

# Mersin İlinde Hepatit C Virusu Genotip Dağılımının Belirlenmesi\*

## Determination of Hepatitis C Virus Genotype Distribution in Mersin Province, Turkey

Seda TEZCAN<sup>1</sup>, Mahmut ÜLGER<sup>1</sup>, Gönül ASLAN<sup>1</sup>, Serkan YARAŞ<sup>2</sup>, Engin ALTINTAŞ<sup>2</sup>, Orhan SEZGİN<sup>2</sup>, Gürol EMEKDAŞ<sup>1</sup>, Burcu GÜRER GİRAY<sup>1</sup>, Mehmet Ali SUNGUR<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin.

<sup>1</sup> Mersin University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Mersin, Turkey.

<sup>2</sup> Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Mersin.

<sup>2</sup> Mersin University Faculty of Medicine, Department of Gastroenterology, Mersin, Turkey.

<sup>3</sup> Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Mersin.

<sup>3</sup> Mersin University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Mersin, Turkey.

\* Bu çalışmaya ait ilk veriler IV. Ulusal Viroloji Kongresi (23-26 Haziran 2011, İstanbul)'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi (Received): 03.07.2012 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 04.08.2012

### ÖZET

Hepatit C virusu (HCV) *Flaviviridae* ailesinin bir üyesi olup, RNA yapısındaki genom yüksek derecede değişkenlik göstermektedir. Filogenetik olarak altı majör genotipi belirlenmiştir ve her bir genotip farklı alt tipleri içermektedir. Dünya genelinde HCV genotiplerinin dağılımı coğrafi olarak farklılık göstermektedir. Viral genotip tayini antiviral tedavinin seçiminde, tedavi süresi ve tedaviye yanıtın takip edilmesinde büyük öneme sahiptir. Bu çalışmada, Mersin ilinde HCV ile enfekte hastalarda HCV genotiplerinin dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya, Mart 2010-Mayıs 2012 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında, anti-HCV (ELISA; Abbott Laboratories, ABD) ve HCV-RNA (Cobas TaqMan 48, Roche Diagnostic, ABD) pozitif olarak saptanan toplam 236 (137 kadın, 99 erkek; ortalama yaş:  $53.28 \pm 14.99$  yıl) kronik hepatit C'li hasta dahil edilmiştir. HCV genotip tayini, viral 5'-UTR bölgesine ait amplifikasyon ürünlerinden ters hibridizasyon temeline dayanan ticari bir LiPA (Line Probe Assay; AMPLIQUALITY HCV-TS; AB Analitica, İtalya) kitiyle gerçekleştirilmiştir. Genotipleme yapılan 236 hastanın %84.7 (n= 200)'si genotip 1b, %4.2 (n= 10)'si genotip 3a, %3.8 (n= 9)'i genotip 1, %2.1 (n= 5)'i genotip 1a/1b, %2 (n= 2)'si genotip 4a, %1.7 (n= 4)'si genotip 1a, %1.3 (n= 3)'ü genotip 2b, %0.4 (n= 1)'ü genotip 2, %0.4 (n= 1)'ü genotip 2a/2c ve %0.4 (n= 1)'ü genotip 6 olarak bulunmuştur. Genotip 1b ile enfekte olguların cinsiyet dağılımları ile serum alanin aminot-

**İletişim (Correspondence):** Yrd. Doç. Dr. Seda Tezcan, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çiftlikköy Kampüsü 33343 Yenışehir, Mersin, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 324 3610001-1153, **E-posta (E-mail):** tezcanseda@yahoo.com

ransferaz (ALT) (kadınlarda 46.14 IU/L, erkeklerde 63.9 IU/L;  $p= 0.029$ ) ve HCV-RNA (kadınlarda  $634 \times 10^3$  IU/L, erkeklerde  $20 \times 10^5$  IU/L;  $p= 0.005$ ) düzeylerinin ortanca değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir. Bu çalışma, bölgemizdeki HCV genotip dağılımını yansıtan ilk araştırmadır. Kötü prognozla ilişkilendirilen ve Türkiye’de en yüksek prevalansa sahip olan genotip 1b, %84.7 oranıyla bölgemizde de en yaygın genotip olarak belirlenmiştir. Ayrıca, ülkemizde daha az sıklıkta rastlanılan genotip 1a, 2b, 3a ve 4a’nın düşük oranları ve yeni olarak belirlenen genotip 6’nın varlığı gösterilmiştir.

