

Kronik Hepatit C Enfeksiyonlu Damar İçi Uyuşturucu Madde Kullanıcılarında Hepatit C Virüs Genotiplerinin Dağılımı

Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes in Injection Drug Users with Chronic Hepatitis C

Özlem KANDEMİR,^a
Onur GÜLTEKİN^a

^aKlinik Mikrobiyoloji ve
Enfeksiyon Hastalıkları AD,
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Mersin

Geliş Tarihi/Received: 06.12.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 20.02.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:
Özlem KANDEMİR
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Klinik Mikrobiyoloji ve
Enfeksiyon Hastalıkları AD, Mersin,
TÜRKİYE/TURKEY
kandemir68@gmail.com

Bu çalışma "25th Conference of the Asian
Pacific Association for the Study of the Liver-
APASL 2016" Kongresi (20-24 Şubat 2016,
Japonya)'nde poster olarak sunulmuştur.

ÖZET Amaç: Hepatit C virüsü çeşitli yollarla bulaşabilmesine rağmen, gerek tüm dünyada gerekse belli bölgelerde HCV enfeksiyonunun yayılmasında rol oynayan en önemli risk faktörü damar içi uyuşturucu madde kullanıcılarıdır (DİUMK). Ülkemizde HCV ile kronik enfekte DİUMK'larda yapılmış çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Bu çalışmada kronik HCV enfeksiyonlu damar içi uyuşturucu madde kullanıcılarında HCV genotiplerinin dağılımını saptamak amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışma grubuna Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları bölümüne başvuran HCV ile enfekte DİUMK'lar dahil edildi. Serolojik testler ELİSA yöntemi ile çalışıldı. HCV enfeksiyonu HCV RNA saptanması ile doğrulandı. 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) tekniği ile gerçekleştirildi. HCV genotiplerinin belirlenmesi, AMPLIQUALITY HCV-TS (AB Analitica) test kiti yöntemi kullanılarak yapıldı. **Bulgular:** Kronik HCV enfeksiyonlu 238 DİUMK'nın 120'sinin (%50,4) genotip 1 ile enfekte olduğu gözlemlendi. Bunların 112'si (%93,3) subtip 1a ve 8'i (%6,7) subtip 1b ile enfekteydi. Genotip 3, olguların 81'inde (bütün olguların %34'ü), genotip 2, 22'sinde (bütün olguların %9,3'ü) ve genotip 4, olguların 15'inde (bütün olguların %6,3'ü) saptandı. Genotip 5 ve 6'ya çalışma grubunda rastlanmadı. Çalışmada HCV genotipi ve hastaların yaşı ve serum HCV RNA düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı. **Sonuç:** Çalışmamızda genotip subtip 1a ve genotip 3'ün bu zor hasta grubunda egemen genotip olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Madde kullanıcıları; genotip; hepatit C

ABSTRACT Objective: Although there are many route for HCV transmission, currently the major contributor and driving risk factor for localized and universal spreading of HCV infection are injection drug users (IDUs). In our country the number of studies concerning IDUs with chronic hepatitis C is very scanty. In this study we aimed to determine the distribution of various genotypes of HCV in IDUs with chronic HCV infection. **Material and Methods:** The study group included IDUs recruited at Mersin University, department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Serological tests were done ELISA method. HCV infection was confirmed by presence of HCV RNA. After the HCV-RNA isolation (MagNA Pure LC Total Nucleic Acid Isolation Kit, Roche), viral load was determined according to COBAS TaqMan 48 (Roche Diagnostic, ABD) procedure. This was performed with "real time" polymerase chain reaction (RT-PCR) technique. HCV genotypes were studied by AMPLIQUALITY HCV-TS (AB Analitica) kits **Results:** Genotype 1 was observed in 120 of the 238 IDUs (50.4%) with chronic HCV infection. Of these, 112 IDUs showed infection with subtype 1a (93.3%) and 8 with subtype 1b (6.7%). Genotype 3 was determined in 81 IDUs (34% of all cases), genotype 2 in 22 (9.3% of all cases), and genotype 4 in 15 IDUs (6.3% of all cases). Genotypes 5 and 6 were not found in the study population. There was no association of HCV genotype with patient age and serum HCV RNA levels. **Conclusion:** This study demonstrated that genotype subtype 1a and genotype 3 are predominant genotypes in our troublesome population.

