

ژنو تایپ های هپاتیت C در بیماران مراجعه کننده به کلینیک دانشگاه علوم پزشکی و

بیمارستان سینای کرمانشاه از سال ۱۳۸۴ لغایت ۱۳۸۵

ماندانا افشاریان^۱، رحیم رئوفی^۲، سیاوش وزیری^۱، علیرضا جانبخش^۱، فیض ا... منصوری^۱، کیقباد قدیری^۱، بابک صیاد^۱، زهرا لقای^۲

۱. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استادیار دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی

۲. دستیار بیماریهای عفونی و گرمسیری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

۳. فوق لیسانس آمار، کارشناس مسئول حوزه معاونت بهداشت دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

* نشانی برای مکاتبه: کرمانشاه، خیابان ۲۲ بهمن، کوچه اول برق، پلاک ۴۶، تلفن ۸۲۳۱۶۵۸-۰۸۳۱، نامبر ۴۲۷۶۳۱۵-۰۸۳۱

sarahim1315@yahoo.com

دریافت مقاله: بهمن هشتاد و پنج پذیرش برای چاپ: تیر هشتاد و شش

چکیده

سابقه و هدف: هپاتیت C مهمترین علت هپاتیت مزمن در سیروز کبدی است. شدت بیماری، پاسخ به درمان و طول مدت درمان در هر کدام از ژنوتایپ های این ویروس با دیگری فرق می کند وجود توزیع ژنوتایپ های مختلف در کشور های مختلف باعث می شود نتوان برای آن یک نسخه واحد پیچید لداست که سازمان بهداشت جهانی توصیه به انجام تعیین ژنوتایپ در مناطق مختلف جهان می نماید و ما نیز در این مطالعه بر آن شدیم که ژنوتایپ های این ویروس را در شهر کرمانشاه مشخص نماییم.

روش کار: مطالعه حاضر یک مطالعه توصیفی مقطعی بر روی بیماران HCV است که پس از تکمیل پرسشنامه PCR و تعیین ژنوتایپ با روش Amplify و اطلاعات سکناس های نواحی 5UTR و NS5B انجام گرفت.

یافته ها: در این مطالعه ۱۲۲ نفر هپاتیت C با PCR مثبت بررسی شدند، شایعترین ژنوتایپ در کل بیماران ژنوتایپ I بود (۵۳/۲٪) (Ia ۲۷/۸٪/ Ib ۲۴/۵٪) و همچنین در تمامی گروهها شایعترین ژنوتایپ I و شایعترین ساب تایپ Ia بود و در گروه سنی بیشتر از ۵۰ سال و در زنان که ژنوتایپ II بیشترین فراوانی را داشت ۴۵٪. افرادی که ژنوتایپ ۴ را داشتند همودیالیزی بودند و در افراد HIV ساب تایپ Ib شایعتر از Ia بود.

نتیجه گیری: در این مطالعه شایعترین ژنوتایپ I و شایعترین ساب تایپ Ia بود، ژنوتایپی که با ژنوتایپ های غالب کشورهای شرقی و غربی همسایه ایران متفاوت است و با کشور همسایه ترکیه و روسیه مشابهت دارد. عدم وجود تفاوت ژنوتایپ غالب در گروههای مختلف می تواند بیانگر عدم تاثیر راه ابتلا و نوع ژنوتایپ باشد. آنالیز آماری ارتباط معنی داری بین همودیالیز و ژنوتایپ II که در همودیالیزها شایعترین ژنوتایپ بود نشان نداد. ژنوتایپ غالب در زنان (برخلاف مردان) II بود و آنالیز آماری این ارتباط را معنی دار نشان داد ($P < 0.003$)

واژگان کلیدی: ژنوتایپ، HCV، کرمانشاه

مقدمه

ژاپن و آمریکا و مهمترین علت پیوند کبد در آمریکاست (۴). پس هپاتیت ها و درراس آنها هپاتیت C در حال حاضر یکی از بزرگترین چالش های موجود در پزشکی است. بین نوع هپاتیت در ایران به مراتب کمتر از نوع B دیده می شود ولی مهمترین و شایعترین علت هپاتیت مزمن و سیروز کبدی در بیماران ایرانی مبتلا به هموفیلی، تالاسمی، نارسایی کلیه و همودیالیزها محسوب می شود. ژنوم HCV دارای یک توالی بزرگ هتروژنی است. این ژنوم حاوی ۹۴۰۰ نوکلئوتید و شش ژنوتایپ عمده و بیش از ۵۰ ساب تایپ است همه این ژنوتایپ ها قادرند بیماریهای جدی را ایجاد نمایند، گرچه شدت ایجاد و همچنین پاسخ به درمان در هر کدام از این ژنوتایپها بادیگری فرق می کند و مسئله مهمتر وجود توزیع های ژنوتیپی مختلف در کشورهای مختلف می باشد (۵) که باعث می شود نتوان برای آن یک نسخه واحد پیچید.

