



Giresun İli Hepatit C Hastalarında Genotip Dağılımının Araştırılması

Investigation of Genotype Distribution in Hepatitis C Patients in Giresun Province

Serpil GENÇ¹(iD), Mediha UĞUR¹(iD), Emel UZUNOĞLU KARAGÖZ²(iD), Esin AVCI³(iD)

¹ Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Giresun, Türkiye

² Giresun Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye

³ Giresun Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, İstatistik Bölümü, Giresun, Türkiye

* Bu çalışma 5. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi 2019'da poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Makale atfı: Genç S, Uğur M, Uzunoğlu Karagöz E, Avcı E. Giresun ili hepatit C hastalarında genotip dağılımının araştırılması. FLORA 2020;25(4):549-54.

ÖZ

Giriş: HCV enfeksiyonları yüksek oranda kronikleşmeleri, siroz ve hepatosellüler karsinom gibi ileri dönem komplikasyonları nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunudur. HCV enfeksiyonlarında, genotiplere göre tedavi süreleri ve protokolleri farklılık gösterdiğinden tedavi öncesi genotiplerin belirlenmesi önemli ve gereklidir. Bu çalışmanın amacı Giresun ilinde HCV-RNA pozitif bireylerdeki HCV genotiplerinin dağılımlarının belirlenmesi ve genotipler ile hasta yaşları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olup olmadığının araştırılmasıdır.

Materyal ve Metod: HCV-RNA düzeyi ve HCV genotip tayini yapılan 147 hasta çalışmaya dahil edildi. Örneklerin HCV RNA düzeyleri QIASymphonySP (Qiagen), genotip tayini Rotor Gene Q (Qiagen) otomatize cihazında "real-time polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)" yöntemiyle çalışıldı. Her örnek, HCV genotip 1a, 1b, 2, 3, 4, 5a ve 6 için test edildi.

Bulgular: Genotip tayini yapılan 147 hastanın, 128 (%87)'inde genotip 1b, 9 (%6)'unda genotip 1a, 8 (%6)'inde genotip 3, 2 (%1)'inde genotip 2 tespit edildi. Genotip 4, 5a ve 6 tespit edilmedi. Genotiplere göre yaş ortancası ve aralığı (min-max) değerleri sırasıyla; 1a için 50 (30-83), 1b için 70 (22-87), 2 için 48.5 (36-61) ve 3 için 33 (25-52) yıl olarak saptanmıştır. Hastaların HCV RNA düzeyleri 37- 12.630.170 IU/mL arasında idi.

Sonuç: HCV enfeksiyonu için dünyada ve Türkiye'de en baskın genotip 1b genotipidir. Çalışmamızda ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olarak en sık tespit edilen genotip, genotip 1b (%87) olmuştur. Bu çalışma ile bölgemiz ve ülkemizdeki HCV genotip dağılımı verilerine katkıda bulunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: HCV; HCV genotip 1b; Kronik Hepatit C enfeksiyonu

ABSTRACT

Investigation of Genotype Distribution in Hepatitis C Patients in Giresun Province

Serpil GENÇ¹, Mediha UĞUR¹, Emel UZUNOĞLU KARAGÖZ², Esin AVCI³

¹ Medical Microbiology Laboratory, Prof. Dr. A. İlhan Özdemir Training and Research Hospital, Giresun, Turkey

² Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Giresun University, Giresun, Turkey

³ Department of Statistics, Faculty of Arts, Giresun University, Giresun, Turkey

Introduction: HCV infections are an important public health problem due to their high chronicity, cirrhosis and advanced complications like hepatocellular carcinoma. In HCV infections, it is important and necessary to determine genotypes before treatment because treatment times and protocols vary according to genotypes. The aim of this study was to determine the distribution of HCV genotypes in HCV-RNA positive individuals in Giresun province and to investigate whether there was a statistically significant difference between genotypes and patient ages.

