 2016 | 136 | 314 |
| 2017 | 72 | 170 |
| 2018 | 42 | 103 |
| 2019 | 50 | 105 |
| 2020 | 22 | 48 |

Miks: Üç hastada 1b + 2, 2 hastada 1b + 3, 6 hastada 1b + 4 saptandı.



Şekil 1. Yıllara göre en sık görülen üç genotipin yüzde dağılımı (Dikey eksenle oran, yatay eksenle ise yıl yer almaktadır.)

Hastalardan 48'i (%6.5) yabancı uyruklu idi. Yabancı uyruklu hastaların 12'si Suriye, 11'i Özbekistan, 10'u Azerbaycan, beşi Gürcistan, dördü Rusya, ikisi Kırgızistan, bireri ise Afganistan, İran, Kazakistan ve

Türkmenistanlı idi. Yabancı uyruklu hastaların 18'i erkek, 30'u kadın olup, yabancı hastaların yaş ortalaması 40 olarak bulundu. Yabancı hastalarda en sık görülen genotip 3 hastalardan 18'inde (%38) genotip 1b, 17'sinde (%35) genotip 4, beşinde (%10) saptandı. Genotip 4 olan yabancı hastaların tamamı Suriye uyruklu idi. Genotip 5 belirlenen bir hasta da yabancı uyruklu (Suriye) idi. Yerli ve yabancı hastalar değerlendirildiğinde, yerli hastaların yaş ortalamasının yabancılara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek olduğu ($p<0.01$) ve genotip 1b'nin yerli hastalarda daha baskın olarak ($p<0.01$) saptandığı gözlemlendi. Yabancı hastalarda ise genotip 3'ün ($p<0.01$) ve genotip 4'ün ($p=0.04$) yerli hastalara göre daha fazla belirlendiği saptandı.

TARTIŞMA

Farklı ülkelerdeki hepatit C virüslerinde, genomun değişik bölgelerinde nükleotid ve aminoasit dizileri bakımından önemli farklılıklar bulunmaktadır. Bu farklılıklara bağlı olarak birçok genotip ve alt tip tanımlanmıştır. HCV genotiplerinden 1, 2 ve 3 dünya geneline yayılmış olup, diğer genotiplere oranla daha sık görülmektedir^(7,9). Tüm dünyada görülen HCV enfeksiyonlarının %60'ı ise genotip 1 ile gerçekleşmektedir. Kronik hepatitte tedavi protokolünün belirlenmesinde rol oynayan HCV genotiplerinin dağılımını saptamak üzere ülkemizde pek çok çalışma yapılmıştır. Yayımlanan çalışmalarda, ülkemizdeki genotip dağılımlarına bakıldığında genotip 1b'nin (%52-100) baskın olduğu görülmektedir⁽¹³⁻¹⁷⁾. Ülkemizde bölgeler arasında genotip dağılımı açısından bazı farklılıklar görülmektedir. Kayseri'de yapılan bir çalışmada, en sık rastlanan genotipin 1 olduğu (%61.7) bunu genotip 4'ün takip ettiği (%35.6) ve ender olarak da genotip 2'nin (%2.7) bulunduğu rapor edilmiştir. Kayseri'de yapılmış olan bu çalışmada, ülkemiz genelinde yapılmış olan diğer çalışmalardan farklı olarak genotip 4'ün diğer çalışmalara oranla daha sık rastlandığı bildirilmiştir⁽¹⁶⁾. Adana'da 2014 yılında yayımlanan bir çalışmada, genotip 1, 2 ve 3 sırasıyla %78.3, %6.2 ve %14.6 oranında görülmüştür⁽¹⁸⁾. Kayseri ve Adana'da yapılan çalışmalar genotip 1'in baskınlığının devam etmesine karşın, diğer genotiplerin 2011 yılından itibaren artışa geçtiğini göstermektedir. Aynı