هپاتیت های ویروسی یکی از پنج عامل عفونی مرگ زودرس انسان در سطح جهان می باشد و همه ساله حداقل یک میلیون نفر از جمعیت جهان در اثر ابتلا به این بیماریها تلف می شوند. در طی دو دهه اخیر پیشرفت های چشمگیری در زمینه شناخت این ویروسها عوارض و عواقب این بیماریها و درمان های موثر حاصل شده است. مهمترین علل هپاتیت های مزمن ویروسهای هپاتیت B و C هستند و از این دو نیز هپاتیت C مهمترین علت هپاتیت مزمن و سیروز کبدی است (۱). در واقع عفونت HCV با ۱۷۰ میلیون حامل در سطح جهان ۳ تا ۴ میلیون نفر مورد جدید در سال یک مشکل بهداشت جهانی است (۲ و ۳). از این تعداد ۲۰ تا ۳۰٪ موارد به سمت سیروز و سایر عوارض مثل کارسینوم سلول کبدی پیشرفت می نماید (۳). مهمترین علت سیروز و سرطان کبدی در

تالاسمی ژنوتایپ I بود (جدول ۱).

از ۱۰۸ بیمار مرد ۶۲ نفر دارای ژنوتایپ I (ژنوتایپ ۱ در یک نفر، ۱a در ۳۳ نفر و ۱b در ۲۸ نفر)، ۱۴ نفر ژنوتایپ ۲، ۱۹ نفر ژنوتایپ ۳a و ۴ نفر ژنوتایپ ۴ داشتند و ۹ نفر دارای ژنوتایپ مخلوط بودند. این موضوع در ۱۴ بیمار زن به ترتیب در ۳ (ژنوتایپ ۱a در یک و ۱b در ۲ نفر)، ۷، ۳، صفر و یک نفر دیده شد.

در ۱۱۲ نفری که ساکن کرمانشاه بودند مثل غیر کرمانشاهی ها ژنوتایپ I شایعترین بود. ولی در گروههای سنی مختلف شیوع ژنوتایپ ها بعضا با هم تفاوت داشت. کماینکه در گروههای زیر ۵۰ سال شایعترین ژنوتایپ، ژنوتایپ I بود و بعد از آن به ترتیب ژنوتایپهای IIIa و II و mix و IV قرار داشتند ولی در گروه سنی بالاتر از ۵۰ سال شایعترین ژنوتایپ ژنوتایپ II بود که در ۱۸/۱٪ (۴۵/۹٪) دیده شد و ترتیب فراوانی سایر ژنوتایپها عبارت بودند از ۱۸/۱٪ IV، ۱۸/۱٪ Mix و ژنوتایپهای IIIa و Ib هر کدام در یک نفر دیده شد.

در افراد بدون عوامل خطر که ۲ نفر از کل بیماران را تشکیل میدادند یک نفر ژنوتایپ II و یک نفر ژنوتایپ IIIa را داشتند. ژنوتایپ IV در گروهی که رفتار پرخطر نداشتند شایعتر از گروهی بود که رفتار پرخطر داشتند (۷/۱۱٪ در مقابل ۳/۱٪). تمامی افرادی که ژنوتایپ IV را داشتند از دسته مردان بودند و سه نفر از چهار نفری که ژنوتایپ IV را داشتند همودیالیزی بودند و یک نفر دیگر نیز HIV مثبت بود.

