



فرحناز جوکار 1

دکتر علی اکبر خالصی 2

دکتر سپیده بشارتی 3

دکتر ریحانه جعفرشاد 4

محمود خوش سرور 5

دکتر فریبرز منصور قناعی 6*

بررسی ژنوتیپ ویروس هپاتیت C در بیماران همودیالیزی مبتلا به هپاتیت C در استان گیلان

چکیده

زمینه: بیماران همودیالیزی در ریسک بالاتر ابتلا به عفونت هپاتیت C (HCV) می‌باشند. عفونت HCV یکی از عوامل افزایش‌دهنده موربیدیتی و مورتالیتی در بیماران همودیالیزی است. ژنوتیپ‌های مختلف HCV پاسخ‌های متفاوتی به درمان می‌دهند. هدف این مطالعه بررسی شیوع ژنوتیپ‌های HCV در بیماران همودیالیزی در استان گیلان می‌باشد.

روش کار: تمامی بیماران مراجعه‌کننده به 11 مرکز همودیالیز استان طی سال 87 با روش نمونه‌گیری سرشماری از طریق آزمایش الیزا جهت Anti HCV Ab بررسی شدند. موارد مثبت بعد از تکرار الیزا، تحت PCR قرار گرفته و نمونه‌های PCR مثبت جهت تعیین ژنوتیپ در این مطالعه استفاده شدند. اطلاعات جمع‌آوری شده با نرم‌افزار SPSS14 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

یافته‌ها: از 514 بیمار همودیالیزی کل استان، 61 بیمار Anti HCV مثبت داشتند و شیوع آن 11/9٪ گزارش شد. [CI %95: (9/07 - 14/67)] از میان بیماران Anti HCV مثبت، PCR (ویرمی HCV) در 32 بیمار (5/52٪) دیده شد. ژنوتیپ غالب 1a با شیوع 59/38٪ [CI %95: (23/61 - 57/65)] و پس از آن 3a با شیوع 40/62٪ [CI %95: (42/36 - 76/4)] بود. ارتباط معنی‌داری بین سن و نوع ژنوتیپ یا جنس و نوع ژنوتیپ دیده نشد. شیوع بالای ژنوتیپ 3a در بیماران همودیالیزی شهرستان رشت جالب توجه بود. ($P \leq 0/05$)

نتیجه‌گیری: الگوی ژنوتیپ در این مطالعه مشابه سایر مطالعات انجام شده در ایران و متفاوت با ژنوتیپ‌های شایع در سایر کشورهای خاورمیانه است و با ژنوتیپ‌های غالب در اروپا و ایالات متحده مشابهات بیشتری دارد.

واژگان کلیدی: ژنوتیپ هپاتیت C، همودیالیز، گیلان

- 1- مربی دانشگاه علوم پزشکی گیلان، پرستاری
- 2- متخصص داخلی، پژوهشگر
- 3- پزشک عمومی، پژوهشگر
- 4- دستیار داخلی، پژوهشگر
- 5- کارشناس علوم آزمایشگاهی
- 6- استاد گروه گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی گیلان

* نشانی نویسنده مسئول:
رشت - خیابان سردار جنگل -
مرکز آموزشی درمانی رازی -
مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش
و کبد

تلفن: 0131-5535116

فاکس: 0131-5534951

نشانی الکترونیکی:

ghanaei@yahoo.com
ghanaei@gums.ac.ir

مقدمه

بیماران همودیالیزی ریسک بالاتری جهت ابتلا به عفونت هیپاتیت C دارند و این امر با عواملی مثل تعداد انتقال خون، ضعف ایمنی نسبی، انتقال بیمارستانی و ... ارتباط دارد. عفونت HCV یک فاکتور پیشگویی کننده بد برای بقای بیماران در مرحله انتهایی بیماری کلیوی (ESRD) بوده و باعث افزایش موربیدیتی و مورتالیتی در مقایسه با بیماران دیالیزی غیر عفونی می گردد [1-4]. HCV یک RNA ویروس با نرخ ذاتی بالای موتاسیونی می باشد که منجر به هتروژنیسیته قابل توجهی در ژنوم می گردد. 6 HCV ژنوتیپ عمده و بیش از 50 ساب تایپ (غیره و a,b,c) در داخل این ژنوتیپها وجود دارد. شیوع ژنوتیپها تحت تأثیر مسائل مختلفی نظیر الگوی عفونت، فاکتورهای ژئوگرافیک، مهاجرت جمعیت و غیره می باشد [5 و 6].

