

## Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde düşük düzeyde anti-hepatit C pozitifliği saptanan örneklerin HCV RNA düzeylerinin değerlendirilmesi

### Evaluation of HCV RNA levels in samples with low anti-hepatitis C virus antibodies at Tepecik Education and Research Hospital

Şükran KÖSE<sup>1</sup>, Gülfem ECE<sup>1</sup>, Pınar ŞAMLIOĞLU<sup>1</sup>, Selim TOPALOĞLU<sup>1</sup>

#### ÖZET

**Amaç:** Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu dünya çapında bir sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl yaklaşık dört milyon kişi bu virüs ile enfekte olmakta; 350.000 kişi HCV ile ilişkili karaciğer hastalıklarından hayatını kaybetmektedir. HCV; Flaviviridae ailesinden bir RNA virüsüdür. HCV, akut ve kronik hepatitlerin ana nedenlerinden olup başlıca bulaşma yolu kan transfüzyonudur. Doku transplantasyonu, damar içi uyuşturucu kullanımı, cinsel temas, perinatal, perkutan yolla bulaşma ve kontamine aletlerin kullanımı HCV'nin bulaş yolları arasındadır. Bu çalışmamızın amacı Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına gelen serum örneklerinde düşük düzeyde anti-hepatit C virüs (Anti-HCV) pozitifliği saptanan örneklerin HCV RNA düzeylerinin değerlendirilmesidir.

**Yöntem:** Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına 1 Eylül 2009 ve 10 Haziran 2010 tarihleri arasında gönderilen serum örnekleri anti-HCV açısından kemilüminesan tekniği (Architect i1000, Abbott, ABD), HCV RNA testi ise COBAS AmpliPrep/COBAS AMPLICOR HCV Test (Roche, İsviçre) ile çalışılmıştır.

#### ABSTRACT

**Objective:** Hepatitis C virus (HCV) infection is a global health problem. According to WHO data, approximately four million people are infected with HCV each year and 350 million people die due to liver diseases associated with this virus. HCV is a RNA virus belonging to Flaviviridae family and a major cause of acute and chronic hepatitis; mainly caused by transfusion of the infected blood. Organ transplantation, intravenous drug use, sexual intercourse, and perinatal transmission are additional causes of infection. The aim of this study was to determine the HCV RNA in serum samples with low levels of anti-HCV antibodies, received at Tepecik Education and Research Hospital Infectious Diseases and Clinical Microbiology Laboratory.

**Method:** Serum samples received at Tepecik Education and Research Hospital Infectious Diseases and Clinical Microbiology Laboratory between September 1, 2009 and July 10, 2010 were studied by chemiluminescent assay (Architect i1000, Abbott, USA) for anti-HCV and COBAS AmpliPrep / COBAS AMPLICOR HCV Test (Roche diagnostics, Switzerland) for HCV RNA.

\* Bu çalışma poster olarak BIT's 1<sup>st</sup> World Congress of Virus and Infections-2010'da sunulmuştur (WCVI-2010). July 31-August 3 2010. Busan-Korea

<sup>1</sup> Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İZMİR

İletişim / Corresponding Author : Gülfem ECE

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İZMİR

Tel : +90 232 469 69 69

E-posta / E-mail : gulfem.ece@gmail.com

Geliş Tarihi / Received : 11.08.2011

Kabul Tarihi / Accepted : 24.11.2011

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2011.44154

Köse Ş, Ece G, Şamlıoğlu P, Topaloğlu S. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde düşük düzeyde anti-hepatit C pozitifliği saptanan örneklerin HCV RNA düzeylerinin değerlendirilmesi. Turk Hij Den Biyol Derg, 2011; 68(4): 191-6.

**Bulgular:** Toplam 4.741 serum örneği incelenmiştir. Bunların 204 (%4,3)'ü Anti-HCV pozitif olup 20 (%9,8)'si düşük pozitifdir (sample/cutoff [S/CO])1-2). Düşük pozitif örneklerinin hiçbirisinde HCV RNA saptanamamıştır.

**Sonuç:** Çalışmamızda; 20 düşük titreli serum örneğinin hiçbirinde HCV RNA pozitifliği saptanamamıştır. Anti-HCV antikorları saptanan serum örnekleri öncelikle enzim immunoassay (EIA) ile tekrar edilmeli; doğrulama için HCV RNA testi yapılmalıdır. EIA ve moleküler testlerin birlikte kullanılması pozitif sonuçların doğrulanmasına ve erken tanıya yardımcı olacaktır. Günümüzde anti-HCV taramalarında ikinci ve üçüncü kuşak EIA testlerinden yararlanılmaktadır. Üçüncü kuşak kitlerin ikinci kuşağa göre yalancı pozitiflik oranı düşük ve duyarlılığı %95'in üzerindedir. Buna karşın yalancı düşük pozitiflikler olabilmektedir. Bunların da HCV RNA bakılarak ayırıcı tanısının yapılması gereksiz tedavi maliyetlerinin azaltılmasında önemlidir.

**Anahtar Sözcükler:** Anti-HCV, HCV RNA, yalancı pozitiflik

**Results:** A total of 4,741 serum samples were studied, and 204 of them were anti- HCV positive, 20 of which with low antibody levels (sample/cutoff [S/CO]) 1-2). HCV RNA was not detected in any of the samples with low positivity levels.

**Conclusion:** Serum samples with low anti-HCV positivity should be studied once again by enzyme immuno assay (EIA) and later by HCV RNA test for confirmation. The use of both EIA and molecular methods would help in the cofirmation of positive assay results and early diagnosis. Currently, laboratories use either "second-" or "third-generation" EIA tests that detect antibodies against different regions of the HCV genome. The sensitivity of the third generation assays are more than 95% and there are less false positive results. However, they could show false positivity when tested with anti-HCV chemiluminescent assay. Therefore, it is important to confirm the results by HCV RNA assay, so that unnecessary treatments could be avoided.

**Key Words:** Anti-HCV, HCV RNA, false positivity

## GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV); hepatit, siroz ve karaciğer kanserinin en önemli etkenidir Bu virüs, Flaviviridae ailesi içinde yer alan, zarflı tek iplikli bir RNA virüsüdür. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl yaklaşık dört milyon kişi bu virüs ile enfekte olmakta; 350.000 kişi HCV ile ilişkili karaciğer hastalıklarından hayatını kaybetmektedir. HCV ile enfekte olan kişilerde %60-70 oranında kronik karaciğer hastalığı, %5-20 oranında siroz gibi komplikasyonlar gelişmekte; %1-5 oranında ise siroz ya da karaciğer kanserinden ölüm meydana gelmektedir (1). Ülkemizde 600 bin kişinin HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Türkiye'de Anti-HCV seroprevalansı; kan donörlerinde %0,3-0,5, sağlık personelinde ise %1,6 olarak bildirilmektedir (2).

HCV'nin başlıca geçiş yolu kan transfüzyonudur. Doku transplantasyonu, damar içi uyuşturucu kullanımı, enfekte bireylerle cinsel temas veya aile içi ilişkiler, perinatal ve perkutan yolla bulaşma,

kontamine aletlerin kullanımı diğer bulaş yolları arasındadır (3,4).

Anti-HCV taramalarında ikinci ve üçüncü kuşak enzim immunoassay (EIA) testlerden yararlanılmaktadır. Prevalansın düşük olduğu popülasyonlarda yalancı pozitiflik tespit edilebilir (5). Bu çalışmanın amacı; Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına anti-HCV çalışılmak üzere gönderilen serum örneklerinde düşük düzeyde pozitiflik (S/CO<2) saptanan hastaların HCV RNA düzeyleri geriye dönük olarak değerlendirilmesidir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına 1 Eylül 2009 ve 10 Haziran 2010 tarihleri arasında gönderilen serum örnekleri geriye dönük olarak

incelenmiştir. Anti-HCV testi kemilüminesan enzim immunoassay tekniği (Architect i1000, Abbott, ABD) ile çalışılmıştır. Anti-HCV testi iki basamaklı kemilüminesan mikropartikül immunoassay (CMIA) olup serum ya da plazmada kalitatif olarak HCV enfeksiyonunu saptamaya yöneliktir. Architect Anti-HCV testi sonuçları Sample/Cut off (S/CO) üzerinden değerlendirilmektedir. S/CO değeri <1.0 ise nonreaktif; >=1 ise reaktif olarak kabul edilmektedir. Çalışma sırasında örnekler aynı gün çalışılmıştır. Düşük pozitif saptanan örnekler ise tekrar çalışmaya alınmıştır. Yeniden anti-HCV pozitif çıkan örnekler HCV RNA düzeyleri çalışılmak üzere -20°C'de bekletilmiştir. HCV RNA testi COBAS AmpliPrep/ COBAS AMPLICOR HCV Test (Roche Diagnostics, İsviçre) testi ile üretici önerileri doğrultusunda çalışılmıştır. Testin lineer aralığı 43 IU/ml - 6.90E+07 IU/ml arasında değişmektedir.

## BULGULAR

Çalışmamızda toplam 4.741 serum örneği incelenmiştir. Serum örnekleri incelenen hastaların yaşları 1-95 (ortanca 48) arasında değişmekte olup 2.181 (%46)'i kadın, 2.560 (%54)'ü erkektir. İncelenen örneklerin 204 (%4,3)'ü tanesi anti-HCV pozitif olarak saptanmıştır. Çalışmada, anti-HCV S/CO değeri 1-2 arası saptanan 20 (%9,8) hastanın serumunda HCV RNA düzeyleri incelenmiştir. Düşük pozitiflik saptanan hastaların tamamının S/CO değerleri 1,23-1,73 arasında değişmektedir. Bu hastaların 12 (%60)'si erkek ve sekizi (%40) kadın olup yaşları 29-85 (ortalama 57) arasındadır. Düşük pozitif örneklerin hiçbirinde HCV RNA pozitifliği saptanmamıştır.

## TARTIŞMA

Hepatit C enfeksiyonu tanısı genellikle tesadüfen konulmakta, birçok vaka ise gözden kaçmaktadır. Etiyolojisi ortaya konamamış kronik karaciğer hastalığı olanlarda ve aminotransferaz yüksekliği öyküsü olan hastalarda HCV yönünden tarama yapılmalıdır. HCV tanısı, serolojik olarak veya moleküler yöntemlerle

(HCV RNA) konulabilir (6). Günümüzde anti-HCV taramalarında ikinci ve üçüncü kuşak EIA testlerden yararlanılmaktadır. İkinci kuşak testlerin geliştirilmesi ile HCV'ye özgü antikorlar enfeksiyondan yaklaşık 10 hafta sonra saptanabilmektedir (7). Viral bulaştan pozitif serolojik sonuç elde edilinceye dek geçen süreyi kısaltmak için üçüncü kuşak EIA testler geliştirilmiştir. Bu kuşak testler antijen olarak NS5 bölgesinin ya da yüksek immunojenik olan NS3 epitopunun eklenmesi ile ortaya çıkmış olup enfeksiyon sonrası 4-6 haftalık sürede gelişen anti-HCV antikorlarını saptamaktadırlar. Üçüncü kuşak testlerin duyarlılığı %99'un üzerindedir (8). Anti-HCV IgM saptanması, hastaların çok az bir bölümünde tanısız pencere dönemini daraltabilir; ancak akut veya kronik enfeksiyon ayrımı yapamaz.

Anti-HCV EIA sonucu; belirli eşik (cut off değeri) değerine karşılık gelen absorbans ölçümü ile değerlendirilir. EIA testleri; kantitatif bir absorbans değeri (sample/cutoff [S/CO]) belirtmekle birlikte raporlamada negatif veya pozitif olarak yapılmaktadır. Birinci ve ikinci kuşak anti-HCV testlerinde eşik değerinin hemen üstündeki değerlerde yalancı pozitiflik oranları daha fazladır (9).

Seroprevalansın düşük olduğu durumlarda, reumatoid faktörü pozitif hastalarda, kan ve organ donörlerinde yalancı pozitiflik meydana gelebilmektedir. Bu durum doğrulama testi gerektirir. Yalancı negatiflik ise hemodiyaliz hastalarında, ciddi immunsupresyonu olanlarda ve hematolojik malignitesi olan gruplarda görülebilmektedir (10). Rekombinant immunoblot testler ve strip immunoblot testler (RIBA) EIA'de kullanılan aynı kuşak proteinleri kullanır. Bunlar anti-HCV antikorunun hangi antijenik yapıya karşı geliştiğini göstermek için kullanılır. HCV RNA günümüzde vireminin saptanmasında sıklıkla kullanılmaktadır. Bazı çalışmalara göre RIBA'nın pozitif anti-HCV sonuçlarını değerlendirmede yeri bulunmamaktadır (11-13). Kantitatif HCV core antijen (Architect HCV Ag, Abbott Diagnostics) testi halen tek onay almış ve kronik hepatit C tedavi takiplerinde yeri olan HCV RNA'ya eş değer duyarlılığı olan bir

yöntemdir. Bu testte beş farklı antikor kullanılmakta olup duyarlılığı %98 gibi oldukça yüksektir. Ancak henüz HCV RNA yerine antiviral tedavi takibi sırasında potansiyel kullanımına dair veri bulunmamaktadır (14).

İmmünyüpresyona bağlı azalmış immün yanıt, yalancı pozitiflik veya enfeksiyonun gerilemesi ile düşük anti-HCV pozitifliği görülebilir. Bu durumda nükleik asit tabanlı testler ile HCV RNA'nın saptanması tanıya yardımcı olur. Yüksek pozitiflik halinde aktif HCV enfeksiyonunun doğrulanması için de HCV RNA kullanılır (15).

Farklı araştırmacılar tarafından yapılan çalışmalarda düşük pozitif anti-HCV sonuçlarının hiçbirinde HCV RNA saptanamamıştır. Myrmel ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 27.978 serum örneği incelenmiş bunların 90 tanesinin S/CO değeri 1-1,5 arasında bulunmuştur. Bu örneklerin HCV RNA değerleri tümünde negatif olarak bildirilmiştir (16). Dufour ve ark.; anti-HCV taramasında EIA ve kemilüminesan yöntemlerini karşılaştırmışlardır. Yazarlara göre; kemilüminesan yöntem daha az sayıda yalancı pozitiflik ve negatiflik oluşturmakta ve doğrulama için RIBA uygulama gereksinimini azaltmaktadır. Ayrıca S/CO değerinin; sonuçları değerlendirmede önemli olduğunu bildirmişlerdir (17). Watterson ve ark.; yaptıkları başka bir çalışmada kendi hasta gruplarında Ortho-Clinical Vitros ECi Anti-HCV testi ile düşük S/CO değerlerinde yalancı pozitifliklerle karşılaşmışlardır (18). Sookoian ve ark., Arjantin'de 106 tane anti-HCV pozitif hastayı incelemişler. Daha önceden alkol alım öyküsü olmayan ve otoimmün ve diğer viral parametreleri negatif olan hastaların serum örnekleri üçüncü kuşak mikropartikül kemilüminesan anti-HCV testi ile çalışılmıştır. Düşük pozitif olan serum örneklerinin hiçbirinde HCV RNA saptanamamıştır (19). Zer ve ark., Ocak 2007-Aralık 2007 tarihleri arasında 3. jenerasyon anti-HCV testleri ile "düşük titrede pozitif" olarak saptanan hastaları incelemişlerdir. Çalışmaya, duyarlılık ve özgüllüğü üretici firma tarafından sırasıyla %100 ve %99,7 olarak verilen ticari

bir sistemle (Vitros EC Immunodiagnostic System, 3rd generation anti-HCV kit, Ortho Clinical Diagnostics, ABD) anti-HCV S/C değeri 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 kemilüminesan otoanalizör (Roche,Almanya) ile belirlenmiştir. Yazarlara göre düşük düzey anti-HCV pozitifliğinin elde edilmesi durumunda, sonuçların RIBA ve HCV-RNA testleriyle doğrulanması şeklinde yapılan uygulamaya ek olarak kesin bir önerinin geliştirilemeyeceği kanısına varılmıştır (20). Sayan ve arkadaşları tarafından Haziran 2002-Kasım 2005 tarihleri arasında mikropartikül enzim immunoassay (MEIA;v 3.0, AxSYM System, Abbott Laboratories, ABD) yöntemiyle anti-HCV ve gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR; iCycler IQ, v 3.0a, Bio Rad Laboratory, ABD) ile HCV RNA testleri çalışılmış olan 655 olgu değerlendirilmiştir. Olguların 368 (%56) 'inde anti-HCV pozitif olarak saptanmış, ancak anti-HCVS/Co değeri 3,8'in (eşik değer: 1,0 S/Co) altında olan hastaların hiçbirisinde HCV RNA varlığı belirlenmemiştir. Yazarlar, MEIA yöntemi ile düşük ve/veya eşik değere yakın düzeylerde anti-HCV pozitifliğinin saptanması halinde; sonucun doğrulanması için PCR ile HCV RNA araştırılmasından önce, immün blot yöntemlerinin kullanılması, serumun başka bir EIA ile çalışılması ya da hastadan alınan yeni bir örneğin çalışılması gibi seçeneklere başvurulmasının daha uygun ve ekonomik olacağı sonucuna varmışlardır (21).

Özkütük ve ark.; kan vericilerinde EIA tekrarlarını azaltabilmek için, tekrarlanabilirliğin mutlak olduğu örneklerdeki ilk test EIA indeksinin (örnek/eşik değer (s/co)) belirlenmesini amaçlamışlardır. 196 verici serumunda, anti-HCV, anti-HIV ve HBsAg için yalancı reaksiyonu, tekrarlayan reaktivlikten ayırmada en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip EIA indeks değeri "Receiver Operating Characteristic" (ROC) analizi ile belirlemişlerdir. Bu değerleri, anti-HCV için  $\geq 2,28$ , anti-HIV için  $\geq 2,78$  ve HBsAg için  $\geq 5,22$

olarak bildirmişlerdir (22). Yazarlara göre, belirlenen indeks değerleri ve üzerindeki sonuçlarda EIA tekrarı yapılmadan destek testlerine geçilebileceği düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde 20 düşük titreli hastanın hiçbirinde HCV RNA pozitifliği saptanmamıştır. Anti-HCV antikoları

saptanan serum örnekleri öncelikle EIA ile tekrar çalışılması ve doğrulama için HCV RNA testlerinin yapılması gerektiği düşünülmektedir. EIA ve moleküler testlerin birlikte kullanılması pozitif sonuçların doğrulanmasına ve erken tanıya yardımcı olacaktır. Böylece yalancı pozitifliklerin yarattığı gereksiz tedavi maliyetleri önlenebilir.

