

Kırşehir ilinde Hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda Hepatit C virus genotipleri: 9 yıllık sonuçların değerlendirilmesi

Hepatitis C virus genotypes in patients with Hepatitis C infection in Kırşehir province: Evaluation of 9 year results

Tuğba AVAN MUTLU¹ (ID)

ÖZET

Amaç: Hepatit C virusu (HCV) kronik hepatitlerin en önemli nedenlerinden biridir. HCV tedavi öncesinde genotip tayininin yapılması hasta yönetimi açısından önerilmektedir. Bu çalışmada da amaç, Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen HCV RNA pozitif örneklerde, HCV genotip dağılımının belirlenmesidir.

Yöntem: Çalışmamıza 1 Temmuz 2014 - 1 Temmuz 2023 yılları arasında HCV genotip tayini için gönderilen HCV-RNA pozitif kronik hepatit C'li hastalara ait kan örnekleri dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri, hastane elektronik bilgi sisteminden elde edilmiştir. HCV-RNA düzeyleri 2014-2022 yılları arasında gerçek zamanlı PCR yöntemi Cobas TaqMan (Roche Diagnostics, Almanya) cihazı ile, 2022 ve 2023 yıllarında Montania 4896 (Anatolia Geneworks, Türkiye) cihazı ile araştırılmıştır.

Bulgular: Örneklerden 84 (%59)'ünün genotip 1, 15 (%11)'inin genotip 2, 21 (%15)'inin genotip 3 ve 19 (%13)'ünün ise genotip 4 olduğu belirlenmiştir. Ayrıca 3 (%2) hastada mix genotip saptanmıştır. Genotip 1

ABSTRACT

Objective: Hepatitis C virus (HCV) is one of the most important causes of chronic hepatitis. Genotype determination before HCV treatment is recommended for patient management. The aim of this study is to determine the HCV genotype distribution in HCV RNA positive samples sent to Kırşehir Training and Research Hospital Medical Microbiology Laboratory.

Methods: Blood samples of HCV-RNA positive chronic hepatitis C patients sent for HCV genotype determination between July 1, 2014 and July 1, 2023 were included in our study. Demographic data of the patients were obtained from the hospital electronic information system. HCV-RNA levels were investigated with the real-time PCR method Cobas TaqMan (Roche Diagnostics, Germany) device between 2014 and 2022, and with the Montania 4896 (Anatolia Geneworks, Turkey) device in 2022 and 2023.

Results: It was determined that 84 (59%) of the samples were genotype 1, 15 (11%) were genotype 2, 21 (15%) were genotype 3 and 19 (13%) were genotype 4. Additionally, mixed genotype was detected in 3 (2%)

¹Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kırşehir EAH., Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Kırşehir, Türkiye



İletişim / Corresponding Author : Tuğba AVAN MUTLU

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kırşehir EAH., Mikrobiyoloji Lab., Kırşehir - Türkiye

E-posta / E-mail : tuba.avan@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received : 15.09.2023

Kabul Tarihi / Accepted : 12.08.2024

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2025.79664

Avan Mutlu T. Kırşehir ilinde Hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda Hepatit C virus genotipleri: 9 yıllık sonuçların değerlendirilmesi. Türk Hij Den Biyol Derg, 2025; 82(3): 369 - 376

olarak saptanan örneklerin 14 (%10)'ü genotip 1a, 58 (%41)'i genotip 1b ve 12 (%8)'si genotip 1 olarak tespit edilmiştir. Numunelerden 123 (%87)'ü Türk hastalardan oluşurken 19 (%13)'u yabancı uyruklu hastalardan oluşmaktadır. Bu 19 hastanın 6 (%31,5)'sinin genotip 1, 2 (%10,5)'sinin genotip 2, 7(%37)'sinin genotip 3, 3 (%16)'ünün genotip 4 ve 1 (%5)'inin mix genotipte olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: HCV genotiplerinin dağılımı göçler ve yaşam standartlarının değişmesi ile sürekli değişim göstermektedir. HCV genotiplerinin belirlenmesi ve takibi, epidemiyolojik verilerin düzenli kaydedilmesine olanak vermiştir. Bu sayede hasta takibi ve yönetiminin daha sistematik olmasına katkı sağlamıştır. Bu çalışmada, HCV genotip 1b ülkemiz genelinde yapılan çalışmalara benzer şekilde en yüksek oranda görülmekle birlikte, genotip 1 dışındaki genotipler de hastalarımızda saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Hepatit C virusü, genotip, epidemiyoloji