بین ژنوتیپ و پاسخ به درمان یک ارتباط بالینی مهم وجود دارد. بیماران دارای ژنوتیپ 1، پاسخ درمانی ضعیفتری نسبت به ژنوتیپ 2 و 3 نشان می دهند. همچنین افراد دارای ژنوتیپ b1 در معرض خطر بیشتری جهت هیپاتوسلولار کارسینوما (HCC) و همچنین سیر پیشرونده تر هیپاتیت C پس از پیوند کبد می باشد. ارتباط ثابت ژنوتیپ 3 و استئاتوز کبدی نیز یافت شده است. در مورد روش اکتساب ژنوتیپ 1a و 3a در مصرف کنندگان وریدی داروها شایع هستند، در حالی که ژنوتیپ b1 به طور شایعی با انتقال خون مرتبط است. این مشاهدات، علاقه به شناسایی ژنوتیپهای مختلف HCV در نواحی جغرافیایی و گروههای پر خطر مختلف را افزایش داده است [7 و 8]. گزارشات مقدماتی در بیماران همودیالیزی، ژنوتیپ های 1a و 3a را شایع ترین ساب تایپها در ایران عنوان کرده اند [9]. مطالعات بعدی انجام شده در تهران [10 و 11] و آذربایجان شرقی [7] مؤید نتایج فوق بودند که متفاوت از سایر کشورهای خاورمیانه می باشد [12، 7 و 13].

هدف این مطالعه، بررسی شیوع ژنوتیپهای HCV و ساب تایپهای آن در بیماران همودیالیزی استان گیلان می باشد.

مواد و روشها

در یک مطالعه توصیفی- مقطعی، تمامی بیماران همودیالیزی (514 نفر) مراجعه کننده به 11 مرکز همودیالیز استان گیلان (رشت 159 نفر، رودسر 57 نفر، لاهیجان 56 نفر، صومعه سرا 40 نفر، تالش 39 نفر، لنگرود 38 نفر، آستانه 38 نفر، انزلی 34 نفر، آستارا 20

نفر، فومن 18 نفر و رودبار 17 نفر) طی سال 1387 با روش نمونه گیری سرشماری پس از تکمیل فرم رضایت نامه بررسی شدند و از نظر Anti HCV Ab به روش الیزا (نسل سوم) مورد آزمایش قرار گرفتند. نمونه ها در دمای 70° - در یخچال مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد گیلان به منظور انجام HCV RNA PCR نگهداری شدند. نهایتاً نمونه های PCR مثبت جهت تعیین ژنوتیپ در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفتند. کیت مصرف شده جهت ژنوتیپ، HCV-Genotyping AG ساخت شرکت Biodiversity کشور ایتالیا (version 01.06) بود. داده های جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS version 14 مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت و جهت بررسی ارتباط آماری بین داده ها از روش X^2 (کای دو) و T-test استفاده شد. مقادیر $Pvalue < 0.05$ از نظر آماری معنی دار تلقی شدند.

یافتهها

از میان 514 بیمار مراجعه کننده، 61 بیمار Anti HCV مثبت داشتند. شیوع Anti HCV 11/9٪ [(9/07-14/67)]: 95٪ [CI نشان داده شد. مثبت بودن Anti HCV، به طور آشکاری در مراکز همودیالیز صومعه سرا، لنگرود و رشت بیشتر از سایر مناطق استان بود و در مراکز دیالیز آستانه، فومن، رودبار، رودسر، تالش صفر بود (جدول 1). ژنوتیپهای مشاهده شده در بیماران همودیالیزی مراکز مختلف در جدول 1 نشان داده شده است. از 61 بیمار Anti HCV مثبت، 32 نفر (52/5٪) PCR مثبت (ویرمی HCV) بودند.