bölgede farklı zamanlarda yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular da bu veriyi desteklemektedir. Antalya'da 2014 yılında yapılan çalışmada, hastaların %78'inde genotip 1 ve %11'inde genotip 3 saptanırken, 2021 yılında yayınlanan çalışmada ise hastaların %74'ünde genotip 1 ve %18'inde genotip 3 saptandığı rapor edilmiştir. Bu bölgede genotip 2 yıllar içinde %3.5'ten %1.5'e düşmüş, genotip 4 %1.6'dan %2.8'e yükselmiştir^(10,19). Bu değişikliklerin nedeninin yurt dışı kaynaklı turistik hareketler ve göç olduğu belirtilmiştir⁽¹⁰⁾. Genotip 1b'nin ileri yaşta saptanması, hastalık etkeni virüsün 1989 yılında keşfedilmesi ve gençlerde hastalığa karşı farkındalık ve bilgi seviyesinin artması ile ilgili olabilir^(1,4,5,24,25). Ayrıca HCV'ye karşı geliştirilen yeni nesil ilaçlar da hastalığın kesin tedavisin sağlayarak yayılımına engel olmaktadır⁽¹²⁾.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda, genotip 2'nin Akdeniz bölgesinde diğer bölgelere kıyasla daha fazla oranda gözleendiği bildirilmiştir^(11,19-21). Akdeniz bölgesinde genotip 2 oranı Kandemir ve ark.⁽²¹⁾ tarafından yapılan çalışmada, %9.2 bulunurken, ülkemizde genotip 2'ye ait en yüksek oran Üçbilek ve ark.⁽¹¹⁾ tarafından %29.8 olarak belirtilmiştir. Üçbilek ve ark.⁽¹¹⁾ ile Kandemir ve Gültekin⁽²¹⁾ tarafından Akdeniz bölgesinde yapılan bu çalışmalarda, genotip 2'nin yüksek çıkmasının önemli bir nedeni olarak damar içi ilaç bağımlısı hastalarda yapılmış olması gösterilebilir.

Genotip 3 ülkemizde giderek artan oranlarda görülmektedir. Abacıoğlu ve ark.⁽²²⁾ tarafından İzmir'de 1995 yılında yapılan bir çalışmada, genotip 3 hiçbir hastada saptanmazken, 2014 yılında aynı bölgede Uzun ve ark.⁽²³⁾ tarafından yapılan çalışmada, %4.9 oranında bulunmuştur. Yetim ve ark.'ları⁽²⁴⁾ tarafından İstanbul'da 2018 yılında yapılan çalışmada, genotip 3 oranı %33.3 olarak bulunmuştur. Genotip 3'ün ülkemizde en yüksek saptandığı oran %58.6 ile Üçbilek ve ark.⁽¹¹⁾ tarafından yapılan bir çalışmada, Çukurova bölgesinde gösterilmiştir. Üçbilek ve ark.⁽¹¹⁾ ile Yetim ve ark.⁽²⁴⁾ tarafından yapılan çalışmalar, damar içi uyuşturucu kullanan hastalarda gösterilmiştir. Son yıllarda damar içi uyuşturucu kullananlarda genotip 3'ün arttığı farklı ülkeler de de gösterilmiştir⁽²⁵⁾.

Genotip 4 ülkemizde ilk olarak 2011 yılında Gökahmetoğlu ve ark.'ları⁽¹⁶⁾ tarafından Kayseri'de yapılan bir çalışmada, %35.6 olarak bulunmuş ve diğer bölgelere kıyasla oldukça fazla olması nedeniyle dikkat çekmiştir. Cirit ve ark.'ları⁽²⁵⁾ tarafından 2019 yılında Şanlıurfa verilerini içeren yayında, Suriye'den gelen mültecilerde genotip 4'ün %48.2 ile en yaygın genotip olduğu gösterilmiştir. Bu veri Suriye kaynaklı kitlesel göç hareketinin, ülkemizde genotip 4 oranındaki artışın nedeni olarak düşünülmektedir. Cirit ve ark.'ları⁽²⁵⁾ bu çalışmada, genotip 5'in Suriyeli mültecilerde %8.7 oranında olduğunu göstermiştir. Ülkemizde genotip 5 oranlarındaki artışında altında yatan nedenin de Suriyeli mültecilerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ülkemizde az sayıda da olsa Mersin, Diyarbakır ve Konya'dan genotip 6 olgularının bildirildiği görülmektedir⁽²⁶⁾.

Çalışmamızda, 11 hastada miks genotip saptanmıştır. On bir hastanın tamamında iki farklı genotip saptanmış ve saptanan genotiplerden biri mutlaka genotip 1b olmuştur. En çok saptanan miks genotiplerin 1 ve 4 olduğu ve bu verinin ülkemizde farklı merkezlerin verileri ile uyumlu olduğu gözlenmiştir^(19,27). Hastalarda saptanan miks genotipler aynı hastanın birden fazla virüsle enfekte olduğunu göstermekle birlikte, bazen kullanılan kitin teknik özelliği nedeniyle de yalancı miks enfeksiyonlar saptanabilmektedir. Miks enfeksiyon olduğu saptanan hastaların doğrulanması için dizi analizi veya LIPA (Line probe assay) testleri ile yine çalışılması gereklidir. Çalışmamızda, miks enfeksiyonlar başka bir test ile doğrulanmamıştır.