Materials and Methods: HCV-RNA level and HCV genotype of 147 patients were included in the study. HCV RNA levels of the samples were studied by QIAAsymphony SP (Qiagen) automated device, genotype determination by Rotor Gene Q (Qiagen) automated device by "real-time polymerase chain reaction (PCR)" method. Each sample was tested for HCV genotypes 1a, 1b, 2, 3, 4, 5a and 6.

Results: Of the 147 patients genotyped; 128 (87%) genotype 1b, 9 (6%) genotype 1a, 8 (6%) genotype 3, 2 (1%) genotype 2 were detected. Genotypes 4, 5a and 6 were not detected. According to the HCV genotype distribution, median age and range (min.-max.) of the patients were 50 (30-83) for 1a, 70 (22-87) for 1b, 48.5 (36-61) for 2 and 33 (25-52) for 3. HCV RNA levels were between 37 and 12.630.170 IU/mL.

Conclusion: The predominant genotype in the world and Turkey is genotype 1b. In our study, the most common genotype was also genotype 1b (87%), consistent with other studies in our country. This study contributed to HCV genotype distribution data in our region and country.

Key Words: HCV; HCV genotype 1b; Chronic Hepatitis C infection

GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV) Flaviviridae ailesinin Hepacivirüs genusuna ait zarflı, pozitif polariteli tek zincirli bir RNA virüsüdür. HCV infeksiyonları siroz ve hepatosellüler karsinom (HCC) gibi ileri dönem komplikasyonları nedeniyle ülkemizde ve dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur^[1,2].

HCV'ye maruz kalan olguların %50-80'inde infeksiyon kronikleşmekte ve kronik hepatit C'li hastaların %10-%40'ında yıllar içinde siroz gelişmektedir^[3,4]. Dünyada 70 milyondan fazla insanın HCV ile kronik infekte olduğu (global prevalans: %1), 399.000 kişinin HCV'ye bağlı siroz ya da HCC'den öldüğü bildirilmektedir^[3].

Ülkemiz HCV infeksiyonu açısından düşük endemik bölgede yer almaktadır^[5-7]. Türkiye'de hepatit C prevalansı %1-1.6 arasında bildirilmekle birlikte veriler sınırlı ve retrospektif yerel çalışmalara dayanmaktadır^[5,7,8].

HCV izolatları, yaklaşık %30 nükleotid dizi farklılığı gösteren yedi genotipe ve 80'e yakın subtip ayrılır^[9]. HCV genotip 1 dünya çapında en yaygın görülen genotiptir, bunu ikinci sıklıkla genotip 3 izlemektedir. Daha sonra 2, 4, 6 genotipleri görülürken genotip 5'in sıklığı %1'in altındadır^[10]. Bölgesel farklılıklar gösteren genotipler içinde genotip 1, genotip 2 ve genotip 3, özellikle de subtip 1a, 1b, 2a ve 3a dünyada geniş bir dağılım gösteren baskın tiplerdir. Genotip 4, 5, 6 ise sadece belirli bölgelerde görülmüştür^[11,12]. Genotip 4 Orta Doğu, Mısır ve Orta Afrika'da, genotip 5 Güney Afrika'da ve genotip 6 Asya'da en yaygın genotiplerdir. Akdeniz ülkelerinde ve ülkemizde en yaygın genotipin 1b olduğu bildirilmiştir^[2,10,11,13]. Son saptanan genotip 7'nin ise Afrika kaynaklı olduğu tahmin edilmektedir^[11,12,14,15]. Ancak, başta sahra altı Afrika ülkeleri olmak üzere Fiji, Papua Yeni Gine, Yemen ve Panama gibi çoğu ülkede halen genotip dağılımı bilinmemektedir^[3,16].

HCV infeksiyonlarında farklı genotiplerin tedavi süresi ve protokollerindeki farklılıklar; genotiplerin tedavi öncesi belirlenmesini klinik ve epidemiyolojik açıdan önemli ve gerekli kılmaktadır^[12]. Özellikle genotip 1b infeksiyonlarında siroz gelişim riskinin daha yüksek olduğu ve interferon tedavisine yanıtın genotip 2 ve 3'e göre daha düşük olduğu bilinmektedir^[1].

