

Doi: 10.4274/Vhd.69885



Anti-HCV Pozitif Hastaların HCV RNA, Serum Transaminaz ve AST/ALT Oranlarının Değerlendirilmesi

The Evaluation of HCV RNA, Serum Transaminases and AST/ALT Values of Anti-HCV Positive Patients

Tuba KAYMAN¹, Çiğdem KARAKÜKÇÜ², Ahmet GÖDEKMERDAN³

¹Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

²Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Kayseri Kliniği, Türkiye

³Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada HCV ön tanı/tanlı hastaların HCV RNA düzeylerinin anti-HCV ve transaminaz düzeyleriyle karşılaştırılması ve serum AST/ALT oranlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarına, HCV RNA araştırılması için Ocak 2009-Ocak 2011 tarihleri arasında gönderilen 1000 serum örneği çalışmaya dahil edildi. Örneklerin eş zamanlı çalışılmış HCV RNA, Anti-HCV, ALT ve AST değerleri, retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların HCV RNA düzeyleri real time PCR, Anti-HCV'leri kemiluminesans mikropartikül immunoassay, serum transaminaz düzeyleri ise spektrofotometrik enzimatik yöntemle çalışıldı. HCV RNA değerlerinin serum ALT ve AST düzeyleriyle ilişkisi Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Örnekler Anti-HCV ve HCV RNA'sı negatif olan (Grup I), Anti-HCV'si pozitif ve HCV RNA'sı negatif olan (Grup II) ve hem Anti-HCV'si hem de HCV RNA'sı pozitif olan (Grup III) olmak üzere üç farklı gruba ayrıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 1000 serum örneğinin 527'sinin hem HCV RNA'sı hem de anti-HCV'si pozitif. HCV RNA'sı negatif olan 473 örneğin 385'inin (%81,4) anti-HCV'si pozitif olarak saptandı. Grup III'ün Grup I ve Grup II'ye göre daha yüksek ALT ve AST düzeylerine ve Grup II'nin diğer gruplara göre daha yüksek AST/ALT oranlarına sahip olduğu belirlendi. Grup III'ün %58,4'ünde AST ve %49,5'inde de ALT'nin normal değerlere sahip olduğu belirlendi.

Sonuç: Çalışmamızda HCV RNA pozitif olan tüm olgularda, anti-HCV de pozitif olarak bulunmuştur. HCV RNA ve anti-HCV pozitif olan örneklerin yaklaşık %60'ında transaminazların normal düzeylerde saptanmış olması ve bu hastalarda AST/ALT oranlarının 1'in altında olması, enfeksiyonun izleminde HCV RNA'nın önemini ortaya koymaktadır. HCV enfeksiyonunda anti HCV ve transaminazlar, viral yük düzeyleri ile birlikte değerlendirilmelidir. (*Viral Hepatit Dergisi* 2013; 19(3): 99-102)

Anahtar Kelimeler: Hepatit C virüsü, HCV RNA, anti-HCV, transaminaz, AST/ALT oranı

ABSTRACT

Objective: In this study, comparison of HCV-RNA levels with anti-HCV and transaminase levels and evaluation of serum AST/ALT ratios of patients pre-diagnosed/diagnosed with HCV were aimed.

Materials and Methods: A thousand of serum samples submitted to Medical Microbiology Laboratory for the investigation of HCV-RNA between January 2009 and January 2011 were included to the study. HCV RNA, Anti-HCV, ALT and AST values performed simultaneously of the samples were evaluated retrospectively. HCV RNA levels, anti-HCV and serum transaminase levels of patients were measured by real-time PCR, chemiluminescent microparticle immunoassay and enzymatic spectrophotometric method respectively. The relationship between HCV RNA levels and serum ALT and AST levels were assessed by Spearman's correlation analysis. The samples were separated to three different groups as anti-HCV and HCV RNA negative patients (Group I), Anti-HCV positive and HCV RNA negative patients (Group II) and both Anti-HCV and HCV RNA positive patients (Group III).

Results: The 527 of 1000 serum samples included in the study were positive for both HCV RNA and anti-HCV. Three hundred eighty five (81.4%) of the HCV-RNA negative 473 samples were detected as anti-HCV positive. It was determined that group III has higher ALT and AST levels than group I and II and group II has the highest AST/ALT levels among other groups.