Çalışmamızda elde edilen veriler, merkezimiz verileri ile yapılan ve 2015 yılında yayınlanan çalışma ile karşılaştırıldığında, genotip 1 oranının %92.6'dan %84.7'ye düştüğü gözlenmiştir. Genotip 2 oranının %0.4'ten %2'ye yükseldiği, genotip 3 oranının %3.9'dan %9.2'ye yükseldiği dikkati çekmektedir. Genotip 4 oranının yıllar içerisinde %3.1'den %2.5'e düşmüştür. Geçmişte merkezimizde hiç genotip 5 belirlenmemişken, ilk kez bu çalışmada, yabancı uyruklu bir hastada genotip 5 saptanmıştır. Bu veriler merkezimizde HCV genotip verilerinin yıllar içerisinde nasıl bir değişime uğradığını gözler önüne ser-

mektedir. Çalışmamızda incelenen yabancı hastalarda genotip 3'ün %38 ile baskın genotip olduğu, genotip 1b'nin %35 ile bunu takip ettiği ve genotip 4'ün de yerli hastalara kıyasla daha fazla görüldüğü belirlenmiştir. Merkezimizde yapılan ve 2015 yılında yayınlanan çalışmada, 231 hastadan yalnızca 6'sı (%2.6) yabancı uyruklu iken, bu çalışmada, 740 hastanın 48'inin (%6.5) yabancı uyruklu olması dikkat çekicidir. Bursa'nın hem Balkan ülkelerinden hem de Suriye'den göç almakta ve bu durumun da HCV genotiplerinin epidemiyolojik verilerinin değişimine neden olduğu düşünülmektedir^(25,28). Eskişehir'de Us ve ark.⁽²⁹⁾ tarafından yapılan bir çalışmada, genotip 1'in baskın olduğu, genotip 2, 3 ve 4'ün her birinin %1'nin altında olduğu belirtilmiştir. Us ve ark.⁽²⁹⁾ tarafından yapılan çalışmadaki hastalar 2009-2014 yılları arasındaki verileri yansıtmaktadır. Bu veriler kurumumuzda daha önce yapılmış çalışmalar ile uyumlu olmakla birlikte, 2016 yılından itibaren ortaya çıkan genotip değişiklikleri dikkat çekicidir^(25,26,28,29).

Çalışmamızda, genotip 1 ile enfekte hastaların yaş ortalaması diğer genotiplerle enfekte hastalara göre yüksek bulunmuştur. Bursa'da HCV genotipleri ve yaş ilişkisi daha önce araştırılmamış ve ülkemizin farklı bölgelerinde benzer şekilde HCV genotip 1 ile enfekte hastaların daha ileri yaşlarda oldukları rapor edilmiştir^(19,30).

Ülkemizin diğer bölgelerinde olduğu gibi Bursa ve çevresi için referans merkezi olan kurumumuzda en sık görülen HCV genotipi 1b olarak saptanmış olmasına karşın, oransal olarak yıllar içerisinde azalmaktadır. Zaman içerisinde genotip 3 sayı ve oranındaki artış dikkat çekici ve ülkemiz verileri ile de uyumludur. Sonuç olarak, HCV genotiplerinin turizm ve kitleli göç hareketlerinden etkilendiği için verilerin periyodik olarak güncellenmesi, epidemiyolojik açıdan önemli olmakla birlikte, aşı geliştirme çalışmaları ve tedavide kullanılacak direkt etkili antiviral ilaçların seçiminde de rol oynadığı için çok önemlidir.

Etik Kurul Onayı: Çalışma, Bursa Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu, 03. Şubat.2021 tarih ve 2021-03/15 numaralı kararı ile onaylanmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by the Bursa Uludag University Ethics Committee (02.03.2021-2014-12/1).