Literatürde Giresun'da HCV genotip dağılımına ait güncel bir bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmada Giresun ilinde HCV-RNA pozitif bireylerdeki HCV genotiplerinin dağılımlarının belirlenmesi ve genotipler ile hasta yaşları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Ocak 2017-Mayıs 2019 tarihleri arasında mikrobiyoloji laboratuvarına serum örneği gönderilen, kemiluminesans (COBAS e601/Roche, Almanya) yöntem ile anti-HCV reaktif olup polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testi ile HCV-RNA tespit edilmiş ve HCV genotip tayini yapılmış 147 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşları ve HCV genotip sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Örneklerin HCV RNA düzeyleri "real-time PZR" yöntemiyle QIA Symphony SP (Qiagen) tespit edildi. Genotip tayini de real-time PZR yöntemiyle Rotor Gene Q (Qiagen) otomatize cihazında çalışıldı. Her örnek, HCV genotip 1a, 1b, 2, 3, 4, 5a ve 6 için test edildi.

Genotiplerin yaşa göre farklılığının testinde, 2'den fazla genotip olması ve her bir genotipin yaş değerlerinin normal dağılıma sahip olmaması nedeniyle parametrik olmayan testlerden Kruskal-Wallis test istatistiği kullanıldı. Farklılığın hangi iki gruptan kaynaklandığının tespit edilmesinde olası tüm karşılaştırmalar için Mann-Whitney U test istatistiğinden yararlanılmıştır ($p < 0.05$).

Retrospektif bir çalışma olduğu için etik kurul onayı alınmamıştır.

BULGULAR

Genotip tayini yapılan 147 hastanın yaş ortancası ve aralığı (min-max) değeri 67 (22-87), %58'i erkek ve %42'si kadındır. Erkek ve kadın hastaların yaş ortancası ve aralığı (min-max) değerleri sırasıyla 66 (25-85) ve 71 (22-87)'dir. Hastaların %6'sı 1a, %87'si 1b, %1'i 2 ve %6'sı genotip 3'e sahiptir. Genotip 4, 5a ve 6 tespit edilmemiştir. Genotiplerine göre yaş ortancası ve aralığı (min-max) değerleri sırasıyla; 1a için 50 (30-83), 1b için 70 (22-87), 2 için 48.5 (36-61) ve 3 için 33 (25-52) olarak saptanmıştır (Tablo 1). Genotipler ve yaşlar karşılaştırıldığında, yaş ortalamalarının genotip 1b'de 1a ve 3'ten, genotip 1a'da ise genotip 3'den belirgin olarak daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p < 0.05$) (Tablo 2).

Hastaların HCV RNA düzeyleri 37-12.630.170 IU/mL arasında idi.

Tablo 1. Kruskal-Wallis test sonucu

HCV genotip	N	Yaş ortancası/aralığı (min-max)
1a	9	50/(30-83)
1b	128	70/(22-87)
2	2	48.5/(36-61)
3	8	33/(25-52)

Tablo 2. Genotiplerin yaşa göre karşılaştırılması (Mann-Whitney U test sonuçları)

1a-1b	0.005*
1a-2	0.906
1a-3	0.016*
1b-2	0.083
1b-3	0.000*
2-3	0.192

* %5 için istatistiksel olarak anlamlı.

TARTIŞMA

Akut hepatit infeksiyonlarının %20'sinde, kronik hepatitlerin ise %70'inde etken HCV'dir^[12,17]. HCV infeksiyonlarının kronikleşmesinde rol oynayan faktörler; hastanın yaşı, hastalığın süresi, alkol kullanımı, karaciğerin histolojik özelliği, diğer hepatit virusleri ile koinfeksiyon, viral yük ve viral genotip değişkenliğidir^[12,18]. Erkek cinsiyet, viral yükün yüksek olması, HCV genotip 1b infeksiyonu, HCV türüsü ("quasispecies") sıklığının artması hastalığın morbiditesiyle birliktelik gösterir^[1,18].

