

Hepatit B Virusunun Moleküler Epidemiyolojisi

Molecular Epidemiology of Hepatitis B Virus

Ayşe Arıkan¹, Tamer Şanlıdağ^{2,3}

¹Yakın Doğu Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

²Yakın Doğu Üniversitesi, Deneysel Sağlık Bilimleri Araştırma Merkezi, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

³Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

Özet

Hepatit B virusu (HBV)'nin replikasyon sırasında oluşturduğu yüksek viral kopya sayısı ve ters transkriptaz enziminin hata düzeltme ("proofreading") aktivitesinden yoksun olmasına bağlı olarak, HBV genotipleri, subgenotipleri, mutantlar ve rekombinantlar meydana gelmektedir. Günümüze kadar HBV'nin A'dan J'ye kadar 10 farklı genotipi ve 40'a yakın subgenotipi tanımlanmıştır. Kuzeybatı Avrupa, Kuzey Amerika ve Afrika'da genotip A; Asya ülkelerinde genotip B ve C yaygın olarak görülürken; genotip C Doğu ve Güneydoğu Asya ülkelerinde daha baskın olarak görülmektedir. Genotip D, tüm dünya genelinde yaygın olmakla birlikte Akdeniz Bölgesi, Yakın Doğu ve Ortadoğu ülkeleriyle Güney Asya'da daha sık görülmektedir. Batı Afrika'da genotip E; Orta ve Güney Amerika'da genotip F daha baskındır. Genotip G ise Fransa, Almanya ve Amerika'dan bildirilmiştir. Genotip H, Orta Amerika'da bulunmaktadır. Yeni tanımlanan genotip I ise genotip A, C ve G'nin genotipik rekombinasyonu olarak ortaya çıkmış olup Vietnam ve Laos'tan izole edilmiştir. En yeni genotip olan genotip J, Japonya'nın Ryukyu adalarında tanımlanmıştır ve bu genotipin gibbon/orangutan genotipleri ve insan genotip C'siyle yakın ilişkisi bulunmaktadır. Bu derlemede, HBV'nin günümüze kadar tanımlanmış genotip ve subgenotipleri, coğrafi yayılımı ve klinik tablolarla ilişkisi gözden geçirilmiştir. *Klimik Dergisi 2016; 29(2): 56-9.*

Anahtar Sözcükler: Hepatit B virusu, genotip, moleküler epidemiyoloji.

Abstract

In addition to high viral copy number during replication, HBV reverse transcriptase also does not have a proofreading function, therefore, many HBV genotypes, subgenotypes, mutants and recombinants can emerge. To date, 10 HBV genotypes (A-J) and almost 40 subgenotypes have been identified. Genotype A is dominant in Northwest Europe, North America and Africa; genotype B and C are common in Asian countries; genotype C is more dominant in East and Southeast Asian countries. Genotype D is widespread in the whole world and is endemic in the Mediterranean area, the Middle East and Western Asia. Genotype E is dominant in Western Africa and genotype H has been found in Central and South America. Genotype G has been reported in France, Germany and America. The genotype H is found in Central America. Recently identified genotype I, a recombination of genotypes A, C and G, was isolated in Vietnam and Laos. The most recent genotype J was identified in the Ryukyu islands in Japan and this genotype has a relationship between gibbon/orangutan genotypes and human genotype C. In this review, HBV genotypes and subgenotypes, their geographic distributions and clinical aspects were overviewed. *Klimik Dergisi 2016; 29(2): 56-9.*

Key Words: Hepatitis B virus, genotype, molecular epidemiology.

Giriş

Hepatit B virusu (HBV) enfeksiyonu aşıyla engellenebilir olmasına karşın, tüm dünyadaki en yaygın ve ciddi sağlık sorunlarının başında gelmektedir. Dünyada 400 milyon kişinin kronik taşıyıcı olduğu, yılda yaklaşık 1 milyon HBV ile ilişkili ölüm olduğu bilinmektedir (1,2). HBV enfeksiyonu, akut, fulminan ya da kronik hepatit şeklinde seyrebildiği gibi, karaciğer sirozu ve hepatoselüler karsinom (HSK)'a dönüşebilen ciddi klinik tablolarla da sonuçlanabilmektedir (3). Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre yıl-

da ortaya çıkan 4.5 milyon yeni akut hepatit B olgusunun dördte birinde kronik hepatit B (KHB) gelişmektedir (4).

