



## تعیین ژنوتیپ هپاتیت C و ریسک فاکتورهای انتقال در استان بوشهر در سال ۱۳۸۶

کتایون وحدت<sup>۱\*</sup>، اعظم امینی<sup>۱</sup>، نیلوفر معتمد<sup>۲</sup>، سیدسجاد اقبالی<sup>۱</sup>، کیوان زندی<sup>۱</sup>، غلامرضا حاجبانی<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات طب گرمسیری و عفونی خلیج فارس، پژوهشکده زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

<sup>۲</sup> مرکز تحقیقات طب هسته‌ای خلیج فارس، پژوهشکده زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

<sup>۳</sup> سازمان انتقال خون استان بوشهر

### چکیده

زمینه: هپاتیت C یکی از اصلی‌ترین علل و مرگ و میر و ناتوانی‌های ناشی از بیماری‌های کبد در کل دنیا به‌شمار می‌رود. راه اصلی انتقال آن از راه خون و فرآورده‌های آن است و اخیراً به دلیل افزایش گروه‌های معتاد تزریقی و همراهی انتقال آن با ویروس ایدز، ویروس هپاتیت C مورد توجه قرار گرفته است. لذا جهت بررسی پراکندگی ژنوتیپ‌های شایع و ریسک فاکتورهای مربوط به انتقال، مطالعه اخیر در جمعیت مراجعه‌کننده به سازمان انتقال خون استان بوشهر که به‌عنوان HCV مثبت گزارش شده است انجام گردیده است.

مواد و روش‌ها: بیماران مراجعه‌کننده به سازمان انتقال خون بوشهر با آزمایش مثبت (الیزا) HCV Ab به مراکز مشاوره رفتارهای پرخطر ارجاع و پس از گردآوری اطلاعات دموگرافیک و اپیدمیولوژیک مبنی بر راه‌های انتقال بیماری نمونه خون برای انجام آزمایشات دقیق‌تر جمع‌آوری گردیده و به‌وسیله‌ی nested-RT PCR و روش PCR-RFLP وجود ویروس و همچنین ژنوتیپ آن مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: از ۶۹ بیمار مراجعه‌کننده با HCV Ab+ ۶۰ بیمار RT PCR مثبت داشتند که تعداد مردان ۱۱ برابر تعداد زنان مبتلا بود. ژنوتیپ‌های غالب (۳۶/۷ درصد) Ia و (۳۸/۳ درصد) ۳a و سپس ژنوتیپ‌های غیرقابل تایید بودند. در بین ریسک فاکتورها بیشترین گروه را معتادان تزریقی تشکیل می‌دادند و سپس راه‌های انتقال مربوط به مداخله‌های پزشکی نظیر دندانپزشکی و تزریق خون. ژنوتیپ ۳a به‌طور واضح در ارتباط با اعتیاد تزریق بود و ژنوتیپ Ia با اعمال پزشکی ارتباط مشخص داشت. ( $P < 0/05$ ) ابتلا همزمان ویروس‌های هپاتیت B و ایدز نیز در ۸/۳ درصد از افراد یافت شد که همگی آنها سابقه اعتیاد تزریق داشتند.

نتیجه‌گیری: طبق نتایج این مطالعه، پراکندگی ژنوتیپ‌های هپاتیت C، شبیه پراکندگی این ویروس در کشورهای اروپایی و آمریکایی است و تزریق مواد مخدر به‌عنوان یک راه اصلی انتقال ویروس به‌شمار می‌رود که لزوم مداخله و آموزش به این گروه از بیماران را برای جلوگیری از انتقال نشان می‌دهد.

واژگان کلیدی: ویروس هپاتیت C، ژنوتیپ، راه انتقال، PCR، ریسک فاکتور

دریافت مقاله: ۸۹/۱۰/۵ - پذیرش مقاله: ۸۹/۱۱/۱۲

\* بوشهر، مرکز تحقیقات طب گرمسیری و عفونی خلیج فارس، پژوهشکده زیست پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

## مقدمه

لذا subtype های محدودی در آنها مشاهده می شود مانند ژنوتیپ IIIa در معتادان تزریقی.

