

# Yerli ve Yabancı Hastalarda Hepatit C Virüs Genotip Dağılımının Değerlendirilmesi

## Evaluation of Hepatitis C Virus Genotype Distribution in Domestic and Foreign Patients

<sup>ID</sup> Nagehan Didem SARI<sup>a</sup>, <sup>ID</sup> Aysel KARATAŞ<sup>a</sup>, <sup>ID</sup> Ayşe İNCİ<sup>a</sup>, <sup>ID</sup> Gülşen YÖRÜK<sup>a</sup>

<sup>a</sup>İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

**ÖZET Amaç:** Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, genellikle asemptomatik enfeksiyon oluşturmaya rağmen %85'lere varan kronikleşme oranı, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinomunun en önemli sebeplerinden olması, etkin bir aşısının olmaması nedeni ile önemli bir halk sağlığı sorunudur. Genotiplerin belirlenmesi HCV'nin epidemiyolojik verilerin toplanmasında, antiviral tedavinin şekillendirilmesinde ve prognozunun ön görülmesinde önem taşımaktadır. Hastanemiz farklı uyruktan hastaların sıkça başvurduğu oldukça geniş bir bölgeye hizmet etmektedir. Bu çalışmada, hastanemizde HCV ile enfekte Türk ve yabancı uyruklulara HCV genotip farklılıklarının ve bu durumun yıllara göre dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Retrospektif, tek merkezli gözlemsel olan bu çalışmada Ocak 2012-Aralık 2019 tarihleri arasında HCV RNA'sı pozitif, genotiplendirilmesi yapılmış hastalar değerlendirilmeye alındı. Hastaların demografik özellikleri, başvuru tarihleri, ırk ve HCV genotipleri hastane bilgi sistemi üzerinden bulunarak kaydedildi. **Bulgular:** Ocak 2012-Aralık 2019 tarihleri arasında HCV RNA'sı >1.000 IU/mL olan 413 hasta değerlendirilmeye alındı. Hastaların %51,33'ü erkek, ortalama yaş 54,38±16,28 yıldı. Genel genotip dağılımı incelendiğinde ilk sırada genotip (GT)1'in %78,69, ardından GT3 ve GT2, GT4 gelmektedir. **Sonuç:** Yabancılarla tedavi verilememesi ve sığınmacıların kontrolünün sağlanamaması durumunda gelecek yıllarda HCV genotiplerin epidemiyolojinin değişebileceğini düşünmekteyiz.

**ABSTRACT Objective:** Although hepatitis C virus (HCV) infection is usually asymptomatic, it is an important public health problem because of its chronicity rate up to 85%, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma being the most important causes and lack of an effective vaccine. It is important to collect epidemiological data of HCV, to determine the genotype in planning antiviral therapy and to determine prognosis. Our hospital serves a wide area where patients from different nationalities frequently apply. The aim of this study was to determine HCV genotype differences and the distribution of HCV genotypes in Turkish and foreign patients infected with HCV in our hospital. **Material and Methods:** In this retrospective, single-center observational study, patients with positive HCV RNA and genotyping were evaluated. The demographic characteristics, admission dates, race and HCV genotypes of the patients were determined through the hospital information system. **Results:** Between January 2012-December 2019, 413 patients with HCV RNA > 1.000 IU/mL were included in the study. While 51.33% of the patients were male, the average age was 54.38±16.28 years. When the general genotype distribution was examined, it was found that genotype (GT)1 was 78.69%, followed by GT3, GT2 and GT4. **Conclusion:** However, we think that the epidemiology of HCV genotypes may change in the coming years if treatment is not provided to foreigners and the control of immigrant is not achieved.