Viral genotiplerin patogenezi ve tedaviye yanıtları değişkenlik göstermektedir. Genotipler tedavi süresini, ilaç dozlarını ve viral yanıt oranlarını etkilemektedir. HCV genotip 1b ile infekte hastalarda siroz ve hepatosellüler karsinom gelişme riski yüksektir. HCV genotip 1 ve 4 ile infekte hastalarda tedaviye yanıtın genotip 2 ve 3'e göre daha düşük olduğu ve tedavi süresinin daha uzun olduğu bilinmektedir. Bu nedenle HCV genotip tayini tedavi protokollerinin belirlenmesi ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi bunun yanı sıra epidemiyolojik veri sağlanması ve aşı çalışmaları açısından önemlidir^[2,10,19,20].

HCV genotip dağılımı ülkelere göre farklılık göstermektedir^[10]. Dünya'da ve Türkiye'de en baskın genotipin 1b olduğu bildirilmiştir^[19-24]. Ülkemizdeki çeşitli çalışmalarda genotip 1b oranları %100, %82,6, %72,8 ve %57,6 olarak saptanmıştır ve halen en sık saptanan genotiptir^[20,22-24]. Giresun'un da yer aldığı Doğu Karadeniz bölgesindeki illeri kapsayan bir başka çalışmada yine baskın virus genotipi 1 (%92,8) olarak saptanmış; hastaların %87,5'inin genotip 1b ile infekte olmakla birlikte, genotip 2, 3 ve 4 infeksiyonlarının da bulunduğu bildirilmiştir. Giresun'dan çalışmaya alınan 59 hastanın 56'sı genotip 1b, 3'ü ise genotip 1a olarak saptanmıştır^[25].

Ülkemizde en sık tespit edilen HCV tip 1b virüslerinin Türkiye'ye 1920-1930 yılları arasında non-steril enjektör kullanımıyla yayıldığı düşünülmektedir. İlerleyen yıllarda tek kullanımlık enjektörlerin kullanılması ve donör kanlarının HCV yönünden taranması sonucu tip 1 infeksiyonunun sıklığının azalacağı ve diğer genotiplerin artış göstereceği ileri sürülmektedir^[26].

Türkiye'de genotip 1b dışındaki genotiplerin dağılımında bölgesel farklılıklar görülmektedir. Özellikle ülkenin güneyinde genotip 2 ve 3 oranlarının ülke ortalamasından yüksek olduğu görülmektedir^[27]. Kahramanmaraş'ta yapılan bir çalışmada %46 oranıyla genotip 3 için bilinen en yüksek değer bildirilirken, Adana'da genotip 2 ve 3 sırasıyla %14,6 ve %26,03, Kayseri'de genotip 4 %32 oranıyla ülke ortalamasından oldukça yüksek tespit edilmiştir^[22,28,29].

Çalışmamızda ülkemizde yapılan diğer çalışmalarla uyumlu olarak en sık tespit edilen genotip, genotip 1b (%87) olmuştur. İkinci sırada %6 ile genotip 1a gelmektedir. Genotip 2 %1, genotip 3 %6 oranında oldukça düşük olarak tespit edilmiştir. Diğer genotipler ise hiç tespit edilmemiştir. Bu çalışmadan yaklaşık 5-6 yıl önce Buruk ve arkadaşları^[25] tarafından yapılan çalışmada da, Giresun'da en sık saptanan genotipler aynıdır. Ancak yıllar içinde genotip 2 ve 3'ün de çalışmamızda saptanmış olması, göç gibi olası nedenlerle Giresun'a diğer genotiplerin de girdiğini göstermekte ve ilerleyen yıllarda bu sıklığın artabileceğini düşündürmektedir.

Batı ülkelerinde, genotip 1b'nin en yüksek prevalansı 50 yaşın üzerindeki genellikle kan transfüzyonu ve sporadik hepatitli hastalarda görülürken, 1a ve 3a daha genç gruptaki iv ilaç bağımlılarında görülmektedir^[19]. Türkiye'de HCV infeksiyonu temel olarak, güvenli olmayan tıbbi uygulamalara bağlıdır ve bu nedenle çalışmamızda ve ülkemizde yapılan çalışmalarda HCV genotip 1b'nin yaş ortalaması diğer genotiplerle karşılaştırıldığında oldukça yüksektir^[4,20,22]. Bu çalışmada genotiplere göre yaş ortancası ve aralığı (min-max) 1b için 70 (22-87) olup ülkemiz verileriyle uyumlu olarak diğer genotiplerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Genotip 3 hastalarının yaş ortancası ve aralığı (min-max) 33 (25-52) olarak en düşük hesaplanmıştır.

