

# DÜŞÜK TİTREDE ANTI-HCV POZİTİFLİĞİ TESPİT EDİLEN HASTALARIN İRDELENMESİ

## EVALUATION OF THE PATIENTS WITH LOW LEVELS OF ANTI-HCV POSITIVITY

Yasemin ZER<sup>1</sup>, İlkyay KARAOĞLAN<sup>2</sup>, Hülyay ÇIÇEK<sup>3</sup>, Işık Didem KARAGÖZ<sup>4</sup>, Mustafa SAĞLAM<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Merkez Laboratuvarı, Gaziantep. (yaseminzer@hotmail.com)

<sup>2</sup> Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Gaziantep.

<sup>3</sup> Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, Gaziantep.

<sup>4</sup> Gaziantep Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Bölümü, Gaziantep.

### ÖZET

Hepatit C virusu (HCV) enfeksiyonlarının laboratuvar tanısında, anti-HCV antikorlarının enzim (EIA) veya kemilüminesans temelli immün yöntemler ile saptanması dünyada ve ülkemizde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak rutin tanı laboratuvarlarında ciddi sorun oluşturan anti-HCV testlerinde sınır değerine (Serum/Cut-off; S/C= 1.0) yakın pozitif sonuçların elde edilmesi konusunda ortak bir yaklaşım geliştirilmemiştir. Bu çalışmada, Ocak 2007-Aralık 2007 tarihleri arasında 3. jenerasyon anti-HCV testleri ile "düşük titrede pozitif" olarak saptanan hastaların irdelenmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya, duyarlılık ve özgüllüğü üretici firma tarafından sırasıyla %100 ve %99.7 olarak verilen ticari bir sistemle (Vitros EC Immunodiagnostic System, 3<sup>rd</sup> generation anti-HCV kit, Ortho Clinical Diagnostics, ABD) anti-HCV S/C değeri (iki kez çalışma sonucunda) 1-5 arasında saptanan 215 serum örneği alınmıştır. Bu örneklerde HCV-RNA varlığı gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle (Flurion HCV QNP 2.1); alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) düzeyleri ise kemilüminesans otoanalizör (Roche, Almanya) ile belirlenmiştir. Çalışmaya alınan serum örneklerinin 136 (%63.3)'ü kadın, 79 (%36.7)'ü erkek hastalara ait olup, hastaların yaş ortalaması 50.2 ± 18.9 yıldır. Hastaların 18 (%8.4)'ünde ALT ve/veya AST düzeyleri yüksek bulunmuş, bunların 4'ünde hepatit A virusu veya B virusu enfeksiyonu, 9'unda da kronik hastalık varlığı gözlenmiştir. S/C değeri 3.69, 4.46 ve 4.59 olan 3 (%1.4) hastada ise HCV-RNA pozitifliği saptanmış (sırasıyla; 15.6 x 10<sup>6</sup>, 4.3 x 10<sup>5</sup> ve 2.6 x 10<sup>3</sup> IU/ml); bu hastaların 50 yaşın üzerinde, ALT düzeyi yüksek, kronik böbrek yetmezliği olan ve en az bir yıldır diyaliz yapılan hastalar olduğu izlenmiştir. HCV-RNA pozitif 3 hastadan 4-6 hafta sonra alınan ikinci serum örneklerinde anti-HCV titresinin yükseldiği (S/C sırasıyla; 15.1, 6.5 ve 11.8) belirlenmiştir. Sonuç olarak, düşük düzey anti-HCV pozitifliğinin elde edilmesi durumunda, sonuçların RIBA (ki, düşük duyarlılığı nedeniyle kullanımı tartışmalıdır) ve HCV-RNA testleriyle doğrulanması şeklinde yapılan uygulamaya ek olarak kesin bir önerinin geliştirilemeyeceği kanısına varılmış ve anti-HCV S/C oranının değiştirilmesinin de çözüm olamayacağı düşünülmüştür.