**Anahtar sözcükler:** Hepatit C virus; genotip; LiPA; Mersin.

## ABSTRACT

Hepatitis C virus (HCV) is a member of the *Flaviviridae* family and the RNA genome exhibits high genetic heterogeneity. Six major genotypes were phylogenetically determined and each genotype contains different subtypes. The distribution of HCV genotypes varies geographically throughout the world. Determination of viral genotype has great importance in the selection of antiviral therapy, treatment duration and monitoring the response to treatment. The aim of this study was to determine the distribution of HCV genotypes in Mersin province located at the Southern part of Turkey. A total of 236 patients (137 females, 99 males; mean age:  $53.28 \pm 14.99$  years) with chronic HCV infection who were admitted to Mersin University Hospital Microbiology Laboratory during March 2010-May 2012 period were included in the study. The patients were anti-HCV (ELISA; Abbott Laboratories, USA) and HCV-RNA (Cobas TaqMan 48, Roche Diagnostic, USA) positive. HCV genotype analysis was determined by using a commercial LiPA kit (Line Probe Assay; AMPLIQUALITY HCV-TS; AB Analytica, Italy) based on the reverse hybridization of amplification products of viral 5'-UTR region. Out of the 236 patients, genotype 1b was observed in 84.7% ( $n= 200$ ), genotype 3a in 4.2% ( $n= 10$ ), genotype 1 in 3.8% ( $n= 9$ ), genotype 1a/1b in 2.1% ( $n= 5$ ), genotype 4a in 2% ( $n= 2$ ), genotype 1a in 1.7% ( $n= 4$ ), genotype 2b in 1.3% ( $n= 3$ ), genotype 2 in 0.4% ( $n= 1$ ), genotype 2a/2c in 0.4% ( $n= 1$ ) and genotype 6 in 0.4% ( $n= 1$ ). In the cases infected with genotype 1b, statistically significant differences were detected between gender distribution with the mean serum ALT (46.14 IU/L in females, 63.9 IU/L in males;  $p= 0.029$ ) and HCV-RNA ( $634 \times 10^3$  IU/L in females,  $20 \times 10^5$  IU/L in males;  $p= 0.005$ ) levels. This was the first study that reflected the distribution of HCV genotypes in southern Turkey region. Genotype 1b, associated with poor prognosis and which had the highest prevalence in Turkey, was also determined as the most common genotype with a rate of 84.7% in our region. In addition, low rates of genotype 1a, 2b, 3a and 4a which were identified with low frequency in our country and newly introduced genotype 6 were also demonstrated.

**Key words:** Hepatitis C virus; genotype; LiPA; Turkey.

## GİRİŞ

Hepatit C virusu (HCV) enfeksiyonu dünya genelinde 170 milyon insanı etkilemekte olup, kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatoselüler karsinomanın en önemli nedeni olarak gösterilmektedir<sup>1</sup>. HCV enfeksiyonunun seroprevalansı Kuzey Amerika’da yaklaşık %1, Akdeniz ve Asya ülkelerinde %3-4, Orta Afrika ve Mısır’da %10-20 olarak bildirilmiştir<sup>2</sup>. Akut hepatit C enfeksiyonlarının %70-80 oranında kronikleşmesi ve çoğunlukla asemptomatik seyirli olması en önemli problemdir<sup>1</sup>.