وضعیت سوم، مناطقی هستند که فقط یک subtype در آنها مشاهده می شود مانند مصر (زیرگونه ۴a) و آفریقای غربی (زیرگونه ۵a)(۵).

علاوه بر اهمیت اپیدمیولوژیک، ژنوتیپ HCV یک ارزش کلینیکال نیز دارد زیرا مدت درمان استاندارد PEG Interferon+Ribuvirin و همچنین SVR (پاسخ ویروسی پایدار) بستگی به این فاکتور دارد و ژنوتیپ های II و III پاسخ دهی بهتری نسبت به درمان از خود نشان می دهند (۸-۶).

در کشور ما مطالعات پراکنده ای در زمینه تعیین شیوع و ژنوتیپ انجام شده است که شیوع آن را در جمعیت عادی کمتر از ۱ درصد گزارش شده و ژنوتیپ های IIIa و Ia بیشترین عامل Hep C بوده اند (۴ و ۹).

تاکنون در استان بوشهر مطالعه ای که نشان دهنده ی ژنوتیپ غالب باشد، انجام نشده است. لذا جهت تعیین ژنوتیپ و راه انتقال بیماری، تمام بیمارانی که به سازمان انتقال خون مراجعه نموده HCV مثبت گزارش شده اند به مرکز مشاوره رفتارهای پرخطر و کلینیک تخصصی ابوالفضل (ع) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی بوشهر ارجاع داده و آزمایشات لازم انجام شد.

## مواد و روش کار

کسانی که از سازمان انتقال خون بوشهر HCV Ab مثبت گزارش شده بودند به مرکز مشاوره رفتارهای پرخطر و کلینیک تخصصی ابوالفضل (ع) ارجاع شدند و پس از جمع آوری اطلاعات اپیدمیولوژیک (سن، جنس، تعیین راه های احتمالی انتقال بیماری و غیره) تحت آزمایشات دقیق تر قرار گرفتند پس از اثبات

ویروس هپاتیت C (HCV) اصلی ترین علت هپاتیت ویروسی Non-A-Non B می باشد (۱ و ۲). هپاتیت C حاد معمولاً بی علامت است و ۷۰ درصد موارد به طرف هپاتیت مزمن پیش می روند که در نهایت منجر به سیروز، کانسر کبد (HCC) در طی ۲۰-۳۰ سال می شوند (۱).

تعیین ژنوتیپ هپاتیت C علاوه بر اهمیت کلینیکال و اپیدمیولوژیک یک ارزش پروگنوستیک هم دارد و به کمک آن می توان سیر پیش رونده بیماری را تعیین کرد (۲).

هپاتیت C از علل اصلی بیماری های مزمن کبدی و Hcc در تمام دنیا می باشد. بر اساس تخمین اخیر WHO شیوع HCV حدود ۲/۳ درصد از کل جمعیت دنیا یعنی حدود ۱۷۰ میلیون نفر است (۳۰ درصد → ۰/۶). راه انتقال به طور عمده تزریق خون و فرآورده های آن می باشد. انتقال از مادر به فرزند، خال کوبی و غیره نیز از اهمیت کمتری برخوردارند. در حال حاضر اعتیاد تزریقی راه اصلی انتقال بیماری در کشورهای در حال توسعه می باشد.

ویروس hepatitis C یک diversity مولکولی فراوان از خود نشان می دهد و بر اساس یک استاندارد بین المللی جدید در ۶ ژنوتیپ با بیش از subtype 70(a,b,c,d) دسته بندی می شود. گرچه ژنوتیپ ۱، ۲ و ۳ مسئول بیش از ۹۰ درصد عفونت ها در اروپا، ژاپن و آمریکای شمالی و جنوبی است، اما شیوع و پراکندگی این زیرگونه ها بستگی به منطقه جغرافیایی و روش انتقال دارد (۳ و ۴).

