

## KONYA BÖLGESİNDE HEPATİT C VİRUSU GENOTİP DAĞILIMI

### THE DISTRIBUTION OF HEPATITIS C VIRUS GENOTYPE IN THE KONYA REGION, TURKEY

Onur URAL<sup>1</sup> Uğur ARSLAN<sup>2</sup> Duygu FINDIK<sup>2</sup>

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Konya

<sup>1</sup>Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

<sup>2</sup>Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

**Anahtar Sözcükler:** Hepatit C virusu (HCV), anti-HCV, kronik hepatit, genotip

**Keywords:** Hepatitis C virus (HCV), anti-HCV, chronic hepatitis, genotype

Geliş: 22 Ocak 2007

Kabul: 10 Eylül 2007

## ÖZET

Viral hepatitler gerek dünyada gerekse Türkiye'de en önemli karaciğer hastalıklarından biridir. Hepatit C Virüsü (HCV)'nün genotip tayini antiviral tedavinin seçiminde ve klinik sürecin takibinde önemlidir. Bu virüsün en az altı major tipi arasından, kötü prognozla ilişkili tip1b Türkiye'de en yüksek prevalansa sahiptir. Çalışmada, Konya bölgesindeki anti-HCV pozitif olan ve HCV-RNA (Hepatit C Virus RNA)'sı pozitif bulunan 80 olgudaki genotip dağılımının saptanması amaçlanmıştır. Çalışma, Meram Tıp Fakültesi Merkez Mikrobiyoloji Laboratuvarı Moleküler Mikrobiyoloji Bölümü'nde yapıldı. Kan örnekleri Mart 2003-Mart 2004 döneminde toplanmıştı. Anti-HCV ve HCV-RNA pozitif olan 80 kan örneğinde HCV genotip tayini ABI PRISM 310 Genetic Analyzer (Perkin Elmer, ABD) aygıtı kullanılarak yapıldı. Genotipleme yapılan tüm HCV RNA'ların tamamı (%100) genotip 1b olarak bulundu.

## SUMMARY

Viral hepatitis is one of the most important liver diseases in Turkey and in the world. Identifying hepatitis C virus (HCV) genotypes has become increasingly important in determining the clinical course and managing antiviral therapy. Among the at least six major identified genotypes of HCV, genotype 1b, the one associated with a poorer prognosis, is the most prevalent in Turkey. The aim of the present study was to investigate the genotypes of HCV in anti-HCV and HCV-RNA positive patients in the Konya Region of Turkey. The study was performed in the Molecular Microbiology Unit of Microbiology Laboratory, Meram Medical School, Konya. The blood samples had been collected in the March 2003-March 2004 period. The HCV genotypes of 80 blood samples positive for anti-HCV and HCV-RNA were determined by ABI PRISM 310 Genetic Analyzer (Perkin Elmer, USA). All of the HCV RNAs genotyped was of genotype 1b (100%).

## GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV) bütün dünyada hepatit, siroz ve karaciğer kanserinin en önemli etkenidir (1). Bu virüs, Flaviviridae ailesi içinde yer alan, zarflı tek iplikli bir RNA virüsüdür. Dünya genelinde yaklaşık 170-300 milyon insanın HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Akut

hepatit infeksiyonlarının %20'sinde, kronik hepatitlerin ise %70'inde etken HCV'dir (1-3). Akut hepatit C infeksiyonlarının %70-90 oranında kronikleşmesi ve çoğunlukla asemptomatik seyir göstermesi en önemli problemidir (1, 4).

Kronikleşmede virüsün hızlı replikasyon göstermesi ve bu replikasyon sırasında ortaya çıkan RNA transkripsiy-

yonundaki hatalar önemli rol oynar (2, 4). Hepatit C virüsünün günlük üretim hızı  $10^{10}$ - $10^{12}$  viriondur ve virüsün yarı ömrü iki-üç saattir (1, 3, 5). Virüs diğer RNA virüsleri gibi çok kolay genomik değişikliğe uğrar. En yüksek mutasyon oranı HCV genomunun E2 bölgesinin amino-terminal ucundaki hypervariable region 1 (HVR1)'de gözlenmiştir (5). Replikasyon sırasında oluşan hatalar sonucu, kronik hepatit C'li hastalarda HCV'nin farklı genetik sekansları (quasispecies) ile heterojen bir topluluk oluşur (1). Hepatit C virüsünün farklı genetik sekansları ve mutant HCV'ler etkenin konağın immun sisteminden kaçışına izin verdiği inandırılmaktadır (5).