*Flaviviridae* ailesinin bir üyesi olan HCV, pozitif polariteli, tek zincirli 9.6 kilobaz (kb) büyüklüğünde RNA genomuna sahiptir<sup>3</sup>. Viral genom, yüksek mutasyon oranı ve yüksek derecede genomik heterojenite göstermekte olup, bu da tedavi etkinliği için büyük öne-

me sahiptir<sup>4</sup>. HCV'nin filogenetik olarak altı majör genotipi belirlenmiştir ve her bir genotip yaklaşık %20 oranında dizi farklılığı ile çeşitli alt tipleri içermektedir<sup>5,6</sup>. Moleküler epidemiyolojik çalışmalar dünya genelinde HCV genotipleri ile alt tiplerinin dağılımı ve prevalansının coğrafi olarak farklılık gösterdiğini, bazı genotiplerin değişik bölgelerde daha baskın olarak görüldüğünü ortaya çıkarmıştır<sup>7,8</sup>. Ülkemizde ise HCV'li olgularda en sık saptanan genotip, HCV genotip 1b'dir<sup>9,10</sup>.

Tedavi süreci, farklı genotipler için değişken olabileceğinden, tedavi öncesinde genotiplerin belirlenmesi oldukça önemlidir<sup>4</sup>. Bu çalışmada, Mersin ilinde HCV ile kronik olarak enfekte hastalarda HCV genotip dağılımının ve virusun moleküler epidemiyolojisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Mart 2010-Mayıs 2012 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında, anti-HCV (ELISA; Abbott Laboratories, ABD) ve HCV-RNA pozitif olarak saptanan 137'si kadın, 99'u erkek toplam 236 kronik hepatit C'li hasta (yaş ortalaması  $53.28 \pm 14.99$ ; yaş aralığı: 8-85 yıl) dahil edildi.

HCV-RNA izolasyonundan (MagNA Pure LC Total Nucleic Acid Isolation Kit, Roche) sonra, viral yük tayini COBAS TaqMan 48 (Roche Diagnostic, ABD) prosedürüne göre "real time" polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) tekniğiyle gerçekleştirildi. HCV genotiplerinin belirlenmesi, COBAS TaqMan RT-PCR ile elde edilen viral 5'-UTR bölgesine ait amplifikasyon ürünlerinin, naylon stripler üzerine sabitlenmiş HCV genotiplerine özgül oligonükleotid problemleriyle ters hibridizasyonu temeline dayanan ve "line prob assay" (LiPA) olarak adlandırılan, AMPLIQUALITY HCV-TS (AB Analitica, İtalya) kitiyle gerçekleştirildi. Bu yöntemde, altı majör HCV genotipinin hepsi ve belli başlı HCV alt tipleri (1, 1a, 1b, 1a/1b, 2, 2a/2c, 2b, 3, 3a, 4, 4a, 5a, 6, 6a veya 6b) saptanabilmekte olup, üretici firma testin tanınabilirliğini %98.1, özgüllüğünü ise %100 olarak vermektedir.

İstatistiksel analizler, SPSS v.11.5 paket programıyla "Independent Samples t test" ve "Mann-Whitney U test" kullanılarak yapıldı.  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 137 kadın hastanın yaş ortalaması  $53.28 \pm 14.99$  (yaş aralığı: 8-85) yıl, 99 erkek hastanın yaş ortalaması ise  $51.97 \pm 15.70$  (yaş aralığı: 17-76) yıl olarak belirlenmiş ve gruplar arasındaki fark anlamlı bulunmamıştır ( $p = 0.253$ ).

Hastaların ALT düzeylerinin ortanca değeri 49.71 IU/L (aralık: 7.9-1442.5 IU/L), AST düzeylerinin ortanca değeri ise 48.60 IU/L (aralık: 13.2-1614.6 IU/L) olarak hesaplanmıştır. Kadınlarda saptanan ALT düzeylerinin (ortanca: 46.17; aralık: 7.9-1442.5 IU/L) erkeklerde saptanan değerden (ortanca: 65.36; aralık: 15.4-1254.0 IU/L) daha düşük olduğu ( $p = 0.004$ ), ancak AST düzeylerinin anlamlı bir fark göstermediği (kadınlarda ortanca: 45.55, aralık: 13.2-1587.5 IU/L; erkeklerde ortanca: 49.0, aralık: 14.7-1614.6 IU/L;  $p = 0.226$ ) izlenmiştir.