## KAYNAKLAR

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
2. İnci M, Aksebzeci AT, Yağmur G, Kartal B, Emiroğlu M, Erdem Y. Hastane çalışanlarında HBV, HCV ve HIV seropozitifliğinin araştırılması. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2009; 66(2): 59-66.
3. Balk M, Saydam G, Cengiz D, Türkmen A, Şimşek H, Himmetoğlu T. The utility of ANTI-HCV S/CO Ratio, HCV-RNA and ALT test in predicting viremia in anti-HCV positive patients. *Türk J Biochem*, 32(2): 51-4.
4. [www.vhsd.org](http://www.vhsd.org) (Ağustos 2010)
5. Afşar İ, Şener AG, Gönül B, Kurultay N, Türker M. Tam otomatik kemiluminesans immunassay ile düşük düzeyde anti-hepatit C virüs (anti-HCV) pozitif saptanan örneklerin HCV RNA düzeylerinin değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Derg*, 2007; 21(2): 85-8.
6. Kaya S, Cicioğlu-Ardoğan B, Sesli Çetin E, Ali K, Adiloğlu AK, Demirci M. Comparison of polimerase chain reaction and serological methods in the diagnosis of hepatitis C virus infection. *SDÜ Tıp Fak Derg*, 2007; 14(1): 10-4.
7. Pawlowsky JM. Use and interpretation of hepatitis C virus diagnostic assays. *Clin Liver Dis*, 2003; 7: 127-37.
8. Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C et al. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat*, 2001; 8: 87-95.
9. Dufour DR, Talastas M, Fernandez MD, 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. *Clin Chem*. 2003; 49(3): 479-86.
10. Lange C, Sarrazin C. Diagnostic Tests in Acute and Chronic Hepatitis C. In: Mauss S, Berg T, Rockstroh J, Sarrazin C, Wedemeyer H eds. *Short Guide to Hepatitis C*. Germany Flying Publisher, 2011: 26-31.
11. Lok ASF, Gunaratnam NT. Diagnosis of hepatitis C. *Hepatology*, 1997; 26: 485-565.
12. Carrithers RL, Maarquardt A, Gretch DR. Diagnostic testing for hepatitis C. *Semin Liver Dis*, 2000; 28: 159-71.
13. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. Characteristics of laboratory tests. *Clin Chem*, 2000; 46(12): 2027-49.
14. Morota K, Fujinami R, Kinukawa H, Machida T, Ohno K, Saequasa H. et al. A new sensitive and automated chemiluminescent microparticle immunoassay for quantitative determination of hepatitis C virus core antigen. *Virol Methods*. 2009; 157(1): 8-14.
15. Tanaka E, Ohue C, Aoyagi K, Yamaguchi K, Yagi S, Kiyosawa K et al. Evaluation of a new enzyme immunoassay for hepatitis C virus (HCV) core antigen with clinical sensitivity approximating that of genomic amplification of HCV RNA. *Hepatology*, 2000; 32: 388-93.

16. Myrnel H, Navaratnam V, Asj  B. Detection of antibodies to hepatitis C virus: False-negative results in an automated chemiluminescent microparticle immunoassay (ARCHITECT® Anti-HCV) compared to a microparticle enzyme immunoassay (AxSYM HCV Version 3.0). *J Clin Virol*, 2005; 34(3): 211-5; discussion 216-8.
17. Dufour DR, Talastas M, Fernandez MD, Harris B. Chemiluminescence assay improves specificity of hepatitis C antibody detection. *Clin Chem*. 2003; 49(6 Pt 1): 940-4.
18. Watterson JM, Stallcup P, Escamilla D, Chernay P, Reyes A, Trevino SC. Evaluation of the ortho-clinical diagnostics Vitros ECi Anti-HCV Test: Comparison with three other methods. *J Clin Lab Anal*, 2007; 21(3): 162-6.
19. Sookoian S, Casta o G. Evaluation of a third generation anti-HCV assay in predicting viremia in patients with positive HCV antibodies. *Ann Hepatol*. 2002 Oct-Dec;1(4): 179-82 .
20. Zer Y, Karaođlan İ,  i ek H, Karagöz ID, Sađlam M. Düşük titrede Anti-HCV pozitifliği tespit edilen hastaların irdelenmesi. *Mikrobiyol Bul*, 2009; 43: 133-9.
21. Sayan M, Meriç M, Mutlu B, Çelebi S, Willke A. Mikropartikül enzim immunoassay ile düşük titrede saptanan Anti-HCV pozitifliği hepatit C Virus enfeksiyonunun tanısında kullanılabilir mi? *Mikrobiyol Bul*, 2006; 40: 81-4.
22.  zk t k A, Erg r A, G z nler M, Sayiner AA, Abacıoğlu YA. AxSYM ile yapılan kan bankası tarama testlerinde EIA tekrarlarını engelleyecek indeks değerlerinin belirlenmesi. *İnfeksiyon Derg*, 2006; 20 (2): 117-20.