**Anahtar sözcükler:** Hepatit C virusu, anti-HCV, S/C oranı, HCV-RNA.

**ABSTRACT**

Laboratory diagnosis of hepatitis C virus (HCV) infection is based on the detection of anti-HCV antibodies by enzyme immunoassay (EIA) or chemiluminescence immunoassay (CIA) techniques. However, a consensus related to the problem of low titer (Serum/Cut-off; S/C= 1.0) anti-HCV antibodies is still lacking. This study was aimed to evaluate the clinical status of the patients with low titer anti-HCV antibodies detected by third generation anti-HCV tests during January 2007-December 2007. Two hundred and fifteen sera with anti-HCV S/C values between 1-5, detected by a commercial test system (Vitros EC Immunodiagnostic System, 3<sup>rd</sup> generation anti-HCV test, Ortho-Clinical Diagnostics, USA) with a sensitivity of 100% and specificity of 99.7%, as indicated by the supplier, were included to the study. Alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels were determined by using chemiluminescence assay (Roche Diagnostics, Germany) and HCV-RNA was detected by real-time PCR (Fluorion HCV QNP 2.1). Hundred and thirty six (63.3%) of the patients were female and 79 (36.7%) were male. The mean age of the patients was  $50.2 \pm 18.9$  years. In 18 (8.3%) patients ALT and/or AST levels were high and two of them were infected with hepatitis A while the remaining two with hepatitis B virus. HCV-RNA positivity ( $15.6 \times 10^6$ ;  $4.3 \times 10^5$  and  $2.6 \times 10^3$  IU/ml, respectively) was detected in three patients (1.4%) with S/C values of 3.69, 4.46 and 4.59, respectively. These three patients were older than 50 years, had high ALT levels and were chronic renal failure patients undergoing dialysis for at least one year. It was observed that after 4-6 weeks anti-HCV titers increased (S/C values were 15.1, 6.5 and 11.8, respectively) in the serum samples of these patients. The data obtained from this study emphasizes the problem of low titer positive anti-HCV results. It could be concluded that in case of low titer anti-HCV values, the result should be confirmed by RIBA, although its use is a matter of debate due to its low sensitivity, and HCV-RNA tests. Based on these data it seemed that changing the anti-HCV S/C ratio would not be a solution for the problem of low titer anti-HCV positive results.

**Key words:** Hepatitis C virus, anti-HCV, S/C ratio, HCV-RNA.

**GİRİŞ**

Hepatit C virusu (HCV), yapısal (C, E1, E2) ve yapısal olmayan (NS2, NS3, NS4, NS5) proteinleri kodlayan genom bölgelerine sahip tek iplikli bir RNA içermektedir<sup>1,2</sup>. Tüm dünyada HCV enfeksiyonları yaygın olarak görülmekte olup, yaklaşık 170 milyon insanın enfekte olduğu tahmin edilmektedir<sup>3</sup>. HCV ile enfekte kişilerin %55-85'inde ise enfeksiyon kronikleşmektedir<sup>4</sup>. HCV enfeksiyonlarının laboratuvar tanısı, hasta serumunda virusa özgül antikorların (anti-HCV) ya da doğrudan vireminin (HCV-RNA) gösterilmesi ile olanaklıdır<sup>5</sup>. Daha ziyade tarama amaçlı olarak kullanılan ve ticari olarak temin edilebilen çok sayıda anti-HCV testleri farklı duyarlılıkta olabilmektedir. Bunlar arasında yaygın olarak 2. ve 3. jenerasyon anti-HCV testleri tercih edilmektedir. İkinci jenerasyon testler NS4 rekombinant proteinlere (5-1-1 ve c100) ek olarak kor (core) bölgesinden türetilmiş bir rekombinant antijen (c22) ile NS3 bölgesinden türetilmiş bir başkasını (c33c veya c200) içermektedir. Üçüncü jenerasyon testlerde ise c100 ve 5-1-1 antijenlerinin yerini c100 peptidi, c22'nin yerini ise c22p peptidi almış olup, c33c'nin yoğunluğu artırılmıştır. Ayrıca NS5 bölgesinden türetilen bir rekombinant antijen de teste dahil edilmiştir<sup>1-3</sup>.