Kronik hepatit C gelişen olgularda interferon ve ribavirin kombinasyonu kullanılmaktadır (3). Bu olgularda tedaviye yanıt ve hastalığın ilerlemesi ile HCV genotipi arasında doğrudan bir ilişki vardır (1, 5). Nükleik asit dizi analizine göre, HCV'nin en az 6 major genotipi ve 100 den fazla subtipi olduğu saptanmıştır. Farklı genotipler arasında yaklaşık %35 varyasyon bulunur (6, 7). Bunlardan bazıları 1a, 1b, 2a, 2b, 3a tüm dünyada yaygın şekilde görülürken, diğerleri (genotip 4, 5, 6) sadece bazı bölgelerde görülür (5).

Türkiye'de HCV enfeksiyonlu olgularda değişik grupların yapmış olduğu çalışmalar sonucu en sık genotip 1b bulunmuştur (8-16). Genotip 1b tüm genotipler arasında tedaviye en fazla direnç gösteren ve tedaviye yanıt açısından en kötü olan grubu temsil etmektedir (5). Genotiplerle ilgili yapılan birçok çalışma sonuçlarına göre belli genotiplerin hastalığın klinik gidişi ve tedavisi ile ilgili farklılıklar içerdiği söylenmektedir (5, 17, 18).

Bu çalışma, Konya bölgesindeki HCV genotip profilini belirleyerek, tedaviye dirençli genotip-lerde, yeni tedavi şemalarının düzenlenmesi ve bölgedeki HCV enfeksiyonlarının moleküler epidemiyolojisini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

**Serum örneklerinin toplanması:** Çalışma, Mart 2003-Mart 2004 dönemleri arasında anti-HCV pozitif kişilerden alınan serum örneklerinden yapıldı. Anti-HCV pozitif kişilerden steril koşullarda alınan venöz kandan serum ayrıldı ve çalışma gününe kadar  $-65^{\circ}$  C'de saklandı.

**HCV RNA'nın (Hepatit C virus RNA'sı) eldesi ve Real-Time PCR'da gösterilmesi:** Anti-HCV pozitif serum örneklerinde HCV RNA'yı elde etmek için RNA ekstraksiyon

kiti (Invisorb, Instant Spin DNA/RNA Virus Mini Kit, Almanya) kullanıldı. Örnek serumlarından elde edilen HCV RNA'nın viral yük tayini Taq Man (Roboscreen-Almanya) prosedürüne göre Real-Time PCR tekniği kullanılarak araştırıldı. Hazırlanan PCR karışımında viral yük tayini için Real-Time cihazı ABI PRISM 7700 Sequence Detector cihazı kullanıldı. Çalışmada  $60^{\circ}$  C'de 60 dakikalık tek bir döngüden sonra  $95^{\circ}$  C'de 10 dakika,  $95^{\circ}$  C'de 15 saniye ve  $60^{\circ}$  C'de 1 dakika olmak üzere 45 kez döngü yapıldı.

**Örnek serumlarından elde edilen HCV RNA'dan cDNA eldesi:** Serumda HCV RNA pozitif 80 serum örneğinden revers transkriptaz (RT) yolu ile cDNA elde etmek için Taq Man Reverse Transcription Reagents (Roche, ABD) kiti kullanıldı. Her bir örnek için HCV RNA pozitif serum örneklerinden elde edilen RNA ürünlerinden 15 µl alınarak (TaqMan RT buffer 5 µl, 25 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM dNTP, Random Hexamer 2.5 µl, RNAaz İnhibitörü 3 µl, multiscrite 1.25 µl ve distile su) toplam volüm 50 µl olacak şekilde cDNA karışımı hazırlandı. Karışım daha sonra Gene Amp 9700 PCR (Applied Biosystems, ABD) cihazı ile  $25^{\circ}$  C'de 10 dakika,  $48^{\circ}$  C'de 60 dakika ve  $95^{\circ}$  C'de 5 dakika bekletilerek cDNA elde edildi.