Hastaların HCV-RNA düzeylerinin ortanca değeri  $754 \times 10^3$  IU/L (aralık:  $< 15-342 \times 10^5$  IU/L) olup, bu değer kadınlarda  $59 \times 10^4$  IU/L (aralık:  $< 15-342 \times 10^5$  IU/L), erkeklerde ise  $10^9 \times 10^4$  IU/L (aralık:  $< 15-288 \times 10^5$  IU/L) olarak belirlenmiştir ( $p= 0.019$ ).

Genotiplendirme çalışmasında, kronik hepatit C hastalarının %92.3 (218/236)'ünde genotip 1, %4.2 (10/236)'sinde genotip 3, %2.1 (5/236)'inde genotip 2, %0.8 (2/236)'inde genotip 4 ve %0.4 (1/236)'ünde genotip 6 saptanmıştır (Tablo I). Hastalarda en sık rastlanılan alt tip ise %84.7 oranıyla genotip 1b olmuştur (Tablo I). Genotip 1 içindeki alt tiplerin dağılımı incelendiğinde; 1, 1a ve 1a/1b tiplerinin kadın ve erkeklerde benzer dağılım gösterdiği, ancak genotip 1b'nin kadınlarda daha sık, genotip 1b dışındaki diğer alt tiplerin ise erkeklerde daha fazla oranda görüldüğü belirlenmiştir.

Genotip 1b olarak belirlenen 200 hastanın, 126'sı kadın (yaş ortalaması:  $54.85 \pm 14.15$  yıl) ve 74'ü erkek (yaş ortalaması:  $55.41 \pm 12.86$  yıl) olup, grupların yaşları arasındaki fark anlamlı değildir ( $p= 0.782$ ). ALT düzeylerinin ortanca değeri kadınlarda 46.14 IU/L, erkeklerde 63.9 IU/L olarak belirlenmiş ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p= 0.029$ ). AST düzeylerinin ortanca değeri ise cinsiyetler arasında fark göstermemiştir (kadınlarda 45.6 IU/L, erkeklerde 51.1 IU/L;  $p= 0.263$ ). Genotip 1b ile enfekte olgularda HCV-RNA düzeylerinin ortanca değeri  $786 \times 10^3$  IU/L (aralık:  $< 15-342 \times 10^5$  IU/L) olup, kadınlarda  $634 \times 10^3$  IU/L (aralık:  $< 15-342 \times 10^5$  IU/L), erkeklerde  $20 \times 10^5$  IU/L (aralık:  $2030-205 \times 10^5$  IU/L) olarak belirlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p= 0.005$ ).

## TARTIŞMA

HCV genotiplerinin belirlenmesi, antiviral tedavinin seçiminde, tedavi süresi ve tedaviye yanıtın takip edilmesinde büyük öneme sahiptir. Günümüzdeki tedavi, peg-interferon ve ribavirin kombinasyonunu içermekte olup, genotip 1 ve 4 ile enfekte hastalarda tedaviye yanıt ve tedavi başarı oranı genotip 2 ve 3'ten daha düşük ve tedavi süresi daha uzundur. Bu sebeple farklı tedavi süre ve doz ayarlaması gerektirmektedir<sup>4</sup>. Bu doğrultuda HCV genotiplerinin belirlenmesi, önemli epidemiyolojik ve terapötik bilgi sağlamaktadır.

Tablo I. HCV Genotip ve Alt Tiplerinin Dağılımı

Cinsiyet	Genotip 1				Genotip 2			Genotip 3a	Genotip 4a	Genotip 6	Toplam n (%)
	1	1a	1b	1a/1b	2	2b	2a/2c				
Erkek n (%)	6 (66.7)	3 (75)	74 (37)	3 (60)	1 (100)	3 (100)	0	8 (80)	0	1 (100)	99 (41.9)
Kadın n (%)	3 (33.3)	1 (25)	126 (63)	2 (40)	0	0	1 (100)	2 (20)	2 (100)	0	137 (58.1)
Toplam n (%)	9 (3.8)	4 (1.7)	200 (84.7)	5 (2.1)	1 (0.4)	3 (1.3)	1 (0.4)	10 (4.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	236 (100)
			218 (92.3)			5 (2.1)		10 (4.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	(100)

HCV: Hepatit C virusu.

