

## فراوانی ژنوتایپ‌های هپاتیت C در مبتلایان به عفونت هپاتیت C در استان لرستان طی سال‌های ۹۱-۱۳۸۸

محمدرضا ناظر<sup>۱</sup>؛ بهروز بیرانوند<sup>۲\*</sup>؛ ضیاء عبیدوای<sup>۳</sup>؛ امید بیکی<sup>۴</sup>

### چکیده

زمینه: تعیین ژنوتیپ هپاتیت C در تعیین جنبه‌های مختلف این عفونت از جمله اپیدمیولوژی، پاتوژنز و پاسخ به درمان‌های ضدویروسی اهمیت دارد. هدف از این مطالعه بررسی شیوع ژنوتایپ‌های هپاتیت C در بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک عفونی شهر خرم‌آباد است.

روش‌ها: در این مطالعه از میان تمامی بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک عفونی شهر خرم‌آباد طی یک بازه چهارساله، تعداد ۱۲۰ نفر که دارای شرایط ورود به مطالعه بودند مورد ارزیابی قرار گرفتند. در این بررسی سرم افراد مبتلا به هپاتیت C با روش PCR از نظر نوع ژنوتایپ هپاتیت C بررسی گردید.

یافته‌ها: از ۱۲۰ بیمار مورد مطالعه ۱۰۱ نفر (۸۴/۲٪) مرد و ۱۹ نفر (۱۵/۸٪) زن بودند. بیشترین فراوانی مربوط به ژنوتایپ 3a با ۶۵ درصد موارد و پس از آن به ترتیب 1a با ۲۴/۲٪، 1a, 1b با ۵٪ و 2a با ۱/۷ درصد بود. از میان تمام نمونه‌های مورد بررسی در کل ژنوتایپ، ۵ نفر (۴/۲٪) قابل تعیین نبود. در این مطالعه میان جنسیت و ژنوتیپ و نیز میان گروه سنی و ژنوتیپ رابطه معناداری مشاهده نشد. همچنین ۱۸/۳ درصد از بیماران مورد بررسی HIV مثبت بودند.

نتیجه‌گیری: شایع‌ترین ژنوتایپ در این مطالعه ژنوتایپ 3a به‌دست آمد که با ژنوتایپ شایع در کشورهای عربی، اروپایی، آمریکایی و آفریقایی همخوانی ندارد. همچنین در این بررسی ژنوتایپ 1a دومین ژنوتایپ شایع بود درحالی‌که در بسیاری از مطالعات داخلی، ژنوتایپ 1a شایع‌ترین ژنوتایپ به‌دست آمده است.

کلیدواژه‌ها: هپاتیت C، ژنوتیپ، ویروس، HIV

«دریافت: ۱۳۹۲/۹/۱۰ پذیرش: ۱۳۹۳/۲/۹»

۱. گروه بیماری‌های عفونی، مرکز تحقیقات هپاتیت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان

۲. گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۳. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان

۴. مرکز تحقیقات عوامل محیطی موثر بر سلامت کرمانشاه، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

\*عهده‌دار مکاتبات: کرمانشاه، میدان ایثار، جنب بیمارستان فارابی، دانشکده بهداشت، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، تلفن: ۰۸۳۱-۸۲۶۴۴۴۷

Email: behroz.beiran@yahoo.com

### مقدمه

مختلف ژنوم، خود با یکدیگر تفاوت دارند. بر اساس هتروژنی (ناهمگونی) توالی نوکلئوتیدهای ایزوله‌های مزبور، انواع HCV را به ۶ ژنوتایپ اصلی (1-6) و ۱۱ ژنوتایپ فرعی (1a, 1b, 1c, 2a, 2b, 3a, 3b, 4a, 5a, 6a) طبقه‌بندی کرده‌اند (۲).

مطالعات متعددی بر روی اهمیت کلینیکی و آزمایشگاهی تعیین ژنوتایپ HCV صورت گرفته است

ویروس هپاتیت C (HCV) با قطر تقریبی ۵۰nm دارای ژنومی متشکل از یک مولکول RNA تک‌رشته‌ای به طول تقریبی ۱۰ کیلو باز بوده و به خانواده فلاوی ویریده و جنس هپاسی ویروس (hepacivirus) تعلق دارد (۱). ویروس‌های هپاتیت C متفاوتی از مناطق مختلف جهان ایزوله شده، که اساساً در توالی نوکلئوتیدی نواحی

مختلف و بر اساس مناطق مختلف جغرافیایی و نژادی بوده است، که این مسأله خود لزوم انجام اینگونه مطالعات را در کشورهای دیگر از جمله ایران روشن می‌سازد. در این راستا مطالعه حاضر به منظور بررسی شیوع ژنوتایپ‌های HCV در بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک عفونی شهر خرم‌آباد انجام شد.

### مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر یک مطالعه مقطعی است که بر روی تمامی بیماران مبتلا به HCV مراجعه‌کننده به کلینیک عفونی شهرستان خرم‌آباد از سال ۹۱-۱۳۸۸ انجام گرفت. بیمارانی که HCV Ab آن‌ها توسط روش الیزا مثبت و توسط روش وسترن بلات تأیید شده بودند وارد مطالعه شدند. پس از جمع‌آوری اطلاعات اپیدمیولوژیک (سن، جنس، تعیین راه‌های احتمالی انتقال بیماری و غیره) برای هر کدام از بیماران آزمایش PCR انجام پذیرفت. بدین منظور ۵ سی‌سی خون از هر فرد اخذ و دو قطره از محلول EDTA ۵٪ به آن اضافه گردید. پس از سانتریفوز پلاسما جدا و به میکروتیوب ۱/۵ سی‌سی انتقال داده شد و سپس جهت PCR و تعیین ژنوتایپ با روش amplify و اطلاعات سکانس‌های توالی 5UTR و NB5B آماده گردید. تمامی آزمایش‌های تعیین ژنوتایپ با استفاده از کیت‌های ساخته‌شده توسط شرکت Roch و در آزمایشگاه قلهک تهران صورت پذیرفت. پس از تعیین ژنوتایپ پاسخ به صورت کد ارجاع گردید. یافته‌های به‌دست‌آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و  $P < 0/05$  سطح معناداری اختلاف‌ها قرار داده شد.

### یافته‌ها

جمعیت مورد مطالعه در این پژوهش ۱۲۰ بیمار مبتلا به هپاتیت C بود که از این تعداد ۱۰۱ نفر (۸۴/۲٪) مرد و ۱۹ نفر (۱۵/۸٪) زن بودند. میانگین سنی بیماران مبتلا به هپاتیت C مورد مطالعه در این پژوهش  $36/54 \pm 10/29$

که اهمیت تعیین ژنوتایپ ویروس آلوده‌کننده فرد بیمار را در بررسی بسیاری از جنبه‌های عفونت HCV شامل اپیدمیولوژی، پاتوژنز و پاسخ به درمان‌های ضد ویروسی و همچنین ارزیابی کارایی و انتخاب روش مناسب برای تشخیص و غربالگری نمونه‌های آلوده به HCV (۳) به اثبات می‌رساند. گرچه به نظر می‌رسد ژنوتایپ ویروس تأثیر چندانی در انتقال، میزان تکثیر و یا میزان و سرعت پیشرفت به سمت فیروز کبدی و سیروز و همچنین در سرنوشت نهایی عفونت ندارد، اما نوع ژنوتایپ ویروس بیانگر احتمال پاسخ به درمان‌های فعلی با انواع ایترفرون است (۴).

سوزن آلوده و سایر پارافرنالیاها (paraferalia) همراه با تزریق مواد مخدر در حال حاضر شایع‌ترین راه انتقال عفونت هپاتیت C در اکثر کشورهای توسعه‌یافته است. انتقال جنسی HCV نیز امکان‌پذیر اما غیرشایع است (۴). سایر راه‌های انتقال شامل تماس مکرر با خون آلوده در بین پرسنل بهداشتی درمانی و انتقال پری‌ناتال از مادر به نوزاد می‌باشد. از سویی دیگر انتقال از طریق خالکوبی، حجامت و مراسم خاص قربانی کردن نیز امکان‌پذیر اما بسیار نادر است (۴). مطالعات صورت‌گرفته در ارتباط با شیوع HCV در کشورهای مختلف حاکی از آن است که حدود ۳ درصد از کل جمعیت جهان (۱۷۰ میلیون نفر) به ویروس هپاتیت C آلوده بوده و در حال حاضر این عفونت شایع‌ترین عامل بیماری پیشرفته و بدخیم کبد در بسیاری از کشورها است (۵). شیوع عفونت HCV نیز در ایران بر اساس مطالعات محدود انجام‌شده ۱۲-۵ درصد تخمین زده می‌شود، به عبارتی دیگر حدود ۳۰۰-۲۰۰ هزار نفر آلوده به HCV در ایران وجود دارد (۶).