patients. Of the samples detected as genotype 1, 14 (10%) were found to be genotype 1a, 58 (41%) were genotype 1b and 12 (8%) were genotype 1. While 123 (87%) of the samples consisted of Turkish patients, 19 (13%) of them consisted of foreign patients. Of these 19 patients, 6 (31.5%) had genotype 1, 2 (10.5%) had genotype 2, 7 (37%) had genotype 3, 3 (16%) had genotype 4 and 1 (5%) It was determined that were in mixed genotype.

Conclusion: The distribution of HCV genotypes constantly changes with migration and changing living standards. Determination and follow-up of HCV genotypes allowed regular recording of epidemiological data. In this way, it contribute to more systematic patient follow-up and management. In this study, although HCV genotype 1b was seen at the highest rate, similar to studies conducted throughout our country, genotypes other than genotype 1 were also detected in our patients.

Key Words: Hepatitis C virus, genotype, epidemiology

GİRİŞ

Hepatit C virusu (HCV), Flaviviridae ailesine ait bir virustür. Kronik hepatitlerin %70'inin ve akut hepatitlerin %20'sinin nedeni olarak HCV gösterilmektedir (1). Kronik HCV enfeksiyonu tedavi edilmediğinde %10-40 oranında siroza ilerler ve bunların da yılda %1-5'inde hepatosellüler karsinom gelişir (2). Yapılan araştırmalarda virusün altı (1-6) genotipinin olduğu gösterilmiştir: Genotip 1'de 1a ve 1b alt tipleri; genotip 2,3 ve 4'de çok sayıda alt tipler; genotip 5 ve 6'da ise birer alt tip bulunmaktadır. İçlerinde genotip 1a ve 1b'ye karşı interferon tedavisine yanıt daha azdır ve kronik karaciğer hastalığı daha hızlı gelişir (1, 3). Türkiye'de yapılan çeşitli çalışmalarda ağırlıklı olarak genotip 1b'nin gözlendiği belirlenmiştir. Dünya genelinde ise

en sık genotip 1 ve 3 tespit edilmiştir (4). Bu çalışma, HCV RNA pozitif hastaların HCV genotip tayinlerinin yapılarak hem klinik tedavi yönetimine destek vermek hem de bölgemizin HCV genotip epidemiyolojisine yönelik yıllara göre değişimini göstererek literatüre katkı sağlanması açısından önemlidir. Ülkemize son yıllarda gerçekleşmiş olan göçler nedeni ile genotip dağılımının değişmiş olabileceği bu çalışmanın ayrı bir önemini arz etmektedir. Bu çalışma ile Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarında yapılan HCV genotiplendirmesine ait sonuçların retrospektif olarak değerlendirilmesi ve son dokuz yıl içinde genotip dağılımındaki değişimin incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