HBV'nin dört ana bulaşma yolu vardır. Bunlar enfekte kan ve vücut sıvılarıyla olan perkütan (parenteral) bulaşma; semen ve vaginal sekresyonlara bağlı cinsel bulaşma; enfekte anneden yenidoğana bulaşma (vertikal) ve enfekte kişilerle cinsellik içermeyen yakın temasa bağlı horizontal bulaşmadır. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliğine göre ülkeler yüksek endemisiteli (>%8), orta endemisiteli (%2-8) ve düşük endemisiteli (<%2) ülkeler olarak gruplan-

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Ayşe Arıkan, Yakın Doğu Üniversitesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti

E-posta/E-mail: aysearıkancy@yahoo.com

(Geliş / Received: 15 Şubat / February 2016; Kabul / Accepted: 29 Temmuz / July 2016)

DOI: 10.5152/kd.2016.14



dırılmaktadır (5-7). Amerika'da heteroseksüel bulaşma HBV enfeksiyonlarının yaklaşık %24'ünü; perkütan bulaşma ise %16'sını oluşturmaktadır (8). HBV enfeksiyonları ortak iğneler kullanımı, akupunktur, hacamat, "piercing", dövme yaptırma ve diş fırçası gibi ortak malzeme kullanımına bağlı olarak artmaktadır. HBV enfeksiyonu, bulantı, yorgunluk, iştahsızlık, subfebril ateş ve eklem ağrıları şeklinde klinik belirtiler göstermektedir (9).

HBV, *Hepadnaviridae* ailesinin *Orthohepadnavirus* cinsinde yer alan, hepatotrop, zarflı, kısmen çift sarmallı, 3.2 kb uzunluğunda bir DNA virusudur. Virus genomu *pol* (P), *env* (E), *core* (C) ve X olmak üzere dört adet okuma çerçevesine ("open reading frame", ORF) sahiptir (10-12). HBV'nin replikasyon sırasında yüksek viral kopya sayısı ve ters transkriptaz enziminin hata düzeltme ("proofreading") aktivitesinden yoksun olmasına bağlı olarak, HBV genotipleri, subgenotipleri, mutantlar ve rekombinantlar meydana gelmektedir (11,13-16). HBV tüm genomda genotipler için >%8, subgenotipler için >%4-8 nükleotid dizi farklılığı göstermektedir. Bu dizi farklılıklarına göre yapılan analizlerde günümüze kadar HBV'nin A'dan J'ye kadar 10 farklı genotipi ve 40'a yakın subgenotipi tanımlanmıştır (5,17,18). HBV genotip ve subgenotipleri çeşitli moleküler yöntemlerle belirlenebilmektedir. Bu yöntemler, altın standard olan direkt dizilemenin yanı sıra restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi (RFLP), restriksiyon fragman kitle polimorfizmi (RFMP), oligonükleotid mikroçip (DNA çip), kütle spektrometrisi, ters noktasal grafik analizi, INNO-LiPA® ve gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonudur (6,19).

HBsAg Subtip ve Serotipleri

HBsAg antijenik determinantlarını ve HBV genotip subgruplarını ifade etmek için subtip ve serotip terimleri kullanılmaktadır. Tüm HBV kökenlerinde ortak olan "a" determinantının dışında iki determinant daha tanımlanmıştır. Bunlar "d" ya da "y" özgüllüğünde olan 122. amino asid, diğeryse "w" ya da "r" özgüllüğünde olan 160. amino asiddir. Bu üç determinantın kombinasyonlarıyla klinik önemi henüz belli olmayan dört ana serotip oluşmaktadır. Bunlar *adw*, *ayw*, *adr* ve *ayr*'dir (4,12). HBV enfeksiyonunda antikor (anti-HBs) nötrleştirici için hedef olan "immün dominant" "a" determinantı, her dört subtip için de ortaktır. Bununla birlikte "a" determinantında gerçekleşen mutasyonların, serumda bulunan koruyucu antikörlerin varlığına karşın yineleyen HBV enfeksiyonlarından sorumlu oldukları gösterilmiştir (20,21).