بررسی‌های صورت‌گرفته در خصوص توزیع انواع ژنوتایپ‌های این ویروس بر حسب متغیرهای مختلف از جمله جنس، سن، تعداد ویروس در سرم (Viral load)، پاسخ به درمان و پایداری وضعیت بهبود در بیماران درمان‌شده حاکی از متناقض بودن نتایج در کشورهای

بررسی توزیع فراوانی نتیجه آزمایش تعیین ژنوتایپ HCV بر اساس گروه‌های سنی مورد مطالعه (جدول ۲) نشان داد که در همه گروه‌های سنی ژنوتایپ غالب 3a است به طوری که در گروه‌های سنی زیر ۲۵ سال، گروه ۲۵-۴۰ سال، ۴۰-۵۵ سال، گروه ۵۰-۷۵ سال، ژنوتایپ 3a به ترتیب ۵۰ (۷/۱۴)، ۶۵/۷۵ (۴۸/۷۳)، ۶۶/۶۷ (۱۶/۲۴) و ۷۷/۷۸ (۷/۹) درصد بود. همچنین بیشترین میزان فراوانی ژنوتایپ‌های 1a و 3a در گروه سنی ۲۵-۴۰ سال به ترتیب با ۶۸/۹۶ و ۶۱/۵۴ درصد و بیشترین میزان فراوانی ژنوتایپ 2a در گروه سنی زیر ۲۵ سال (۱۰۰٪) قرار داشت. با وجود تفاوت‌های موجود، از نظر آماری ارتباط معناداری میان نوع ژنوتایپ و گروه‌های سنی مشاهده نگردید ( $P=0/11$ ) (جدول ۲).

سال با حداکثر سن ۷۰ و حداقل سن ۱۸ سال بود. رفتارهای پرخطر (تزریق، سرنگ مشترک، رابطه جنسی، زندان و...) در ۶۷ نفر (۵۵/۸۳٪) وجود داشت و حدود ۵۸ نفر (۴۸/۳۳٪) از بیماران سابقه مصرف مواد مخدر به صورت تزریق داخل وریدی را گزارش کردند. در تقسیم‌بندی گروه‌های سنی، بیشترین فراوانی در گروه سنی ۲۵-۴۰ سال (۶۰/۸٪) و کم‌ترین فراوانی مربوط به گروه سنی بالای ۵۵ سال بود که تنها تعداد ۹ نفر (۷/۵٪) از افراد در آن گروه قرار داشتند (جدول ۱).  
بیشترین ژنوتایپ جدا شده در این مطالعه 3a (۶۵٪) و 1a (۲۴/۲٪) بود و ژنوتایپ‌های 1a, 1b (۵٪) و 2a (۱/۷٪) در رده‌های بعدی قرار داشتند. ژنوتایپ ۵ نفر از نمونه‌ها (۴/۲٪) قابل تعیین (not typable) نبود.

جدول ۱- توزیع فراوانی گروه‌های سنی به تفکیک جنسیت

گروه سنی	جنسیت		کل	
	مؤنث	مذکر		
	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی
<۲۵	۸/۹	۹	۲۶/۳	۵
۲۵-۴۰	۶۷/۳	۶۸	۲۶/۳	۵
۴۰-۵۵	۱۶/۸	۱۷	۳۶/۸	۷
≥۵۵	۶/۹	۷	۱۰/۵	۲
کل	۱۰۰	۱۰۱	۱۰۰	۱۹

جدول ۲- توزیع فراوانی نتیجه آزمایش تعیین ژنوتایپ HCV بر اساس گروه‌های سنی

Pvalue	تعداد کل	ژنوتایپ (فراوانی) (درصد)				گروه سنی
		غیر قابل تشخیص	3a	2a	1a/1b	
	۱۴(۱۰۰)	۱(۷/۱)	۷(۵۰)	۲(۱۴/۳)	۰(۰)	۴(۲۸/۶) ≤۲۵
	۷۳(۱۰۰)	۴(۵/۵)	۴۸(۶۵/۸)	۰(۰)	۱(۱/۴)	۲۰(۲۷/۴) ۲۵-۴۰
۰/۱۱	۲۴(۱۰۰)	۰(۰)	۱۶(۶۶/۷)	۰(۰)	۵(۲۰/۸)	۳(۱۲/۵) ۴۰-۵۵
	۹(۱۰۰)	۰(۰)	۷(۷۷/۸)	۰(۰)	۰(۰)	۲(۲۲/۲) ≥۵۵
	۱۲۰(۱۰۰)	۵(۴/۲)	۷۸(۶۵)	۲(۱/۷)	۶(۵)	۲۹(۲۴/۲) تعداد کل