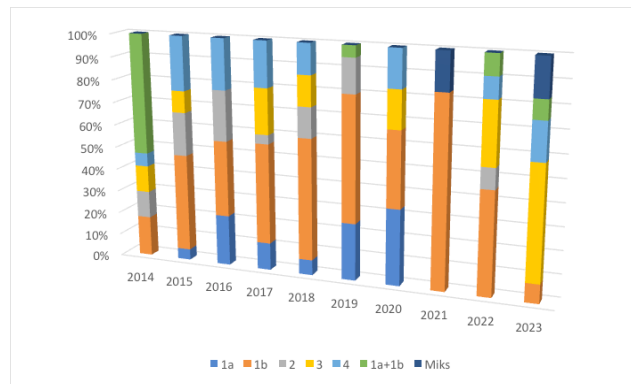
Kırşehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına 1 Temmuz 2014 - 1 Temmuz 2023 yılları arasında HCV'ye bağlı kronik karaciğer hastalığı olan HCV-RNA pozitif hastalardan HCV genotip tayini için gönderilen kan örneklerine ait sonuçlar hastane otomasyon sistemi üzerinden retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya 18 yaşından büyük kadın ve erkek hastaların verileri dahil edilmiştir. HCV-RNA düzeyleri 2014-2022 yılları arasında gerçek zamanlı PCR yöntemi Cobas TaqMan (Roche Diagnostics, Almanya) cihazı ile, 2022 ve 2023 yıllarında Montania 4896 (Anatolia Geneworks, Türkiye) cihazı ile araştırılmıştır. HCV-RNA pozitif saptanan kişilerden steril koşullarda alınan venöz kandan serum ayrılmış ve çalışma gününe kadar -40° C'de saklanmıştır. HCV RNA genotip çalışması, genotip 1a, 1b, 2, 3, 4, 5a ve 6'yı saptayan 2014-2018 yılları arasında Linear Array Hepatitis C virus Genotyping Test (Roche Diagnostics, Almanya); 2018-2022 yılları arasında ABI 3130xl genetic analyzer (Applied Biosystems, MA, U.S.A); 2022 yılı sonrası Montania 4896 (Anatolia Geneworks, Türkiye) cihazları ile tespit edilmiştir. Veriler Microsoft Excel®'e girilerek düzenlenmiştir. Ortalama, standart sapma ve yüzde değerler hesaplanarak gerekli kıyaslamalar yapılmıştır.

Bu çalışma, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı

ile gerçekleştirilmiştir (Tarih:27.09.2022, Karar no: 2022-17/159).

BULGULAR

Toplam 142 hastadan alınan veriler incelenmiştir. Hastalardan 75 (%52,8)'inin kadın 67 (%47,2)'sinin erkek olduğu, yaşlarının 21 ile 92 arasında değiştiği, yaş ortalamalarının 59,4(±18,9) olduğu gözlenmiştir. Hastalara ait viral yük $3,94 \times 10^2$ kopya/ml ile $3,92 \times 10^7$ kopya/ml arasında bulunmuş, ortalama değer $1,4 \times 10^6$ kopya/ml olarak saptanmıştır. Örneklerden 84 (%59,1)'ünün genotip 1, 15 (%10,5)'inin genotip 2, 21 (%14,7)'inin genotip 3 ve 19 (%13,3)'unun ise genotip 4 olduğu belirlenmiştir. Ayrıca 3(%2) hastada miks (1+2,3+6, 3+4+6) genotip saptanmıştır. Genotip 1 olarak saptanan örneklerin 14 (%10)'ü genotip 1a, 58 (%41)'i genotip 1b ve 12 (%8)'si genotip 1 olarak tespit edilmiştir (Tablo 1). Numunelerden 123 (%87)'ü Türk hastalara aitken 19 (%13)'u yabancı uyruklu hastalardandır. Bu 19 hastanın 6 (%31,5)'sının genotip 1, 2 (%10,5)'sinin genotip 2, 7 (%37)'sinin genotip 3, 3 (%16)'ünün genotip 4 ve 1 (%5)'inin miks (3+4+6) genotipte olduğu belirlenmiştir. Yıllara göre değişim incelendiğinde her yıl en sık görülen tip genotip 1 iken sadece 2023 yılının ilk yarısında en sık görülen tip genotip 3 olarak tespit edilmiştir. Çalışmada incelenen hasta verilerinin yıllara göre değişimi Şekil 1'de verilmiştir.



Şekil 1. Saptanan HCV genotiplerinin yıllara göre dağılımı

Tablo 1. HCV genotip türlerinin; yaş, cinsiyet ve yabancı uyruklu hasta sayısına göre dağılımı

Genotip	Sayı n(%)	Yaş [Ort(±SS)]	Kadın n(%)	Erkek n (%)	Yabancı Uyruklu Hasta n(%)
1	84(59,1)	62,8(±17,3)	45(53,5)	39(46,5)	6(%31,5)
2	15(10,5)	61,6(±15,3)	13(86,6)	2(13,4)	2(%10,5)
3	21(14,7)	38,8(±14,2)	5(23,8)	16(76,2)	7(%37,0)
4	19(13,3)	66,1(±18,6)	11(57,8)	8(42,2)	3(%16,0)
Miks	3(2,1)	55,3(±25,5)	1(33,3)	2(66,6)	1(%5,0)
Toplam	142(100,0)	59,4(±18,9)	75(52,8)	67(47,2)	19 (100,0)