Anti-HCV testlerinde sınır (cut-off) değerine yakın pozitif sonuçların elde edilmesi, rutin tanı laboratuvarları için ciddi sorunlar doğurmaktadır. Bu değerlerin çoğunun yalancı pozitif olma olasılığına karşı sonuçların RIBA (rekombinant immunoblot assay) veya

LIA (line immunoblot assay) gibi yöntemlerle doğrulanması önerilmektedir<sup>6-8</sup>. Ayrıca, anti-HCV pozitifliği akut, kronik ya da geçirilmiş enfeksiyonun belirlenmesinde yetersiz kaldığından HCV-RNA tespiti de yapılması gerekli olmaktadır<sup>9</sup>. Bu çalışmada 3. jenerasyon anti-HCV testleri ile “düşük titrede pozitif” olarak saptanan hastaların irdelenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmada, Ocak 2007-Aralık 2007 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarına rutin tarama amacıyla anti-HCV testi için gönderilen 25.029 adet serum örneğinden düşük düzeyde pozitif sonuç alınanlar retrospektif olarak seçildi. Anti-HCV testleri; geleneksel enzim immün yöntemleri (EIA) kadar özgül ve duyarlı olduğu bildirilen<sup>6</sup> ve 2001 yılında anti-HCV için FDA (Food and Drug Administration) onayı almış olan<sup>7</sup> kemilüminesans analizör (Vitros EC Immunodiagnostic System, Ortho Clinical Diagnostics, ABD) cihazında 3. jenerasyon anti-HCV kitleri (Ortho Clinical Diagnostics, ABD) ile çalışıldı. Sonuçlar, örnekten alınan sinyalin “cut-off” değerine oranı (S/C) olarak hesaplandı ve üretici firmanın önerisine göre  $\geq 1.0$  ise pozitif,  $< 0.9$  ise negatif ve 0.9-1.0 arasında ise sınır değer olarak değerlendirildi. Buna göre S/C oranı 1-5 arasında bulunan ve testin tekrarlanması ile de aynı sonuç alınan 215 (%0.9) serum örneği çalışmaya dahil edildi.

Serumların HCV-RNA düzeyleri iCycler iQreal (BioRad) gerçek zamanlı PCR cihazında Flurion HCV QNP 2.1 gerçek zamanlı PCR kitleri (lineer aralık  $10^2$ - $10^7$  IU/ml, analitik aralık  $7 \times 10^2$  IU/ml) kullanılarak; ALT ve AST enzim düzeyleri ise Roche Hitachi Modular DP Systems (Mannheim, Almanya) otoanalizörü kullanılarak belirlendi. PCR testlerinde, inhibisyonu kontrol etmek için kullanılan internal kontrol DNA izolasyonundan itibaren PCR reaksiyon karışımına eklendi.

Hastaların dosyaları incelenerek, demografik bilgilerine, tanı ve diğer laboratuvar verilerine ulaşıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan 215 serum örneğinin 136 (%63.3)'sı kadın, 79 (%36.7)'u erkek hastalara ait olup, hastaların yaş ortalamasının  $50.2 \pm 18.9$  yıl olduğu (hastaların %54'ü  $\geq 50$  yaş) belirlenmiştir. Hastaların 18 (%8.4)'inde ALT ve/veya AST düzeyleri yüksek bulunmuş, 3 (%1.4) hastada ise HCV-RNA pozitifliği saptanmıştır (Tablo I). HCV-RNA pozitifliği saptanan hastaların testleri aynı serumlarla tekrarlanmış ve benzer sonuçlar alınmıştır. Bu hastalardan 4-6 hafta sonra yeni serum örnekleri alınarak anti-HCV ve HCV-RNA testleri tekrar çalışılmıştır (Tablo I).