In Group III, 58.4% and 49.5% of the samples were detected as normal values for ALT and AST respectively.

Conclusion: In this study, Anti-HCV tests were found to be positive in all HCV RNA positive cases. The detection of transaminase with normal level in about 60% of HCV RNA and anti-HCV-positive samples and AST/ALT ratio is less than 1 in these patients, reveal the importance of HCV RNA to follow the infection. Anti HCV and transaminases should be evaluated with viral load levels in HCV infections. (*Viral Hepatitis Journal* 2013; 19(3): 99-102)

Key words: Hepatitis C virus, HCV RNA, anti-HCV, transaminase, ALT/AST ratio

Giriş

Hepatit C Virüsü (HCV), ilk olarak 1989 yılında non-A non-B hepatit virüsü olarak tanımlanmış olup, Flaviviridae ailesinden zarflı, tek iplikli bir RNA virüsüdür. Lipid bir zarf taşıyan HCV, 50 nm çapında küçük bir virüstur (1).

HCV enfeksiyonu %80-85 oranında kronikleşerek, kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatoselluler karsinom tablolarına yol açması nedeniyle önem taşımaktadır. Kronik HCV enfeksiyonu karaciğer transplantasyonunun en başta gelen endikasyonunu oluşturmaktadır (1,2). HCV enfeksiyonu tüm dünyada yaklaşık 200 milyon insanı etkilemektedir. Her yıl 250000 insan HCV'ye bağlı siroz ya da hepatoselluler karsinom nedeniyle hayatını kaybetmektedir (3). Yol açtığı tablo, hastaların yaşam seyrini etkileyen morbidite ve mortaliteye yol açmasının yanı sıra ülke ekonomisine de büyük bir yük getirmektedir (4).

Enfeksiyonun tanısında, serolojik olarak anti-HCV antikoru ve moleküler yöntem olarak vireminin tespiti için HCV-RNA düzeyleri araştırılmaktadır. Yine enfeksiyonun tedavi süreci boyunca ve takibinde HCV-RNA viral yük ve karaciğer transaminaz düzeyleri takip edilmektedir. Tedaviye başlanmadan önce, tedavi dozu ve süresinin planlanmasında HCV genotip belirlenmesi, önem taşımaktadır (1). Karaciğerdeki inflamasyon ve fibrozisin şiddeti karaciğer biyopsisi ile belirlenirken, henüz hastalığın şiddeti ve prognozu hakkında tek başına fikir verebilecek non invaziv bir test bulunmamaktadır. Bu sebeple, karaciğer transaminaz düzeylerinin izlenmesi hastalığa spesifik olmamakla birlikte, enfeksiyonun tanı ve takibine katkıda bulunabilir (5).

Hepatoselluler hasarın akut ve kronik formların ayırılmasında "De Ritis Oranı" olarak adlandırılan AST (Aspartat aminotransferaz)/ALT (Alanin aminotransferaz) oranı değerlendirilmektedir. Akut hepatitte serum ALT düzeyi, alkolik karaciğer hastalığı, kronik hepatit ve sirozda serum AST düzeyi hakimdir. Bu nedenle, AST/ALT oranı klinik gidişat hakkında önemli ipuçları sağlar (6). Bir çok karaciğer hastalığında AST, ALT artışı paralel olup, AST/ALT oranı ≤ 1 'dir (5). Genel olarak ALT aktivitesi, AST aktivitesini toksik ve viral hepatitlerde kronik aktif hepatitte ve kolestatik hepatitte aşmaktadır. AST'nin ALT'ye göre yüksek olduğu durumlar ise alkolik, neoplastik veya infiltratif karaciğer hastalığı ve non-biliyer sirozdur. AST'nin ALT'ye oranı alkolik hepatit ve/veya sirozda 2'nin üzerindedir ve bu durum ekstrahepatik obstrüksiyon, viral hepatit gibi bu oranın 2'den az olduğu durumlardan ayırıcıda faydalı bilgiler vermektedir (7).