Yapılan bu çalışmada, Mersin ilinde HCV genotip dağılımlarının saptanması amaçlanmıştır. Yaptığımız genotiplendirme çalışması sonucunda, 236 hastanın 200 (%84.7)'ünde HCV genotip 1b tespit edilmiş olup dağılımın büyük bölümünü oluşturmuştur. Geri kalan hastaların 10 (%4.2)'ünde genotip 3a, 9 (%3.8)'ünde genotip 1, 5 (%2.1)'inde genotip 1a/1b, 4 (%1.7)'ünde genotip 1a, 3 (%1.3)'ünde genotip 2b, 2 (%0.8)'inde genotip 4a, 1 (%0.4)'inde genotip 2, 1 (%0.4)'inde genotip 2a/2c ve 1 (%0.4)'inde genotip 6 tespit edilmiştir (Tablo I). Türkiye'de yapılan benzer çalışmalarda da HCV genotip 1b en yaygın genotip olarak karşımıza çıkmaktadır (Tablo II). Genotip 1b olgularının cinsiyet dağılımları ile serum ALT ve HCV-RNA düzeylerinin ortanca değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ( $p < 0.05$ ).

Ülkemizde yapılan HCV genotiplendirme çalışmalarında, genotip 1b'den sonra en sık genotip 1a'nın görüldüğü ve yıllar içinde baskın tipten sonra, genotip 2, 3 ve 4'ün daha az rastlanılan değişik oranlarda olduğu dikkati çekmektedir<sup>9-17</sup> (Tablo II). Genotip 1b dışındaki tiplerin oranlarındaki farklılık, kullanılan yöntemlerin farklı olmasından veya bölgesel farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir. Yaptığımız çalışmada genotip 1b'den sonra ikinci baskın tip, %4.2 oranıyla genotip 3a'dır. Çalışmada bir olgudaki genotip 6 ise ilk defa belirlenmiştir ve Türkiye'de önceki çalışmalarda bildirilmemiştir. Bu genotipin Güneydoğu Asya'da daha yaygın olarak görüldüğü belirtilmektedir<sup>7</sup>. Genel popülasyon-

**Tablo II.** Türkiye'de HCV Genotiplerinin Dağılımı

Araştırmacı	Yıl	Bölge	Yöntem	Genotip (%)							
				1b	1a	2	2a	3	3a	4	4a
Abacioğlu ve ark. <sup>9</sup>	1995	İzmir	PCR-RFLP	75.3	19.1	3.4					2.2
Bozdayı ve ark. <sup>10</sup>	2004	Çok merkezli	PCR-RFLP	84	11	3		1			1
Çil ve ark. <sup>11</sup>	2007	Güneydoğu Anadolu	DNA dizi analizi	72.8	22.7					4.5	
Özbek ve ark. <sup>12</sup>	2009	Diyarbakır	INNO-LiPA HCV II	87.8		2.7		2.7		2.7	
Şanlıdağ ve ark. <sup>13</sup>	2009	Manisa	DNA dizi analizi	90	2		2				5
Çelik ve ark. <sup>14</sup>	2010	Sivas	HCV-PM BIO (LiPA)	88.2	8.9		1.12	1.7			
Kalaycı ve ark. <sup>15</sup>	2010	Afyon	DNA dizi analizi	63.3	20						13.3
Aktaş ve ark. <sup>16</sup>	2010	Zonguldak	Versant HCV Genotype Assay (LiPA)	97.4	2.6						
Karslıgil ve ark. <sup>17</sup>	2011	Gaziantep	DNA dizi analizi	78.4	9.8		7.8			2	

HCV: Hepatit C virusu.

daki enfeksiyon oranı ve yeni ortaya çıkan olgular, son yıllarda HCV enfeksiyonunun epidemiyolojisindeki belirgin değişiklikleri göstermektedir. Özellikle farklı HCV genotiplerinin dünyada değişik coğrafi bölgelere girişinin seyahat ile mümkün olabileceği belirtilmektedir<sup>8</sup>.