Ort:Ortalama, SS: Standart Sapma

TARTIŞMA

Gelişmekte olan ülkelerde başta olmak üzere HCV enfeksiyonu, tüm dünyada yaygın olması ve henüz bir aşısının olmaması nedeni ile önemli bir halk sağlığı sorunu olarak hayatımızda yer almıştır. Çalışmamız, hastanemizin il genelindeki tek hastane olması nedeniyle Kırşehir ilindeki HCV genotip verilerinin son dokuz yıllık değişimini sunmuştur. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre küresel olarak, 58 milyon insanda kronik hepatit C virusü enfeksiyonu olduğu, her yıl yaklaşık 1,5 milyon yeni enfeksiyon meydana geldiği ve 2019'da yaklaşık 290 bin kişinin hepatit C nedeniyle siroz ve hepatosellüler karsinomdan öldüğü tahmin edilmiştir (5).

Prognoz ve antiviral tedavinin etkisini değiştiren HCV'nin birçok genotipi bildirilmiştir. Bu nedenle tedavi öncesi genotip tanımlamasının yapılması uzmanlarca önerilmiştir. HCV genotipleri dünya genelinde coğrafi olarak farklılıklar gösterse de genotip 1 %49 oran ile en sık tespit edilirken; genotip 3 (%17,9), genotip 4 (%16,8), genotip 2 (%2,0) ve genotip 6 (%1,4) sırayla onu takip etmiştir (6). Genotip 1, Amerika, Avrupa, Avustralya, Yeni Zelanda, Orta Asya ve Doğu Asya'da; genotip 2 özellikle Batı Afrika'da; genotip 3 Hindistan ve Pakistan'da; genotip 4 Sahraaltı Afrika, Kuzey Afrika ve Orta Doğu'da; genotip 5 Güney Afrika'da; genotip 6 ise

Güney Doğu Asya'da baskın olarak tespit edilmiştir (7,8). Genotip 4 enfeksiyon oranlarının %95'i aştığı ülkeler arasında Suriye, Mısır, Kongo, Sudan, Gabon ve Katar yer aldığı bildirilmiştir (9,10). Kayman ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 1995-2011 yılları arasında ülkemizde yapılan HCV genotip dağılımını inceleyen çalışmalar derlenmiştir. Bu çalışmada toplam 23 merkezde yapılan çalışmaların verileri incelenmiştir. Çalışmaların sonucunda %57,6 oranıyla en çok genotip tip1b'nin görüldüğü, bunu %32 ile tip 4, %3,2 ile tip 2, %2,4 ile tip 1a ve 1, %1 ile tip 3'ün takip ettiği belirtilmiştir (11). 2012 sonrası yapılan çalışmalar da Tablo 2'de özetlenmiştir. 2012-2023 yılları arasında yapılan bu çalışmalarda toplam 3.837 numune çalışılmış ve en çok genotip 1b'nin (%47) olduğu, genotip 1b'den sonra genotip 1(%23) ve 3(%11)'ün onu takip ettiği gözlemlenmiştir (Tablo 2). Bu tabloya göre 2012 sonrası genotip 2 ve 4 %5'er oranında tespit edilmişlerdir. Çalışmamızda da en sık görülen tip, genotip 1b (%41) olurken onu genotip 3(%15) ve 4(%13) takip etmiştir. Çalışmamızda genotip 2 %11 oranında tespit edilmiştir. Ülkemiz verileri incelendiğinde en sık görülen tipin yıllar boyunca aynı yani genotip 1b olarak kaldığı gözlemlenmiştir. Hem kendi çalışmamız hem de Tablo 2'de verileri olan diğer çalışmaların sonuçları doğrultusunda 2012 yılı sonrası ikinci sıklıkta görülen tipin daha çok genotip 3 yönünde değiştiği tarafımızca yorumlanmıştır (11-

Tablo 2. Ülkemizde 2012-2023 yılları arasında HCV genotipleme dağılımı ile ilgili yapılan çalışma verileri (11-22).