Bu çalışmada, HCV ön tanı/tanıli hastaların anti-HCV ve HCV-RNA pozitivitelere göre, serum transaminaz düzeyleri ve AST/ALT oranı ile ilişkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Tıbbi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na Ocak 2009-Ocak 2011 tarihleri arasında HCV ön tanı/tanıli hastalardan istenen HCV-RNA düzeyleri ile eş zamanlı çalışılmış olan anti HCV, ALT ve AST düzeyleri retrospektif olarak incelenerek kaydedildi ve AST/ALT oranları hesaplandı. Örneklerin HCV RNA düzeyleri, COBAS Ampli-Prep/COBAS Taqman HCV (Roche Diagnostic, ABD),

Anti-HCV Architect i2000sr (Abbott Laboratories, Almanya), serum transaminaz düzeyleri ise Architect c16000 (Abbott Laboratories, Almanya) cihazları ile çalışıldı.

Çalışmaya dahil edilen hasta sonuçlarına göre, Anti-HCV ve HCV RNA'sı negatif olan (Grup I), Anti-HCV'si pozitif ve HCV RNA'sı negatif olan (Grup II) ve hem Anti-HCV'si hem de HCV RNA'sı pozitif olan (Grup III) olmak üzere üç ayrı grup oluşturuldu.

Serum ALT ≤ 40 U/L, AST ≤ 40 U/L ve ALT/AST oranı ≤ 1.0 normal değerler olarak kabul edildi.

Tüm istatistiksel hesaplamalarda, SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanıldı. Test sonuçları ortalama \pm standart sapma şeklinde ifade edildi.

Grupların serum ALT, AST, ALT/AST oranlarının karşılaştırılmasında ANOVA testi kullanıldı. HCV RNA'sı pozitif olan hastalarda ALT ve AST ve AST/ALT oranı arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi, viral yük, ALT ve AST düzeyleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 1000 örneğin 527 (% 52,7)'si HCV RNA pozitif bulundu. HCV RNA'sı pozitif olan 527 örneğin tamamında anti-HCV de pozitif. HCV RNA'sı negatif olan 473 örnekten 385'inin (% 81,4) anti-HCV'si pozitif idi (Tablo 1).

Ortalama serum ALT düzeyi Grup I'de $24,4 \pm 13,4$ IU/L, Grup II'de, $23,4 \pm 12,9$ IU/L, Grup III'de ise $49,9 \pm 52,4$ IU/L bulundu (Tablo 2). Grup III'te yer alan hasta grubunun hem serum ALT, hem de AST düzeylerinin, Grup I ve Grup II'ye göre belirgin derecede yüksek değerlere sahip olduğu gözlemlendi (her iki grup için $p < 0,001$). Ayrıca, grupların ALT/AST oranları karşılaştırıldığında en yüksek oranın, Grup II'de yer alan hastalarda olduğu belirlendi ($p < 0,05$) (Tablo 2).

HCV RNA'sı pozitif olan hastaların viral yük logaritmik ortalaması $5,68 \pm 0,88$ (1,73-7,22) olarak bulundu.

Gruplar arasında yapılan korelasyon analizinde; ALT'nin AST ve AST/ALT ile korele olduğu belirlendi (sırasıyla $r = 0,884$,

Tablo 1. Hastaların HCV RNA ve Anti-HCV sonuçlarının dağılımı.

	HCV RNA (+) (n, %)	HCV RNA (-) (n, %)	Toplam (n, %)
Anti-HCV(+)	527 (52,7)	385 (38,5)	912 (91,2)
Anti-HCV(-)	0	88 (8,8)	88 (8,8)
Toplam	527 (52,7)	473 (47,3)	1000 (100)

Tablo 2. Grupların AST, ALT ve AST/ALT oranlarının karşılaştırılması.

	Grup 1 (n=88)	Grup 2 (n=385)	Grup 3 (n=527)
AST	$24,4 \pm 13,4^a$	$23,4 \pm 12,9^c$	$49,9 \pm 52,4^{a,c}$
ALT	$28,1 \pm 19,4^a$	$22,9 \pm 20,4^c$	$57,5 \pm 60,5^{a,c}$
AST/ALT	$0,99 \pm 0,38^b$	$1,20 \pm 0,46^{b,c}$	$0,96 \pm 0,33^c$

^aGrup 1 ile Grup 3 arası istatistiksel anlamlı fark ($p < 0,05$)

^bGrup 1 ile Grup 2 arası istatistiksel anlamlı fark ($p < 0,05$)

^cGrup 2 ile Grup 3 arası istatistiksel anlamlı fark ($p < 0,05$)

$p < 0,001$; $r = -0,303$, $p < 0,001$). HCV RNA'sı pozitif olan örneklerin serum transaminaz düzeyleri ile viral yükleri arasında ilişki tespit edilemedi.