## TARTIŞMA

Günümüzde HCV enfeksiyonlarının tanısında rutin laboratuvarlarda kullanılan çeşitli testler (anti-HCV, RIBA, nükleik asit testleri) bulunmakla birlikte, bunların her birinin kendine özgü çeşitli kısıtlamaları vardır<sup>9</sup>. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), “Centers for Disease Control and Prevention (CDC)” ve Amerikan Sağlık Enstitüsü gibi kuruluşlar anti-HCV so-

**Tablo 1.** Hastaların Demografik Özellikleri ile Anti-HCV, HCV-RNA, ALT ve AST Sonuçları

No	Cinsiyet/Yaş	Anti-HCV*	HCV-RNA (IU/ml)	ALT*	AST*	Özellik
1	K/7	3.47	-	79	41	Anti-HAV IgM pozitif
2	K/70	3.94	-	60	47	Gonatroz, uzun süreli analjezik kullanımı
3	K/51	1.05	-	47	21	Ulaşılamadı
4	E/74	3.07	-	119	95	Multipl travma
5	E/71	2.81	-	11	50	Dekompanse siroz
6	K/48	2.07	-	64	64	KBY, > 1 yıl diyalize
7	E/52	3.69 (15.1)**	15.6 x 10 <sup>6</sup> (> 10 <sup>6</sup> )**	78	62	KBY, > 1 yıl diyalize
8	K/62	4.65	-	43	30	KBY, > 1 yıl diyalize
9	K/58	4.46 (6.5)**	4.3 x 10 <sup>5</sup> (10 <sup>5</sup> )**	47	23	KBY, > 1 yıl diyalize
10	K/52	4.59 (11.8)**	2.6 x 10 <sup>3</sup> (> 10 <sup>6</sup> )**	704	584	KBY, > 1 yıl diyalize
11	K/42	1.68	-	66	70	Ulaşılamadı
12	K/17	2.78	-	2097	1669	Anti-HAV IgM pozitif
13	E/31	2.47	-	266	185	HBsAg pozitif, HBV-DNA pozitif
14	K/30	3.88	-	72	36	HBsAg pozitif, HBV-DNA negatif
15	K/33	1.96	-	47	18	Kronik otit
16	E/26	1.88	-	85	34	IV ilaç bağımlısı (> 1 yıl)
17	E/51	1.17	-	74	42	Ulaşılamadı
18	K/62	4.36	-	41	35	KBY, diyalize

\* S/C indeksi; ALT normal değer: 8-41 U/l; AST normal değer: 8-38 U/l.  
\*\* Parantez içindeki değerler, aynı hastalardan 4-6 hafta sonra alınan ikinci serum örneklerinden elde edilen değerlerdir.  
KBY: Kronik böbrek yetmezliği, IV: İntravenöz, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, K: Kadın, E: Erkek, HCV: Hepatit C virusu, HAV: Hepatit A virusu.

nucunun, örneğin optik dansitesinin, "cut-off" değerine oranı ile saptanan sonucun, yüksek pozitif, düşük pozitif ve negatif olarak bildirilmesini önermektedir<sup>9</sup>. Ancak ülkemizde tüm merkezler tarafından uygulanan ortak bir tanısal algoritma yoktur. Anti-HCV testlerinde düşük pozitif sonuç alınan hastalar, testlerin duyarlılıkları ayrı tutulmak üzere, hastalığın erken evresinde (pencere dönemi) veya geçirilmiş HCV enfeksiyonunda anti-kor düzeyinin düşmesi ile ilgili olabilir<sup>10-12</sup>. Ancak bu değerlerin çoğunun yalancı pozitif sonuçlar olduğu bildirilmekte, buna rağmen hastaların takibi önerilmektedir<sup>13</sup>. EIA testleriyle alınan bu tür sonuçlar RIBA yöntemiyle doğrulanabilir. RIBA pozitifliği ile viremi arasında iyi bir uyum olmasına karşılık, EIA ile düşük titrede pozitif bulunan örneklerin çoğu RIBA ile de kuşku (indeterminate) sonuç verebilmektedir<sup>1,2</sup>. Tanısal doğrulama-daki yeri tartışmalı olan immüno-blot testlerinin duyarlılığının EIA testlerinden daha dü-