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

KAYNAKLAR

1. Lee CM, Hung CH, Lu SN, Changchien CS. Hepatitis C virus genotypes: clinical relevance and therapeutic implications. *Chang Gung Med. J* 2008;31(1):16-25.
2. Simmonds P, Bukh J, Combet C, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005;42(4):962-73. <https://doi.org/10.1002/hep.20819>
3. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318-27. <https://doi.org/10.1002/hep.26744>
4. Borgia SM, Hedskog C, Parhy B, et al. Identification of a novel hepatitis C virus genotype from Punjab, India: Expanding classification of hepatitis C virus into 8 genotypes. *J Infect Dis*. 2018;218(11):1722-9. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy401>
5. Hedskog C, Parhy B, Chang S, et al. Identification of 19 novel Hepatitis C virus subtypes-further expanding HCV classification. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(3):ofz076. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz076>
6. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016;22(34):7824-40. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i34.7824>
7. 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>
8. Hissar SS, Goyal A, Kumar M, et al. Hepatitis C virus genotype 3 predominates in North and Central India and is associated with significant histopathologic liver disease. *J Med Virol*. 2006;78(4):452-8. <https://doi.org/10.1002/jmv.20561>
9. 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>
10. Erman Daloğlu A, Parkan ÖM, Erdoğan A. ve ark. Damar içi madde bağımlılığı olan ve madde bağımlısı olmayan hastalar arasında hepatit C virus (HCV) genotiplerinin dağılımı. Mikrobiyol Bul. 2021;55(1):30-40.
<https://doi.org/10.5578/mb.20108>
 11. Üçbilek E, Abaylı B, Koyuncu MB, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes among intravenous drug users in the Çukurova region of Turkey. Turk J Med Sci. 2016;46(1):66-71.
<https://doi.org/10.3906/sag-1411-169>
 12. Zajac M, Muszalska I, Sobczak A, Dadej A, Tomczak S, Jelińska A. Hepatitis C- New drugs and treatment prospects. Eur J Med Chem. 2019; 165: 225-49.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.01.025>
 13. Özaçar T, Altuglu I, Zeytinoglu A. ve ark. Kronik C hepatitinde HCV genotiplerinin dağılımı. Mikrobiyol Bul. 2001;35(3):451-8.
 14. Küçüköztaş 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(1):111-5.
 15. Aktaş E, Ogedey ED, Külah C, Beğendik Cömert F. Zonguldak bölgesinde hepatit C virusu genotipleri. Mikrobiyol Bul. 2010;44(4):647-50.
 16. Gökahmetoğlu S, Atalay MA, Kılınc A. Hepatit C virüs genotiplerinin pirosekanlama yöntemi ile belirlenmesi. Erciyes Tıp Derg. 2011;33(2):99-102.
 17. Ural O, Arslan U, Fındık D. Konya bölgesinde hepatit C virusu genotip dağılımı. Infeksi Derg. 2007;21(4):175-81.
 18. Kuşçu F, Kömür S, İnal AS, et al. Changing epidemiology of chronic hepatitis C in Adana. Viral Hep J. 2014;20(1):15-8.
<https://doi.org/10.4274/Vhd.70299>
 19. Sağlık İ, Mutlu D, Öngüt G, et al. Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda hepatit C virus genotipleri. Mikrobiyol Bul. 2014;48(3):429-37.
<https://doi.org/10.5578/mb.7685>
 20. Yarkin F, Hafta A. Kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda hepatit C virus genotiplerinin dağılımı. Viral Hepatit Derg 2000;6(3):164-7.
 21. Kandemir Ö, Gültekin O. Kronik hepatit C enfeksiyonlu damar içi uyuşturucu madde kullanıcılarında hepatit C virüs genotiplerinin dağılımı. Türkiye Klinikleri J Med Sci. 2017;37(1):21-6.
<https://doi.org/10.5336/medsci.2016-54118>
 22. Abacıoğlu YH, Davidson F, Tuncer S, et al. The distribution of hepatitis C virus genotypes in Turkish patients. J Viral Hepat 1995;2(6):297-301.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.1995.tb00045.x>
 23. Uzun B, Sener AG, Gungor S, Afsar I. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Western Turkey: Experience of four years. Acta Medica Mediterranea 2014; 30: 1109-13.
 24. Yetim A, Şahin M. Hepatitis C virus (HCV) infection in youth with illicit drug use: sociodemographic evaluation and HCV genotype analysis. Klimik Derg. 2018; 31(3):190-4.
<https://doi.org/10.5152/kd.2018.47>
 25. Cirit OS, Uzala Mızraklı A, Vurupalmaz Y, Gümüş HH, Özturhan H, Barış A. Genotyping distribution of hepatitis C virus in Şanlıurfa province and effect of Syrian patients. Viral Hepat J. 2019;25(2): 62-6.
<https://doi.org/10.4274/vhd.galenos.2019.2019.0012>
 26. Altındis M, Dal T, Akyar I, et al. Six-year distribution pattern of hepatitis C virus in Turkey: a multicentre study. Biotech Biotechnol Equipment. 2016;30(2):335-40.
<https://doi.org/10.1080/13102818.2015.1093430>
 27. Buruk CK, Bayramoğlu G, Reis A, Kaklıkkaya N, Tosun I, Aydın F. Doğu Karadeniz Bölgesi hepatit C hastalarında Hepatit C virusu genotiplerinin belirlenmesi. Mikrobiyol Bul. 2013;47(4):650-7.
<https://doi.org/10.5578/mb.5796>
 28. Ağca H, Mıstık R, Kazak E. Güney Marmara Bölgesinde hepatit C virüs genotiplerinin dağılımı. J Clin Anal Med. 2015;6(2):190-2.
<https://doi.org/10.4328/JCAM.1954>
 29. Us T, Kaşifoğlu N, Aslan FG, Aslan M, Akgün Y, Durmaz G. The distribution of hepatitis C virus genotypes of patients with chronic hepatitis C infection in the Eskisehir region of Turkey. J Clin Anal Med. 2017;8(2):88-91.
<https://doi.org/10.4328/JCAM.4747>
 30. 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(5):349-55.
<https://doi.org/10.4318/tjg.2013.0518>