از نظر ژنوتیپ اکثر بیماران PCR مثبت، 1a (59/38٪) [(42/36-76/4)]: 95٪ [CI] و 3a (40/62٪) [(23/61-57/65)]: 95٪ [CI] بود. نکته مهم شیوع بالای ژنوتیپ 3a در بیماران همودیالیزی رشت بود. (جدول 1). ($P \leq 0/05$)

در بیماران PCR مثبت حداقل سن 23 سال و حداکثر سن 78 سال بود. هیچ ارتباط معنی داری بین میانگین سن و نوع ژنوتیپ وجود نداشت. (جدول 2). ($P > 0/37$)

از میان 24 مرد دارای ویرمی 37/5٪ ژنوتیپ 3a [(57/95)- (23/61)]: 95٪ [CI] و 15 بیمار (62/5٪) ژنوتیپ 1a [(76/4)- (42/36)]: 95٪ [CI] داشتند و در زنان دارای ویرمی 4 نفر (50/1٪) ژنوتیپ 3a و 4 نفر (50٪) ژنوتیپ 1a داشتند. ارتباط معنی داری بین جنس و نوع ژنوتیپ وجود نداشت.

نوزده نفر (4/59٪) از بیماران دارای ویروسی سابقه تزریق خون داشتند. یازده نفر (4/34٪) از بیماران 2 بار در هفته و 21 نفر

3 بار در هفته دیالیز می‌شدند. حداقل مدت دیالیز 1 سال و حداکثر 20 سال با میانگین 5/03 (انحراف معیار: 3/89) بود.

جدول 1- فراوانی شیوع ژنوتیپ‌ها بر حسب میانگین سنی			
P- Value	انحراف معیار	میانگین سن	ژنوتیپ
0/37	15/62	49/33	1a
	12/36	54/08	3a

جدول 2- ساب ژنوتیپ HCV بر اساس شهرهای استان گیلان				
P- Value	مجموع	ژنوتیپ		شهر
		1a	3a	
		تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
0/005	17	6(35/3٪)	11(64/7٪)	رشت (مرکز استان)
	15	13(86/7٪)	2(13/3٪)	سایر شهرهای استان
	32	19(59/4٪)	13(40/6٪)	مجموع

بحث

مطالعه حاضر اولین مطالعه انجام شده برای تعیین ژنوتیپ ویروس هپاتیت C در میان بیماران همودیالیزی استان گیلان است. شیوع antiHCV در این مطالعه 11/9٪ بود که از میانگین شیوع antiHCV در جمعیت همودیالیزی ایران کمتر است (21٪). از 2/9٪ تا 55/9٪ [10]. در مطالعه مشابه انجام شده در مازندران، شیوع 2٪ در سال 2006 گزارش شده است [14]. در کشورهای دیگر این درصد 84/6٪ در عربستان، 68٪ در پاکستان و 19/09٪ در ترکیه گزارش شده است [15]. درصد ویروسی در بیماران همودیالیزی با Anti HCV Ab مثبت در گیلان 52/5٪ بود. که در مقایسه با درصد ویروسی مشاهده شده در آمارهای جهانی بالاتر از میانگین آسیا (39/4٪) و پایین‌تر از میانگین اروپا و آمریکا (71/7٪) می‌باشد. این اختلاف مشاهده شده می‌تواند ناشی از حساسیت متفاوت تست‌های PCR استفاده شده باشد. در مقایسه با 2 مطالعه انجام شده در ایران (هر دو 2006) نتایج کمابیش مشابه بدست آمده است [16 و 10]. در مطالعه اخیر شایع‌ترین ژنوتیپ‌ها 1a و 3a بودند که مشابه نتایج مطالعه زالی، اولین بررسی انجام شده در ایران در مورد ژنوتیپ‌های شایع در جمعیت همودیالیزی‌های تهران و مطالعه حسینی مقدم،