"a" determinantının dışındaki diğer subdeterminantların tanımlanmasıyla dokuz serolojik serotip ortaya çıkmıştır. Bunlar *ayw1*, *ayw2*, *ayw3*, *ayw4*, *ayr*, *adw2*, *adwq*, *adr* ve *adrq* serotipleridir. Coğrafi dağılımları farklı olan bu serotipler ancak monoklonal antikorlarla serolojik olarak ayırt edilebilmektedir. Serotipler enfeksiyon kaynağının belirlenmesi açısından önem taşımaktadır. Kuzeybatı Avrupa, Kuzey Amerika ve Güneydoğu Asya'da en sık *adw* serotipi görülürken; Akdeniz Bölgesi ve Batı Afrika'da *ayw* serotipi sık görülmektedir. *adr* serotipi Polinezya ve Güneydoğu Asya'da, *ayr* serotipi ise Vietnam'da saptanmaktadır. Genotipler, HBV'nin coğrafi dağılımıyla daha fazla uyum gösterdikleri için moleküler epidemiyolojik çalışmalarda serotiplerden daha kullanışlıdır (9,12,20).

Genotip A, B, C ve F'de subtip *adw*'ye özgü diziler bulunurken; genotip A, B, C, D ve E' de subtip *ayw*'ye özgü diziler bulunmaktadır. Genotip C altında "r" subtipik determinantlar

bulunmaktadır. Aynı genom içindeki subtipler arasındaki fark %1-2.7 arasında değişmektedir. Farklı genotiplerdeki subtipler arasındaki en küçük S geni %4.1 olmakla birlikte bu fark %10'a kadar çıkabilmektedir. Tek istisna *adr*'den %2.2 oranında farklılık gösteren subtip *ayr* subtipidir (20).

HBV Genotip/Subgenotipleri

HBV genotip ve subgenotipleri, farklı coğrafi ve etnik dağılımlar göstermektedir. Kuzeybatı Avrupa, Kuzey Amerika ve Afrika'da yaygın olarak görülen genotip A'nın Sahra Altı Afrika'ya özgü subgenotip A1; Kuzey Avrupa'ya özgü subgenotip A2; Batı Afrika'ya özgü subgenotip A3 olmak üzere üç subtipi bulunmaktadır. Asya ülkelerinde genotip B ve C yaygın olarak görülmektedir. Genotip B, B1-B6 olmak üzere subgenotiplere ayrılmaktadır. B1 Japonya'da, B2-B5 Doğu Asya'da, B6 Kuzey Kutbunda yaşayan popülasyonda (örneğin Alaska, Kanada'nın kuzeyi, Grönland) daha sık gözlenmektedir. Genotip C ve subgenotip C1-C5 ise daha çok Doğu ve Güneydoğu Asya ülkelerinde yayılım göstermektedir (8,9,22,23). Genotip/subgenotiplerin dünyadaki dağılımı Şekil 1'de belirtilmiştir (8).