**cDNA'nın PCR yöntemi ile çoğaltılması:** Çalışmada hedef bölge olarak 5' non-coding region bölgesinden genotiplendirme yapıldı. Bunun için kendi tasarımı olan primerler ve PCR protokolü uygulandı. HCV RNA'lardan elde edilen cDNA'lar daha sonra PCR yöntemi ile çoğaltıldı. Her bir örnek için 4µl dNTP (2 mM) Mix, 25 mM MgCl<sub>2</sub>, 5 µl 10X PCR buffer, 25 pmol P11 primer (5'-AGGTCTCGTAGACCGTGCACCATGAGCAC-3'), 25 pmol P13 primer (5'-CTGTGAGGAAGTACTGTCTT-3'), 5 U/ml Taq polimeraz ve elde edilen cDNA'dan 5µl eklenerek PCR karışımı distile su ile 50 µl'ye tamamlandı. Karışım daha sonra PCR cihazında  $94^{\circ}$  C'de 5 dakika bekletildikten sonra bir siklusu  $94^{\circ}$  C'de 1 dakika,  $55^{\circ}$  C'de 1 dakika ve  $72^{\circ}$  C'de 2 dakika olmak üzere toplam 35 siklus yapıldı. Daha sonra  $72^{\circ}$  C'de 7 dakika inkübasyon yapıldı. Daha sonra elde edilen PCR ürününden 5 µl alınarak aynı protokol bir kez daha uygulanıp çoğaltma işlemi bir kez daha tekrarlandı.

**Çoğaltılan cDNA'nın jel elektroforezde gözlenmesi:** PCR sonrası çoğaltılan cDNA'nın varlığının gösterilmesi amacı ile jel elektroforez yapıldı. Her bir PCR ürünü cDNA'dan 5 µl alınıp 2 µl Loading Dye ile karıştırıldı. Daha sonra %2'lik jelde kuyucuklara yüklendi. PCR ürünleri jelde 100 V'da 15 dakika yürütüldü. Süre sonunda DNA bantı görülen örnekler purifikasyon aşamasına alındı.