جدول ۳- توزیع فراوانی نتیجه آزمایش تعیین ژنوتایپ HCV بر اساس جنس

Pvalue	تعداد کل		ژنوتایپ										جنس
			غیر قابل تشخیص		3a		2a		1a/1b		1a		
	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	
۰/۴۲	۱۰۰	۱۰۱	۵	۵	۵۹/۴	۶۰	۲	۲	۵/۹	۶	۲۷/۷	۲۸	مذکر
	۱۰۰	۱۹	۰	۰	۹۴/۷	۱۸	۰	۰	۰	۰	۵/۳	۱	مونث
	۱۰۰	۱۲۰	۴/۲	۵	۶۵	۷۸	۱/۷	۲	۵	۶	۲۴/۲	۲۹	تعداد کل

ژنوتایپ غالب در مطالعه حاضر با ژنوتایپ‌های غالب در کشورهای عربی همسایه ایران از جمله عربستان سعودی، کویت، عمان، یمن، عراق، مصر و آفریقا متفاوت است. شایع‌ترین ژنوتایپ در این کشورها IV است (۸، ۹ و ۱۰). همچنین ژنوتایپ غالب مطالعه حاضر با کشورهای همسایه ایران از جمله ترکیه و روسیه (۱۱) و بسیاری از کشورهای اروپایی همچون فرانسه (۱۳) و اسپانیا (۱۴) و کشورهای آمریکای شمالی (۱۵) که ژنوتایپ I در آنها شایع گزارش شده متفاوت است. علت تفاوت موجود را می‌توان به بالا بودن آمار معتادان تزریقی در مطالعه حاضر (۴۸/۳۳٪) نسبت داد چراکه مطالعات اپیدمیولوژیک مولکولی بسیاری حاکی از ارتباط بین انتقال ژنوتایپ 3a و سابقه اعتیاد تزریقی مواد مخدر بوده‌اند (۷ و ۲۰-۱۸)، به عبارتی دیگر variant‌های ژنوتایپ 3a را می‌توان به صورت یک اپیدمی جهانی در گروه‌های تزریقی به حساب آورد. نتایج این پژوهش با نتایج مطالعات صورت گرفته در کشورهای شرقی ایران مثل پاکستان، هند و نپال که در آنها ژنوتایپ III به عنوان شایع‌ترین ژنوتایپ معرفی شده است، مشابه است.

ژنوتایپ بعدی شایع در این بررسی، 1a بود که در بسیاری از مطالعات نیز جزء ژنوتایپ‌های شایع اول یا دوم بوده است (۶، ۱۵ و ۲۱). به طور مثال مطالعه‌ای که بر روی ۱۲۵ نمونه جمع‌آوری شده از جنوب، شمال و غرب ایران و تهران صورت گرفته، نشان داد که ژنوتایپ 1a شایع‌ترین ژنوتایپ (۴۷٪) می‌باشد (۲۲).

همچنین بررسی توزیع فراوانی نتیجه آزمایش تعیین ژنوتایپ HCV در هر جنس در جمعیت مورد مطالعه نشان داد که بیشترین میزان فراوانی ژنوتایپ HCV در هر دو جنس مذکر و مؤنث مربوط به ژنوتایپ 3a به ترتیب با ۵۹/۴ (۶۰/۱۰۱) و ۹۴/۷ (۱۸/۱۹) درصد می‌باشد. در این مطالعه ارتباط آماری معناداری بین نوع ژنوتایپ و جنس مشاهده نگردید (P=۰/۴۲) (جدول ۳). از سوی دیگر ۲۲ نفر از کل بیماران مورد مطالعه علاوه بر HCV، دارای عفونت همزمان HIV نیز بودند. در این بررسی ارتباط آماری معناداری میان ابتلا به HIV و ژنوتایپ، جنس و گروه سنی مشاهده نشد (P>۰/۰۵).