($p > 0,05$).

Grupların AST ve ALT düzeylerine göre dağılımı Tablo 3'de gösterildi.

Anti-HCV ve HCV RNA'nın birlikte pozitif olduğu Grup III hastalarında AST'nin % 58,4'ünde ALT'nin ise %49,5'unda transaminazların normal seviyelerde olduğu saptandı.

Tartışma

HCV enfeksiyonu, gerek tanısında yaşanan problemler, gerekse tedavi ve takibinde karşılaşılan güçlükler ve ülkemiz ekonomisine olumsuz etkileri sebebiyle tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de güncelliğini ve önemini korumaktadır.

HCV enfeksiyonunun, sublinik ve anikterik bir tablo ile sinsi bir seyir izlemesi sebebiyle akut dönemde tanısının konması oldukça güçtür. Hastaların birçoğunda tanı; kontrol amacıyla ya da bir sebebe bağlanamamış yakınmaların araştırılması sırasında yapılan tetkikler veya kan bağışi gibi bir işlem süreci sonucunda konmaktadır (8).

HCV enfeksiyonunun virolojik tanısı ve izleminde antikor, antijen ve nükleik asit testleri kullanılmaktadır (1).

HCV enfeksiyonunun tanısı, enzim immunassay (EIA) yöntemiyle anti-HCV'nin gösterilmesine dayanır. Anti-HCV antikorlarının serolojik olarak belirlenmesi, kullanım kolaylığı ve ucuz olmaları nedeniyle en yaygın kullanılan tarama yöntemidir. Virüs ilk kez tanımlandığında elde edilen c-100-3 peptidi kullanılarak hazırlanan testler, zamanla geliştirilmiş, günümüzde NS5 proteinini de içeren 3. Kuşak anti-HCV EIA testlerine yerini bırakmıştır. Üçüncü kuşak EIA testlerinin anti-HCV'nin saptanmasındaki duyarlılığı %95'in üzerindedir ve serokonversiyon süresi ortalama 12 haftaya inmiştir. Kronik hepatitli hastalarda duyarlılık %99'un üzerindedir (9). Bununla

birlikte, klinik şüpheye rağmen anti-HCV negatifliği, yalancı pozitiflik gibi durumların netleştirilmesinde ve tedavinin planlanması ve takibi için viremiyi kantitatif olarak belirleyen HCV RNA testi bugün için altın standarttır. Ancak HCV RNA'nın izlediği dalgalı seyir nedeniyle enfeksiyonun klinik yönetimi süresince belirli periyotlarla takibi gerekmektedir (1,3).

Bu çalışmada, 1000 serum örneğinin %91,2'sinde anti-HCV pozitif, bunların %52,7'sinde HCV RNA pozitif bulunmuştur. Ülkemizde bu konuyla ilgili yapılmış bazı çalışmaların sonuçları Tablo 4'de verilmiştir (10-15).

Bu çalışmada, HCV RNA pozitif tüm örneklerin Anti-HCV'sinin de pozitif olması, kullanılan testin duyarlı olduğunu düşündürmüştür. Viremi saptanmayan örneklerin %81,4'ünde anti-HCV'nin pozitif bulunması, geçirilmiş enfeksiyon sonucu devam eden antikor pozitifliği ya da HCV RNA'nın dalgalı seyir izlemesi sebebiyle olabilir. Bununla birlikte Anti-HCV'nin yalancı pozitifliği veya tedaviye bağlı HCV RNA negatifliği de göz ardı edilmemesi gereken durumlardır. Ancak araştırmanın retrospektif olması sebebiyle, hastaların klinik verilerine yeterince ulaşılamamış olması, tedaviye bağlı HCV RNA negatifliği olasılığını yorumlamayı kısıtlamaktadır.