Araştırmacı	Referans	Şehir	Yıl	n	1a	1b	1	2	3	4	Miks
Kayman T. ve ark.	11	Kayseri	2012	375	-	-	234	12	4	120	5
Kirişçi Ö. ve ark.	12	Kahramanmaraş	2013	67	-	-	27	-	40	-	-
Öztürk ve ark.	13	Adana-Hatay	2013	639	12	455	-	76	85	11	-
Sağlık İ. ve ark.	4	Antalya	2014	422	62	267	23	15	47	7	1
Aktaş ve ark.	14	Doğu Anadolu Bölgesi	2014	108	9	94	-	-	4	-	-
Borçak D. ve ark.	3	Nevşehir	2015	170	-	64	78	25	2	1	-
Akgün S. ve ark.	15	Adıyaman	2016	71	6	51	3	8	3	-	-
Us T. ve ark.	16	Eskişehir	2017	203	5	36	151	3	4	4	-
Yetim A. ve ark.	17	İstanbul	2018	36	22	-	-	2	12	-	-
Öz S. ve ark.	18	Sakarya	2019	235	13	182	5	2	20	7	6
Sarı N.D. ve ark.	19	İstanbul	2020	685	52	222	325	22	49	15	-
Gülseren Y.D. ve ark.	20	Konya	2020	240	32	142	12	13	34	7	-
Arıcı N. ve ark.	21	İstanbul	2022	386	41	229	29	10	59	8	10
Şimşek Bozok T. ve ark.	22	Mersin	2023	200	53	65	1	11	41	24	6
Toplam	-	-	-	3837 (%100)	307 (%8)	1807 (%47)	888 (%23)	199 (%5)	404 (%11)	204 (%5)	28 (%1)

22). Genotip 6, tek başına hiçbir hastamızda tespit edilmemiş olup miks enfeksiyon (3+6, 3+4+6) olarak hastanemizde ilk defa 2023 yılında tespit edilmiştir.

Çalışmamız verilerinde yaş ve cinsiyete göre genotip çeşitleri sıklığı da incelenmiştir. Bu veriler arasında genotip 3'ün tespit edildiği hastaların yaş ortalamasının, diğer genotiplere oranla daha düşük olduğu ve daha çok erkeklerde tespit edildiği görülmektedir (Tablo 1). Son zamanlarda Mersin ve Van'da yapılan benzer çalışmalarda da çalışmamız verileri ile uyumlu şekilde genotip 3, daha çok erkek ve genç hastalar arasında tespit edilmiştir (22, 23).

Çalışmamızda genotip 1, 2 ve 4'ün daha çok yaşlı ve kadın hastalarda olduğu gözlemlenmiştir. Adana'da yapılan bir çalışmada genotip 3 enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %45'i, genotip 2 enfeksiyonu olan hastaların ise %33,3'ünde damar içi uyuşturucu kullanımı olduğu ve bu hasta grubunun çoğunluğunu genç erkeklerden (%83,3) oluşturduğu bildirilmiştir (24). Mersin'de yapılan bir çalışmada, cinsiyete göre genotip dağılımı; genotip 1a erkeklerde, genotip 1b ise kadınlarda anlamlı olarak daha fazla saptanmış; genotip 4 ile enfekte hastalarda kadınların daha baskın olduğu görülmüştür (22). Van'da yapılan

çalışmada ise hastaların cinsiyetlerine göre genotip dağılımı arasında anlamlı bir farklılık izlenmediği bildirilmiştir (23).

Çalışmamızda yabancı uyruklu vatandaşlarda en sık görülen tip ise genotip 3 (%37) olarak tespit edilmiştir. Dünya sıralamasında ikinci (tüm HCV enfeksiyonlarının %25'i) sırada yer alan genotip 3 genellikle düşük-orta gelirli ülkelerde ve damar içi uyuşturucu kullananlarda daha yaygın saptanmıştır (25,26). 2012 öncesi çalışmalarda genotip 3 oranı %1 iken 2012 sonrası yapılan çalışmalarda bu oran %11'e yükselmiştir (11) (Tablo 2). Bizim çalışmamızda da genotip 3 sayısı özellikle 2023 yılında daha fazla artmıştır (Şekil 1). Bunun nedeninin özellikle son yıllarda ülkemize düşük-orta gelirli ülkelere başta olmak üzere çok fazla göç alması ve damar içi ilaç kullanım oranlarının artması olabileceği şeklinde düşünülmüştür (27). İstanbul'da yapılan bir çalışmada hem Türk hastalarda hem de yabancı uyruklu hastalarda en sık tipin genotip 1b olduğu ancak genotip 2,3 ve miks tiplerin yabancı uyruklu hastalarda yüksek oranda saptandığı belirtilmiştir (21). Mersin'de yapılan çalışmada Türk hastalarda en sık genotip 1b; yabancı uyruklu hastalarda en sık genotip 4'ün saptandığı bildirilmiştir (22).