انجام شده در 45 مرکز همودیالیز شهر تهران، است [9 و 10]. در مطالعه صومی و همکاران در آذربایجان شرقی نیز نتایج مشابه بدست آمد [7]. در مطالعه کیوانی و همکاران بر روی بیماران مبتلا به هپاتیت C مزمن کسب شده از منابع مختلف، نیز ژنوتیپ‌های 1a و 3a شایع‌ترین بودند [17]. صمیمی راد و همکاران نیز علاوه بر تأیید نتایج فوق در تهران ژنوتیپ‌های b1 و 4 را در مقام‌های بعدی شیوع گزارش نمودند [11]. نکته قابل توجه اینکه، ژنوتیپ 4 با وجود اینکه در خاورمیانه دیده می‌شود [18]. فقط 2 مطالعه در ایران آن را به عنوان چهار ژنوتیپ شایع گزارش کرده‌اند [10 و 11]. در مطالعه صمیمی راد در تهران ژنوتیپ 4، شیوع 7٪ داشت [11]. به طور کلی می‌توان گفت شایع‌ترین ژنوتیپ‌ها در ایران 1a و 3a می‌باشند که مطالعه حاضر نیز موید همین نتایج است. نکته مهم قابل توجه دیگر در مطالعه حاضر شیوع نسبی بالای ژنوتیپ 3a در مقایسه با 1a در مرکز همودیالیز رشت است (تقریباً 2 برابر). که با توجه به اهمیت ژنوتایپینگ به عنوان یک ابزار در بررسی اپیدمیولوژیک عفونت، این شیوع نسبی بالا، احتمال منشاء گرفتن عفونت در این مرکز از یک منبع واحد را تقویت می‌کند و لزوم بررسی بیشتر در بیماران، پرسنل، ماشین‌های دیالیز، روش‌های کنترل عفونت این مرکز را گوشزد می‌نماید.

ژنوتیپ غالب بود [12 و 13]، در حالیکه در مرزهای شرقی در هند و پاکستان 3a غالب بودند که ممکن است در شیوع بالای ژنوتیپ 3a در ایران نقش داشته باشد. خصوصاً با توجه به اینکه پاکستان و هند از مناطق با شیوع بالای عفونت می‌باشند [7] (جدول 3).

در مقایسه با سایر کشورهای جهان، الگوی ژنوتیپ مطالعه اخیر با سایر کشورهای خاورمیانه (که در آنها ژنوتیپ 4 شایع‌ترین است) فرق دارد [19-21] و مشابه الگوی به دست آمده از برزیل، فرانسه [22-26]، انگلستان، استرالیا و اسکاتلند است [11]. در کشور ترکیه همسایه غربی ایران در 2 مطالعه انجام شده ژنوتیپ b1

جدول 3- توزیع جهانی ژنوتیپ‌ها و ساب تیپ‌های HCV	
ژنوتیپ/ ساب تیپ	منطقه
شایع‌ترین	
	خاورمیانه
	کشورهای عربی
4	مصر (31)
4	عربستان سعودی (32 و 33)
4	سوریه (34)
4	کویت (35)
4	لبنان (36)
	کشورهای غیر عرب
1a	ایران - تهران (9)
3a	ایران - تهران (10)
1a	ایران - تهران (11)
1a	آذربایجان شرقی (7)
1a	مطالعه حاضر (گیلان)
	آمریکای شمالی
1a	ایالات متحده (37 و 38)
	اروپا
1a	اروپای شمالی (37 و 38)
1b	اروپای شرقی و جنوبی (39)
	آفریقا
1b	تونس (40)
1b	مراکش (41)
4	کامرون (42)
5	آفریقای جنوبی (43)

1b میانگین سنی بالاتری در مقایسه با سایر ژنوتیپها داشتند [30]. به طور کلی در اغلب مطالعاتی که بین سن و نوع ژنوتیپ ارتباط برقرار کرده‌اند، ژنوتیپ غالب در سنین بالاتر، 1b بوده است. مشابه اغلب بررسی‌های انجام شده در مطالعه حاضر نیز، ارتباطی بین ژنوتیپها و جنس دیده نشده است [7، 21، 26، 27].