Aminotransferaz enzim grubu içinde yer alan ALT ve AST, normalde serumda düşük konsantrasyonlarda bulunur (30-40 IU/L). Bunun normal hücre döngüsü ve rejenerasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Hepatosit yıkımının artması ile artan permeabilite sonucu bu enzimler hücre zarı dışına çıkar ve serum düzeyleri yükselir. ALT rölatif olarak karaciğere spesifik iken, AST hepatositin başka iskelet ve kalp kası, böbrek, beyin, pankreas ve eritrositlerde bulunmaktadır. Bu nedenle ALT yüksekliği hepatosellüler yıkımı, AST'ye göre daha spesifik olarak yansıtmaktadır. Bununla birlikte tek başına AST yüksekliğine neden olan ekstrahepatik nedenlerin ekarte edilmesi için her iki testin birlikte istenmesi uygun olur. ALT düzeyindeki artış, artmış AST'nin karaciğer kökenli olduğunu destekler. (5,6)

Tablo 3. Grupların AST ve ALT düzeylerine göre dağılımı.

	AST <40 IU/L	AST ≥40 IU/L	ALT <40 IU/L	ALT ≥40 IU/L
Grup I (n=88)	72 (%81,8)	16 (%18,2)	63 (%71,6)	25 (%28,4)
Grup II (n=385)	355 (%92,2)	30 (%7,8)	350 (%90,9)	35 (%9,1)
Grup III (n=527)	308 (%58,4)	219 (%41,6)	261 (%49,5)	266 (50,5)

Tablo 4. Ülkemizde yapılan bazı çalışmaların sonuçları.

Çalışma	Yıl	Örnek sayısı	Anti HCV(+)		Anti HCV(-)	
			HCV RNA (+) n (%)	HCV RNA (-) n (%)	HCV RNA (+) n (%)	HCV RNA (-) n (%)
Sönmez ve ark. (10)	1996	100	66 (66)	34 (34)	.*	-
Gökahmetoğlu ve ark. (11)	2002	189	69 (36,5)	120 (63,5)	-	-
Özekinci ve ark. (12)	2005	255	108 (42,4)	70 (27,4)	15 (5,9)	62 (24,3)
Kaşıfoğlu ve ark. (13)	2007	690	235 (34)	220 (31,9)	20 (2,9)	215 (31,2)
Külâh ve ark. (14)	2007	528	202 (38,3)	161 (30,5)	19 (3,6)	146 (27,7)
Fındık ve ark. (15)	2012	2082	763 (36,7)	788 (37,8)	22 (1)	509 (24,5)
Bu çalışma		1000	527 (52,7)	385 (38,5)	0	88 (8,8)

*Çalışmaya dahil edilmemiş.

Çalışmamızda her üç grubun ALT, AST ortalamaları değerlendirildi ve hem anti-HCV hem de HCV RNA pozitif olan grupta, HCV RNA negatif olan Grup I ve Grup II'ye göre daha yüksek değerlere sahip olduğu gözlemlendi ($p < 0,001$).

Bacon, Kronik HCV enfeksiyonlu hastaların yaklaşık %30'unda normal ALT düzeyleri gözlemlendiğini bildirmektedir (16) Yine Puoti ve ark. kronik HCV enfeksiyonlu kişilerde %30 oranında devamlı normal ALT düzeylerine işaret etmektedir (17). Külah ve ark. (14) inceledikleri 221 HCV RNA pozitif örneğin %22'sinde, 142 anti-HCV pozitif örneğin %40'ında, HCV RNA ve anti-HCV birlikte pozitif 81 örneğin %42'sinde, HCV RNA negatif ve anti-HCV pozitif 17 örneğin %10,6'sında ALT değerlerini yüksek bulmuşlardır. Fındık ve ark. (15) hem anti HCV hem de HCV RNA pozitif örneklerin %53'ünde (367/692), anti-HCV pozitif, HCV RNA negatif örneklerin %12,7'sinde (87/684), anti-HCV negatif, HCV RNA pozitif örneklerin %31,6'sında (6/19) transaminazlar yüksek saptanmıştır. Kaşifoğlu ve ark.'nın (13) yürüttükleri çalışmada anti-HCV ve HCV RNA'nın birlikte pozitif olduğu örneklerde %28,5, Anti-HCV pozitif, HCV RNA negatif örneklerde %70,5, anti-HCV negatif ve HCV RNA pozitif örneklerde %40, anti-HCV ve HCV RNA negatif örneklerin %49'unda transaminazlar normal değerlerde bulunmuştur. Bu çalışmada, AST ve ALT değerleri sırasıyla, Anti HCV ve HCV RNA negatif hastaların %81,8, %71,6, Anti HCV pozitif ve HCV RNA negatif hastaların %92,2, %90,9, Anti-HCV pozitif ve HCV RNA pozitif hastaların %58,4, %49,5'inde 40 IU/L altında olduğu belirlenmiştir. Çalışmada ortaya konan bu sonuçlardan, transaminaz değerlerinin çoğu zaman hastalığın seyrinde tek başına yol gösterici olmayacağı anlaşılmaktadır.