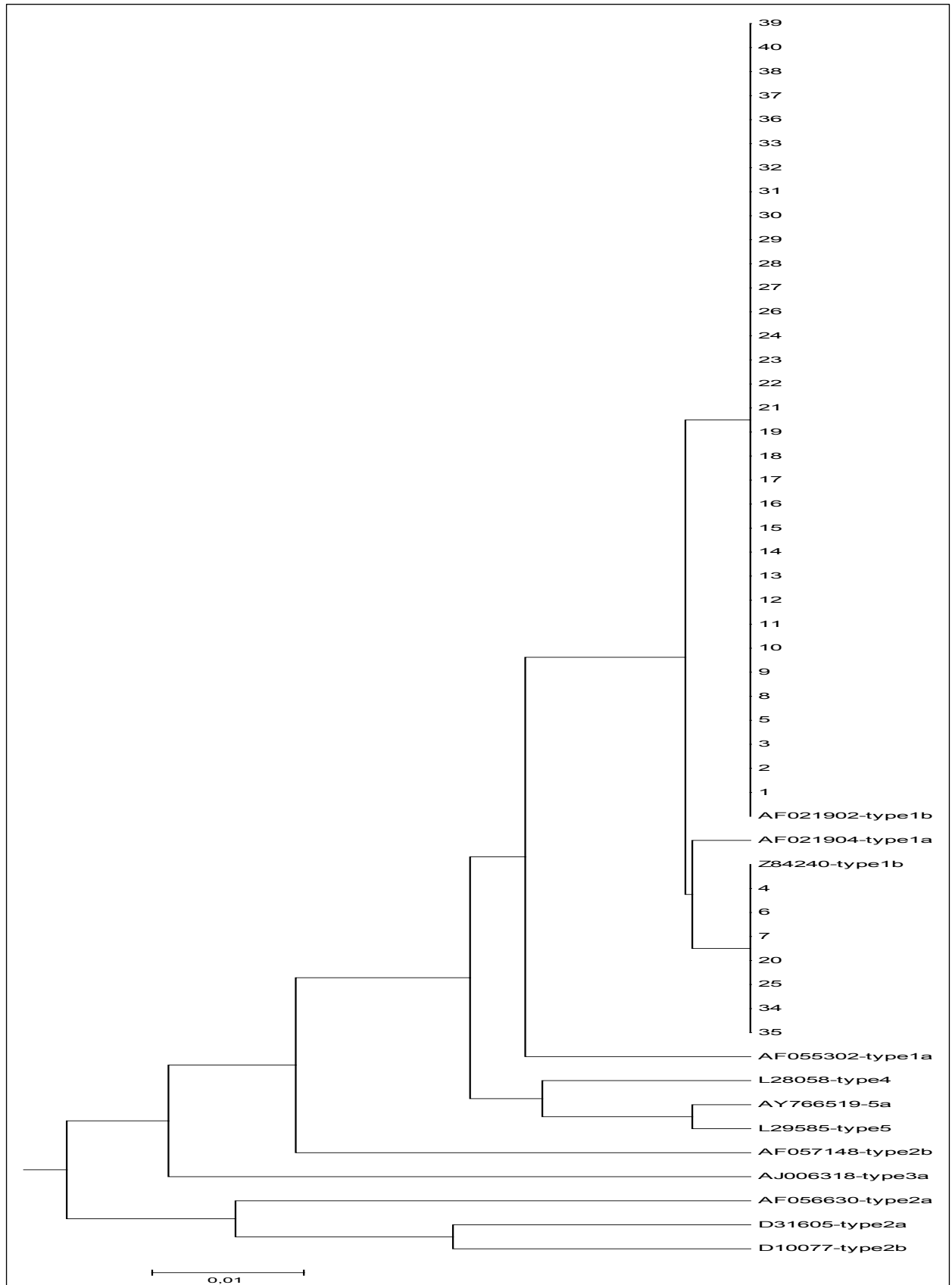
**cDNA'nın Cycle Sekans öncesi purifikasyonu ve Cycle Sekans aşaması:** Çoğaltılan cDNA cycle sekans öncesi purifikasyona tabii tutuldu. Purifikasyon için Invisorb Spin PCRapid Kiti (Invitex, Almanya) kullanıldı. Purifikasyon ürünlerinin cycle sekans için BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kiti (Applied Biosystems, ABD) kullanıldı. Her bir örnek için 8 µl Ready Reaksiyon miks, 1 pmol P13 forward primer ve purifikasyon örneğinden 4 µl eklenerek toplam volüm 20 µl olacak şekilde steril distile su ile tamamlandı. Karışıma daha sonra PCR cihazı ile 96° C'de 10 saniye, 50° C'de 5 saniye ve 60° C'de 4 dakika olmak üzere toplam 25 siklus yapıldı.

**Cycle Sekans sonrası pürifikasyon ve sekans aşaması:** Cycle Sekans sonrası PCR ürününü temizlemek için yeniden pürifikasyon işlemine alındı. Bu aşamada sodyum asetat (NaAc) kullanıldı. PCR ürünü üzerine 2 µl (pH: 4.6) NaAc ve 50 µl %95'lik etilalkol (ETOH)'den eklendi. Buz üzerinde 15 dakika inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda 13.000 rpm'de 20 dak. santrifüj edildi. Üst sıvı çekildi ve üzerine 250 µl %70'lik ETOH eklenip karıştırıldı. Karışım 13.000 rpm'de 5 dak. santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üst sıvı tamamen atılarak tüp oda ısısında kurumaya bırakıldı.