سه وضعیت کلی تاکنون شناخته شده است.

وضعیت اول، در مناطقی که پراکندگی ژنتیکی متعدد دارند و بیماری برای مدت های طولانی در آنجا اندمیک بوده دیده می شود نظیر آفریقای غربی (تیپ ۱ و ۲)، آفریقای مرکزی (تیپ ۴) و آسیا (تیپ ۳ و ۶).

وضعیت دوم، در مناطقی است که گروه های خاص به دلیل یک ریسک فاکتور خاص در معرض خطر هستند

وجود ویروس، ژنوتیپ تعیین شد.

آنتی بادی علیه HCV ابتدا بوسیله‌ی تست ELISA اندازه‌گیری شده و Innotech HCV AbIV (مربوط به شرکت اینورنتیک بلژیک) انجام شد. سپس بیماران براساس تأیید اثبات وجود ویروس و مطالعه‌ی مولکولی به آزمایشگاه تخصصی ارجاع داده شدند که در ابتدا به وسیله‌ی HCV nested PCR (۵-UTR) (مربوط به شرکت Roch آلمان) نمونه‌های خون مورد بررسی قرار گرفتند در قدم بعدی اگر وجود ویروس به این وسیله اثبات می‌شد ژنوتیپ ویروس با روش RFLP مشخص می‌گردید که در روش مورد استفاده ژنوتیپ‌های ۶ و ۵ قابل شناسایی نبوده و به‌عنوان Nontypeable گزارش شده‌اند.

#### یافته‌ها

از ۶۹ بیمار مراجعه‌کننده با HcvAb مثبت فقط ۶۰ بیمار Hcv RT PCR مثبت داشتند (۹۶ درصد).

گروه سنی متوسط ۳۳/۲۷ (۱-۶۲ سال) که ۸/۳ درصد بیماران زن و ۹۱/۷ درصد از بیماران مرد بودند.

$$\text{sex Ratio (SR)} = \frac{M}{F} = \frac{55}{5} = 11$$

بیشترین ژنوتیپ جدا شده ۳a و 1a بوده‌اند و سپس ژنوتیپ‌های nontypeable قرار داشتند. ژنوتیپ 1b (۵ درصد)، 2a (۳/۳ درصد) در ردیف بعدی قرار داشتند، ژنوتیپ 3b، ۱/۷ درصد را تشکیل می‌دادند.

در دو بیمار که هر دو سابقه اعتیاد تزریق داشتند دو ژنوتیپ به‌صورت همزمان مشاهده (1a+2b, 3a+1b) شد. ابتلاء همزمان به‌ویروس‌های هپاتیت B یا HIV در ۸/۳ درصد از افراد یافت شد که تمامی این گروه سابقه اعتیاد تزریقی داشته‌اند (جدول ۱).

جدول ۱) فراوانی ژنوتیپ‌های هپاتیت C در افراد مورد مطالعه

ژنوتیپ	فراوانی	درصد
۳a	۲۳	۳۸.۳
۱a	۲۲	۳۶.۷
Nontypable	۶	۱۰
۱b	۳	۵
۲a	۲	۳.۳
۴	۱	۱.۷
۳b	۱	۱.۷
۱a-2b	۱	۱.۷
۳a-1b	۱	۱.۷
کل	۶۰	۱۰۰

۵۸/۳ درصد از بیماران را افراد با سابقه اعتیاد تزریقی تشکیل می‌دادند. ۲۰ درصد سابقه‌ی خال‌کوبی، ۳۱/۷ درصد سابقه‌ی دندانپزشکی و ۲۳/۳ درصد سابقه‌ی تزریق خون داشته‌اند که از این تعداد ۱۵ درصد به‌علت جراحی و ۸/۳ درصد به‌علت هموگلوبینوپاتی‌ها خون دریافت کرده‌اند. ۳۵ درصد از بیماران سابقه‌ی تماس جنسی مشکوک داشته‌اند.