جدول ۱. توزیع مبتلایان به HCV بر اساس عوامل خطر و ژنوتایپ

ژنوتایپ	ویروس			
	بدون سابقه دریافت خون	بدون عفونت HIV و HBV و خون دریافت	بدون رفتار پرخطر	با رفتار پرخطر
۱	۱	۰	۰	۱
۱a	۰	۱۹	۱۵	۲۳
۱b	۰	۱۲	۱۸	۲۳
۲	۰	۱۳	۸	۱۲
۳a	۰	۱۵	۷	۱۰
۴	۱	۳	۱	۳
مخلوط	۸	۶	۴	۸

بحث

این مطالعه مانند سایر مطالعات انجام شده در ایران ژنوتایپ غالب را ژنوتایپ I نشان میدهد، ژنوتایپی که با ژنوتایپهای غالب در کشورهای شرقی ایران از جمله پاکستان، هند، نپال که شایعترین ژنوتایپ در آن کشورها III است (۱۷-۱۵) و همچنین با کشورهای عربی همسایه ایران از جمله عربستان سعودی، کویت، عمان، یمن، عراق، مصر، آفریقا (۱۹، ۱۸، ۳) که ژنوتایپ IV شایع است، متفاوت است و مشابه کشورهای همسایه مثل ترکیه و روسیه که مطالعات مختلف ژنوتایپ I را بعنوان شایعترین ژنوتایپ معرفی نموده اند می باشد (۲۲-۲۰). این موارد می تواند حمایت کننده فرضیه ارتباط بین ژنوتایپهای مختلف HCV و نواحی جغرافیائی باشد (۲۳). در این مطالعه برخلاف مطالعات قبلی انجام شده در ایران ساب تایپ Ib در افراد HIV شایعتر از Ia بود. ساب تایپی که نسبت به Ia بیشتر شانس پیشرفت بیماری کبدی را دارد (۲۴) و در بعضی از مطالعات نیز این ساب تایپ با مقدار ویروس بالاتر از ویروس HCV همراه بوده است.

از جمله بررسیهایی که تاکنون در ایران انجام شده بیانگر وجود ژنوتایپهای متفاوت با کشورهای همسایه از جمله پاکستان، نپال، هند، بنگلادش و کشورهای عربی است (۸) و این یکی از دلایلی است که چرایی تعیین ژنوتایپ در مناطق مختلف مشخص می شود. دلایلی که باعث توجه زیاد به تعیین ژنوتایپ در هر کشور و هر منطقه از کشور و گروههای مختلف در طی چند سال اخیر شده شامل تعیین اپیدمیولوژی منطقه ای وجهانی و تعیین محاسبه تغییر در این اپیدمیولوژیها، تعیین ژنوتایپ غالب در گروههای باخطر بالا مثل IDU و محصولات خونی، تعیین ارتباط بین ژنوتایپهای مختلف با وضعیت کلینیکی، پاتوژن و پیامد بیماری، تفاوت پاسخ به درمان در ژنوتایپ های مختلف، تعیین ژنوتایپ جهت تهیه واکسن، لزوم تشخیص HCV براساس ژنوتایپ، وابستگی مدت زمان درمان به ژنوتایپ و معیار بودن ژنوتایپ برای تعیین پاسخ های آنتی ویرال است (۳ و ۹ و ۱۴-۱۰). این مطالعه با هدف تعیین ژنوتایپ های مختلف بیماران با عفونت HCV در شهر کرمانشاه انجام گرفته است.

روش کار

پژوهش حاضر یک مطالعه توصیفی- مقطعی است که روی بیماران مبتلا به HCV مراجعه کننده به کلینیک دانشگاه علوم پزشکی و بیمارستان سینای کرمانشاه از سال ۱۳۸۴ لغایت ۱۳۸۵ انجام گرفت. بیمارانی که HCV Ab آنها توسط روش الیزا مثبت و توسط روش وسترن بلات تأیید شده بودند وارد مطالعه شدند و پس از تکمیل پرسشنامه جهت انجام PCR و تعیین ژنوتایپ به آزمایشگاه مرکز تحقیقات دانشکده علوم پزشکی کرمانشاه معرفی شدند. ۵ سی سی خون از هر فرد اخذ و دو قطره از محلول EDTA ۷/۵٪ به آن اضافه گردید و سپس سانتریفوژ و پلاسما جدا و به میکروتیوپ ۱/۵ سی سی انتقال داده شد و سپس جهت PCR و تعیین ژنوتایپ با روش amplify و اطلاعات سکانس های توالی UTR ۵ و NB5B آماده گردید. پس از تعیین ژنوتایپ پاسخ به صورت کد ارجاع گردید. لازم به ذکر است که نمونه گیری بصورت در دسترس و از تمامی مراجعه کنندگان HCV مثبت در طی یکسال انجام شد. یافته ها با استفاده از آزمون مربع کای تجزیه و تحلیل شد و $P < 0/05$ سطح معنی داری اختلاف ها قرار داده شد.