şük olduğu bildirilmekte olup, RIBA testinin yapılıp yapılmaması ile ilgili farklı görüşler vardır<sup>1,14</sup>. Yapılan çalışmalar doğrulama testi olarak kullanıldığında, HCV-RNA belirlenmesinin tanısai değerinin RIBA'dan üstün olduğunu göstermektedir<sup>15-17</sup>.

Bu çalışma, birçok rutin laboratuvarıda karşılaşılan önemli sorunlardan birisi olan düşük titrede pozitif anti-HCV sonuçlarına yaklaşımın irdelenmesi amacıyla planlanmıştır. Çalışmada kullandığımız sistemin (Vitros EC Immunodiagnostic System, 3<sup>rd</sup> generation anti-HCV kit, Ortho Clinical Diagnostics, ABD) duyarlılık ve özgüllüğü üretici firma tarafından sırasıyla %100 ve %99.7 olarak verilmektedir. Bu yöntemle HCV bulaşından 4-10 hafta sonra kanda antikorların tespit edilebileceği<sup>3</sup>; ancak yalancı pozitif sonuçların, diğer viral enfeksiyonların (CMV, EBV, HIV, hepatit A ve B virusu) varlığı, sistemik lupus eritematozus ve romatoid faktör pozitifliği ve kısa süre önce aşı (grip aşısı gibi) uygulaması gibi durumlarda ortaya çıkabileceği bildirilmektedir<sup>18</sup>. Üretici firma, bu yöntemde S/C değerinin  $\geq 1$  olması halinde sonucun "pozitif" olarak raporlanmasını önermektedir. Ancak bu değerin yükseltilmesi yönünde birçok çalışma yapılmış; Ecemiş ve arkadaşları<sup>19</sup> en iyi özgüllük ve duyarlılığın S/C oranı 5 olarak alındığında, Altuğlu ve arkadaşları<sup>20</sup> ise 5.7 olarak alındığında elde edildiğini ifade etmişlerdir. Ayrıca düşük titre pozitiflik sınırının 2.5 ve 3.7 olarak kabul edildiği çalışmalar da vardır<sup>8,21</sup>. Bu verilerden olarak, çalışmamıza anti-HCV S/C oranı 1-5 arasında bulunan 215 serum örneği dahil edilmiş ve S/C değeri 3.69, 4.46 ve 4.59 olan 3 (%1.4) hastada HCV-RNA pozitifliği saptanmıştır. Dufour ve arkadaşları<sup>8</sup>, düşük titrede anti-HCV pozitif hastaların %11.4 (16/140)'ünde HCV-RNA saptarken; Afşar ve arkadaşları<sup>22</sup> benzer özellikteki 65 hastada, Oethinger ve arkadaşları<sup>13</sup> 83 hastada, Kaya ve arkadaşları<sup>21</sup> ise 14 hastada nükleik asit testlerini negatif bulduklarını rapor etmişlerdir.

Düşük titre anti-HCV pozitifliği saptanan hastalarımızın çoğunun kadın (%63.3) ve 50 yaş üzerinde (%54) olması, yalancı pozitifliğe neden olan faktörlerin (otoimmün hastalıklar, diğer enfeksiyonlara eğilim gibi) bu grupta daha sık rastlanmasından kaynaklanabilir. Ayrıca yaşlı hasta grubunda düşük titre pozitifliği sıklığının, yıllar önce geçirilen HCV enfeksiyonlarında yıllar içerisinde antikor düzeyinin azalmasına bağlı olduğu ileri sürülmektedir<sup>8,11,12</sup>. Ek olarak hemodiyaliz yapılan hastalarda anti-HCV sıklığının yüksek olduğu ve çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda bu oranın %5-60 arasında değişebildiği rapor edilmektedir<sup>23-25</sup>.