در بین بیماران ۶۳/۳ درصد متأهل بوده‌اند که فقط در یک مورد زن و شوهر با هم مبتلا بوده‌اند که هر دو هیچ ریسک فاکتوری برای انتقال نداشته و هر دو مبتلا به HCV با ژنوتیپ 1a بوده‌اند.

یک مورد انتقال مادر به فرزند (کوچکترین بیمار گروه ۱ ساله) وجود داشت که هر مادر به‌دلیل تزریق خون به ژنوتیپ 1a مبتلا بود که فرزند ایشان هم دچار همان تیپ 1a بود.

سایر نتایج مطالعه مربوط به‌عوامل خطر می‌باشد: اولین عامل خطر مورد بررسی افراد معتاد تزریقی درون‌رگی بودند (IVDU)، (۵۸/۳ درصد از کل بیماران که توزیع ژنوتیپ ۳a با ۱۷ مورد در این گروه رابطه معناداری با تزریق درون‌رگی داشت ( $P < 0.05$ )).

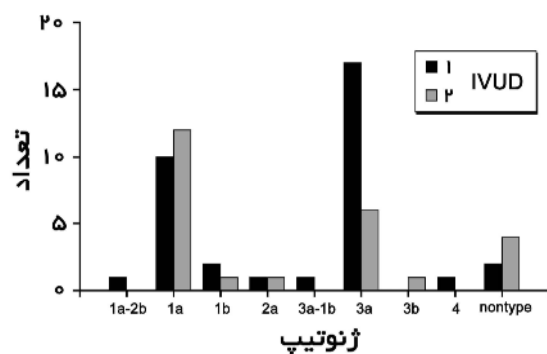
۱۱/۶۶ درصد از کل ۱a، ۲ نفر (۳/۳۳ درصد) ۳a و ۲ نفر nontypable بودند.

### بحث

این مطالعه اولین گزارش از وضعیت اپیدمیولوژی مولکولی ویروس Hep.c در بوشهر است و طبق نتایج به دست آمده تعداد بیماران مرد از زنان به طور محسوسی بالاتر است و دلیل آن نیز بیشتر بودن تعداد معتادان تزریقی است که راه اصلی انتقال Hep.c در بیماران می باشد. در مطالعات دیگری که در اروپا و آمریکا و غیره صورت گرفته نیز تعداد مردان مبتلا نسبت به زنان به همین دلیل بیشتر بوده (مطالعه لوگزامبورگ) (۱۱) ژنوتیپ غالب ژنوتیپ های IIIa و Ia می باشد و ژنوتیپ ۱۰ درصد از بیماران nontypeable گزارش گردیده که دلیل آن محدودیت متد استفاده شده برای ژنوتیپ بوده است که جداسازی بعضی از ژنوتیپ ها در روش (HCV 5NC) مقدور نمی باشد.

در مطالعه‌ی ما شیوع ژنوتیپ IIIa به (۵۰ درصد) در معتادان تزریقی مشخصاً بیشتر از ژنوتیپ های دیگر می باشد که در مطالعات دیگر پراکندگی ژنوتیپ IIIa ۱۳/۴۲ درصد در آلمان، ۲۶/۳-۲۲ درصد در فرانسه (۱۳/۷) و ۲۹/۳ درصد در ایسلند گزارش شده است. ولی در افراد دیگر ۲۷/۵ درصد گزارش شده است (۱۴-۱۲) در معتادان آمریکایی شیوع ژنوتیپ IIIa ۴۶/۵ درصد با ۴/۸۴ درصد OR بوده است ( $P < 0.0001$ ) (۱۱).