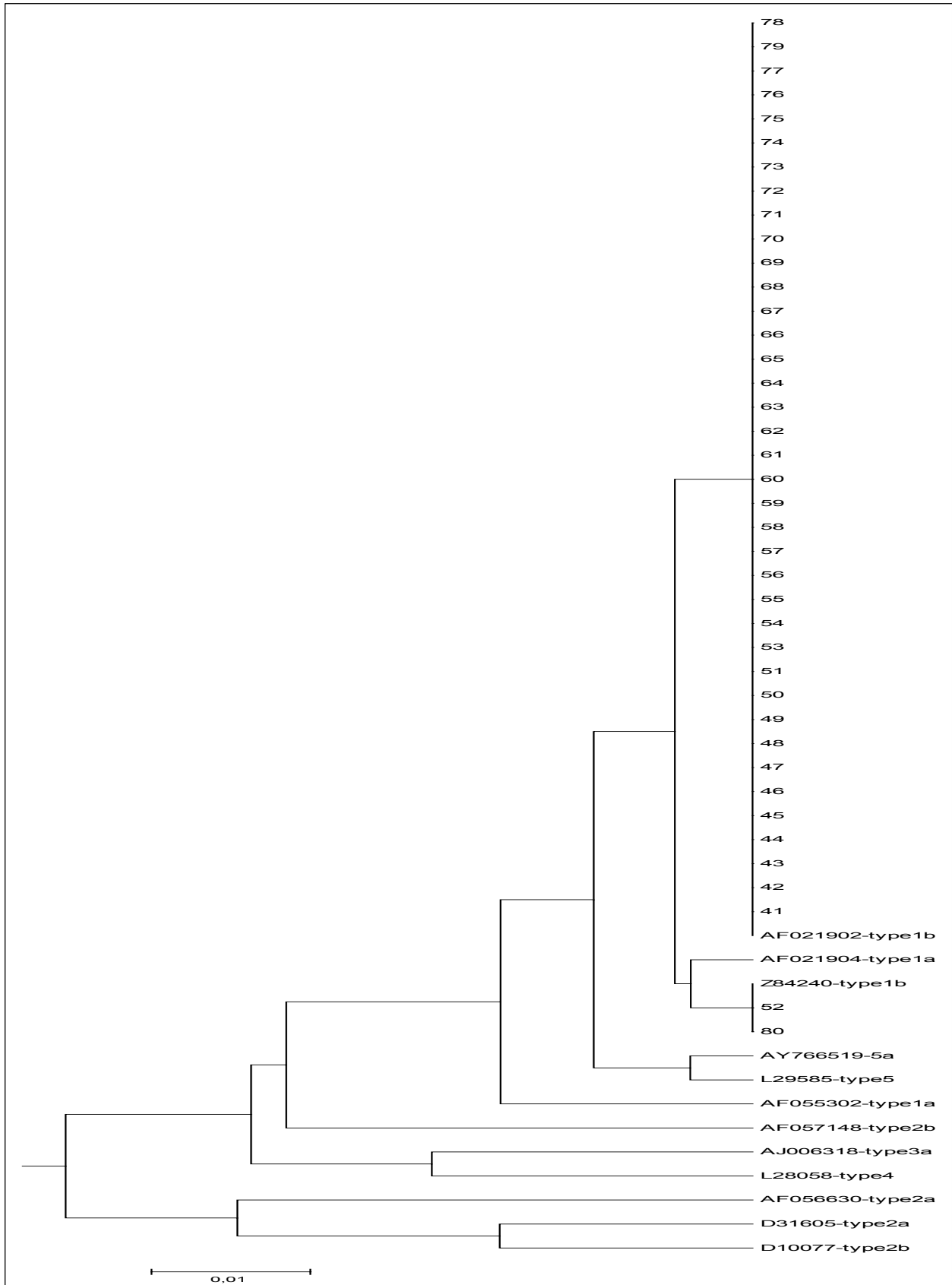
İyice kuruyan örnekler üzerine 20 µl formamit eklenerek vortekslenildi. Örnekler dizi analizi için 95° C'de 5 dakika denatüre edilip hemen buza alındı. Buzda 1-2 dak. bekletilen örnekler ABI PRISM 310 Genetic Analyzer (Perkin Elmer, ABD) cihazında kapiller elektroforez yapılarak 36 dakika yürütüldü. Süre sonunda oluşan DNA dizini Molecular Evolution Genetics Analysis 2.1 (MEGA 2.1) bilgisayar programı kullanılarak DNA dizilerinin genotip tayini yapıldı ve filogenetik ağaç oluşturuldu. Tiplendirmede referans olarak #AF021904-type1a, #AF055302-type1a, #Z84240-type1b, #AF021902-type1b, #AF056630-type2a, #D31605-type2a, #AF057148-type2b, #D10077-type2b, #AJ006318-type3a, #L28058-type4, #AY766519-5a ve #L29585-type5 genotip dizileri kullanıldı. Sonuçlar [http://hcv.lanl.gov/content/hcv-db/BASIC\\_BLAST/basic\\_blast.html](http://hcv.lanl.gov/content/hcv-db/BASIC_BLAST/basic_blast.html) adresinden HCV-BLAST programı ile doğrulandı.