HCV genotiplerinin belirlenmesinde standart referans ve en kesin yöntemin, HCV NS5, kor, E1 ve 5'-UTR bölgelerinin DNA dizi analizi ve sonrasında yapılan filogenetik analiz olduğu belirtilmektedir<sup>6</sup>. Diğer PCR tabanlı yöntemler; tipe özgül primerler ile direkt amplifikasyon, PCR ürünlerinin restriksiyon enzimleriyle kesimi ve çeşitli DNA hibridizasyon teknikleridir. HCV'nin moleküler epidemiyolojik çalışmalarında kullanılan bu yöntemler, majör genotip gruplarını doğru olarak belirleyebilse de, alt tipler arasında ayırıcı güçlerinin filogenetik analiz kadar etkili olmadığı ifade edilmektedir<sup>6</sup>.

Sonuç olarak bu çalışma, bölgemizdeki HCV genotip dağılımını yansıtan ilk araştırmadır. Ülkemizde kronik hepatit C'nin tedavisinde, tedaviye başlama veya hasta yönetimiyle ilgili HCV genotiplerinin belirlenmesi kriteri bulunmaktadır. Kötü prognozla ilişkilendirilen ve Türkiye'de en yüksek prevalansa sahip genotip 1b, %84.7 oranıyla bölgemizde de en yaygın genotip olarak tespit edilmiş ve bu sonucun bölgemizde kronik hepatit C'li hastalara karşı klinik yaklaşıma katkıda bulunacağı düşünülmüştür. Ayrıca çalışmamızda, ülkemizde daha az sıklıkta rastlanılan genotip 1a, 2b, 3a ve 4a'nın düşük oranlarıyla yeni olarak belirlenen genotip 6'nın varlığı gösterilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Aman W, Mousa S, Shiha G, Mousa SA. Current status and future directions in the management of chronic hepatitis C. *Virology* 2012; 9: 57.
2. Abdel-Hamid M, El-Daly M, Molnégren V, et al. Genetic diversity in hepatitis C virus in Egypt and possible association with hepatocellular carcinoma. *J Gen Virol* 2007; 88(Pt 5): 1526-31.
3. Rho J, Ryu JS, Hur W, et al. Hepatitis C virus (HCV) genotyping by annealing reverse transcription-PCR products with genotype-specific capture probes. *J Microbiol* 2008; 46(1): 81-7.
4. 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(1): 33-9.
5. 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.
6. Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13(2): 223-35.
7. Sievert W, Altraif I, Razavi HA, et al. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. *Liver Int* 2011; 31(Suppl 2): 61-80.
8. Noorali S, Pace DG, Bagasra O. Of lives and livers: emerging responses to the hepatitis C virus. *J Infect Dev Ctries* 2011; 5(1): 1-17.
9. Abacioglu 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.
10. Bozdayi AM, Aslan N, Bozdayi G, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses in Turkish patients. *Arch Virol* 2004; 149(11): 2115-29.
11. Çil T, Özekinci T, Göral V, Altıntaş A. Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde hepatit C virüsü genotipleri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2007; 27(4): 496-500.
12. Ozbek E, Özekinci T, Mese S, Atmaca S. Hepatitis C virus genotypes are changing in the Southeast of Turkey. *Biotechnol Biotechnol Eq* 2009; 23(4): 1521-3.

13. Şanlıdağ T, Akcalı S, Ozbakkaloğlu B, Ertekin D, Akduman E. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Manisa region, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2009; 43(4): 613-8.
14. Çelik C, Bakıcı MZ, Kaygusuz R, Ertürk R. Sivas yöresindeki HCV genotip dağılımlarının araştırılması. *Viral Hepatit Derg* 2010; 16(3): 106-10.
15. 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(2): 237-43.
16. 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(4): 647-50.
17. Karslıgil T, Savaş E, Savaş MC. Genotype distribution and 5' UTR nucleotide changes in hepatitis C virus. *Balkan Med J* 2011; 28(3): 232-6.