مطالعات اپیدمیولوژیک مولکولی دیگر ارتباط واضح بین انتقال ژنوتیپ IIIa از طریق اعتیاد تزریقی را نشان داده اند. چگونگی پراکندگی این subtype در آمریکای شمالی و جنوبی و کشورهای اروپایی کاملاً توضیح داده شده است (۱۵). HCV IIIa که در کشورهای آسیایی نیز جدا شده است بیشتر در معتادان تزریقی مشاهده گردیده است (۱۶-۱۸) و این مطالعات نشانگر این مطلب است که



نمودار ۱) توزیع ژنوتیپ در بین افراد IVUD (مثبت آبی) و ۲ منفی (سیز)

عامل انتقال دیگری خال کوبی می باشد که ۱۲ مورد ما (۲۰ درصد) مثبت بودند که در بین آنها ژنوتیپ ۱a با ۴ مورد (۳۳ درصد)، ۳a با ۳ مورد (۲۵ درصد) که از نظر ژنوتیپ ارتباط معناداری بین این عامل و توزیع ژنوتیپی وجود نداشت. تعداد ۱۹ نفر یعنی (۳۱/۷ درصد) سابقه دندانپزشکی داشتند که ۵ نفر از آنها بودند که هیچ کدام از عوامل خطر دیگر را نداشتند که تقریباً ۲۷ درصد از موارد شرح حال مثبت از اعمال دندانپزشکی و ۸/۳۳ درصد از کل جمعیت را تشکیل می دهند که از ۵ ژنوتیپ مختلف مورد بررسی در آنها دیده شد و ارتباط آماری با نوع ویروس مشاهده نشد.

عامل بعدی انتقال بیمارستانی از قبیل تزریق خون بود که ۲۳/۳ درصد از بیماران را تشکیل می دادند (۱۵) درصد انتقال از طریق دریافت خون در افراد سالم و به علت اعمال جراحی بوده و ۸/۳ درصد در افراد هموگلوبینوپاتی بود. به طور کلی دخالت های پزشکی و دندانپزشکی با ژنوتیپ Ia ارتباط آماری نشان دادند ( $P < 0.05$ ).

عامل آخر سابقه‌ی تماس جنسی مشکوک بود که در ۲۱ نفر (۳۵ درصد) وجود داشت اما هیچ ارتباطی بین HepC و رابطه جنسی به دست نیامد. طبق این مطالعه تعداد ۱۱ نفر از بیماران یعنی ۱۸/۳۳ درصد از کل جمعیت هیچ کدام از ریسک فاکتورهای شناخته شده مورد بررسی را نداشتند که ۷ نفر از آنها ۶۴ درصد

به ترتیب در مطالعات دانشگاه تهران و ایران داشته است (۲۲).

۱۶/۶ درصد از بیماران ما هیچ ریسک فاکتوری برای انتقال بیماری نداشتند که این مؤید وجود راه‌های فرعی تر و غیرقابل انتظاری است که گاهاً توسط بیماران مورد توجه قرار نمی‌گیرند نظیر سوراخ کردن گوش و یا استفاده از وسایل نوک‌تیز مشترک مانند ناخن‌گیر و موچین.

وجود دو ژنوتیپ مختلف در ۲ نفر بیمار به دست آمد که هر ۲ بیمار سابقه ترانسفوزیون‌های مکرر یا تزریق‌های متعدد به علت معتادان تزریقی داشته‌اند مانند مطالعه دانشگاه ایران ۱/۶ درصد ژنوتیپ‌های مختلف که این مسئله هم از این نظر حائز اهمیت است که عفونت‌های مکرر با ژنوتیپ‌های مختلف در یک فرد به دلیل Orexpore متعدد وجود دارد. لذا اعمال راه‌های در هر زمان که بیمار تشخیص داده می‌شود جهت جلوگیری از عفونت با ویروس‌های دیگر الزامی است.

مطالعات متعدد نشان داده است که عفونت با HCV در معتادان تزریقی بیشتر از افراد عادی است. لوگزامبورگ در مطالعه‌ی ما نیز ۷۴ درصد از بیماران را افراد معتاد تزریقی تشکیل می‌دادند که در مقایسه با شیوع بیماری در اهداء کنندگان سالم بوشهر (۰/۲٪) رقم قابل توجهی می‌باشد (۲۳). استفاده از سوزن مشترک و یا خال‌کوبی مشترک است که در بین معتادان متداول است، به‌خصوص اگر این افراد در محیط‌های سرپسته‌ای نظیر زندان‌ها، که دسترسی به بعضی از وسایل محدود است، باشند.

در نهایت، مطالعه‌ی ما اولین بررسی از پراکندگی ویروس هپاتیت C در استان بوشهر می‌باشد. نظیر بسیاری از مطالعات دیگر در اروپا، آمریکا و غیره.

راه اصلی انتقال اعتیاد تزریقی می‌باشد. لذا استراتژی‌های پیشگیری از بیماری باید با تأکید بیشتر در این گروه برنامه‌ریزی شوند و یک توجه سریع و آگاهانه را برای جلوگیری از پیشرفت یک اپیدمی در این گروه را می‌طلبد،

Variant‌های ژنوتیپ IIIa به صورت یک اپیدمی جهانی در گروه‌های تزریقی است که یافته‌های مطالعه‌ی ما نیز مؤید همین نکته می‌باشد.

ژنوتیپ بعدی شایع در مطالعه‌ی ما ژنوتیپ Ia بوده است که در بسیاری از مطالعات نیز جزو ژنوتیپ‌های شایع اول یا دوم بوده است. نظیر مطالعه سال ۲۰۰۴ تهران که بر روی ۱۲۵ بیمار صورت گرفته و ۴۷ درصد موارد ژنوتیپ Ia گزارش شده است. در همان مطالعه در معتادان تزریقی ژنوتیپ IIIa شایع بوده است. در مطالعه‌ی سال ۲۰۰۵ دانشگاه ایران بر روی ۲۲۳۱ بیمار ۷/۳۹ درصد Ia بوده‌اند (ژنوتیپ شایع) (۹).

در مطالعات دیگر که در همان سال ۲۰۰۴ انجام شده ژنوتیپ گزارش شده از جنوب ایران در ۷۰ درصد موارد Ia بوده است (۷) که به نظر می‌رسد که با گذشت فقط چند سال ۸ ژنوتیپ در سال‌های اخیر IIIa شیوعی برابر و گاهی بیشتر از Ia را در همین جنوب ایران نشان می‌دهد. در مطالعات گوناگون انتقال ژنوتیپ‌های I، یک انتقال مربوط به دخالت‌های پزشکی است (انتقال خون و یا جراحی) که در مطالعه‌ی ما چنین ارتباطی یافت نشد.

نکته‌ی جالب اینکه در مطالعه‌ی لوگزامبورگ ۴ مورد انتقال از طریق خال‌کوبی و یا سوراخ کردن بدن برای استفاده از زینت‌آلات گزارش شده است. در مطالعه‌ی ما ۲۰ نفر استفاده از وسایل نوک‌تیز این یافته‌ها تأییدی دوباره بر این نکته است که در کلینیک‌ها و مطب‌های خصوصی می‌تواند یک راه انتقال فرعی باشد.

ژنوتیپ Ia در ۴ نفر (۶/۷ درصد) در مطالعه‌ی اخیر گزارش شده در حالی که در اسپانیا در سال ۲۰۰۶ ژنوتیپ Ia با شیوع در ۸۶ درصد در ۱۰۸ بیمار ژنوتیپ غالب بوده و در جنوب ایتالیا در سال ۲۰۰۳ ژنوتیپ Ib در ۵۰/۷ درصد از ۱۹۶ بیمار شیوع داشته است (۲۰ و ۲۱). در مطالعه‌های دیگر در ایران Ib شیوعی حدود ۸ درصد، ۱۲/۱ درصد

و پیشرفت اقدامات پیشگیری در معتادان تزریقی مؤثر باشد، از آنجایی که پراکندگی ژنوتیپ یک اثر مستقیم بر روی اقدامات درمانی دارد، تعیین آن در بیماران برای در نظر گرفتن رژیم‌های درمانی جدید و تلاش برای ساختن یک واکسن ضروری است.

ضمن این‌که همزمانی این ویروس با ویروس HIV در این گروه از افراد، درمان و چهره بیماری را بسیار وخیم می‌سازد و حتی بعضی از بیماران ما ۳ نفر به‌طور همزمان مبتلا به ویروس HBV، HCV و HIV بوده‌اند).

لذا تعیین ژنوتیپ ویروس Hep.C باید یک مطالعه‌ی ادامه‌دار باشد تا نتایج آن بتواند در بهبود تست‌های بیولوژیک

## References:

- Dienstag JL, Isselbacher KJ. Chronic hepatitis. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005: p.1844-55.
- Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45: 529-38.
- Mellor J, Holmes EC, Jarvis LM, et al. Investigation of the pattern of hepatitis C virus sequence diversity in different geographical region: Implication for virus classification. The International HCV Collaborative Study Group. *J Gen virol* 1995; 76: 2493-507.
- Keyvani H, Alizadeh H, Alavian SM, et al. Distribution frequency of hepatitis C virus genotype in 2231 patients Iran. *Hepato Res* 2007; 37: 101-3.
- Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C infection. *Landon Infect Dis* 2005; 5: 558-67.
- McHtchison JG, Godon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa- 2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.
- Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 223-35.
- Nguyen MH, Keeffe EB. Epidemiology and treatment outcomes of patients with chronic hepatitis C and genotypes 4 to 9. *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4 Suppl 1: S14-21.
- Samimi-Rad K, Nategh R, Malekzadeh R, et al. Molecular epidemiology of hepatitis C virus in Iran as reflected by phylogenetic analysis of the NS5B region. *J Med Virol* 2004; 74: 246-52.
- Roman F, Hawotte K, Struck D, et al. Hepatitis C genotypes distribution and transmission risk factors in Luxembourg from 1991 to 2006. *World J Gastroentrol* 2008; 14: 1237-43.
- Mathei C. Molecular epidemiology of hepatitis C among drug users ,correlation with clinical parameters, sexual behavior and drug-related behavior. *ESCMID* 2004; 14: 1575.
- Löve A, Sigurdsson JR, Stanzeit B. Characteristics of hepatitis C virus among intravenous drug users in Iceland. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 631-6.
- Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008; 48: 148-62.
- Santos MA, Souto FJ. Infection by the hepatitis C virus in chronic renal failure patients undergoing hemodialysis in Mato Grosso state, central Brazil: a cohort study. *BMC Public Health* 2007; 7: 32.
- Sharara AL, Ramia S, Ramlawi F, et al. Genotypes of hepatitis C virus (HCV) among positive Lebanese patients: comparison of data with that from other Middle Eastern countries. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 427-32.
- Falseeh 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.
- Pacsa AS, Al-Mufti S, Chugh TD, et al. Genotypes of Hepatitis C Virus in Kuwait. *Med Princ Pract* 2001; 10: 55-7.
- Moreno Planas JM, Fernández Ruiz M, Portero Azorin F, et al. Prevalence of Hepatitis C Virus genotypes in a Spanish liver transplant unit. *Transplant Proc* 2005; 37: 1486-7.
- Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M, et al. Prevalence, risk factors and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community-based survey in southern Italy. *Hepatology* 1997; 26: 1006-11.
- Alavian SM, Adibi P, Zali MR. Hepatitis C Virus in Iran: Epidemiology of an emerging infection. *Arch Iran Med* 2005; 8: 84-90.