Bu çalışmanın en önemli sınırlaması; laboratuvar kayıtları üzerinden yapılan retrospektif bir çalışma olması nedeniyle risk faktörlerinin değerlendirilememesi ve bulaş yolları hakkında veri elde edilememesidir. Çalışmamızda ülkemiz verileriyle uyumlu olarak en sık saptanan genotip, genotip 1b oldu. Halen yapılan birçok çalışmada ülkemizde görülen en sık genotip 1b olsa da bunun yıllar

içerisinde değişebileceği düşünülmektedir. Özellikle de ülkemize olan göçler sebebiyle bölgesel olarak genotip değişimlerinin olması muhtemel bir durumdur. Değişen genotip dağılımını ve buna bağlı olarak değişen tedavi rejimlerini belirlemek için bölgesel olarak genotip tayinlerinin tespit ve takip edilmesi önemlidir.

ETİK KURUL ONAYI

Retrospektif bir çalışma olduğu için etik kurul onayı gerekmemektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: SG, MU

Analiz/Yorum: SG, MU, EA

Veri sağlama: SG, MU, EUK

Yazım: SG, MU

Gözden Geçirme ve Düzeltme: EUK

Onaylama: SG, MU, EUK

KAYNAKLAR

1. Abacıoğlu H, Öktem MA. Hepatit C virusu. In: Us AD, Ergünay K. (eds). *Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji*. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2012:335-71.
2. Oral Zeytinli Ü, Muhterem Yücel F, Daldaban Dinçer Ş, Yanılmaz Ö, Aksaray S, Özdiş K. İstanbul Anadolu Kuzey Kamu Hastaneler Birliği Hizmet Bölgesinde Hepatit C Virüs genotiplerinin dağılımı. *Viral Hepatitis J* 2017;23(1):10-3.
3. World Health Organization (WHO). *Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection*. WHO, Geneva, 2018.
4. Çetin Duran A, Kibar F, Çetiner S, Yaman A. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Hepatit C virus genotiplerinin ve HCV enfeksiyonu bulaş yollarının belirlenmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2017;74(3):201-10.
5. Tozun N, Özdoğan O, Çakaloğlu Y, İdilman R, Karasu Z, Akarca U, et al. Seroprevalance of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect* 2015;21(11):1020-6.
6. Toka Özer T, Berktaş M, Yaman G, Erkoç R. Distribution of Hepatitis C Virus genotypes in patients with chronic Hepatitis C infection in Eastern Turkey. *Biomed Res* 2015;26(4):697-701.
7. Yapalı S. Seroprevalance of hepatitis B and C infections in Turkey. *Türk J Gastroenterol* 2017;28(2):147-8.
8. Çeldir M, Kara I, Coşkun S, Keskin B, Küçükler M, Örer H, et al. Hepatitis C prevalence in Turkey: estimation through meta-analysis. *Eur J Public Health* 2014;24(2):167-9.
9. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology* 2014;59(1):318-27.
10. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, et al. Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology* 2015;61(1):77-87.
11. Kabakçı Alagöz G, Karataylı SC, Karataylı E, Çelik E, Keskin O, Dinç B, et al. Hepatitis C virus genotype distribution in Turkey remains unchanged after a decade: Performance of phylogenetic analysis of the NSSB, E1, and 5'UTR regions in genotyping efficiency. *Turk J Gastroenterol* 2014;25:405-10.
12. Kirişçi Ö, Çalışkan A, Alkış Koçtürk S, Erdoğan P, Gül M. Kahramanmaraş ili Hepatit C virüs ile enfekte bireylerde genotip dağılımı ve genotipin HCV-RNA Yüklü ve ALT-AST ilişkisi. *Viral Hepatit Derg* 2013;19(2):67-70.
13. Ural O, Arslan U, Fındık D. Konya bölgesinde Hepatit C virüsü genotip dağılımı. *İnfeksiyon Derg* 2007;21(4):175-81.
14. Karabulut N, Alaçam S, Yolcu A, Önel M, Ağaçfidan A. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Istanbul, Turkey. *Indian J Med Microbiol* 2018;36:192-6.
15. Murphy DG, Sablon E, Chamberland J, Fournier E, Dandavino R, Tremblay CL. Hepatitis C Virus Genotype 7, a new genotype originating from Central Africa. *J Clin Microbiol* 2015;53(3):967-72.
16. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:161-76.
17. Sünbül M, Leblebicioğlu H. Kronik hepatit C tedavisinde PEG interferonların kullanımı. *Flora Derg* 2003;8:3-16.
18. Aygen B, Demirtürk N, Türker N, Asan A, Eraksoy H, Gürbüz Y, ve ark. Kronik hepatit c virüsü enfeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu 2017 Güncellemesi. *Klimik Derg* 2017;30(1):2-36.
19. Webster G, Barnes E, Brown D, Dusheik G. HCV genotypes ± role in pathogenesis of disease and response to therapy. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000;14(2):229-40.
20. Tüzüner U, Saran Gülçen B, Özdemir M, Feyzioğlu B, Baykan M. Seven-year Genotype Distribution Among Hepatitis C Patients in a City in the Central Anatolia Region of Turkey. *Viral Hepatitis J* 2018;24(1):12-7.
21. Tezcan S, Ülger M, Aslan G, Yaraş S, Altıntaş E, Sezgin O, ve ark. Determination of Hepatitis C virus genotype distribution in Mersin Province, Turkey. *Mikrobiyol Bul* 2013;47(2):332-38.
22. Kayman T, Karakükçü Ç, Karaman A, Gözütok F. Kayseri bölgesinde Hepatit C Virüs İnfeksiyonunun Genotip Dağılımı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2012;42(1):21-6.
23. Çil T, Özekinci T, Göral V, Altıntaş A. Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde Hepatit C virüsü genotipleri. *Türkiye Klinikleri* 2007;27:496-500.