Hepatit C enfeksiyonlarının takibinde serum transaminazlarının, özellikle de karaciğere daha özgül olan ALT düzeyindeki yüksekliğin önem taşıdığı bilinmektedir<sup>3,5</sup>. Bununla birlikte, akut HCV enfeksiyonunda ALT düzeyinin normal bulunması da tanıyı ekarte ettirmemektedir<sup>26,27</sup>. Çalışmamızda ALT ve/veya AST düzeyleri yüksek bulunan 18 hastanın irdelenmesi sonunda, dördünde hepatit A veya B virus enfeksiyonu, dokuzunda da kronik hastalık varlığı gözlenmiştir (Tablo I). HCV-RNA pozitifliği saptadığımız üç hastamızın ise 50 yaşın üzerinde, ALT düzeyi yüksek, kronik böbrek yetmezliği olan ve en az bir yıldır diyaliz yapılan hastalar olduğu dikkati çekmiştir. Bu hastaların 4-6 hafta sonra alınan ikinci serum örneklerinde anti-HCV titresinin yükselmiş olması da anlamlıdır. Dolayısıyla düşük titre antikor pozitifliği saptanan hastalarda anti-HCV EIA titresinin takibi de önem taşımaktadır.

Sonuç olarak verilerimiz dikkate alındığında, bu konuda halen kesin önerilerin geliştirilemeyeceği kanısına varılmış ve anti-HCV S/C oranının değiştirilmesinin de çözüm olmayacağı düşünülmüştür.