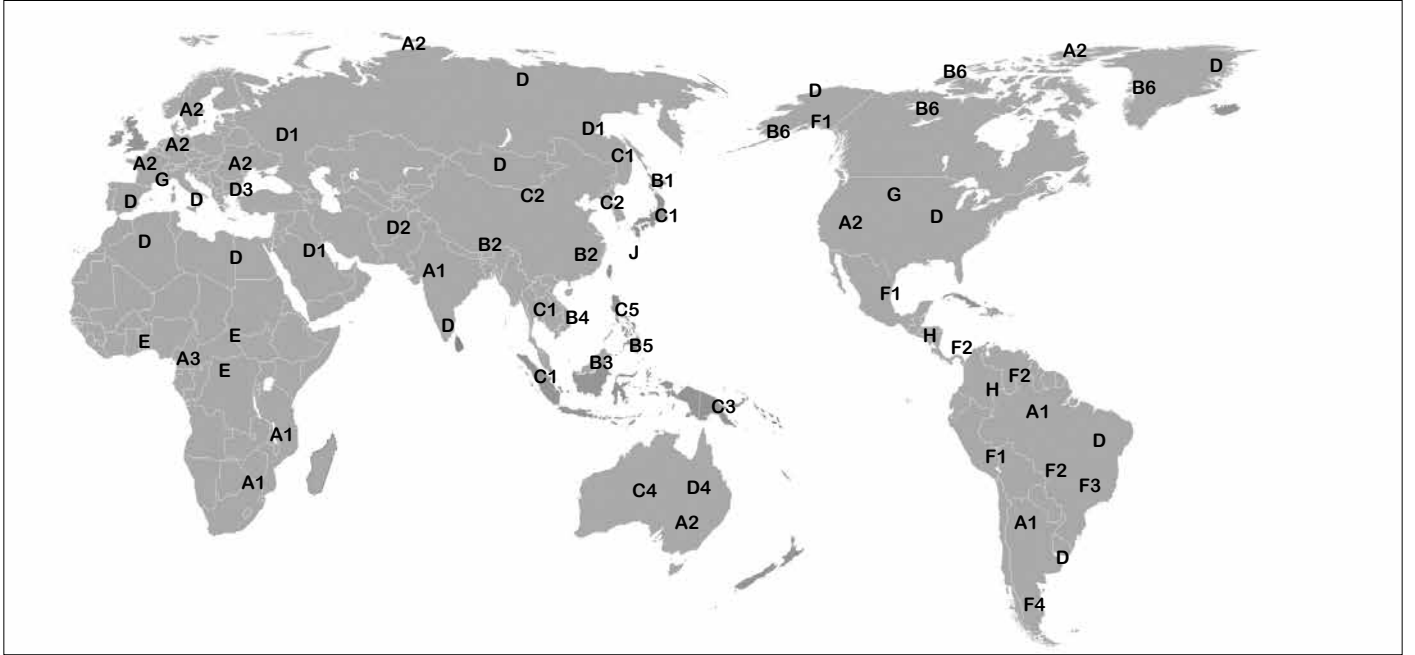
Genotip D (D1- D7 subgenotip çeşitliliği göstermektedir) tüm dünya genelinde yaygın olmakla birlikte Türkiye'nin de içinde bulunduğu Akdeniz havzası, Yakın Doğu ve Ortadoğu ülkeleriyle Güney Asya'da daha sık görülmektedir (24). Genotip E, Batı Afrika'da; F1-F4 olarak subtiplendirilen genotip F, Orta ve Güney Amerika Bölgesi'nde daha baskındır (9,22). Genotip G ise Fransa, Almanya ve Amerika'dan bildirilmiştir (3). Sekizinci genotip olan genotip H, Orta Amerika'da bulunmaktadır. Yeni tanımlanan genotip I, genotip A, C ve G'nin genotipik rekombinasyonu olarak ortaya çıkmış olup Vietnam ve Laos'tan izole edilmiştir. En yeni genotip olan genotip J, Japonya'nın Ryukyu adalarında tanımlanmış ve bu genotipin gibbon/orangutan genotipleri ve insan genotip C'siyle yakın ilişkili olduğu bildirilmiştir (8,22). HBV genotip/subgenotiplerinin coğrafi dağılımları Tablo 1'de verilmiştir (8).

Genotip D, tüm dünyada yaygın olsa da, alt grupları belirli coğrafi bölgelere özgüdür (20,25,26). Kuzey Kıbrıs'taki en yaygın subgenotip Türkiye'dekine benzer biçimde D1'dir (27). Subgenotip D1, İran ve komşu Ortadoğu ülkeleri için de dominanttır. Subgenotip D2, Doğu Avrupa ve Rusya'da yaygın iken; subgenotip D3, Sırbistan, Güney Afrika ve Alaska'dan; subgenotip D4, Melanezya, Okyanusya, Avustralya, Yeni Zelanda, Mikronezya ve Polinezya dahil olmak üzere Orta ve Güney Pasifik adalarından; subgenotip D5-D9, Japonya, Hindistan, Endonezya, Tunus ve Nijerya'dan bildirilmiştir (19,24).

HBV genotiplerinin coğrafi dağılımları bölgelere göre farklılık gösterirken, bulaşma yolları da enfeksiyonun bölgesel prevalansına göre değişmektedir. Örneğin, genotip B ve C yüksek endemisiteli bölgelerde ve perinatal/vertikal bulaşmaya maruz kalan kişilerde görülmektedir (17). Düşük endemisiteli bölgelerde enfeksiyonların çoğu genç yetişkin ve ergenlerde görülmektedir. HBV genotip A2 ve/veya genotip D'nin baskın olduğu, düşük endemisiteli bölgelerden olan Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Batı Avrupa'da cinsel bulaşma ilk, perkütan bulaşma ikinci sırada yer almaktadır.

HBV Genotiplerinin Klinik Seyir ve Tedavi Yanıtıyla İlişkisi

Farklı genotiplerde, hastalığın klinik seyri ve tedaviye yanıtın farklı olması nedeniyle, son yıllarda HBV genotiplerinin belirlenmesi konusunda duyarlılık artmıştır.