## BULGULAR

Anti-HCV ve HCV-RNA'sı pozitif olan 80 olgunun, DNA dizini MEGA 2.1 bilgisayar programı kullanılarak değerlendirildi ve filogenetik ağaç oluşturuldu (Şekil 1 ve 2). Değerlendirme sonucu olguların tamamı (%100 ) genotip 1b bulundu.



Şekil 1. Anti-HCV ve HCV-RNA'sı pozitif olan 1-40 olgunun filogenetik ağaçtaki görünüşleri



Şekil 2. Anti-HCV ve HCV-RNA'sı pozitif olan 41-80 olgunun filogenetik ağaçtaki görünümüleri

## TARTIŞMA

Hepatit C virüsü ile infekte hastalarda kronik infeksiyon gelişmesinde rol oynayan konak ve viral faktörler vardır. Bunlar hastanın yaşı, hastalığın süresi, alkol kullanımı, karaciğerin histolojik özelliği, diğer hepatit virusleri ile ko-infeksiyon, virusun bulaşma yolu, viral yük ve HCV'nin genotipik değişkenliğidir (1, 2, 4, 5).

Hepatit C virüsünün hücrel ve sıvısal immün yanıtı yönelik, protein kodlayan gen bölgesindeki mutasyonlar immün sistemden kaçmasında önemli rol oynar (5). Buna karşın HCV genotiplerinin klinik önemi halen tartışmalıdır (1, 5). Diğer taraftan, HCV genotipinin, interferon tedavisine yanıtı etkileyen bağımsız bir faktör olduğu kabul edilmektedir (5). Bu nedenle, kronik HCV'li olgularda genotipin araştırılması, tedaviye yanıtı ve tedavi süresini belirlemede önemlidir (3, 4).

Hepatit C virüsü genotiplerinin dünya coğrafyasındaki dağılımı araştırılmıştır. Kuzey Amerika, Güney Amerika ve Avrupa'da genotip 1a, 1b, 2a ve 2b; Japonya, Kore, Tayvan ve Çin'in bazı bölgelerinde 1b, 2a ve 2b; Tayland, Singapur ve Güney Doğu Asya'da tip 3; Kuzey Afrika ve Orta Doğuda tip 4; Güney Afrika'da tip5 daha sıktır (2, 5, 6).

Türkiye'de hepatit C'li olgularda genotip dağılımı ile ilgili çalışmalardan Abacıoğlu ve ark. (8)'nin 1995 yılında yaptığı çalışmada; 89 olguda HCV genotipleri araştırılmış olguların %75.3'ünde tip 1b, %19.1'inde tip 1a, %3.4 tip 2 ve % 2.2'sinde de tip 4 saptanmıştır. Sönmez ve ark. (14) 1996 yılında revers transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile 80 olguda HCV genotip dağılımını incelemişler, olguların %69.5'inde tip 1b, %5.1'inde tip 1a bulmuşlar ve %25'inde de tip saptayamamışlardır. Tuncer ve ark. (19) 1996'da Chiron RIBA 2 assay ile 58 olguda yaptıkları araştırmada; %72 tip 1b, %21 tip 1a, %5 tip 2 ve %2 tip 4 bulmuştur. Akpınar ve ark. (9) 1998'de RT-PCR ile 86 olguda HCV genotip dağılımını %81.5 tip 1b, %14.8 tip 1a, %3.7 tip 4 bulurken, Kendal ve ark. (13) 1999 da Nested PCR ile 28 olgunun tamamında %100 tip1b, Türkoğlu ve ark. (20) ise aynı yıl yine Nested PCR ile 239 olguda HCV genotiplerini %70 tip 1b, %5.8 tip 1a, %3.7 tip 2a, %4 tip 3a, %2.5 tip 4 bulmuş, %9 olguda genotip saptaması yapamamışlardır.