Çalışmamızda üç hastada miks enfeksiyon tespit edilmiştir. Hastalarda miks HCV genotipinin nadiren gözükebileceği yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (28). Özellikle damar içi madde

kullanan kişilerde ve homoseksüel cinsel ilişkide bulunan erkeklerde miks genotip oranı %25-39 olarak tespit edilmiştir (29). Miks genotip enfeksiyonları için risk faktörleri arasında kan nakli, kan ürünlerinin kullanımı, iğne veya şırıngaların birden fazla kullanılması, tıraş makinelerinin, delici aletlerin, tırnak makası ve diş fırçalarının paylaşılması ve diş ameliyatları yer almıştır (30).

Çalışmamız hastanemizde hedefe yönelik tedavi verilmesinde ve enfeksiyonun kontrol edilmesinde gerekli temel bilgileri sunmuştur. Hasta sayımızın az olması ve tek merkez verilerini içermesi çalışmamızı kısıtlasa da son dokuz yılda hastanemiz verilerini sunması yönünden önem arz etmiştir. Çalışmamızın bir diğer kısıtlılığı ise dokuz yıl gibi uzun bir döneme ait verilerin retrospektif olarak incelendiği bu süreçte çalışılan yöntemin ara ara değişmesidir. Bu değişikliğin çalışma sonuçlarını nasıl etkilediği prospektif bir çalışma yapılmadığı için bilinmemektedir. Ülkemizin diğer bölgelerinde olduğu gibi Kırşehir için referans merkezi olan kurumumuzda en sık görülen HCV genotipi 1b olarak saptanmıştır. HCV genotip verilerinin göç hareketlerinden etkilenmesi ve yaşam standartlarının sürekli değişmesi nedeni ile aralıklı olarak güncellenmesi, epidemiyolojik verilerin güncel tutulması, aşı çalışmaları ve yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesi açısından önemli görülmüştür.