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از زحمات و همکاری‌های سرکار خانم زهرا عطرکار روشن قدردانی به عمل می‌آید.

در بررسی رابطه بین سن و ژنوتیپ، نتایج متفاوتی در مطالعات مختلف دیده می‌شود. در مطالعه حاضر ارتباط معنی‌داری بین سن و نوع ژنوتیپ وجود نداشت که این نتیجه مشابه مطالعه انجام شده توسط صومی و کبیر است [7 و 26]. در مقابل در از میر ترکیه نشان داده شد که ژنوتیپ 1 در بیماران مسن‌تر دیده می‌شود [27] Lee و همکاران نیز نشان دادند که ژنوتیپ 1 در بیماران مسن‌تر و ژنوتیپ 2 در بیماران جوان‌تر شایع است [28]. بنانی و همکاران در بررسی 55 بیمار همودیالیزی نشان دادند که 1b در بیماران مسن‌تر شایع‌تر می‌باشد در حالی که 2a و 2c در افراد جوان‌تر سبب تایپ اصلی بود [29]. در ایران ارتباط ژنوتیپ 1b با سن تنها در مطالعه انجام شده توسط حسینی مقدم نیز نشان داده شده است [10]. Pena و همکاران نیز در اسپانیا نشان دادند که بیماران با ژنوتیپ


 مراجع

- 1- Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. Hepatitis C infection and patients with end-stage renal disease. *Hepatology*. 2002; 36:3-10.
- 2- Chong VH, Zinna HS. Hepatitis C virus infection and haemodialysis: experience of a district general hospital in Brunei Darussalam. *Singapore Med J*. 2008; 49(11):916-20.
- 3- Salama G, Rostaing L, Sandres K, Izopet J. Hepatitis C infection in French hemodialysis unit; a multicenter study. *J med viral*. 2000; 61:44-51.
- 4- Tokars JJ, Frank JJ, Alter MJ, Arudunio MJ. National Surveillance of dialysis – associated diseases in untied states, 2000. *Semin Dial* 2002; 15:162-71.
- 5- Freitas SZ, Dacunha RV, Martins RM, Tales SA, Ibanhes ML, Motta-Castro AR. Prevalence, genotypes and risk factors associated with hepatitus C virus infection in hemodialysis patients in Campo Grande, MS, Brazil. *Mem Inst oswaldo cruz* 2008; 103:405-7.
- 6- Zein NN. Clinical Significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbial Rev* 2000; 13:223-35.
- 7- Somi MH, Keivani H, Ardalan MR, Farhang S, Pouri AA. Hepatitis C virus genotypes in patients with end-stage renal disease in East Azerbaijan, Iran. *Sudia journal of kidney disease and transplantation* 2008; 19(3):461-5.
- 8- Berg T, Konig V, Kuther S, Heuft HG, Wittmann G, Lobeck H. Prognostic relevance of hepatitis C virus genotype for responsiveness to interferon- alpha. *Z Gastroenterol* 1995; 33(8):426-30.
- 9- Zali MR, Mayumi M, Raoufi M, Nowroozi A. Hepatitis C virus genotypes in the Islamic Republic of Iran: a preliminary study. *East Mediterr Health J*. 2000; 6(2-3)372-7.
- 10- Hosseini-Moghaddam SM, Keyvani H, Kasiri H, Kazemeyni SM, Basiri A, Aghel N, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes among hemodialysis patients in Tehran- a multicenter study. *J Med virol* 2006; 78(5):569-73.
- 11- Samimi-Rad K, Nategh R, Malekzadeh R, Norder H, Magnus L. Molecular epidemiology of hepatitis C virus in Iran as reflected by phylogenetic analysis of the NS 5B region: *J med virol*. 2004; 74(2):246-52.
- 12- Selcuk H, Kanbay M, Kormaz M, Gur G, Accay A, Arslan H, et al. Distribution of HCV genotypes in patients with end-stage renal disease according to type of dialysis treatment. *Dig Dis Sci*. 2006; 51(8):1420-5.
- 13- Bozdayi G, Rota S, Verdi H, Derici U, Sindel S, Bali M, et al. The presence of hepatitis C virus (HCV) infection in hemodialysis patients and determination of HCV genotyoe distribution. *Mikrobiyol Bul*. 2002; 36(3-4):291-300.
- 14- Taziki o, Espahbodi f. prevalence of hepatitis c virus infection in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2008 May; 19(3):475-8
- 15- de Paula Farah K, Carmo RA, de Figueiredo Antunes CM, Serufo JC, Nobre Júnior VA, Fonseca de Castro LP, et al. Hepatitis C, HCV genotypes and hepatic siderosis in patients with chronic renal failure on haemodialysis in Brazil. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Jul; 22(7):2027-31
- 16- Makhloogh A, Jamshidi M, Mahdavi R. Hepatitis C prevalence studied by polymerase chain reaction and serological methods in haemodialysis patients in Mazandaran, Iran. *Singapore Med J*. 2008; 49:921-3.
- 17- Keyvani H, Alizadeh AHM, Alavian SM, Ranjbar M, Hatami S. Distribution frequency of hepatitis C virus genotypes in 2231 patients In Iran. *Hepatology Research* 2007; 37:101-3.
- 18- Ramia S, Eid-Fares J. Distribution of hepatitis C virus genotypes in the Middle East. *Int J Infect Dis*. 2006; 10:272-7.