Şekil 1. HBV genotip ve subgenotiplerinin dünyadaki dağılımı (8).

Tablo 1. HBV Genotip/Subgenotiplerinin Coğrafi Dağılımı (8)

Genotip	Dünyada Dağılımı
A1	Sahra Altı Afrika, Hindistan, Brezilya, Arjantin
A2	Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri, Kuzey Kutbu, Avustralya
A3	Batı Afrika
B1	Japonya
B2-5	Doğu Asya
B6	Alaska, Kuzey Kanada, Grönland
C1-5	Çin, Kore, Güneydoğu Asya, Japonya, Güney Pasifik Adaları, Avustralya
D1-4	Rusya, Ortadoğu, Akdeniz, Moğolistan, Kuzey Afrika, Avrupa, Hindistan, Kuzey Kutbu, Güney Amerika
E	Batı ve Orta Afrika
F1	Alaska, Orta Amerika, Güney Amerika, Bolivya
F2-3	Orta Amerika, Amazon Bölgeleri
F4	Arjantin
G	Avrupa, Amerika
H	Orta Amerika, Amazon Bölgeleri
I	Vietnam ve Laos
J	Ryukyu Adaları (Japonya)

HBV genotiplerinin klinik tablolarla ilişkisi konusunda pek fazla veri bulunmamaktadır. Günümüzde en çok bilgi, Asya ülkelerindeki KHB hastalarından elde edilmiştir. Asya ülkelerinde genotip B ve C'nin dominant olmasından dolayı, elde edilen bilgiler bu genotiplerle sınırlıdır. Yapılan çalışmalarda karaciğer fonksiyon bozukluklarının genotip B'li taşıyıcılarda genotip C'li taşıyıcılara oranla daha az sıklıkta görüldüğü ve

genotip B'li taşıyıcıların daha düşük histolojik aktivite indeksi skorlarına sahip oldukları gösterilmiştir (28). KHB ve HSK oluşturma riskinin genotip C'de genotip B'ye oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir (15,28). Genotip C'nin sirozla sonuçlanan daha ciddi kronik karaciğer tahribatıyla ilişkisi olduğu gösterilirken, genotip B'nin gençlerdeki HSK ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca lamivudin (LAM)'e dirençli varyantları, genotip B'nin genotip C'ye göre daha sık oluşturduğu görülmektedir. Genotip A, kronik aktif hepatitlerde baskın olarak saptanırken; akut hepatitlerde sıklıkla genotip D saptanmıştır. Bazı çalışmalarda genotip A'nın antiviral direnç varyantlarının genotip D'ye göre daha erken oluştuğu bildirilmektedir (3,19,28). ABD'de genotip A, B, C ve D'li hastalarla yapılan bir çalışmada, pre-kor varyantlar sırasıyla %3, %46, %24 ve %73 oranında bildirilmiştir (29).

Hindistan'da 70 hastayla yapılan bir çalışmada, genotip A'nın genotip D'ye oranla hastalarda daha fazla alanin aminotransferaz yüksekliğine ve HBeAg pozitifliğine neden olabileceği, bununla birlikte daha sıklıkla siroz oluşturabileceği vurgulanmıştır (30). Genotip A'nın genotip D'ye oranla daha hızlı yayılım gösterdiği ve tedavide güçlükler yarattığı; genotip F'nin ise ölüm oranının genotip A ve D'ye oranla daha yüksek olduğu belirtilmiştir (19).

HBV genotiplerinin interferon tedavisini etkiledikleri de gösterilmiştir. Tayvan'da ve Hong Kong'da yapılan iki çalışmaya göre genotip B'nin HBeAg serokonversiyon oluşturma oranının genotip C'ye göre (%41 ve %15) daha fazla olduğu bildirilmiştir (31,32). İspanya'daki başka bir çalışmayla da genotip A'nın serokonversiyon oluşturma oranının genotip D'ye göre daha fazla olduğu ileri sürülmüştür (33). Bununla birlikte, HBeAg-pozitif hastalarda, genotip A ve genotip B'nin standard interferon- α (IFN- α) tedavisine, genotip D ve C'ye oranla daha duyarlı oldukları; genotip A'lı hastaların pegile IFN- α tedavisi sonrasında HBsAg ve HBeAg düzeylerinde sırasıyla genotip B, C ve D'ye oranla daha fazla düşüş gözlemlendiği görülmektedir (10,15,18).