یافته ها

در این مطالعه ۱۲۲ نفر HCV Ab و PCR مثبت بررسی شدند. از این تعداد ۱۰۸ نفر (۸۸/۵٪) مرد و ۱۴ نفر (۱۱/۵٪) زن بودند. رفتارهای پرخطر (تزریق، سرنگ مشترک، Sex، زندان و ...) در ۸۰ نفر (۶۵/۶٪) وجود داشت و ۳۰ نفر از کل بیماران همودیالیزی (۲۱ نفر) و یا تالاسمی (۹ نفر) بودند و دو نفر نیز هیچ عامل خطری نداشت. بیشترین گروه سنی بین ۲۰ تا ۴۰ سال بودند. از کل بیماران ۱۱۲ نفر (۹۱/۸٪) ساکن کرمانشاه و ۱۰ نفر ساکن شهرها و یا روستاهای اطراف کرمانشاه بودند. ۵۲ نفر علاوه بر HCV دارای عفونت همزمان HIV نیز بودند. ۴ نفر از کل بیماران عفونت همزمان HBV را داشتند و سه نفر نیز همزمان عفونت با هر سه ویروس (HCV+HIV+HBV) را داشتند.

شایعترین ژنوتایپ در بین کل بیماران و صرف نظر از هر کدام از عوامل خطر ژنوتایپ I بود که در ۶۵ نفر (۵۳/۲٪) دیده شد. از این تعداد ژنوتایپ Ia در ۲۷/۸٪ و Ib در ۲۴/۵٪ مشاهده شد و یک نفر نیز ژنوتایپ I بدون ساب تایپ داشت. بعد از آن به ترتیب ژنوتایپ های IIIa در ۱۸٪ (۲۲ نفر)، II در ۲۱ نفر (۱۷/۲٪)، Mix در ۱۰ نفر (۸/۱٪) و در نهایت ژنوتایپ IV در چهار نفر دیده شد.

شایعترین ژنوتایپ در گروه با و بدون رفتار های پرخطر، بیماران دارای عفونت هم زمان با HIV و HBV و بیماران دریافت کننده خون و مبتلایان به

ژنوتایپ IV بوده است (۲۶).

گرچه تمام افرادی که ژنوتایپ IV را داشتند مرد بودند ولی بین جنسیت و ژنوتایپ IV ارتباط معنی دار آماری پیدا نشد. در افراد بالاتر از ۵۰ سال (۱۱ نفر) شایعترین ژنوتایپ II بود. این فراوانی با ژنوتایپ غالب که ژنوتایپ I در گروه سنی زیر ۵۰ سال است متفاوت است که این می تواند نه به دلیل اثر سن بلکه با توجه به اینکه ده نفر از این یازده نفر همودیالیزی هستند شاید بدلیل همودیالیزی بودن آنان باشد گرچه شاید بتوان تغییر ژنوتایپ بر اثر گذشت زمان را نیز مطرح کرد کماینکه در مطالعه ای که در فرانسه جهت بررسی ژنوتایپ HCV انجام شده لزوم انجام مجدد این مطالعه در ۱۰ سال آینده را بعلت تغییر احتمالی الگوی ژنوتایپ HCV در آن کشور راطرح کرده است (۲۷). اگرچه اثبات این فرضیه نیاز به مطالعات وسیع، متعدد و آینده نگر را دارد. همچنین در مطالعات آینده مدت زمانی ابتلا نیز به عنوان ریسک فاکتور بررسی شود. شایعترین ژنوتایپ در ساکنین کرمانشاه، مشابه ژنوتایپ غالب در ساکنین اطراف کرمانشاه بود (در هر کدام Ia) و این میتواند حمایت کننده توزیع جغرافیائی یکسان ژنوتایپ در کرمانشاه باشد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از زحمات پرسنل محترم بیمارستان سینا و بخش دیالیز بیمارستان چهارمین شهید محراب کرمانشاه و عزیزان محترم و گرامی مرکز مشاوره بیماریهای رفتاری استان کرمانشاه که در به سرانجام رساندن این پروژه همکاریهای فراوان مبذول داشتند و همچنین از سرکار خانم فاطمه پتمن که در تایپ این مقاله مساعدت فراوان کردند کمال تشکر و قدردانی را داریم.

فراوانی نسبی ساب تایپ های این مطالعه با مطالعات قبلی که در ایران انجام شده متفاوت است در این مطالعه شایعترین فراوانی مربوط به (Ia) و سپس به ترتیب ژنوتایپها Ib و III و II و mix در نهایت ژنوتایپ IV بود. ولی در مطالعات قبلی انجام شده گرچه اولین شیوع فراوانی مربوط به Ia و مشابه این مطالعه است ولی دومین فراوانی مربوط به IIIa و بعد از آن Ib بوده است.

شایعترین ژنوتایپ در گروههای با رفتارهای پرخطر (مثل IDU، زندانیها، sex) و گروههای همودیالیزیها، تالاسمیها، HIVها ژنوتایپ I بود و همچنین ساب تایپ Ia که شایعترین فراوانی را داشت (بجز در همودیالیزیها که گرچه ژنوتایپ I شایعترین ژنوتایپ بود ولی اگر به تفکیک ساب تایپ ها در نظر بگیریم ژنوتایپ II شایعتر از ساب تایپ Ia بود) شیوع ژنوتایپهای یکسان در گروههای مختلف می تواند تائیدی بر این امر باشد که راه انتقال تاثیری بر نوع ژنوتایپ ندارد و مطالعات متعدد نیز همجهت با این ادعا می باشند (۶،۲۴).

گرچه با در نظر گرفتن ساب تایپها ژنوتایپ II شایعترین ژنوتایپ در همودیالیزیها بود (۶/۲۸٪) ولی آنالیز آماری ارتباط معنی داری را بین همودیالیز و ژنوتایپ II مشخص نکرد. در مردان (۱۰۸ نفر) شایعترین ژنوتایپ مربوط به ژنوتایپ I و در جمعیت زنان (۱۴ نفر) شایعترین فراوانی مربوط به ژنوتایپ II و بعد از آن ژنوتایپهای IIIa و سپس Ib و Ia بود. آنالیز آماری یک ارتباط معنی در بین جنس زن و فراوانی ژنوتایپ II نشان داد ($P < 0.003$).

سه نفر از چهار نفری که ژنوتایپ IV را داشتند، همودیالیزی بودند و بین ایندومتغیر یک ارتباط معنی دار آماری وجود داشت ($P < 0.016$). در مطالعه صمیمی نیز ژنوتایپ IV بیشتر در همودیالیزیها دیده شده است (۸) و همچنین در مطالعه Abdulkarim در بیماران همودیالیزی شایعترین

REFERENCES

۱. رمضانی آمیتیس، محرز مینو، بنی فضل محمد، ثمر گیتی. در سنامه بیماریهای عفونی . چاپ اول، انتشارات پورسینا ۱۳۸۱ ، صفحات ۷۸۴ - ۷۹۶
2. John G , Mchutchison MD . under standing Hepatitis C Am J manag care , 2004, 10, ۵21-۵29
3. A .O osoba MD, Frcep , M .Ibrahim MD . Hepatitis C virus genotyping by polymerase chine Reaction and Enzyme immunoassay Among Saudi patients in the western province , Saudi Arabia . Ann Saudi med 2000,20(5-6):394-397
4. National center for infectious disease, viral Hepatitis C fact sheet, April, 1, 2005, Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod / disease / Hepatitis C fact .htm>
5. Jules L.Dienstag , Kurt J, Isselbacher. chronic hepatitis in Harrison's principles of internal medicine . 16 th ed . Mcgraw – will 2005 , page 1844 – 1853
- ۶ . بهنوا بیتا ، علویان موید ، آثاری شروین ، جویباری . بررسی ارتباط بین ژنوتایپ های HCV با راههای انتقال ویروس و همچنین شدت بیماری کبدی در مبتلایان به هپاتیت مزمن ، چهاردهمین کنگره بیماریهای عفونی و گرمسیری ایران . ۲۶-۳۰ آذر ۱۳۸۴ - صفحه ۶
7. Alavian MD, Adibi MD, ZAli MD. Hepatitis c virus in Iran : epidemiology of an Emerging infection , Archives of Iranian medicine, vol 8 , Number 2, 2005,85-90

8. Samimi – Rad, Nategh , Malekzada R,Nordea H,Magnius L. molecular epidemiology of HCV in Iran as reflected by phylogenetic analysis of the NS5B region. J of medical virology, vol 74, Issue 2, 246-252
9. Alan franciscus. HCV genotype and quasispecies .Available from:[http:// www.hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets- pdf/genotype- fs. pdf/Hcspversion2 /feb 2006](http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets-pdf/genotype-fs.pdf/Hcspversion2/feb2006)
10. J Bukh , RH Purcell, RH Miller .AT least 12 genotypes of Hepatitis c virus predicted by sequence Analysis of the putative E1 gene of Isolates collected worldwide . proceedings of the National Academy of sciences , vol 90 , 8234-8238
11. Week k. Molecular methods of hepatitis c genotyping . Expert Rev mol Diagn .2005 Jul, 5(4):507-20
12. Schreier E, Roggendorf M,Driesel G, HohneM,Viazov S. Genotypes of hepatitis c virus isolates from different parts of the world. Arch virol suppl, 1996 ,11:185-93
13. Sandeep Mukharjee MD. hepatitis C.Available from: [http :/www.emedicin.Com/ MED/topic993.html](http://www.emedicin.Com/MED/topic993.html)
14. O shobokshi. combination therapy of peginf Alfa – 2 A(pegAsys)and Ribavirin (copegus) significantly enhance sustained virological and biochemical Response Rate in chronic Hepatitis C genotype 4 patients in Saudi Arabia . Abstract 996 , 54 th Annual meeting of the American Association for the study of liver Disease , oct 24-28,2003,Boston,MA
15. shah HA, Jafri W,Malik I,Prescott L,Simmond P. HCV genotypes and chronic liver disease in Pakistan .J Gastroenterol Hepatol ,1997 Nov : 12(11) : 758 – 61
16. Nasir Khokhar ,Naila A,Omar S, Khokhar. HCV serotype in chronic liver disease . pak J Med sci, 2002,18(1): 156 – 159
17. Amara purkar D, Dhorda M,Kirpalan A . prevalence of HCV genotypes In Indian patients and their clinical significance . J Assoc physicians India, 2001 oct : 49 : 983 – 5
18. Tanaka ,Yasuh, Agha,Salah, Niveen, Fuat,et al. Exponential spread of hepatitis C virus Genotype 4a in Egept.J of molecular evolution, vol 58 , Number 2, feb 2004, pp:191-195
19. Lz Xu , Larzul D,Delaporte E, Brechot C ,Kremsdorf. HCV genotype 4 is highly prevalent in central Africa (Gabon) . J General virology 1994 vol 45: 2393-98
20. 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 Nov – Dec , 40 (6): 251-3
21. Elena N Ilina ,Maja V,Malakhova,Edward V, Generozo V,Eugene N, et al. Matrix – Assisted laser Desorption Ionization – Time of flight mass spectrometry , for HCV Genotyping . J clinical microbiology, June 2005,vol 43,N 61
22. Esra y, Asli O,Funda S,Ergun P, Rengul C,Hikmet A ,et al. Molecular characterization of a full Genome Turkish HCV 1b Isolate (HCV – TR1) : A predominant viral from in Turkey .virus Genes : vol 25 . N 2 , oct 2002 , 169 -177
23. ohon T,Mizokham M.Tibbs C, Nouri A,Wur R,Ohba K,Orito E, et al . Nucleotide sequence of core region of HCV in Pakistan and Bangladesh and the geographic characterization of HCV in south Asia . J Med virol ,1994 Dec : 44 (4) : 362 – 8
24. J Stephen D . infections in solid organ Transplant Recipients in : Mandell , Douglas and Bennett's principles and practice of infectious Diseases , 2005 , 6 th Edition , page 3507

25. Rios – Olivares, Yamamura Y, Gomez M, Guzman L, Rodriguez N, Fernandez D, et al . HCV genotype analysis in HCV- HIV coinfectd Puerto Ricans who are injecting drug users , undetermined and mixed infections . cell mol Biol (Noisy- Le – grand), 2001 sep : 47 (6) , 1017-24
26. As Abdulkarim ,Zein N, Germer JJ, Kolbert CP, Kabbani L, Krajnik KL, et al . HCV genotypes and hepatitis G virus in hemodialysis patients from Syria. identification of two novel hepatitis c virus subtypes , American J of tropical medicine and Hygiene 1998 ,vol 59 ,Issue 4 , 571 -576
27. Payan c ,Roudot T, Marellin P, Bled N, Duverlie G, Fouchard H. et al. changing of HCV genotype patterns in france at the beginning of the third millennium. the GEMHEP Genoc II STndy, J viral Hepat, 2005 Jul : 12 (4), 405 -13

Archive of SID