- 19- Freitas SZ, Da cunha RV, Martins R MB, Tales SH A, Ibanhes ML, Motta- Castro ARC. Prevalence, genotypes and risk factors associated with hepatitis C virus infection in hemodialysis patients in campo grande, MS, Brazil, mem Inst oswaldo cruz, Riode janiero 2008;103:405-8.
- 20- Elsayy EM, Sobh MA, El-chenawi FA, Hassan IM, El-din SH, Ghoneim MA. Sterotyping of hepatitis C virus in hemodialysis patients. Comparison with a standardized genotyping assay. *Dian Microbial Infect Dis* 2005;51:91-4.
- 21- Al- Faleh FZ, Huraib S, Sbeih F, Al- Karawi M, Al- Rashed R, Al- Mofleh IA, et al. Hepatitis C virus genotypes in patients with chronic liver disease and hemodialysis patient from Saudia Arabia. *J viral hepat.* 1995; 2:293-6.
- 22- Souza KP, Luz JA, Teles SA, Carneiro MA, Oliverira LA, Gomes AS, et al. Hepatitis B and C in the hemodialysis unit of Tocantins, Brazil: serological and molecular profiles. *Mem Inst Oswaldo cruz.* 2003; 98:599-603.
- 23- Silva LK, Silva MB, Rodart IF, Lopes GB, Costa FQ, Melo ME, et al. prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV genotypes of hemodialysis patients in Salvador, Northeastern Brazil. *Braz J Med Biol Res.* 2006; 39(5):595-602.
- 24- Esporoto- Santo MP, carneiro MA, Reis NR, Kozlowski AG, Teles SA, Lampe E, et al. Genotyping hepatitis C virus from hemodialysis patients in central Brazil by line probe assay and sequence analysis. *Bruz J Med Biol Res.* 2007; 40:545-50.
- 25- Tamalt C, Colson P, Tissot-Dupont H, Henry M, Tourres C, Tivoli N, et al. Genomic and phylogenetic analysis of hepatitis C virus isolates a survey of 535 strains circulating in southern france. *J Med virol.* 2003; 71:391-8.
- 26- Kabir A, Alavian SM, Keyvani H. Distribution of hepatis virus genotypes in patients infected by different sources and its correlation with clinical and virological parameters. *Comp Hepatol* 2006; 5:40.
- 27- Altuglu I, Soyler I, Ozacar T, Erensoy S. Distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with chronic hepatitis C infection in wetern Turley. *Int J Infect Dis.* 2008; 12:239-44.
- 28- Lee H, Cho YK, Kim HV, Choi EK, Hyun S, Kang D, et al. Distribution of hepatitis C virus genotypes in Jeju Island. *Korean J Hepatol.* 2008; 14:28-35.
- 29- Benani A, El-Turk J, Benjelloun S, Sekkat S, Nsdifi S, Had N, et al. HCV genotypes in Morocco. *J Med virol.* 1997; 32:396-8.
- 30- Pena MJ, Mosquera MM, Perez MC, Rodriguez san Roman JL, Martin JM, et al. Prevalence of hepatitis C virus genotypes: epidemiology and histology characteristics. *Enferm Infect Microbiol clin.* 1998; 16:456-60.
- 31- Ray SC, Arthur RR, Carella A, Bukh J, Thomas DL. Genetic epidemiology of hepatitis C virus throughout Egypt. *J Infect Dis* 2000; 182:698-707.
- 32- Shobokshi OA, Serebour FE, Skakni LL. Hepatitis C genotypes/subtypes among chronic hepatitis patients in Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2003; 24(Suppl. 2):S87-91.
- 33- Osoba A. Hepatitis C virus genotypes in the Kingdom of Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2002; 23:7-12.
- 34- Abdulkarim AS, Zein NN, Germer JJ, Kolbert CP, Kabbani L, Krajnik KL, et al. Hepatitis C virus genotypes and hepatitis G virus in hemodialysis patients from Syria: identification of two novel hepatitis V virus subtypes. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 50:571-6.
- 35- Pasca A, Al-Mufti S, Chugh T, Said-Adi G. Genotypes of hepatitis C virus in Kuwait. *Med Princ Pract* 2001; 10:55-7.
- 36- Ramia S, Koussa S, Taher A, Haraki S, Klayme S, Sarkis D, et al. Hepatitis C virus genotypes and