Çalışmada, Grup II'de AST/ALT oranı ortalaması $1,20 \pm 0,46$ bulunmuştur. Bu gruptaki hastaların HCV RNA'larının negatif olması durumu, bu hastaların tedavi almış ve tedaviye olumlu yanıt vermiş olmaları ihtimaliyle ilişkilendirilebilir. AST/ALT oranındaki yükseklik bu grup hastalarda kronik hastalık sürecinin daha ileri düzeylere ulaştığını desteklemektedir. Hepatitli olgularda AST ve ALT düzeylerinde görülen göreceli olarak benzer artışlar, geri dönüşümlü olarak hasar gören parankim hücrelerinden dolaşıma geçen sitoplazmik AST izoenzimlerinin salınmasına bağlıdır. Hücre nekrozunda önemli miktarda mitokondriyal AST salındığı için AST/ALT oranı artar (18).

Grup III'de ise HCV RNA pozitifliğine rağmen AST/ALT oranı ortalaması normal değerlerde saptanmıştır.

Anti-HCV'nin yanlış pozitif, yanlış negatif sonuçlar verebilmesi, HCV RNA'nın tanı ve takipte altın standart kabul edilmesine rağmen, dalgalı seyir gösterebilmesi, transaminazların kronik HCV olgularının bir kısmında normal değerlerde bulunabileceği ve AST/ALT oranının viral yükü pozitif olan hastalarda bile < 1 olarak saptanabilmesi, tüm bu testlerin tek başına yeterli olmayacağına işaret etmektedir. Sonuç olarak; HCV enfeksiyonunun klinik yönetiminin laboratuvar sürecinde anti-HCV, HCV RNA ve transaminazların birlikte ele alınarak değerlendirilmesi uygun olacaktır.

Çıkar Çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Türkoğlu S. Hepatit C Virusü Viroloji ve Seroloji. Tabak F, Balık I, Tekeli E. (eds). Viral Hepatit 2007. 1. Baskı. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği, 2007: 228-45.
2. Barut HŞ, Günel Ö. Dünyada ve Ülkemizde Hepatit C Epidemiyolojisi. Klimik Derg. 2009; 22(2): 38-43.
3. Chevaliez S. Virological tools to diagnose and monitor hepatitis C virus infection. Clin Microbiol Infection. 2011; 17(2): 116-21.
4. Sonsuz A. Medikal, sosyal ve ekonomik boyutu ile Türkiye'de kronik viral hepatit sorunu. Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Platformu. <http://www.sdplatform.com/Sayi/6.aspx>
5. Uygun A, Polat Z. Viral Hepatit Dışı Serum Transaminaz Düzeyinde Artışa Neden olan Hastalıklar. Güncel gastroenteroloji. 2009; 13(4): 211-24.
6. Nafees M, Ditta A, Jafferi G. Clinical Significance of Elevated Serum Aminotransferases Levels in Asymptomatic Individuals with Hepatitis C Infection. Annals. 2010; 16(3): 174-8.
7. Günşar F. Karaciğer Enzim Profiliindeki Değişikliklerde Yaklaşımlar. Güncel Gastroenteroloji. 2003; 7(3): 192-203.
8. Özgüneş N. Kronik Hepatitlerde Güncel Durum: Tanı. Ekmud Bilimsel Platformu. Ankara 2006.
9. Abacıoğlu YH, Öktem İMA. Hepatit C Virusü. Us AD, Ergünay K. (eds). Moleküler, Klinik ve Tanısal Viroloji. 1. Baskı. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2012: 335-371.
10. Sönmez E, Kızılkaya N, Taşyaran MA ve ark. Hepatit C Virusü RNA Pozitifliğinin Karaciğer Fonksiyon Testleri ile İlişkisi. Klimik Derg. 1996; 9(1): 44-6.
11. Gökahmetoğlu S, Aygen B, