




Araştırma Makalesi | Research Article

HCV RNA POZİTİF SERUM ÖRNEKLERİNDE ANTI-HCV DÜZEYLERİNİN FARKLI ELISA YÖNTEMLERİYLE KARŞILAŞTIRILMASI

COMPARISON OF ANTI-HCV LEVELS IN HCV RNA POSITIVE SERUM SAMPLES WITH DIFFERENT ELISA METHODS

  Erdoğan Yayla^{1*},  Alparslan Toyran²

¹Karacabey Devlet Hastanesi Merkez Laboratuvarı, Karacabey, Bursa, Türkiye. ²Ankara Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye.



Öz

Amaç: HCV-RNA pozitif serum örneklerinde anti-HCV düzeylerinin farklı EIA (Enzim Immun Assay) sistemleri ile değerlendirilerek, EIA testlerinin performansını karşılaştırmak.

Yöntem: Bu çalışmada; 2008 yılında Ankara Numune EAH Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderilmiş serumlardan HCV-RNA testi pozitif çıkan 104 serum örneği, 3 farklı cihazda EIA sistemleri ile ((AxSYM HCV 3.0; Abbott GmbH Diagnostika, Wiebaden-Delkenheim, Germany), BioELISA HCV 4.0 (Biokit, Spain) ve Architect Anti-HCV (Abbott GmbH Diagnostika, Wiebaden-Delkenheim, Germany)) anti-HCV düzeyleri yönünden karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan HCV-RNA pozitif 104 serum anti-HCV düzeyleri yönünden karşılaştırılmış ve her 3 EIA test sistemi için farklı 1 örnekte antikor negatifliği saptanmıştır (S/CO: <1).

Sonuç: Çalışmada kullanılan 3 Farklı EIA sisteminin herbirinin; 104 serum havuzu içinden, farklı birer örnekte (toplam 3 örnek) negatif antikor test sonucu vermesi, her 3 EIA yönteminin benzer performans gösterdiğini ve EIA sistemlerinin sensitivitesinin yüksek (%99,3) olmasını göstermekle beraber şüpheli antikor test sonuçlarında farklı bir EIA yönteminin kullanılmasının gerekli olacağı düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: HCV-RNA, anti-HCV, EIA

ABSTRACT

Objective: To evaluate the performance of EIA tests by evaluating anti-HCV levels in HCV-RNA positive serum samples with different EIA (Enzyme Immune Assay) systems.

Methods: In this study; 104 serum samples with positive HCV-RNA test from the sera sent to Ankara Numune EAH Microbiology Laboratory were collected with 3 different EIA systems ((AxSYM HCV 3.0; Abbott GmbH Diagnostika, Wiebaden-Delkenheim, Germany), BioELISA HCV 4.0 (Biokit, Spain) and Architect Anti-HCV (AxSYM HCV 3.0; Abbott GmbH Diagnostika, Wiebaden-Delkenheim, Germany) were compared in terms of anti-HCV levels.

Results: 104 HCV-RNA positive serums included in the study were compared in terms of anti-HCV levels and antibody negativity was detected in 1 sample for each 3 EIA test systems (S/CO:<1)

Conclusion: Each of the 3 different EIA systems used in the study; A negative antibody test result in a different sample (3 samples in total) out of 104 serum pools shows that all 3 EIA methods show similar performance and the sensitivity of EIA system(99.3%), although it was thought that it would be necessary to use a different EIA method in suspicious antibody test results.

Keywords: HCV-RNA, anti-HCV, EIA

Giriş

Hepatit C, Hepatit C virüsünün (HCV) sebep olduğu bir karaciğer inflamasyonudur. Bu virüs akut veya kronik hepatite sebep olabilir, akut hastalıktan kronik hastalığa kadar genişleyen yelpazede ileri yaşlarda karaciğer sirozu ve kansere sebep olabilir.¹ Occult (gizli) enfeksiyon (OCI) oluşturma ihtimali nedeniyle, HCV enfeksiyonlarının erken tanı-tedavi ve takip süreci, ilerleyen zamanda neden olduğu ciddi komplikasyonlar nedeniyle önemlidir.²

Gizli Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, serumda saptanabilir HCV-RNA'sı olmayan hepatositlerde veya periferik kan mononükleer hücrelerinde HCV-RNA'nın varlığı olarak tanımlanır. Şu anda tanımlanan iki tip OCI vardır: Seronegatif OCI (anti-HCV antikor-negatif ve serum HCV-RNA-negatif) ve seropozitif OCI (anti-HCV antikor-pozitif ve serum HCV-RNA-negatif). Bu durum ikincil gizli HCV enfeksiyonu olarak da adlandırılmaktadır.³

HCV enfeksiyonlarının tanısında genellikle iki aşamalı tarama ve doğrulama testi algoritması uygulanır. İlki; Antikor taraması ve doğrulama testleri (anti-HCV/RIBA-Rekombinant Immunoblot Assay), ikincisi ise moleküler (HCV-RNA) testlerdir.⁴ HCV enfeksiyonlarının tanısında, Centers for Disease Control and Prevention (CDC)'nin yapmış olduğu algoritmaya göre; antikor tarama testi sonucu pozitif olan örneklerin numune / eşik değer (S/CO) (Sample/Cut-off) oranlarına göre destek (doğrulama) testi uygulanabileceği belirtilmiştir. Ancak bu öneriler uygulanmadan önce, her laboratuvarın tarama testi uyguladıkları popülasyonlarda ≥ 95 destek testi ile pozitif sonuç alınan S/CO oranını belirlemesi ve tarama testi pozitif olan sonuçlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmesi gerekir. Laboratuvarların bu önerileri uygulaması ile destek testi uygulamasını gerektirecek tarama testi pozitif örneklerin sayısı azalacak ve maliyet yükü düşecektir. Ayrıca hastalara ve doktorlara daha güvenilir sonuçların verilmesi sağlanacaktır.⁴ Bu çalışmada, HCV-RNA pozitifliği saptanmış serum örneklerinde geriye dönük olarak 3 farklı EIA kitinde antikor taraması yapılmıştır.

Yöntem

Bu çalışma; 2008 yılı içinde toplanmış bulunan 104 HCV-RNA (+) serum örneği kullanılarak yapılmış olup, örnekler; poliklinik, yatan hasta ve kan donörlerinden elde edilmiştir. İlk aşamada; HCV tanısı için gönderilen serum örneklerinden HCV RNA testi QIAamp MinElute Virus Spin Kiti (QIAGEN, Hilden, Germany) kullanılarak HCV-RNA varlığı gösterildi. Bu testin analitik duyarlılığı $3,15 \times 10^4$ IU, lineer aralığı ise $10^2 - 10^7$ IU/ml'dir. Çalışmaya alınan serum örneklerinin HCV RNA düzeyleri; 40 kopya/ml ile 115.000 kopya/ml arasında değişmekte olup, HCV-RNA pozitifliği saptanan 104 serum örneği, anti-HCV testleri çalışılacağı zamana kadar -20 C' de saklandı. Çalışma zamanı geldiğinde; anti-HCV düzeyleri yönünden 3 farklı EIA kiti ile çalışıldı. Antikor taramada kullanılan EIA kitleri;

AxSYM HCV 3.0 (Abbott GmbH Diagnostika, Wiesbaden-Delkenheim, Germany), BioELISA HCV 4.0 (Biokit, Spain) ve Architect Anti-HCV (Abbott GmbH Diagnostika, Wiesbaden-Delkenheim, Germany)'dir. Bu üç farklı test yöntemi için; antikor tarama eşik değeri üretici firma önerileri doğrultusunda '1' S/CO olarak tanımlanmış ve antikor pozitifliği değerlendirmesi için pozitiflik eşik değeri 1 olarak alınmıştır. (S/CO>1) Çalışmaya başlarken; hastaların yaş, viral yük düzeyi, cinsiyet, Serum ALT düzeyleri ayrıca kayıt altına alınarak; bu parametrelerin anti-HCV düzeyleri ile arasındaki ilişkiyi incelemek için SPSS 11.3 ve t testi kullanılmış olup, numunelere ait farklı EIA cihazlarındaki Anti-HCV düzeyleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tablo 1. HCV-RNA pozitif serum örneklerinde üç farklı cihazın anti-HCV yönünden performansı

Anti-HCV kiti	Anti-HCV (+)	Anti-HCV (-)	Toplam
AxSYM HCV 3.0	103 (%99,03)	1 (%0,96)	104 (%99,9)
BioELISA HCV 4.0	103 (%99,03)	1 (%0,96)	104 (%99,9)
Architect Anti-HCV	103 (%99,03)	1 (%0,96)	104 (%99,9)

Bulgular

SPSS 11.3 ve t testi kullanılarak yapılan istatistik analiz ve değerlendirme sonuçlarına göre; ardışık olarak her 3 EIA test yöntemi ile test edilen örnek havuzundan (n:104) birer tanesi, 3 farklı EIA kitinin her birinde antikor negatif (S/CO<1) bulundu. İstatistik çalışmasında; her 3 test kiti için aynı sensitivite (%99,03) ve pozitif prediktif değer(%99) hesaplandı. Antikoru negatif saptanan 3 serum örneği haricindeki 101 antikor pozitif örnekte viral yük çok değişkenlik göstermekte olup, kantitatif viral yük 40 kopya/ml-160000 kopya/ml arasında değişmekteydi. 3 farklı EIA kitinde, antikor negatif bulunan hastalar farklı kişiler olup, bu hastaların HCV-RNA düzeyleri de farklı seviyelerde idi. (1. Hasta: 50 kopya/ml (anti-HCV:0,06 S/CO (BİOKİT)), 2. Hasta: 1200 kopya/ml (anti-HCV:0.4 S/CO (AXSYM)), 3. Hasta: 44000 kopya/ml (anti-HCV:0,7 S/CO (ARCHİTECT)). 1. Hasta için; AXSYM kiti test sonucu: 2,14, ARCHİTECT kiti için: 4,10; 2. Hasta için; BİOKİT kiti test sonucu: 1,24, ARCHİTECT kit test sonucu: 3,42; 3. Hasta için; BİOKİT kit test sonucu: 1,80, AXSYM kit test sonucu: 2,54 olarak bulundu. İstatistiksel olarak; yaş, viral yük, cinsiyet, serum ALT düzeyleri ile antikor pozitifliği veya negatifliği arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (p>0,05).

Tartışma

HCV enfeksiyonlarının tanısı Mikrobiyoloji laboratuvarları için her zaman sorun teşkil etmiştir. HCV enfeksiyonlarının tanı algoritmasında öncelikle anti-HCV EIA teslerinin uygulanması, pozitif veya ara değer (gri zon) sonuçların ise daha özgül bir testle doğrulanması gerekmektedir.⁵ Gri zondan kasıt; düşük prevalansa sahip ülkelerde sıklıkla görülen yanlış pozitif sonuçlardır. Ülkemiz de düşük prevalansa sahip ülkelerden biridir ve prevalans oranı %0,4-2,0 arasındadır. Düşük prevalansa

(<%10) sahip ülkelerde, anti-HCV EIA testlerinde yanlış pozitif sonuçlar (1-5 S/CO) sıklıkla gözlenmektedir.⁶ Tarama testlerindeki yanlış pozitiflikler; test spesifitesi ve sensitivitesinden bağımsız olarak, γ -globülin artışı, karaciğer hastalıkları, otoimmün hastalıklar, viral enfeksiyonlar (HBV, HIV), serum örneklerinin farklı sıcaklıklarda uzun süre bekletilmesi ve aşı uygulamaları sonrasında görülebilmektedir.⁷

HCV enfeksiyonlarında tanısal testlerin değerlendirilmesinde hangi testin referans test olarak alınması gerektiği konusunda çok farklı görüşler bulunmaktadır. Ancak anti-HCV EIA testlerinde genel kabul gören akım; anti-HCV EIA testlerinde duyarlılık ve özgüllük değerlendirilecekse, PCR (Polymerase Chain Reaction) testlerinin referans test olarak kullanılması gerektiğidir.⁸ Antikor tarama testlerinin güvenilirliği göstermede, her ne kadar RIBA testleri önerilse de, HCV-RNA'yı saptayan kalitatif ve kantitatif testler hem HCV enfeksiyonunun varlığını göstermesi, hem de tedavi şeklini belirleme ve tedavi takibi açısından birinci derecede önemli testlerdir.

Biz de yaptığımız çalışmada; HCV-RNA pozitif serum örneklerindeki anti-HCV düzeylerini farklı EIA kitlerini kullanarak test kitlerinin performansını karşılaştırmayı amaçladık. Bu amaçla; HCV-RNA pozitifliği saptanmış 104 örnek, 3 farklı EIA kitiyle (AxSYM HCV 3.0, BioELISA HCV 4.0 ve Architect Anti-HCV) çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya ilişkin kısıtlılıklar; düşük seroprevalansa sahip bir toplumda yapılan bir çalışma olması, teknik sebepler (araştırma amaçlı cihaz-kit kullanım zamanı) ve akut faz proteinleri pozitif (Romatoid faktör) (enfektif/non-enfektif ayrımı yok) olan hastaların da çalışmaya dahil edilmesiydi. SPSS 11.3 ve t testi kullanılarak yapılan istatistik analiz ve değerlendirme sonuçlarına göre; her 3 EIA test yöntemi ile test edilen örnek havuzundan (n:104) birer tanesi, 3 farklı EIA kitinin her birinde antikor negatif (S/CO<1) bulunmuştur. 3 farklı EIA kitinde, antikor negatif bulunan hastalar farklı kişiler olup, bu hastaların HCV-RNA düzeyleri de farklı seviyelerde idi. (1. Hasta: 50 kopya/ml (anti-HCV:0,06 S/CO (BİOKİT)), 2. Hasta: 1200 kopya/ml (anti-HCV:0.4 S/CO (AXSYM)), 3. Hasta: 44000 kopya/ml (anti-HCV:0,7 S/CO (ARCHİTECT)). Negatiflik saptanan örnekler, sonucun saptandığı kite göre; diğer 2 test kitiyle gri-zon (1-5 S/CO) sonuçlar vermiştir. Sonuç itibarıyla, bu 3 antikor negatif sonuç saptanan farklı serum örneklerine yönelik olarak, Bu durumun test kiti kaynaklı (test kiti içindeki rekombinant (E.coli kaynaklı viral proteinler) veya sentetik antijenle (mikropartiküle bağlı core, NS3, NS4 ve NS5 antijenleri) etkileşimsizlik) olması veya OCİ (gizli HCV enfeksiyonu) ile açıklanabileceğini düşünüyoruz. Özellikle core bölgesine ait; c 22-3, c 22-c ve c 22-p epitopları, NS3 bölgesine ait; c 33-c ve/veya NS4 bölgesine ait c 100-3 epitoplarına karşı immun tolerans gelişimi böyle bir negatif sonuca sebep olabilir. İstatistiksel olarak; Yaş, viral yük, cinsiyet, serum ALT düzeyleri ile antikor pozitifliği veya negatifliği arasında bir ilişki gösterilememiştir (p>0,05). Test sonuçlarına göre; her 3 test kiti için 104 örneğin 103'ü pozitif sonuç verirken, her biri farklı EIA kitinde olmak üzere, anti-HCV negatifliği saptanan 3 farklı serum örneği

bulunmuştur. Çalışma grubunda, antikor test negatifliğine sebep olacak özel bir durum (HIV enfeksiyon varlığı, İmmüsupresyon, Kemoterapi, vs) yoktu. Çalışma sonuçlarına göre; yaş, cinsiyet ve ALT düzeyleri ile anti-HCV düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Orta yaş grubu (40 yaş ve üstü) erkekler HCV enfeksiyonu açısından daha riskli grubu göstermiştir. ALT enzim düzeyleri ile anti-HCV düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Kaya ve ark. yaptıkları bir çalışmada⁹; 87 hasta serumunu HCV-RNA ve anti-HCV titreleri yönünden taramışlar ve 87 örneğin 30' unda HCV-RNA pozitif ve 60'ında anti-HCV pozitif bulunmuştur. HCV antikorları pozitif hastaların 14'ünde antikor titreleri 2,5 U/ml'nin altında bulunmuştur. Düşük antikor titreli örneklerin hiçbirinde HCV-RNA pozitifliği gösterilmemiş ve antikor negatif örneklerin hepsinde HCV RNA negatifliği saptanmıştır. HCV-RNA pozitif örneklerin hepsinde ise HCV antikorları pozitif bulunmuştur. Bu bilgiye dayanarak; HCV antikorları negatif hastalarda HCV-RNA'nın da negatif olması göz önünde bulundurulursa rutin tarama amaçlı testlerde güvenilir bir EIA tekniği ile anti-HCV antikorunun araştırılmasının, kişinin HCV ile enfekte olup olmadığını belirlemede yeterli olabileceğini ifade etmişlerdir.

Us ve ark. yaptıkları çalışmada¹⁰; RT-PCR ile EIA test sonuçlarını karşılaştırmayı amaçlamışlardır. Bu nedenle; 202 hasta serumu anti-HCV taraması için AxSYM HCV 3.0 ile çalışılmış, bu serumların 147'sinde anti-HCV pozitif olarak saptanmış, aynı 202 örneğin 122'sinde de HCV RNA pozitif olarak saptanmıştır. EIA ve PCR sonuçlarına göre; anti-HCV ve HCV-RNA'nın birlikte pozitiflik gösterme oranı 202 hastada 107 (%52,9), HCV-RNA pozitif ve anti-HCV negatif olguları 202 hastada 15 (%7,4), anti-HCV pozitif ve HCV-RNA negatif olguları 202 hastada 40 (%19,8), her iki testin negatif olduğu olguları ise 202 hastada 40(%19,8) olarak belirlemişlerdir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre; HCV-RNA araştırılmasının anti-HCV pozitif hastalarda olduğu kadar, anti-HCV negatif hastalarda da önemli olduğu gösterilmiştir.

Fidan ve ark. yaptıkları çalışmada;¹¹ anti-HCV'si pozitif serum örneklerinde HCV-RNA pozitiflik oranlarının ve HCV-RNA pozitifliğinin anti-HCV ile düzeyleri (S/CO) ile ilişkisinin belirlenmesi amacıyla çalışma yapmışlardır. 297 anti-HCV pozitif serum örneğinin 110'unda (%37) viremi varlığını gösteren HCV- RNA pozitifliği gösterilmiştir.

Şanlıdağ ve ark. yaptıkları bir çalışmada¹²; anti-HCV test sonuçları pozitif çıkan 658 serum numunesi için HCV-RNA taraması yapılarak karşılaştırılmış ve enfeksiyonu göstermede en etkin S/CO değeri bulunmaya çalışılmıştır. Anti-HCV ve HCV-RNA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuş olup (p:0,00) yapılan analizlerde; en uygun S/CO değeri 5,0 olarak verilmiştir. Netice olarak; 5 ve 5' e yakın anti- HCV düzeyi olgularında, HCV-RNA bakılmadan önce, testin yeni örnek ile en az 2 hafta sonra aynı yöntemle çalışan farklı bir testle tekrarlanması gerektiğini belirtmişlerdir.

Myeong ve ark. yaptıkları çalışmada;¹³ HCV enfeksiyonlarını taramak için Anti-HCV antikor testleri ve HCV enfeksiyonunu doğrulamak için HCV-RNA için RIBA

ve gerçek zamanlı (real time) PCR testi yapmışlardır. HCV enfeksiyonunu tahmin etmek için optimal S/CO oranlarını belirlemek üzere çalışmanın karakteristik eğrilerini değerlendirmişler ve sonuç olarak; S/CO oranı için kesme değeri; RIBA sonuçlarını tahmin etmek için 3,63 ve HCV-RNA sonuçlarını tahmin etmek için 10,6 bulmuşlardır. S/CO oranı $\geq 10,6$ 'nın yüksek aktif HCV enfeksiyonu riskini göstermiştir. 3,63 ila 10,6'lık bir S/CO oranı, daha fazla değerlendirmeye ve HCV-RNA testini tekrarlamaya ihtiyaç duymuştur. $< 3,63$ veya $\geq 10,6$ S/CO oranları için başka test gerekmediği belirtilmiş olup Anti-HCV Ab testinin S/CO oranının, daha ileri laboratuvar testleri veya klinik takip ihtiyacı da dahil olmak üzere HCV enfeksiyonlarını doğrulamak için yararlı bilgiler sağladığını belirlemişlerdir.

3 farklı EIA kitinin performansının karşılaştırılmasını amaçlayan çalışmamızda her 3 EIA kitiyle birer serum örneğinde anti-HCV negatifliği saptanması nedeniyle, kuşkulu olgularda tek bir test ile yetinmeyip, farklı firmalara ait ve farklı antijenik içerikleri olan kitlerle tarama testinin tekrarının ve gerekirse HCV-RNA'nın test edilmesinin yararlı olacağını düşünüyoruz. Bu çalışmada kullanılan EIA kitlerinin sensitivitelelerinin yüksek olması nedeniyle, HCV' ye maruziyeti belirlemede oldukça iyi bir seçenek olabileceğini ve bir doğrulama testine gerek kalmadan güvenle kullanılabilirliğini söyleyebiliriz.

Etik standartlara uygunluk

Bu çalışma; 2009 yılına ait olan uzmanlık tezimin yayınına içermekte olup, asistanlık yaptığım hastanede (Ankara Numune EAH Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, şu anda kapandı) o döneme ait Etik kurul yapılanması olmaması ve kurul kararı gerekmediği için, o dönemde Etik kurul başvurusu yapılmamıştır. Bu çalışma için, yapıldığı 2009 yılında ayrıca Başhekimlik onayı istenmemiştir.

Çıkar çatışması

Yazarlar arasında çıkar çatışması tarif eden herhangi bir kişi bulunmamaktadır.

Yazar katkısı

EY: Planlama, analiz, ölçme-değerlendirme, AT: Süreç yönetimi, kontrol, ölçme-değerlendirme

Finansal destek

Bu çalışmada herhangi bir fon veya destekten yararlanılmamıştır.

Kaynaklar

1. WHO (World Health Organisation) Hepatitis C-Update, 27 July 2021
2. Irwing WL. The role of the virology laboratory in the management of hepatitis C infection. *J. Clin. Virol.* 2002;25(1):3-13. doi:10.1016/s1386-6532(02)00026-4
3. Austria A, Wu GY. Occult Hepatitis C virus infection: a review. *J Clin Transl Hepatol.* 2018;6(2):155-160. doi:10.14218/JCTH.2017.00053

4. Erensoy S. Diagnosis of Hepatitis C virus (HCV infection and laboratory monitoring of its therapy). *J. Clin. Virol.* 2001;21(3):271-281. doi:10.1016/s1386-6532(00)00170-0. PMID: 11397664.
5. Gupta E, Bajpai M, Choudhary A. Hepatitis C virus; Screening, diagnosis and interpretation of laboratory assays. *Asian J Transfus Sci.* 2014;8(1):19-25. doi:10.4103/0973-6247.126683.
6. Şafak B, Tombak Ö, Topkaya AE. Should Hepatitis C virus antibody be used for Screening purposes? *Research Article Viral Hepatitis Journal.* 2018;24(1):18-20. doi:10.4274/vhd.0018
7. Tang W, Chen W, Amini A, Boeras D, Falconer J. Diagnostic accuracy of tests to detect Hepatitis C antibody: a meta-analysis and review of the literature. *BMC Infect Dis.* 2017;17(Suppl 1):695. doi:10.1186/s12879-017-2773-2.
8. Colin C, Lanoir D, Touzet S, et al. Hepatitis Group. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat.* 2001;8(2):87-95. doi:10.1046/j.1365-2893.2001.00280.x
9. Kaya S, Arıboğan B, et al. Comparison of polimerase chain reaction and serological methods in the diagnosis of hepatitis C virus infection. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2007;14(1):10-14
10. Us T, Akgün Y, Kural M. RT-PCR ve 3. Kuşak ELISA yöntemleri ile saptanan HCV-RNA ve anti-HCV sonuçlarının karşılaştırılması. *Viral Hepatit Dergisi.* 2001(2):298-301
11. Fidan I, Çuhadar T, Koç Z, ve ark. Anti-HCV pozitif serum örneklerinde viremi oranlarının ve anti-HCV düzeyleri ile ilişkisinin araştırılması. *ANKEM Derg.* 2017;31(1):7-13 doi:10.5222/ankem.2017.007
12. Şanlıdağ T, Akçalı S, Ecemiş T, ve ark. Hepatit C virus (HCV) enfeksiyonunun tanısında anti-HCV düzeyi (S/CO) ile HCV RNA arasındaki korelasyonun araştırılması. *Mikrobiyol Bul.* 2016;50(3):508-510 doi:10.5578/mb.26509
13. Kim MH, Kang SY, Lee WI, Lee MY. Evaluation of HCV RNA by PCR and signal-to-cutoff ratios of HCV antibody assays for diagnosis of HCV infection. *Lab Med.* 2021;52(3):240-244. doi:10.1093/labmed/lmaa074. PMID: 32895701.