Keywords: Drug users; genotype; hepatitis C

Hepatit C virusuna bağlı karaciğer hastalığı, HCV'nin 1989'da tanımlanmasından sonra önemi daha iyi anlaşılan bir sağlık sorunudur. HCV bir RNA virüsüdür. Bilinen en küçük virüsler arasında, oldukça heterojen yapıda ve spontan mutasyonun sık olduğu bir virustur. HCV'ye bağlı karaciğer hastalığının klinik önemi akut geçirilen enfeksiyon sonrası hastalığın %80 kronikleşmesi ve kronikleşen olguların 20-30 yıl sonra %15-20'sinde siroz gelişmesi, siroz gelişen olgularda da yılda %1-4 oranında hepatosellüler kanser gelişme riski olmasıdır. HCV'ye bağlı komplikasyonlardan yaklaşık yılda 350 000 kişi yaşamını yitirmektedir.¹⁻³ Ayrıca sinsi seyirli olması, klinik belirti vermemesi, enfekte kişilerin toplumda kaynak oluşturması önemli özellikleridir. Dünya nüfusunun %3'ü, yaklaşık 210 milyon kişi HCV ile enfektedir. Türkiye'de prevalans %1-2,4 olarak saptanmıştır.⁴ Virüsün başlıca bulaş yolları kontamine kan ve kan ürünlerinin transfüzyonu, damar içi uyuşturucu madde kullanıcıları (DİUMK) arasında iğne veya şırınga paylaşımı veya sağlık çalışanlarına enfekte iğnenin batması şeklindedir.⁵ Günümüzde HCV enfeksiyonunun özellikle gelişmiş ülkelerde bulaşı ve yayılımı için en önemli kaynak iğne paylaşımı nedeniyle DİUMK'larıdır.⁶ DİUMK'larında HCV pozitiflik oranı yaklaşık %50-90 kadardır.⁷ Olguların çoğunluğu Doğu Avrupa ve Doğu ve Güneydoğu Asya'da bulunmaktadır.⁸

HCV 5' end sekansına göre 6 genotipe ayrılır. Her ana genotip a, b, c gibi adlandırılan çok sayıda subtipleri içerir.⁹ HCV enfeksiyonunun tedavisi yaklaşımlarında bu moleküler tiplendirme önemlidir. Çalışmalarda bazı genotiplerin bazı coğrafik alanlarda veya bazı insan gruplarında daha yaygın olduğu belirtilmektedir. Genel olarak genotip 1 Kuzey Amerika, Kuzey ve Güney Avrupa, ülkemizin de içinde bulunduğu Doğu Avrupa ve Japonya'da dominant genotiptir. Genotip subtip 1a ve 1b Avrupa ve Kuzey Amerika'da sıklıkla bulunurken genotip 1b Asya'da dominant genotip subtiptir. Bu ülkelerde genotip 2 daha nadir gözlenir.^{10,11} Genotip 3 Güneydoğu Asya'da, genotip 4 Mısır, orta Afrika, Suudi Arabistan, Irak, Yemen ve Kuveyt'de, genotip 5 Güney Afrika'da, 6 ve varyantları güneydoğu Asya'da sıktır.¹²⁻¹⁴ Türkiye'de yapılan çalışmalar ge-

notip subtip 1b'nin dominant genotip olduğunu göstermiştir. Ancak daha yeni çalışmalar diğer genotiplerin de ülkemizde artmakta olduğunu göstermektedir.¹⁵⁻¹⁷

Özellikle damar içi uyuşturucu madde kullanıcıları ele alındığında çeşitli çalışmalarda bu grupta genotip dağılımının normal popülasyona göre bazı farklılıklar gösterdiği bildirilmiştir.¹⁸⁻²⁰