### بحث

این مطالعه اولین گزارش از وضعیت اپیدمیولوژی مولکولی ویروس هپاتیت C در استان لرستان است. طبق نتایج به دست آمده، تعداد بیماران مرد به طور قابل توجهی از زنان بیشتر است و شاید بتوان دلیل آن را بیشتر بودن رفتارهای پرخطری همچون تزریق مواد مخدر در میان مردان دانست. در مطالعات دیگری که در کشورهای اروپایی و آمریکا صورت گرفته نیز تعداد مردان مبتلا نسبت به زنان به همین دلیل بیشتر بوده است (۷). ژنوتایپ‌های غالب در این مطالعه، ژنوتایپ‌های 3a و 1a می‌باشد و ژنوتایپ ۴/۳ درصد از بیماران غیرقابل تشخیص بودند که دلیل آن می‌تواند محدودیت روش استفاده شده جهت جداسازی ژنوتایپ باشد.

وسیع‌تری انجام شوند، تا بتوان نتیجه‌گیری دقیق‌تری از آن‌ها به‌دست آورد و نتایج حاصل را در مدیریت درمان این بیماری مورد استفاده قرار داد.

### نتیجه‌گیری

با توجه به شیوع بالاتر ژنوتایپ ۳ در لرستان و نظر به هزینه و عوارض بالای درمان داروهای هیپاتیت C و این‌که طول درمان ژنوتایپ‌های ۳ و ۲ نسبت به دیگر ژنوتایپ‌ها، حداقل شش ماه کم‌تر بوده و پاسخ درمانی بهتر و SVR طولانی‌تری می‌دهند، عاقلانه به‌نظر می‌رسد قبل از شروع درمان هیپاتیت C، بیماران از نظر ژنوتایپ نیز بررسی گردند.

### تشکر و قدردانی

در پایان نویسندگان از اساتید و کارکنان گرامی دانشکده بهداشت و گروه بیماری‌های عفونی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه و پرسنل محترم کلینیک و بخش بیماری‌های عفونی بیمارستان شهدای عشایر خرم‌آباد لرستان که در این تحقیق ما را یاری کردند کمال تشکر و قدردانی را دارند.

این بررسی نشان داد که ژنوتایپ 3a در هر دو جنس شایع‌ترین ژنوتایپ است درحالی‌که در مطالعه مرادی و همکاران در استان گلستان (۲۳) شایع‌ترین ژنوتایپ در بین مردان 3b و در بین زنان 1b بود. علت این تفاوت را می‌توان به ریسک‌فاکتورهای مختلفی نسبت داد که به‌دلیل اختلاف فرهنگی و عادات اجتماعی و بهداشتی از جامعه‌ای به جامعه دیگر متفاوت است.

بر اساس نتایج این مطالعه، ژنوتایپ 3a در تمامی گروه‌های سنی شایع‌ترین ژنوتایپ بود. ولی در مطالعه‌ای در کشور ایتالیا که بر روی ۵۰ نمونه صورت گرفته، ژنوتایپ 1b در تمام سنین، ژنوتایپ 2a بیشتر در بزرگسالان و ژنوتایپ 3a فقط در بزرگسالان دیده شد (۲۴).

در این بررسی ۱۸/۳۳ درصد از بیماران عفونت همزمان HCV و HIV داشتند درحالی‌که در مطالعه افشاریان و همکاران در کرمانشاه ۴۲/۶۲ درصد از بیماران به عفونت همزمان HCV و HIV مبتلا بودند که علت این تفاوت موجود را نیز می‌توان به اختلاف فرهنگی و عادات اجتماعی و بهداشتی نسبت داد (۲۵). بنابراین پیشنهاد می‌شود این‌گونه مطالعات در مقیاس

### References

- Theodore D, Lemon SM. GB virus C, Hepatitis C virus, or human orphan flavivirus. *Hepatology*. 1997;25:1285-6.
- Lau JY, Davis GL, Prescott LE, Maertens G, Lindsay KL, Qian K, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes determined by line probe assay in patients with chronic hepatitis C seen at tertiary referral centers in the United States. *Hepatitis Interventional Therapy Group*. *Ann Intern Med*. 1996;124(1):868-76.
- Zein NN, Rakela J, Persing DH. Genotype-dependent serologic reactivities in patients infected with hepatitis C virus in United States. *Mayo Clin Proc*. 1995;70(5):449-52.
- Svrtlih N, Delic D, Simonovic J, Jevtovic D, Dokic L, Gvozdenovic E, et al. Hepatitis C virus genotypes in Serbia and Montenegro: The prevalence and clinical significance. *World J Gastroenterol*. 2007;13(3):355-60.
- Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol*. 2008;48:148-62.
- Keyvani H, Alizadeh H, Alavian SM. Distribution frequency of hepatitis C virus genotype in 2231 patients Iran. *Hepato Res*. 2007;37:101-3.
- Mathel C. Molecular epidemiology of hepatitis C among drug users, correlation with clinical parameters, sexual behavior and drug-related behavior. *ESCMID*. 2004;14:1575.
- Osoba A, Ibrahim M. Hepatitis C virus genotyping by polymerase chain Reaction and Enzyme immunoassay Among Saudi patients in the western province, Saudi Arabia. *Ann Saudi med*. 2000;20(5-6):394-7.
- Tanaka Y, Salah A, Fuat N. Exponential spread of hepatitis C virus Genotype 4a in Egypt. *J Mol Evol*. 2004;58(2):191-5.