HBV tedavisinde sıklıkla kullanılan oral antiviral ajanlardan olan adefovir (ADV)'in HBV genotip B'ye olan etkinliğinin genotip C'ye kıyasla daha fazla olduğu gösterilmiştir (34). Kullanıma ilk giren nükleozid analogu olan LAM'ın ise HBV genotip B ve genotip C üzerindeki etkinliğinin aynı olduğu bildirilmiştir (35).

Sonuç

Günümüzde, tüm dünyada HBV'nin global kontrolünde güçlükler yaşanmaktadır. Yüksek HBV endemisiteli ülkelerden düşük HBV endemisiteli ülkelere gerçekleşen insan hareketleri, HBV popülasyonlarında artışa ve buna bağlı olarak rekombinant HBV kökenlerinde artışa ve çeşitliliğe neden olmaktadır. HBV genotipleri, HBeAg serokonversiyonu ve pre-kor ve kor promotör bölgelerindeki mutasyon paternleri, karaciğer hastalıklarını ve antiviral tedaviye yanıtı etkilemektedir. Kitle hareketlerindeki bu çeşitlilik ve artış nedeniyle do-laşımdaki HBV suşlarının yakından izlenmesi, hastalığın seyri ve uygun tedavinin belirlenebilmesi açısından önemlidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