Revers transkriptoz-PCR tekniği kullanılarak yapılan diğer çalışmalarda, Yarkin ve ark. (15) 2000 yılında 72 olguda yaptıkları araştırmada %82.2 tip 1b, %14.5 tip 1a, %3.3 tip 2a bulurken; Erensoy ve ark. (12) 2002 yılında 45 olguda %66.7 tip 1b ve %33.3 tip 1a; Yıldız ve ark. (16) 2002 yılında 79 olguda %91 tip 1b, %6.1 tip 1a, %1.5 tip 2a, %1.5 tip 4c; Bozdayı ve ark. (11) 2003 yılında 36 olguda %77.8 tip 1b, %22.2 tip 1a; Aslan ve

ark. (10) 2004 yılında 39 olguda %89.8 tip 1b, %10.2 tip 1a genotip dağılımı bulmuşlardır.

Türkiye'de yapılan çalışmalarda HCV genotipleri içinde genotip 1b %66.7-100 arasında olup birinci sıklıkla görülmektedir. İkinci sıklıkla gösterilen genotip ise %5.8-33.3 oranındaki genotip 1a'dır. Daha az sıklıkla genotip 2a, 3a, 4, 4c bildirilmiştir (8-16). Görüldüğü gibi, Türkiye'de genotip 1 HCV'li olguların %81-96.7'sinde saptanmıştır.

Bu çalışmada 80 olgunun tamamında (%100) genotip 1b bulunmuştur. Çalışmada, bölgede en sık gözlenen HCV-RNA genotipi, Türkiye'de en sık görülen tip olan 1b'dir.

Türkiye'de yaygın olarak görülen HCV tip 1b virüslerinin Türkiye'de yakın bir geçmişte (olasılıkla 1920-1930 yılları arasında) girmiş olabileceği ve steril olmayan iğneler kullanılarak yapılan enjeksiyonların bu virüsün yayılımına katkıda bulunabileceği bir hipotez olarak öne sürülmüştür. Bu hipotezin devamı olarak, tek kullanımlık enjektörlerin kullanılması ve verici kanlarının HCV yönünden taranmaya başlanması ile birlikte tip 1 infeksiyonunun sıklığı giderek azalmaya başlayacağı ve tip 1 dışı HCV infeksiyonlarında (örneğin tip 3) bir artış olabileceği ileri sürülmüştür (8).

Kronik HCV'li olgularda, genotip tedaviye yanıtı etkileyen en önemli parametredir. Hepatit C virüsü genotip 1'li olgularda başarı oranı diğer genotiplere göre gerek IFN monoterapisinde gerekse IFN-Alfa + ribavirin tedavisinde daha düşüktür, bu olgularda 12 ay süre ile tedavi önerilmektedir (3). Genotip 2 ve 3 IFN tedavisine daha duyarlıdır (5). Kronik hepatit C tedavisinde kullanılan Pegilated interferon (PEG-INF) + Ribavirin kombinasyonu genotip 1 dışı olgularda, genotip 1'e göre daha başarılıdır (21). Türkiye'de kronik HCV'li olguların büyük çoğunluğunun %66.7-100 genotip 1b olması tedaviye yanıtın düşük olacağını, tedavi süresinin 12 aydan kısa olmaması ve ribavirin dozunun da 1000-1200 mg/gün'den az olmaması gerektiğini göstermektedir.

Konya bölgesinde HCV genotiplerinin tamamının genotip 1b çıkması, kronik HCV olgularında bölge için genotip saptanmasının fiyat-etkinlik bakımından uygun olmadığı söylenebilir. Çalışmadaki olgu sayısının az olması ve ülke genelini temsil etmemesi nedeniyle kesin sonuca varmak mümkün değildir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda HCV genotipleri içinde genotip 1b %66.7-100 arasında olup, kronik HCV infeksiyonunda genotip bakılmasının fiyat etkin olduğu görülür. Bununla beraber, Türkiye'de tüm bölgeleri yansıtacak, geniş katılımlı, standart bir yöntemle yapılacak, çok merkezli çalışmalarla daha doğru sonuçlara ulaşılabileceği düşünülmektedir.