10. Lz Xu, Larzul D, Delaporte E, Brechot C, Kremsdorf. HCV genotype 4 is highly prevalent in central Africa. *J Gen Virol*. 1994;45: 2393-8.
11. L.vov Dk, Mishiro S, Selivanov NA, Samokhvalov EI, Shakhgildian IV, Stakhanova YM, et al. Prevalence of genotypes of HCV, circulating in northwestern and central parts of Russia. *Vopr Virusol*. 1995;40(6):251-3.
12. Esra y, Asli O, Funda S, Ergun P, Rengul C, Hikmet A. Molecular characterization of a full Genome Turkish HCV 1b Isolate (HCV-TR1): A predominant viral from in Turkey. *Virus Genes*. 2002;25(2):169-77.
13. Martinot-Peignoux M, Roudot-Thoraval F, Mendel I, Coste J, Izopet J, Duverlie G, et al. Hepatitis C virus genotypes in France: relationship with epidemiology, pathogenicity and response to interferon therapy. *The GEMHEP. J Viral Hepat*. 1999;6:435-43.
14. Alonso Alonso P, Orduna A, San Miguel A, Dominguez E, Gutierrez P, Lorenzo B, et al. Genotypes of hepatitis C virus: their relationship with risk factors, the severity of liver disease, and the serologic response. *Med Clin*. 1998;110:681-6.
15. Rosen HR, Chou S, Sasaki AW, Gretch DR. Molecular epidemiology of hepatitis C infection in U.S. veteran liver transplant recipients: evidence for decreasing relative prevalence of genotype 1B. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:3015-9.
16. Shah HA, Jafri W, Malik I, Prescott L, Simmond P. HCV genotypes and chronic liver disease in Pakistan. *J Gastroenterol Hepatol*. 1997;12(11):758-61.
17. Amara purkar D, Dhorda M, Kirpalan A. prevalence of HCV genotypes In Indian patients and their clinical significance. *J Assoc physicians India*. 2001;49:983-5.
18. Fakeeh M, Zaki AM. Hepatitis C: prevalence and common genotypes among ethnic groups in Jeddah, Saudi Arabia. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61:889-92.
19. Pacsa AS, Al-Mufti S, Chugh TD. Genotypes of hepatitis C virus in Kuwait. *Med Princ Pract*. 2001;10:55-7.
20. Moreno Planas JM, Fernández Ruiz M, Portero Azorin F. Prevalence of hepatitis C virus genotypes in a Spanish liver transplant unit. *Transplant Proc*. 2005;37:1486-7.
21. Assaezadegan MA, Shakerinejad Gh, Norouzirad R, Amini A. Distribution of hepatitis C virus genotypes among patients with hepatitis C infection in Khuzestan province. *Medical Science Journal*. 2008;7:471-9.
22. Samimi-Rad K, Nategh R, Malekzadeh R. Molecular epidemiology of hepatitis C virus in Iran as reflected by phylogenetic analysis of the NS5B region. *J Med Virol*. 2004;74:246-52.
23. Moradi A, Semnani SH, Keshtkar AA, Khodabakhshi B, Kazeminejad V, Molana AA, et al. Distribution of hepatitis C virus genotype among HCV infected patients in Golestan province, Iran. *Journal of Gastroenterology*. 2010;15:7-13.
24. Margraf RL, Erali M, Liew M, Wittwer CT. Genotyping hepatitis C virus by heteroduplex mobility analysis using temperature gradient capillary electrophoresis. *J Clin Microbiol*. 2004;42:4545-51.
25. Afsharian M, Raoufi R, Vaziri S, Janbakhsh AR, Mansouri F, Ghadiri K, et al. HCV genotypes in patients referred to Sina hospital in Kermanshah during 2005 to 2006. *Journal of infectious and tropical disease*. 2007;39:19-23.