ETİK KURUL ONAYI

* Bu çalışma, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirilmiştir (Tarih:27.09.2022, Karar no: 2022-17/159).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Procop GW, Church DL, Hall GS, Janda WM. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. Seventh Edition. Philadelphia: Jones & Bartlett Publishers, 2020.
2. Akıncı E, Kayaaslan BÜ, Başbuğ AT, Eren SS, Öngürü P, Bodur H. Genotip 1b kronik hepatit C hastalarında kalıcı virolojik yanıtın değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Dergisi*, 2013;19(2):4-80.
3. Borcak D, Çağır Ü, Yalçın A. Nevşehir ilinde Hepatit C virüs genotip dağılımı ile serum alanin aminotransferaz ve kantitatif serum HCV RNA düzeyleri ilişkisi. *Ankem Derg*, 2015;29(1):36-40.
4. Sağlık İ, Mutlu D, Öngüt G, İnan D, Ögünç D, Can Sarınoğlu R, ve ark. Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde kronik hepatit C enfeksiyonu olan hastalarda hepatit C virus genotipleri: beş yıllık sonuçların değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul*, 2014;48(3):429-37.
5. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>, 18 Temmuz 2023.
6. Guntipalli P, Pakala R, Kumari Gara S. Worldwide prevalence, genotype distribution and management of hepatitis C. *Acta Gastroenterol Belg*, 2021;84(4):637-56.
7. 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.
8. Manns MP, Buti M, Gane E. Hepatitis C virus infection. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3:1-19.
9. 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.
10. Ghaderi Zefrehi H, Gholami Fesharaki M, Sharafi H, Sadeghi F, Alavian SM. The distribution of hepatitis C virus genotypes in middle eastern countries: a systematic review and meta-analysis. *Hepatitis monthly*, 2016;16(9):e40357.
11. Kayman T, Karakükçü Ç, Karaman A, Gözütok F. Kayseri bölgesinde Hepatit C virüs enfeksiyonunun genotip dağılımı. *Türk Mikrobiyol Cem Derg*, 2012;42(1):21-6.
12. Kirişçi Ö, Çalışkan A, Koçtürk SA, Erdoğan P, Gül M. Kahramanmaraş ili hepatit C virüs ile enfekte bireylerde genotip dağılımı ve genotipin HCV-RNA yükü ve ALT-AST ilişkisi. *Viral Hepatit Derg*, 2013;19(2):67-70.
13. Öztürk AB, Doğan ÜB, Öztürk NA, Özyazıcı G, Demir M, Akin MS, ve ark. Hepatitis C virus genotypes in Adana and Antakya regions of Turkey. *Turk J Med Sci*, 2014;44(4):661-5.
14. Aktas O, Özbek A, Aydın H, Özkülekçi MB. Distribution of HCV genotypes in patients of with chronic hepatitis C in the Eastern Anatolia Region. *Viral Hepatit Dergisi*, 2014;20(3):91-4.
15. Akgün S, Tarhan G, Sayiner HS, Akgün İ, Selçuk KÖK. Adıyaman ilinde hepatit C virüsü genotip dağılımının belirlenmesi. *Ortadoğu Tıp Dergisi*, 2017;9(1):1-5.
16. Us T, Kaşifoğlu N, Aslan F, 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 Analyt Med*, 2017;8(2):88-91.
17. Yetim A, Şahin M. İntravenöz madde bağımlısı gençlerde hepatit C virusu (HCV) enfeksiyonu: Sosyodemografik değerlendirme ve HCV genotip analizi. *Klinik Dergisi*, 2018;31(3):190.
18. Öz S, Köroğlu M, Özbek A, Demiray T, Karabay O, Trak G, ve ark. Sakarya ilinde hepatit C virüs genotip dağılımı; üç yıllık retrospektif çalışma. *Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2019;4(4):444-53.
19. Sarı ND, Karataş A, İnci A, Yörük G. Yerli ve yabancı hastalarda hepatit C virüs genotip dağılımının değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 2020;40(2):148-53.

20. Gülseren YD, Taşbent FE, Özdemir M, Feyzioğlu B. Hepatitis C genotypes in patients with chronic hepatitis C infection: A three-year evaluation. *Flora Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi*, 2020;25(3):347-53.
21. Arıcı N, Kansak N, Adaleti R, Aksaray S, Ankaralı H. Yerli ve yabancı kronik hepatit C hastalarında HCV genotiplerinin dağılımı: Altı yıllık değerlendirme. *Ankem Dergisi*, 2022;36(3),101-7.
22. Bozok TŞ, Çelik AK. Kronik Hepatit C enfeksiyonu olan hastaların Hepatit C virüs genotip ve viral yüklerinin değerlendirilmesi: Beş yıllık tek merkezli retrospektif çalışma. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 2023;16(1):75-82.
23. Bulut D, Sayar MS. Van ilindeki Hepatit C genotip dağılımı ve bulaş için öngörülen risklerin değerlendirilmesi, 2023, *Van Tıp Dergisi*, 2023;30(4).
24. 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. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2017;74:201-10.
25. Roudot-Thoraval F. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021;45(3):101596.
26. Spearman CW, Dusheiko GM, Hellard M, Sonderup M. Hepatitis C. *Lancet*, 2019;394:1451-66.
27. Mollaalioglu FN. Türkiye'den Suriye'ye gerçekleşen göçlerin tarihsel boyutu. *İstanbul Sabahattin Zaim Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi*, 2020;8(17):1-24.
28. Viazov S, Widell A, Nordenfelt E. Mixed infection with two types of hepatitis C virus is probably a rare event. *Infection*, 2000; 28, 21-5.
29. Gowin E, Bereszyńska I, Adamek A, Kowala-Piaskowska A, Mozer-Lisewska I, Wysocki J, et al. The prevalence of mixed genotype infections in Polish patients with hepatitis C. *International J Infect Dis*, 2016;43: 13-6.
30. McNaughton AL, Thomson EC, Templeton K, Gunson RN, Leitch ECM. Mixed genotype hepatitis C infections and implications for treatment. *Hepatology*, 2014;59(3), 1209.