**KAYNAKLAR**

1. **Koff RS.** Hepatitis C. *In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, eds. Infectious Diseases.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams, **2004**: 779-84.
2. **Akız H.** Kronik C hepatitinde tedavi. Çakaloğlu Y, Ökten A, ed. *Kronik Viral Hepatitlerde Tedavi Yaklaşımları.* Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, **1998**: 57-62.
3. **Sünbül M, Leblebicioğlu H.** Kronik hepatit C tedavisinde PEG-interferonların kullanımı. *Flora* **2003**; 8: 3-16.
4. **Sherlock S, Dooley J.** *Diseases of the Liver and Biliary System.* 11th ed. London: Blackwell Publishing Ltd, **2002**: 305-19.
5. **Thomas DL, Lemon SM.** Hepatitis C. *In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases.* 5th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, **2000**: 1736-60.
6. **Davis GL.** Hepatitis C genotypes and quasispecies. *Am J Med* **1999**; 107: 21-6.
7. **Forns X, Bukh J.** The molecular biology of hepatitis C virus, genotypes and quasispecies. *Clinics in Liver Diseases* **1999**; 3: 693-716.
8. **Abacıoğlu YH, Davidson F, Tuncer S, et al.** The distribution of hepatitis C virus genotype in Turkish patients. *J Viral Hepat* **1995**; 2: 297-301.
9. **Akpınar A, Abacıoğlu YH, Tankurt E, Şimşek İ, Yuluğ N, Ersöz G.** Non-A Non-B hepatitine bağlı kronik karaciğer hastalığı olan Türk hastalar-daki hepatit C virus prevalansı ve genotipleri. *The Turkish Journal of Gastroenterology* **1998**; 9: 208-12.
10. **Aslan N, Bozdayı M, Çetinkaya H, et al.** The mutation in ISDR of NS5A gene are not associated with response to interferon treatment in Turkish patients with chronic hepatitis C virus genotype 1b infection. *The Turkish Journal of Gastroenterology* **2004**; 15: 21-6.
11. **Bozdayı G, Verdi H, Rota S ve ark.** Hemodiyaliz hastalarında hepatit C virus enfeksiyon varlığının araştırılması ve HCV genotip dağılımının belirlenmesi. *Mikrobiyol Bül* **2002**; 36: 291-4.
12. **Erensoy S, Göksel S, Akarca US, Özkahya M, Canatan D.** Hepatit C virusun polimeraz zincir reaksiyonu ürünlerinin doğrudan dizi analizi ile genotiplendirilmesi. *Flora* **2002**; 7: 104-11.
13. **Kendal Y, Halil D, Hikmet A.** HCV genotypes in HCV related chronic hepatitis in Southeast Anatolia. *The Turkish Journal of Gastroenterology* **1999**; 10: 249-52.
14. **Sönmez E, Taşyaran MA, Kızılkaya N, Korkut H, Tombul Z, Akçam Z.** Hepatit C virus ile infekte 59 hastada HCV genotiplerinin dağılımı: Çok merkezli bir çalışma. *Flora* **1996**; 2: 92-5.
15. **Yarkın F, Hafta A.** Kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda hepatit C virus genotiplerinin dağılımı. *Viral Hepatit Dergisi* **2000**; 3: 164-7.
16. **Yıldız E, Öztan A, Sur F, et al.** Molecular characterization of a full genome Turkish hepatitis C virus 1b isolate (HCV-TR1): A predominant viral form in Turkey. *Virus Gene* **2002**; 25: 169-77.
17. **Kobayashi Y, Watanabe S, Konishi M, et al.** Quantitation and typing of serum hepatitis C treated with interferon-beta. *Hepatology* **1994**; 18: 1319-25.
18. **McOmish F, Yap PL, Dow BC, et al.** Geographical distribution of hepatitis C virus genotypes in blood donors: An international collaborative study. *J Clin Microbiol* **1994**; 32: 884-92.
19. **Tuncer S, Özkuyumcu C, Arıkan S.** PCR ve hepatit C virus genotipi ile serolojik reaktivite arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Derg* **1996**; 1: 10-8.
20. **Türkoğlu S, Bozacı M, Çakaloğlu Y.** İkinci kuşak "core genotiplenmesi" ile hepatit C virus genotiplerinin araştırılması. 3. *Ulusal Hepatoloji Kongresi (27-29 Mayıs 1999, İstanbul) Kongre Kitabı'nda.* İstanbul, **1999**: 41.
21. **McHutchison JG.** Hepatitis C advances in antiviral therapy: What is accepted treatment now? *J Gastroenterol Hepatol* **2002**; 17: 431-41.

**İLETİŞİM**

Prof. Dr. Onur URAL  
 Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi  
 Klinik Bakterioloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı  
 42080 KONYA  
 e-posta: onururmail@yahoo.com