**Anahtar Kelimeler:** HCV; genotip; sığınmacılar

**Keywords:** HCV; genotypes; immigrants

Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, genellikle asemptomatik enfeksiyon oluşturmaya rağmen %85'lere varan kronikleşme oranı, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinomunun en

önemli sebeplerinden olması, etkin bir aşısının olmaması nedeni ile önemli bir halk sağlığı sorunudur.<sup>1-3</sup>

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün 2017'de yayımlanan raporunda, dünya çapında 71 milyon insanı

**Correspondence:** Nagehan Didem SARI

İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, TÜRKİYE

**E-mail:** drdidemsari@hotmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences.

**Received:** 24 Jan 2020

**Received in revised form:** 24 Mar 2020

**Accepted:** 15 Apr 2020

**Available online:** 18 Jun 2020

2146-9040 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

etkilediği ve yıllık 399.000 kişinin ölümüne neden olduğu bildirilmiştir.<sup>4</sup>

HCV, *Flaviviridae* ailesinin üyesi olup tek ip-likli RNA virüsüdür. Yapılan sekanslama çalışmaları sonucunda 6 ana genotipi ve çok sayıda yakın ilişkili alt tipleri olduğu bulunmuştur. HCV'nin epidemiyolojik verilerin toplanması, antiviral tedavinin şekillendirilmesinde ve prognozunun belirlenmesinde genotipinin belirlenmesi önem taşımaktadır.<sup>5</sup>

HCV genotiplerinin dağılımlarında coğrafi ve irksal farklılıklar gösterdiği bilinmektedir. Genotip 1a Amerika Birleşik Devletleri ve Kuzey Avrupa'da; genotip 1b tüm dünyada, özellikle Kuzey Amerika, Avrupa ve Japonya'da; genotip 2 Akdeniz ülkeleri ve Uzak Doğu'da; genotip 3 Avrupa'da; genotip 4 Orta Doğu'da; genotip 5 Güney Afrika'da; genotip 6 Hong Kong, Vietnam ve Avustralya'da baskın olarak görülmektedir.<sup>6</sup>

Ülkemizde HCV genotip 1 baskın olmakla birlikte; genotip 2, 3 ve 4'te bölgelere göre değişen sıklıklarda görülmektedir.<sup>7-21</sup>

Bir coğrafi alandaki HCV genotip dağılımının, kültürel çeşitliliğin artışıyla değişebildiği bilinmektedir.<sup>21</sup> Sınır komşumuz Suriye'de yaşanan çatışmalar, Türki Cumhuriyetlerde artan işsizlik gibi yaşam şartlarını zorlaştıran durumlar ülkemize gelen insan sayısını artırmıştır.

Hastanemiz, farklı uyruktan hastaların sıkça başvurduğu oldukça geniş bir bölgeye hizmet vermektedir. Bu çalışmada, hastanemizde HCV ile enfekte Türk ve yabancı uyruklu hastalarda HCV genotip farklılıklarının ve bu durumun yıllara göre dağılımının belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Retrospektif, tek merkezli gözlemsel olan bu çalışmada Ocak 2012-Aralık 2019 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran, HCV-RNA'sı pozitif, genotiplendirmesi yapılmış hastalar değerlendirmeye alındı. Hastaların demografik özellikleri, başvuru tarihleri, ırk ve HCV genotipleri hastane bilgi sistemi üzerinden hazırlanan formlara kaydedildi. Verilerin normal dağılıma uy-

gunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Verilerin tanımlayıcı istatistikleri n (%) ve değişkenler normal dağılımlı olduğundan ortalama±standart sapma olarak belirtildi. Hasta serum örneklerinde anti-HCV analizleri Diasorin-Murex Anti HCV v4.0 (Diasorin-İtalya) ve Enzygnost Anti HCV 4.0 (Siemens-Almanya) mikroELISA kitleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanan cut-off (Co) değeri dikkate alınarak, örneklerle ait sonuçlar S/Co olarak belirlenmiştir.

Plazma örneklerinde HCV-RNA kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu [real-time polymerase chain reaction (PCR)] ile tespit edilmiştir. HCV-RNA varlığını belirlemek için HCV RNA PCR kantitatif analizleri Arthus HCV QSRGQ PCR (QIA GEN-ABD) kiti kullanılarak Rotor-Gene Q real time PCR cihazında (QIA GEN-ABD) çalışıldı. Testin dinamik aralığı 50-1x10<sup>7</sup> IU/mL, lineer aralığı, 1,77 x 10<sup>7</sup> IU/mL-2,50 x 10<sup>7</sup> IU/mL arasındaydı.

HCV genotip tayini için HCV Genotype Plus Real-TM (Sacace Biotechnologies-İtalya) kiti kullanıldı. HCV Genotype Plus Real-TM kitinin analitik duyarlılığı 1000 IU/mL idi.

Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmış ve etik kurul onayı İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 01/03/2019 tarih ve 1723 no ile alınmıştır.

## BULGULAR

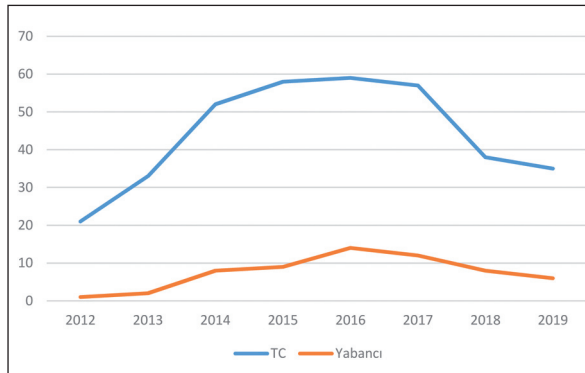
Ocak 2012-Aralık 2019 tarihleri arasında HCV-RNA'sı >1.000 IU/mL olan 413 hasta değerlendirilmeye alındı. Hastaların 212 (%51,33)'si erkek, 201 (%48,67)'i kadın, genel ortalama yaş 54,38±16,28 yıl iken, kadın hastaların yaş ortalaması 57,74±15 yıl, erkeklerin yaş ortalaması 51,37±16,89 yıldır. Genel genotip dağılımı incelendiğinde ilk sırada genotip (GT)<sub>1</sub>'in 325 (%78,69), sırasıyla GT<sub>3</sub>'in 49 (%11,86), GT<sub>2</sub>'in 22 (%5,33), GT<sub>4</sub>'in 15 (%3,63) ve GT<sub>5</sub>'in 2 (%0,48) oranında olduğu saptanmıştır. Hastalarımızın demografik ve genotip dağılımlarının değerlendirilmesi Tablo 1'de görülmektedir. Hastalarımızın %85,47'si Türkiye Cumhuriyeti (TC) uyruklu iken, %14,53'ünün yabancı uyruklu olduğu görüldü. Has-

**TABLO 1:** Hastalarımızın demografik ve genotip dağılımlarının değerlendirilme tablosu.

	Genotip 1	Genotip 1a	Genotip 1b	Genotip 1 suptip				
				Saptanamayan	Genotip 2	Genotip 3	Genotip 4	Genotip 5
n	325	52	222	51	22	49	15	2
Cinsiyet								
Kadın (%)	164	16	122	26	14	15	7	1
Erkek (%)	161	36	100	25	8	34	8	1
Ortalama yaş (±SS)	55,89 (±18,19)	43,65 (±23,12)	59,35 (±24,57)	53,35 (±32,14)	60,72 (±43,32)	42,67 (±12,56)	50,93 (±14,76)	52,5 (±12,17)

**TABLO 2:** Hastaların uyruk ve genotip dağılımları.

Uyruk	Genotip 1	Genotip 2	Genotip 3	Genotip 4	Genotip 5	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Türkiye	285 (87,69)	22 (100)	37 (75,51)	7 (46,67)	2 (100)	353 (85,47)
Afganistan	-	-	7 (14,29)	-	-	7 (1,69)
Azerbaycan	3 (0,92)					3 (0,73)
Gürcistan	7 (2,15)		1 (2,04)			8 (1,94)
Sırbistan	1 (0,31)			1 (6,67)		2 (0,48)
Moldova	7 (2,15)					7 (1,69)
Özbekistan	8 (2,46)		1 (2,04)			9 (2,18)
Romanya	3 (0,92)					3 (0,73)
Suriye	5 (1,54)		1 (2,04)	7 (46,67)		13 (3,15)
Türkmenistan	4 (1,23)		1 (2,04)			5 (1,21)
Ukrayna	2 (2,46)		1 (2,04)			3 (0,73)
Toplam	325	22	49	15	2	413

**ŞEKİL 1:** Yıllara göre hepatit C virüsü tanısı alan hasta dağılımı.

taların yaş, cinsiyet GT ve uyruk dağılımı **Tablo 2**'de paylaşılmıştır. Yabancı uyruklu 60 hastanın ortalama yaşı  $43,5 \pm 13,72$  yıl,  $45$  (%75)'i kadın, yaş ortalaması  $36,4 \pm 13,44$  yıldır. Hastaların yıllara göre dağılımı incelendiğinde 2016 yılından itibaren hem yerli hem de yabancı hastalarda azalma olduğu görülmektedir (**Şekil 1**).