## KAYNAKLAR

1. Yenen OŞ. Hepatit C virusu, s: 1377-400. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M (eds), İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2002. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul.
2. Türkoğlu S. Hepatit C virusu viroloji ve seroloji, s: 228-45. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds), Viral Hepatit 2007. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul.
3. Akıncı E, Bodur H. HCV enfeksiyonunda klinik ve tanı, s: 220-6. Tabak F, Balık İ, Tekeli E (eds), Viral Hepatit 2007. Viral Hepatitle Savaşım Derneği, İstanbul.
4. Marcus EL, Tur-Kaspa R. Chronic hepatitis C virus infection in older adults. Clin Infect Dis 2005; 41: 1606-12.
5. Wolk DM, Jones MF, Rosenblatt JE. Laboratory diagnosis of viral hepatitis. Infect Dis Clin North Am 2001; 15: 1109-26.
6. İsmail N, Fish GE, Smith MB. Laboratory evaluation of a fully automated chemiluminescence immunoassay for rapid detection of HBsAg, antibodies to HBsAg, and antibodies to hepatitis C virus. J Clin Microbiol 2004; 42: 610-7.
7. Alter MJ, Kuhnert WL, Finelli L. Guidelines for laboratory testing and result reporting of antibody to hepatitis C virus. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR 2003; 52 (RR03): 1-16.
8. Dufour DR, Talastas M, Fernandez MDA, Harris B, Strader DB, Seeff LB. Low-positive anti-hepatitis C virus enzyme immunoassay results: an important predictor of low likelihood of hepatitis C infection. Clinical Chemistry 2003; 43: 479-86.
9. Altuğlu İ. HCV testleri: Tanıda standardizasyon ve strateji belirleme, s: 139-41. 3. Ulusal Viroloji Kongresi. 9-13 Aralık 2007, Kongre Kitabı, Uludağ, Bursa.
10. Beld M, Penning M, Van Putten M, et al. Quantitative antibody responses to structural (core) and nonstructural (NS3, NS4, and NS5) hepatitis C virus proteins among seroconverting injecting drug users: impact of epitope variation and relationship to detection of HCV RNA in blood. Hepatology 1999; 29: 1288-98.
11. Rodger AJ, Roberts S, Lanigan A, Bowden S, Brown T, Crofts N. Assessment of long-term outcomes of community-acquired hepatitis C infection in a cohort with sera stored from 1971-1975. Hepatology 2000; 32: 582-7.
12. Seeff LB, Hollinger FB, Albert HJ, et al. Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B hepatitis and type C hepatitis: a National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study. Hepatology 2001; 33: 455-63.
13. Oethinger M, Mayo DR, Falcone J, Barua PK, Griffith BP. Efficiency of the ortho VITROS assay for detection of hepatitis C virus-specific antibodies increased by elimination of supplemental testing of samples with very low sample-to-cutoff ratios. J Clin Microbiol 2005; 43: 2477-80.
14. Pillot J, Dubreuil P. Are blotting tests (Riba, western-blot...) still useful as markers of hepatitis C virus infection? J Hepatol 1995; 23: 103-5.
15. Lok AS, Gunaratnam NT. Diagnosis of hepatitis C. Hepatology 1997; 26 (3 Suppl 1): 48-56.
16. Carrithers RL, Maarquardt A, Gretch DR. Diagnostic testing for hepatitis C. Semin Liver Dis 2000; 28: 159-71.
17. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. Clin Chem 2000; 46: 2027-49.
18. Vitros Immunodiagnostic Products. Anti-HCV Reagent Pack. Ortho-Clinical Diagnostics, 2003, UK.
19. Ecemiş T, Akçalı S, Erbay Dündar P, Şanlıdağ T. HCV enfeksiyonunun tanısında anti-HCV değerleri üzerine bir araştırma, s: 240. 3. Ulusal Viroloji Kongresi. 9-13 Aralık 2007. Kongre Kitabı, Uludağ, Bursa.
20. Altuğlu İ, Aksoy A, Orman M, Erensoy S. HCV enfeksiyonu tanısında anti-HCV EIA S/C değerinin rolü, s: 257. 3. Ulusal Viroloji Kongresi. 9-13 Aralık 2007. Kongre Kitabı, Uludağ, Bursa.

21. Kaya S, Cicioğlu Ardoğan B, Sesli Çetin E, Adiloğlu AK, Demirci M. Comparison of polimerase chain reaction and serological methods in the diagnosis of hepatitis C virus infection. Süleyman Demirel Üni Tıp Fak Derg 2007; 14: 10-4.
22. Afşar İ, Şener GA, Gönül B, Kurultay N. Tam otomatik kemiluminesans immunasay ile düşük düzeyde anti-hepatit C virus (anti-HCV) pozitif saptanan örneklerin HCV RNA düzeylerinin değerlendirilmesi. İnfeksiyon Derg 2007; 21: 85-8.
23. Balk M, Saydam G, Cengiz D, Türkmen A, Ayturan İ, Himmetoğlu T. Hemodializ hastalarında hepatit C virus enfeksiyonunun taranması. Turk J Biochem 2004; 29: 243-6.
24. Furusyo N, Hyashi J, Kakuda K, et al. Acute hepatitis C among Japanese hemodialysis patients: a prospective 9-year study. Am J Gastroenterol 2001; 96: 1592-600.
25. Akpolat T, Arık N, Günaydın M, et al. Prevalence of anti-HCV among haemodialysis patients in Turkey: a multicenter study. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 479-80.
26. Leone N, Rizzetto M. Natural history of hepatitis C virus infection: from chronic hepatitis to cirrhosis, to hepatocellular carcinoma. Minerva Gastroenterol Dietol 2005; 51: 31-46.
27. Rumi MG, Colombo M, Gringeri A, Mannucci PM. High prevalence of antibody to hepatitis C virus in multitransfused hemophiliacs with normal transaminase levels. Ann Intern Med 1990; 112: 379-80.