24. Ural O, Arslan U, Fındık D. Konya bölgesinde Hepatit C virusu genotip dağılımı. *İnfeksiyon Derg* 2007;21(4):175-81.
25. Buruk CK, Bayramoğlu G, Reis A, Kaklıkkaya N, Tosun İ, Aydın F. Doğu Karadeniz Bölgesi Hepatit C hastalarında Hepatit C virusu genotiplerinin belirlenmesi. *Mikrobiyol Bul* 2013;47(4):650-7.
26. Abacıoğlu YH, Davidson F, Tuncer S, Yap PL, Ustacelebi S, Yulug N, et al. The distribution of hepatitis C virus genotype in Turkish patients. *J Viral Hepat* 1995;2:297-301.
27. Kuşcu F, Kömür S, İnal AS, Ulu AC, Kurtaran B, Taşova Y, ve ark. Adana ilinde kronik Hepatit C'nin değişen epidemiyolojisi. *Viral Hepatitis J* 2014;20(1):15-8.
28. Çalışkan A, Kirişçi Ö, Özkaya E, Özden S, Tümer S, Çağlar S, et al. Distribution and predominance of genotype 3 in Hepatitis C virus carriers in the province of Kahramanmaraş, Turkey. *Hepat Mon* 2015;15(4):25142.
29. Öztürk AB, Doğan ÜB, Akçeer Öztürk N, Özyazıcı G, Demir M, Akın M, et al. Hepatitis C virus genotypes in Adana and Antakya regions of Turkey. *Turk J Med Sci* 2014;44:661-5.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Mediha UĞUR

Dr. A. İlhan Özdemir Devlet Hastanesi,
Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı,
Giresun-Türkiye

E-posta: metin.serpil@yahoo.com