## TARTIŞMA

HCV'nin bulaş yolları arasında; damar içi madde kullanımı, kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, hemodiyaliz ve dental işlemler bulunmaktadır. HCV transfüzyon hepatitine en sık yol açan virüstür. Gelişmiş ülkelerde kan ve kan ürünleri ile bulaş azalmakla birlikte, damar içi uyuşturucu kullananlarda insidansı artmaktadır.<sup>22</sup>

HCV genotiplerinin dağılımı dünya çapında coğrafi farklılıklar göstermektedir. Yetişkin enfeksiyonlarında %49,1 ile GT<sub>1</sub> en sık tespit edilirken; ardından en sık GT<sub>3</sub> (%17,9), GT<sub>4</sub> (%16,8), GT<sub>2</sub> (%2) ve GT<sub>6</sub> (%1,4) olarak görülmektedir.<sup>23</sup>

GT<sub>1</sub>, dünya çapında en yaygın olan subgruptur, Türkiye'de de en sık gözlenen GT olup prevalans %62,4-95,3 olarak bildirilmiştir. Ülkemizde 2012 yılından sonra yapılan çalışmalar **Tablo 3**'te derlenmiştir. Çalışmamızda da %78,69 ile en sık gözlenen

**TABLO 3:** Son yıllarda ülkemizden yapılan hepatit C virüsü genotip çalışmaları.

Araştırmacı (Kaynak no)	Şehir	Sayı	Genotip (%)						Karma				
			1	1a	1b	GT	2	3		4	5	6	
Kayman ve ark. <sup>7</sup>	Kayseri	375	9 (2,4)	9 (2,4)	216 (57,6)	62,4	12 (3,2)	4 (1,1)	120 (32)	-	-	-	5 (1,3)
Tezcan ve ark. <sup>8</sup>	Mersin	236	9 (3,8)	4 (1,7)	200 (84,7)	90,2	4 (1,7)	10 (4,2)	2 (0,8)	-	-	1 (0,4)	6 (2,5)
Aktaş ve ark. <sup>9</sup>	Ezizurum	108	-	9 (8,3)	94 (87)	95,3	-	4 (3,7)	1 (1)	-	-	-	-
Çekin ve ark. <sup>28</sup>	Antalya	148	13 (8,8)	19 (12,8)	90 (60,8)	82,4	6 (4,1)	17 (11,5)	3 (2)	-	-	-	-
Sağlık ve ark. <sup>10</sup>	Antalya	422	23 (5,4)	62 (14,7)	267 (63,3)	83,4	15 (3,5)	47 (11,1)	7 (1,6)	-	-	-	1 (0,2)
Borcak ve ark. <sup>29</sup>	Neveşehir	170	78 (45,1)	-	64 (37)	82,1	25 (14,5)	2 (1,2)	1 (0,6)	-	-	-	-
Kirdar ve ark. <sup>11</sup>	Aydın	50	-	9 (18)	36 (72)	90	1 (2)	1 (2)	-	-	-	-	3 (6)
Çizneci <sup>30</sup>	İstanbul	108	-	8 (7)	85 (79)	86	7 (6,5)	-	1 (1)	-	-	1 (1)	6 (5,5)
Us ve ark. <sup>12</sup>	Eskişehir	203	151 (74,4)	5 (2,4)	36 (17,7)	94,5	3 (1,4)	4 (1,9)	4 (1,9)	-	-	-	-
Selek ve ark. <sup>13</sup>	İstanbul	106	-	15 (14,2)	71 (67)	81,5	3 (2,8)	17 (16)	-	-	-	-	-
Karabulut ve ark. <sup>14</sup>	İstanbul	412	154 (3,4)	26 (6,3)	160 (38,8)	82,5	19 (4,6)	44 (10,7)	9 (2,2)	-	-	-	-
Cirit ve ark. <sup>25</sup>	Şanlıurfa	312	29 (9,3)	17 (5,4)	171 (54,8)	69,5	44 (14,1)	12 (3,8)	32 (10,25)	5 (1,6)	-	-	2 (0,6)
Kaya ve ark. <sup>31</sup>	İzmir	192	-	21 (10,9)	131 (68,22)	79,16	3 (1,5)	23 (11,9)	12 (6,25)	2 (1)	-	-	-
Çalışmamız	İstanbul	413	51 (12,34)	52 (12,59)	222 (53,75)	78,68	22 (5,3)	49 (11,86)	15 (3,6)	2 (0,48)	-	-	-

GT<sub>1</sub> olmuştur. Özetlenen çalışmalarda subgrup 1b en sık gözlenen subgrup olup, %47-93,90 aralığında tespit edilmiştir. Çalışmamızda GT<sub>1</sub>'in 222 (%68,30)'sinde, GT<sub>1b</sub>'nin 52 (%16'sı)'sinde, GT<sub>1a</sub> ve 51 (%15,70)'inde ise subgrup tespit edilememiştir.

Sosyal değişikliklere neden olan, savaş ve göç gibi toplu hâlde insan hareketlerinin olması bulaşıcı hastalıkların epidemiyolojisini etkilemektedir. GT<sub>3</sub>, 2. en yaygın GT olup Avrupa'da damar içi ilaç kullanıcılarında belirgin olarak yüksek oranda saptanmıştır.<sup>24</sup>

Çalışmamızda da GT<sub>3</sub> 49 (%11,86) ile 2. en sık görülen GT idi. Ülkemizin farklı bölgelerinden yapılan çalışmalarda prevalans farklılıklar göstermektedir. Kahramanmaraş ve Adana'dan yapılan çalışmalarda GT<sub>3</sub>'ün %95,80 ve %85 oranında 25 ve 30 yaşlarında erkeklerde saptandığı belirtilmiştir.<sup>12,17</sup> Urfa'dan yapılan çalışmada da GT<sub>3</sub> hastaların %83,3'ünün genç erkeklerde (yaş ortalaması 31 yıl) olduğu görülmüştür.<sup>25-27</sup> Çalışmamızda ise GT<sub>3</sub> hastalarımızın çoğu TC uyruklu, %69,38'i erkek olup, yaş ortalaması 42,67 (±12,5) yıl olarak sonuçlandı.

GT<sub>1</sub> ve GT<sub>3</sub> dünya çapında yaygın olmakla birlikte, diğer GT'ler düşük gelir düzeyli ülkelerde görülmektedir. GT<sub>2</sub> Batı Afrika'da görülürken, GT<sub>4</sub> Orta Doğu'da görülen baskın tiptir. Çalışmamızda GT<sub>2</sub> %5,32 oranında tespit edilmiş olup hastaların hepsi TC vatandaşı idi.

GT<sub>4</sub>'ün özellikle Mısır'da geçmişte uygulanan schistosomiasis aşılması esnasında iatrojenik olarak yayıldığı bildirilmiştir.<sup>26</sup> Avrupa'ya yayılmasının ise bu bölgeden gelen damar içi uyuşturucu kullananlar aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde ise Suriye savaşı sonrasında gelen sığınmacılarla arttığı bildirilmiştir. Cirit ve ark.nın yaptığı Suriye'li sığınmacıların GT'lerinin değerlendirildiği çalışmada, toplam 58 hasta değerlendirilmiş ve GT<sub>4</sub> %48,2, GT<sub>1a</sub> %19, GT<sub>1b</sub> %15,5 oranında saptanmıştır.<sup>25</sup> Çalışmamızda ise GT<sub>4</sub> n=15 %3,63 oranında tespit edilmiş olup, 15 hastanın 8'inin Suriye uyruklu olduğu görüldü.

Çalışmamız da genotip dağılımında yaş ve cinsiyet arasındaki ilişkiyi desteklemiştir. GT<sub>1</sub> ve GT<sub>2</sub> kadın cinsiyette sık görülürken, GT<sub>3</sub> ve GT<sub>4</sub> erkek cinsiyette baskındı. Ülkemizden ve yurt dışından yapılan çalışmalarla uyumlu olduğu gözlenmiştir.<sup>28-31</sup>

Yabancı uyruklu hastalarımızı irdelediğimizde 45 (%75)'inin kadın ve yaş ortalamasının 36,4 yıl olduğu ve ağırlıklı olarak Türki Cumhuriyetler'den geldikleri görüldü. Bu hastaların ülkemizde hizmet sektöründe (çocuk ve hasta bakıcılığı) çalıştıkları bilinmektedir. Ayrıca, yabancı uyruklu hastalar Sosyal Güvenlik Kurumu çatısı altına alınmış olsalar da ülkemizde 2016 yılında tedavide geri ödeme kapsamına alınan doğrudan etkili antiviralleri (DEA) kullanmaktadırlar. Bizlerle iç içe yaşayan bu insanların tedaviye erişimlerinin sağlanması toplum sağlığı açısından da önemlidir.

Hastalarımızın yıllara göre dağılımının irdelenildiği Şekil 1'de 2016 yılından itibaren HCV tanısında düşüş olduğu görülmektedir. Bu, DEA uygulanmasının ülkemizde başladığı tarih olup aynı şekilde yurt dışı çalışmalarda aynı eğilim görülmektedir.<sup>23,32</sup>

Bu düşüş enfeksiyon zincirinin kırılması gibi düşünmekten ziyade DEA'larla tedavi başarısının yüksek olmasına ve dolayısıyla tekrar başvuruların azalmasıyla ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızın kısıtlayıcıları, hastaların retrospektif olarak derlenmesi nedeni ile epidemiyolojik olarak çok önemli olmasına rağmen bulaşma yolları tespit edilememiştir.

## SONUÇ

Sonuç olarak, örneklem grubumuzda HCV genotiplerinden en sık görülen GT<sub>1</sub> [n=325 (%78,69)]'in ardından GT<sub>3</sub> ve GT<sub>2</sub>, GT<sub>4</sub> gelmektedir. Ancak, bizimle ortak yaşamı paylaşan yabancılara tedavi verilememesi ve sığınmacıların kontrolünün sağlanamaması durumunda gelecek yıllarda HCV GT epidemiyolojinin değişebileceğini düşünmekteyiz.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

*Fikir/Kavram: Ayşe İnci; Tasarım: Nagehan Didem Sarı; Denetleme/Danışmanlık: Ayşe İnci; Veri Toplama ve/veya İşleme: Aysel Karataş; Analiz ve/veya Yorum: Nagehan Didem Sarı; Kaynak Taraması: Aysel Karataş; Makalenin Yazımı: Nagehan Didem Sarı; Eleştirel İnceleme: Ayşe İnci; Kaynaklar ve Fon Sağlama: Gülşen Yörük; Malzemeler: Gülşen Yörük.*

## KAYNAKLAR

1. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis.* 2005;5(9):558-67. [Crossref] [PubMed]
2. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2007;13(17):2436-41. [Crossref] [PubMed] [PMC]
3. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology.* 2009;49(4):1335-74. [Crossref] [PubMed]
4. World Health Organization (WHO). Global Hepatitis Report 2017. Geneva: WHO; 2017. p.62. [Link]
5. Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* 2005;42(4):962-73. [Crossref] [PubMed]
6. Hnatyszyn HJ. Chronic hepatitis C and genotyping: the clinical significance of determining HCV genotypes. *Antivir Ther.* 2005;10(1):1-11. [PubMed]
7. Kayman T, Karakükçü Ç, Karaman A, Gözütok F. [Genotypic distribution of hepatitis C virus infection in Kayseri region]. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2012;42(1):21-6.
8. Tezcan S, Ulger M, Aslan G, Yaraş S, Altıntaş E, Sezgin O, et al. [Determination of hepatitis C virus genotype distribution in Mersin province, Turkey]. *Mikrobiyol Bul.* 2013;47(2):332-8. [Crossref] [PubMed]
9. Aktaş O, Özbek A, Aydın H, Özkülekci MB. Distribution of HCV genotypes in patients of with chronic hepatitis C in the Eastern Anatolia region. *Viral Hepatitis Journal.* 2014;20:91-4. [Crossref]
10. Sağlık İ, Mutlu D, Öngüt G, İnan D, Ögünç D, Can Sarinoğlu R, et al. [Distribution of hepatitis C virus genotypes among patients with chronic hepatitis C infection in Akdeniz University Hospital, Antalya, Turkey: a fiveyear evaluation]. *Mikrobiyol Bul.* 2014;48(3):429-37. [Crossref] [PubMed]



11. Kirdar S, Aydın N, Tiryaki Y, Ertugrul B, Coskun A, Bilgen M. Dynamics of HCV epidemiology in Aydın province of Turkey and the associated factors. *APMIS*. 2018;126(2):109-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
12. Us T, Kasifoğlu N, Aslan FG, Aslan M, Akgun 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*. 2016;1:1-4. [[Crossref](#)]
13. Selek MB, Baylan O, Karagöz E, Özyurt M. Changes in hepatitis C virus genotype distribution in chronic hepatitis C infection patients. *Indian J Med Microbiol*. 2018;36(3):416-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Karabulut N, Alacam S, Yolcu A, Onel M, Agacfidan A. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Istanbul, Turkey. *Indian J Med Microbiol*. 2018;36(2):192-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Buruk CK, Bayramoğlu G, Reis A, Kaklıkkaya N, Tosun I, Aydın F. [Determination of hepatitis C virus genotypes among hepatitis C patients in Eastern Black Sea Region, Turkey]. *Mikrobiyol Bul*. 2013;47(4):650-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Karşılıgil T, Savaş E, Savaş MC. [Genotype distribution and 5'UTR nucleotide changes in hepatitis C virus]. *Balkan Med J*. 2011;28:232-6.
17. Öztürk AB, Doğan ÜB, Öztürk NA, Özyazıcı G, Demir M, Akın MS, et al. Hepatitis C virus genotypes in Adana and Antakya regions of Turkey. *Turk J Med Sci*. 2014;44(4):661-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Caliskan A, Kirisci O, Ozkaya E, Ozden S, Tumer S, Caglar 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):e25142. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. 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(4):349-55. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
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 Journal*. 2018;24(1):12-7. [[Crossref](#)]
21. Duran AÇ, Kibar F, Çetiner S, Yaman A. [Determination of hepatitis C virus genotype and HCV infection transmission routes in Cukurova University Medical Faculty Hospital]. *Turk Hij Den Biyol Derg*. 2017;74(3):201-10. [[Crossref](#)]
22. Memon MI, Memon MA. Hepatitis C: an epidemiological review. *J Vital Hepat*. 2002;9(2):84-100. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cacciapuoti C. Hepatitis C virus (HCV) genotypes distribution: an epidemiological up-date in Europe. *Infect Agent Cancer*. 2016;11:53. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
24. Robaey G, Bielen R, Azar DG, Razavi H, Nevens F. Global genotype distribution of hepatitis C viral infection among people who inject drugs. *J Hepatol*. 2016;65(6):1094-103. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
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. [[Crossref](#)]
26. Welzel TM, Bhardwaj N, Hedskog C, Chodavarapu K, Camus G, McNally J, et al. Global epidemiology of HCV subtypes and resistance-associated substitutions evaluated by sequencing-based subtype analyses. *J Hepatol*. 2017;67(2):224-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
27. Kartashev V, Döring M, Nieto L, Coletta E, Kaiser R, Sierra S, et al. New findings in HCV genotype distribution in selected West European, Russian and Israeli regions. *J Clin Virol*. 2016;81:82-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
28. Çekin Y, Gür N, Çekin AH, Altuğlu İ, Yazan Sertöz R. [Investigation of HCV genotype distribution in patient in patients with chronic hepatitis C infections in Antalya Training and Research Hospital, Turkey]. *Mikrobiyol Bul*. 2014;48(3):484-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Borcak D, Çağır Ü, Yalçın A. Distribution of hepatitis C virus genotypes and their association with serum alanine aminotransferases and quantitative serum HCV RNA levels. *Ankem Derg*. 2015;29:36-40. [[Crossref](#)]
30. Çizmeçi Z. [The distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis c infection]. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*. 2016;46(1):27-32. [[Crossref](#)]
31. Kaya S, Afşar İ, Aksoy Gökmen A, Şener AG, Sayiner A. Evaluation of hepatitis C virus genotype results in İzmir Atatürk Training and Research Hospital. *Viral Hepat J*. 2019;25(2):59-61. [[Crossref](#)]
32. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA. Impact of sustained virologic response with direct-acting antiviral treatment on mortality in patients with advanced liver disease. *Hepatology*. 2019;69(2):487-97. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]