hepatitis G virus infection in Lebanese thalassemics. *Ann Trop Med Parasitol* 2002; 96:197-202.

37- Mahaney K, Tedeschi V, Maertens G, Di Bisceglie AM, Vergalla J, Hoofnagle JH, et al. Genotypic analysis of hepatitis C virus in American patients. *Hepatology* 1994; 20:1405-11.

38- McOmish F, Chan SW, Dow BC, Gillon J, Frame WD, Crawford RJ, et al. Detection of three types of hepatitis C virus in blood donors: investigation of type-specific differences in serologic reactivity and rate of alanine aminotransferase abnormalities. *Transfusion* 1993; 33:7-13.

39- Viazov S, Kuzin S, Paladi N, Tchernovetsky M, Isaeva E, Mazhul L, et al. Hepatitis C virus genotypes in different regions of the former Soviet Union (Russia, Belarus, Moldova, and Uzbekistan). *J Med Virol* 1997; 53:36-40.

40- Djebbi A, Triki H, Bahri O, Cheikh I, Sadraoui A, Ben Ammar A, et al. Genotypes of hepatitis C virus circulating in Tunisia. *Epidemiol Infect* 2003; 130:501-5.

41- Cacoub P, Ohayon V, Sekkat S, Dumont B, Sbai A, Lunel F, et al. Epidemiologic and virologic study of hepatitis C virus infection in Morocco. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24:169-73.

42- Njouom R, Pasquier C, Ayouba A, Gessain A, Froment A, Mfoupouendoun J, et al. High rate of hepatitis C virus infection and predominance of genotype 4 among elderly inhabitants of a remote village of the rain forest of South Cameroon. *J Med Virol* 2003; 71:219-25.

43- Smuts HE, Kannemeyer J. Genotyping of hepatitis C virus in South Africa. *J Clin Microbiol* 1995; 33:1679-81.