- Kidd-Ljunggren K, Myhre E, Bläckberg J. Clinical and serological variation between patients infected with different hepatitis B virus genotypes. *J Clin Microbiol.* 2004; 42(12): 5837-41. [CrossRef]
- Yamazhan T. Kronik hepatit B tedavisinde güncel durum. *Ankem Derg.* 2011; 25(Suppl. 2): 234-7.
- Külah C, Yalınay Çırak M. Ankara bölgesindeki hepatit B virus genotiplerinin DNA analizi yöntemi ile belirlenmesi. *Mikrobiyol Bül.* 2010; 44(2): 245-53.
- Romanò L, Paladini S, Galli C, Raimondo G, Pollicino T, Zanetti AR. Hepatitis B vaccination: are escape mutant viruses a matter of concern? *Hum Vaccin Immunother.* 2015; 11(1): 53-7. [CrossRef]
- Mousavi MT, Haghshenas MR, Rafiei A, Navaei RA, Khah ZH. Hepatitis B virus genotypes distribution with HBsAg positive in the north of Iran (Mazandaran) during 2011-2014. *Med Arch.* 2014; 68(6): 376-80. [CrossRef]
- Güçlü E, Geyik MF. Hepatit B enfeksiyonu ve korunma. *Konuralp Tıp Derg.* 2012; 4(2): 54-8.
- Yano Y, Utsumi T, Lusida MI, Hayashi Y. Hepatitis B virus infection in Indonesia. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(38): 10714-20. [CrossRef]
- Kim BK, Revill PA, Ahn SH. HBV genotypes: relevance to natural history, pathogenesis and treatment of chronic hepatitis B. *Antivir Ther.* 2011; 16(8): 1169-86. [CrossRef]
- Shaheen S, Nouroz F, Khan S, Noreen S. A review on hepatitis B virus, its genotypes and risk factors. *Middle-East Journal of Scientific Research.* 2015; 23(6): 1152-7.
- Zhang Q, Cao G. Genotypes, mutations, and viral load of hepatitis B virus and the risk of hepatocellular carcinoma: HBV properties and hepatocarcinogenesis. *Hepat Mon.* 2011; 11(2): 86-91.
- Tezcan S, Ülger M, Üçbilek E, et al. Mersin ilinde hepatit B virus genotip D ile kronik enfekte hastalarda bazal kor promotör/prekor gen bölgesi mutasyonlarının karakterizasyonu. *Mikrobiyol Bül.* 2015; 49(3): 377-92. [CrossRef]
- Romanò L, Paladini S, Galli C, Raimondo G, Pollicino T, Zanetti AR. Hepatitis B vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2015; 11(1): 53-7. [CrossRef]
- Schaefer S. Hepatitis B virus: significance of genotypes. *J Viral Hepat.* 2005; 12(2): 111-24. [CrossRef]
- Locarnini SA. Clinical relevance of viral dynamics and genotypes in hepatitis B virus. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 17(Suppl. 3): S322-8. [CrossRef]
- Guirgis BS, Abbas RO, Azzazy HM. Hepatitis B virus genotyping: current methods and clinical implications. *Int J Infect Dis.* 2010; 14(11): e941-53. [CrossRef]
- Sayan M, Buğdacı MS. Nükleoz(t)id analogları tedavisi altında HBV aşı kaçığı mutasyonları gelişen bir kronik hepatit B olgusu. *Mikrobiyol Bül.* 2013; 47(3): 544-9. [CrossRef]
- Sünbül M. Hepatitis B virus genotypes: global distribution and clinical importance. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(18): 5427-34. [CrossRef]
- Croagh CM, Desmond PV, Bell SJ. Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: A review of epidemiology and clinical relevance. *World J Hepatol.* 2015; 7(3): 289-303. [CrossRef]
- Pourkarim MR, Amini-Bavil-Olyae S, Kurbanov F, Van Ranst M, Tacke F. Molecular identification of hepatitis B virus genotypes/subgenotypes: revised classification hurdles and updated resolutions. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(23): 7152-68. [CrossRef]
- Özdemir D, Balık İ. Ülkemizde hepatit B virusu (HBV) genotip dağılımı. *Viral Hepatit Derg.* 2002; 8(1): 451-4.
- Yamanaka T, Akahane Y, Suzuki H, et al. Hepatitis B surface antigen particles with all four subtypic determinants: point mutations of hepatitis B virus DNA inducing phenotypic changes or double infection with viruses of different subtypes. *Mol Immunol.* 1990; 27(5): 443-9. [CrossRef]
- Lin CL, Kao JH. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 26(Suppl. 1): 123-30. [CrossRef]
- Zhang Q, Liao Y, Chen J, et al. Epidemiology study of HBV genotypes and antiviral drug resistance in multi-ethnic regions from Western China. *Sci Rep.* 2015; 5: 17413. [CrossRef]
- Kramvis A, Kew M, François G. Hepatitis B virus genotypes. *Vaccine.* 2005; 23(19): 2409-23. [CrossRef]
- Ural O, Sayan M, Akhan S, Sümer Ş, Şimşek F. Türkiye'de ilk kez saptanan hepatit B virus genotip H enfeksiyonu olgusu. *Mikrobiyol Bül.* 2013; 47(3): 550-5.
- Sayan M, Şanlıdağ T, Akçalı S, Arıkan A. Türkiye'de ilk kez saptanan hepatit B virus genotip E enfeksiyonu. *Mikrobiyol Bül.* 2014; 48(4): 683-8. [CrossRef]
- Arıkan A, Şanlıdağ T, Süer K, Sayan M, Akçalı S, Güler E. Kuzey Kıbrıs'ta hepatit B virusunun moleküler epidemiyolojisi. *Mikrobiyol Bül.* 2016; 50(1): 86-93. [CrossRef]
- Mahtab MA, Rahman S, Khan M, Karim F. Hepatitis B virus genotypes: an overview. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2008; 7(5): 457-64.
- Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, et al. Hepatitis B virus genotypes in the United States: results of a nationwide study. *Gastroenterology.* 2003; 125(2): 444-51. [CrossRef]
- Kumar A, Kumar SI, Pandey R, Naik S, Aggarwal R. Hepatitis B virus genotype A is more often associated with severe liver disease in northern India than is genotype D. *Indian J Gastroenterol.* 2005; 24(1): 19-22.
- Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Hepatitis B genotypes correlate with clinical outcomes in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2000; 118(3): 554-9. [CrossRef]
- Wai CT, Chu CJ, Hussain M, Lok AS. HBV genotype B is associated with better response to interferon therapy in HBeAg(+) chronic hepatitis than genotype C. *Hepatology.* 2002; 36(6): 1425-30. [CrossRef]
- Sánchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodés J. Influence of hepatitis B virus genotype on the longterm outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology.* 2002; 123(6): 1848-56. [CrossRef]
- Zeng AZ, Deng H, Yang C, et al. Hepatitis B virus genotype-associated variability in antiviral response to adefovir dipivoxil therapy in Chinese Han population. *Tohoku J Exp Med.* 2008; 216(3): 205-11. [CrossRef]
- Wen Z, Zhang H, Zhang M, et al. Effect of hepatitis B virus genotypes on the efficacy of adefovir dipivoxil antiviral therapy. *Hepat Mon.* 2014; 14(8): e10813. [CrossRef]