Çalışmamızda takibi ve tedavi uyumu zor olan DİUMK'larında HCV genotip dağılımını saptamak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu araştırma Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine 2000-2016 yılları arasında başvuran anti-HCV testi pozitif olan DİUMK'larında retrospektif olarak planlandı. Çalışma Helsinki deklarasyonu 2008 prensiplerine uygun olarak yapıldı. Anti-HBs, anti-HCV ve anti-HIV testleri ELISA yöntemi (Abbott Laboratories, USA) ile serolojik olarak değerlendirildi. Viral yük tayini HCV RNA izolasyonundan (MagNA Pure LC Total Nucleic Acid Isolation Kit, Roche) sonra, COBAS TaqMan 48 (Roche Diagnostic, ABD) prosedürüne göre "real time" polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) tekniği ile 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 problemleri ile ters hibridizasyon temeline dayanan ve "line prob assay, (LIPA)" olarak adlandırılan, AMPLIQUALITY HCV-TS (AB Analytica) test kiti yöntemi ile gerçekleştirildi. Bunun için COBAS TaqMan viral 5'-UTR bölgesi amplifikasyon ürünleri kullanıldı. Test kiti içindeki HYB-ACT solüsyonu ile amplifikasyon ürünlerinin biotin ile işaretlenmesi hibridizasyon öncesindeki denatürasyon basamağında gerçekleştirildi. Her bir strip, boyanma reaksiyonunun başarısını gösteren boyanma kontrol bandı ile universal HCV kontrol bandı içermektedir. Genotipler, reaksiyon sonrası strip üzerinde ortaya çıkan bant paternlerinin, değerlendirme tablosunda her bir genotip için saptanmış paternler ile karşılaştırılarak belirlendi. Bu

yöntemde 6 major 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) belirlenebilmekte olup, testin tanısal duyarlılığının %98,1, özgüllüğünün ise %100 olduğu belirtilmektedir (AMPLIQUA-LITY HCV-TS, AB Analitica).

İstatistiksel analizde Mann-Whitney U testi kullanıldı ve anlamlı farklılık $p<0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya ilk olarak Mersin Üniversitesi Klinik Mikrobiyoloji Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğinde 2000-2016 yılları arasında anti HCV testi pozitif olan DİUMK'nın tamamı alındı. Bu grupta toplamda 307 hastanın bulunduğu gözlemlendi. Bunlar içerisinde HCV RNA'sı pozitif olan ve genotip çalışılabilen takipteki hastalar seçildi. Böylece çalışmaya bu kriterlere uyan toplam 238 DİUMK'sı dahil edilmiş oldu ki bu hastalar polikliniğimize son 4-5 yıl içinde başvuran olgulardı. Çalışmamızda olguların tamamının erkek ve yaş ortalamalarının $28,6\pm 6,50$ (18-62) yıl olduğu gözlenmiştir. HBV ile koenfeksiyon sadece 5 olguda (%2,1) saptanmış ve bunların hepsinde HBV DNA düşük düzeyde pozitif bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen 238 DİUMK'nın 120'sinin (%50,4) genotip 1 ile enfekte olduğu gözlenmiştir. Bunların 112'si (%93,3) genotip subtip 1a ile enfekte bulunmuştur. Genotip 3 ise 81(%34) olguda saptanmış olup ikinci sıklıkta rastlanılan genotip olmuştur. Genotip 5 ve 6 çalışma grubunda saptanmamıştır. Genotiplere göre yaş ve serum HCV RNA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($P=0,77$ ve $p=0,48$ sırayla) (Tablo 1).

TABLO 1: HCV genotiplerinin dağılımı, genotiplere göre HCV RNA düzeyleri ve hastaların yaş ortalamaları.

| Genotip | Sayı (%) | HCV RNA (IU/mL) | Yaş (yıl) |
|---------|------------|----------------------|-----------|
| 1a | 112 (47.1) | 2.10x10 ⁶ | 26.9 |
| 1b | 8 (3.4) | 1.98x10 ⁶ | 29.2 |
| 2 | 22(9.2) | 8.21x10 ⁵ | 30.5 |
| 3 | 81 (34) | 2.28x10 ⁶ | 27.8 |
| 4 | 15 (6.3) | 1.37x10 ⁶ | 28.9 |
| Toplam | 238 (100) | P=0.48 | P=0.77 |

TARTIŞMA

HCV genotiplerinin tayini hastalığın tedavisi, seyri ve prognozu ile ilgili bilgiler vermesi yönünden önemlidir. Örneğin interferon tedavisine cevap HCV genotip 1 ve 4 ile enfekte olgularda, genotip 2 ve 3 ile enfekte olgulara göre daha kötüdür ve tedavi süresi daha uzundur. Ayrıca genotip 1b ile enfekte olguların hepatosellüler kanser gelişme riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.²¹ Ülkemizde HCV genotip dağılımı genel popülasyona bakıldığında genotip 1'in dominant olduğunu göstermektedir (%58-100). İkinci sıklıkta rastlanan genotipler ise şehirler arasında farklılık göstermektedir. Kayseri'de ikinci sırada genotip 4 (%35,6), Adana ve Antalya'da genotip 3 (sırayla %18,1 ve %11,5) bildirilmiştir.^{22,23} Mersin'de Tezcan ve ark'nın çalışmasında genotip 1 ve subtip 1b sırayla %92 ve %85 oranlarında saptanırken genotip 2 ve 3 sırayla %2 ve %4 sıklıkta bulunmuştur.²⁴

Genotip dağılımının Türkiye'den bildirilen daha yeni çalışmalarda değişmekte olduğu gözlenmektedir. Adana ve Hatay illerini kapsayan bir çalışmada HCV genotip 1 sıklığı %59, genotip 2 %14 ve genotip 3 %26 oranlarında saptanmıştır.¹⁵ Çalışkan ve ark'nın çalışmasında ise Kahramanmaraş'ta genotip 1 %51.7 oranında saptanırken, genotip 3 %46 genotip 2 %1,3 ve genotip 4 %1 oranında bulunmuştur.¹⁶ Aynı araştırmacılar yıllara göre genotip dağılımını incelediklerinde 2010 yılında %76 olan genotip 1 sıklığının 2013'de %36'ya gerilediğini, bunun yanı sıra 2010 yılında %24 olan genotip 3 sıklığının 2013 yılında %62 olduğunu saptamışlardır. Araştırmacılar çalışmalarında saptadıkları genotip 3'deki yüksek oranı daha detaylı incelediklerinde, bu grupta yaş ortalaması 25 olan genç erkek bireylerin daha fazla olduğunu gözlemişler ve bunların %42,4'ünün madde bağımlısı olduğunu saptamışlardır.

Yakın dönemlerde yapılmış çalışmaların çoğu HCV'nin bugün için yayılımından en fazla DİUMK'nın sorumlu olduğunu bildirmektedir. Damar içi uyuşturucu madde kullanıcılarında HCV genotipleri dünyanın farklı bölgelerinden, farklı çalışmalarda, farklı bulunmuştur.^{6,25-27} Genotip 3 ve genotip subtip 1a batı ülkelerinde bu grupta sık

gözlenmektedir. Ancak Prag'da aynı popülasyonda genotip subtip 1b, Polonya'da genotip 4 en yaygın olarak saptanan genotiplerdir.²⁰ HCV epidemisi ile ilgili yapılmış bir çalışmada genotip subtip 1a ve 3 a'nın İngiltere, Fransa ve Avustralya'da Dİ-UMK'larında oldukça artmış oranlarda olduğu belirtilmiştir.²⁸ Çin'de ise bu popülasyonda ilk sırada genotip 6 ikinci sırada genotip 3 yer almaktadır.^{27,29}

Genellikle normal popülasyondan farklı genotipik dağılım gösteren bu popülasyonda ülkemizde yapılmış olan araştırmalara bakıldığında, sadece Üçbilek ve ark.nın çalışmasına ulaşılabilmektedir. Üçbilek ve ark. toplam 87 anti-HCV pozitif Dİ-UMK'nın %58,6'sının genotip 3, %29,9'unun genotip 2 ve %11,5'inin genotip 1 ile enfekte olduğunu saptamışlardır.³⁰ Genotipik dağılımdaki bu farklılığın nedeninin ise bu grup içinde ortak iğne paylaşımı olabileceği gibi, bir teori olarak Dİ-UMK'larında farklı genotiplerin persistansına yardım eden değişik immünolojik mekanizmaların olabileceği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamız bu konuda ülkemizde yapılmış ikinci araştırma olması ve en fazla sayıda olguyu kapsayan araştırma olması nedeniyle önemlidir. Bu çalışmada olguların %50,4'ü genotip 1 ile enfekte bulunmuştur. Ancak normal popülasyonda sık gözlenen genotip subtip 1b'nin aksine bu grupta genotip subtip 1a belirgin olarak daha yüksek oranda saptanmıştır (sırayla %6,7 ve %93,3). İkinci sıklıkta ise sırayı genotip 3 (%34) almıştır.

Avrupa'da HCV genotip dağılımındaki değişen patern normal popülasyonda genotip 1b sıklığında azalma, genotip 3a sıklığında artma şeklinde bulunmuştur. Bu sonuç HCV'nin topluma damar içi uyuşturucu madde kullanıcılarından yayılıyor ola-

bileceğini düşündürmüştür.³¹ Damar içi uyuşturucu madde kullanıcıları genel popülasyona HCV bulaşının potansiyel bir kaynağı olarak zaman zaman göz ardı edilebildikleri gibi HCV tarama ve tedavisi yönünden de bazen ihmal edilebilmektedirler. Yukarıda da bahsedildiği gibi HCV genotip dağılımının ülkemizin çeşitli bölgelerinden bildirilen çalışmalarda değişmekte olduğu belirtilmektedir. Bu değişimin tümüyle sebebi olmasa da en azından bir kısmından DİUMK'ları sorumlu olabilir. Bu bağlamda damar içi uyuşturucu madde kullanıcılarında HCV'nin moleküler epiemiyolojisini bilmek özellikle genel popülasyonda genotip dağılımındaki değişikliği öngörmede yardımcı olabilir.³² Bunun yanı sıra HCV genotipleme antiviral tedaviye cevabı belirlemede ve popülasyonda HCV salgın kaynağını takip etmede de en önemli faktörlerden biridir.

Sonuç olarak ülkemiz genelinde HCV genotip dağılımına yönelik yapılan çalışmalarda geçmiş yıllara göre giderek artan değişiklikler bildirilmektedir. Bu değişikliğe sebep olabilecek önemli bir grup olan DİUMK'larının daha yakın izlenmeleri ve HCV epidemiyolojisindeki değişikliğe ne derece katkıda bulduklarının ortaya konulmasına ihtiyaç vardır. Bu amaçla çok sayıda yapılacak kapsamlı çalışmaların konuyu aydınlatmada yardımcı olacağı kanısındayız.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması veya finansal destek bildirmemiştir.

Yazar Katkıları

Çalışmayı planlama, yapma, yazma ve revizyon: Özlem Kan-demir; **Verilerin toplanması ve analizlerinin yapılması:** Onur Gültekin.

KAYNAKLAR

- Zanini B, Benini F, Pigozzi MG, Furba P, Giacò E, Cinquegrana A, et al. Addicts with chronic hepatitis C: difficult to reach, manage or treat? *World J Gastroenterol* 2013;19(44):8011-9.
- Vezaei E, Aghemo A, Colombo M. A review of the treatment of chronic hepatitis C virus infection in cirrhosis. *Clin Ther* 2010;32(13): 2117-38.
- Rein DB, Wittenborn JS, Weinbaum CM, Sabin M, Smith BD, Lesesne SB. Forecasting the morbidity and mortality associated with prevalent cases of pre-cirrhotic chronic hepatitis C in the United States. *Dig Liver Dis* 2011;43(1): 66-72.
- Barut HŞ, Günal Ö. [Global and National Epidemiology of Hepatitis C]. *Klimik Dergisi* 2009;22(2):38-43.
- Davis GL, Rodrigue JR. Treatment of chronic hepatitis C in active drug users. *N Engl J Med* 2001;345(3):215-7.
- Gigi E, Sinakos E, Lalla T, Vrettou E, Orphanou E, Raptopoulou M. Treatment of intravenous drug users with chronic hepatitis C: treatment response, compliance and side effects. *Hippokratia* 2007;11(4):196-8.
- Backmund M, Reimer J, Meyer K, Gerlach JT, Zachoval R. Hepatitis C virüs infection and injection drug users: prevention, risk factors and treatment. *Clin Infect Dis* 2005;40(Suppl 5):S330-5.
- Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, Des Jarlais D, Horyniak D, et al. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. *Lancet* 2011;378(9791): 571-83.
- Mousavi SF, Moosavy SH, Alavian SM, Eghbali H, Mahboobi H. Distribution of hepatitis C virus genotypes among patients with hepatitis C virus infection in hormozgan, Iran. *Hepat Mon* 2013;13(12):e14324-9.
- Dusheiko G, Schmilovitz-Weiss H, Brown D, McOmish F, Yap PL, Sherlock S, et al. Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology* 1994;19(1):13-8.
- Westin J, Lindh M, Lagging LM, Norkrans G, Westjål R. Chronic hepatitis C in Sweden: genotype distribution over time in different epidemiological settings. *Scand J Infect Dis* 1999;31(4):355-8.
- McOmish F, Yap PL, Dow BC, Follett EA, Seed C, Keller AJ, et al. Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: an international collaborative survey. *J Clin Microbiol* 1994;32(4):884-92.
- Cha TA, Beall E, Irvine B, Kolberg J, Chien D, Kuo G, et al. At least five related, but distinct, hepatitis C viral genotypes exist. *Proc Natl Acad Sci* 1992;89(15):7144-8.
- Lu L, Nakano T, He Y, Fu Y, Hagedorn CH, Robertson BH. Hepatitis C virus genotype distribution in China: predominance of closely related subtype 1b isolates and existence of new genotype 6 variants. *J Med Virol* 2005;75(4):538-49.
- Oztürk AB, Doğan UB, Oztürk NA, Ozyazici G, Demir M, Akin MS, et al. Hepatitis C virus genotypes in Adana and Antakya regions of Turkey. *Turk J Med Sci* 2014;44(4):661-5.
- 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): e25142-9.
- Kayman T, Karakükçü Ç, Karaman A, Gözütok F. [Genotypic distribution of hepatitis C virus infection in Kayseri Region]. *Turk Microbiol Soc* 2012;42(2):21-6.
- Andalibalsoshoda A, Rezaei SA, Abedi F. HCV prevalence and predominant genotype in IV drug users. *Rev Clin Med* 2014;1(4):200-6.
- Krekulova L, Rehak V, Madrigal N, Johnson M, Killoran P, Riley LW. Genotypic and epidemiologic characteristics of hepatitis C virus infections among recent injection drug user and nonuser populations. *Clin Infect Dis* 2001;33(8):1435-8.
- Chlabicz S, Flisiak R, Kowalczyk O, Wiercińska-Drapalo A, Pytel-Krolczuk B, Prokopowicz D, et al. High prevalence of genotype 4 among hepatitis C virus-infected intravenous drug users in north-eastern Poland. *J Med Virol* 2008;80(4):615-8.
- Davis GL, Lau JY. Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C. *Hepatology* 1997;26(3 Suppl 1):122S-7S.
- Mıstık R. [Epidemiology of hepatitis C virüs infection]. Tabak F, Tosun S, editörler. *Viral Hepatit Kitabı*. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını, İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. p.83-112.
- Çekin Y, Gür N, Çekin AH, Altuğlu İ, Yazan Sertöz R. [Investigation of hepatitis C virüs genotype distribution in patients with chronic hepatitis C infections in Antalya Training and Research Hospital, Turkey]. *Mikrobiol Bul* 2014;48(3):484-90.
- 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.
- Bourlière M, Barberin JM, Rotily M, Guagliardo V, Portal I, Lecomte L, et al. Epidemiological changes in hepatitis C virus genotypes in France: evidence in intravenous drug users. *J Viral Hepat* 2002;9(1):62-70.
- Micalessi MI, Gérard C, Ameye L, Plasschaert S, Brochier B, Vranckx R. Distribution of hepatitis C virus genotypes among injecting drug users in contact with treatment centers in Belgium, 2004-2005. *J Med Virol* 2008;80(4):640-5.
- Du H, Qi Y, Hao F, Huang Y, Mao L, Ji S, et al. Complex patterns of HCV epidemic in Suzhou: evidence for dual infection and HCV recombination in East China. *J Clin Virol* 2012;54(3):207-12.
- Pybus OG, Cochrane A, Holmes EC, Simmonds P. The hepatitis C virüs epidemic among injecting drug users. *Infect Genet Evol* 2005;5(2):131-9.
- Zhang Z, Yao Y, Wu W, Feng R, Wu Z, Cun W, et al. Hepatitis C virus genotype diversity among intravenous drug users in Yunan Province, Southwestern China. *PLoS One* 2013;8(12):e82598.

30. Üçbilek E, Abaylı B, Koyuncu MB, Midikli D, Gözüküçük S, Akdağ A, 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.
31. Schröter M, Zöllner B, Schäfer P, Reimer A, Müller M, Laufs R, et al. Epidemiological dynamics of hepatitis C virus among 747 German individuals: new subtypes on the advance. *J Clin Microbiol* 2002;40(5):1866-8.
32. Chlabicz S, Flisiak R, Kowalczyk O, Wiercińska-Drapalo A, Pytel-Krolczuk B, Prokopowicz D, et al. High prevalence of genotype 4 among hepatitis C virus-infected intravenous drug users in north-eastern Poland. *J Med Virol* 2008;80(4):615-8.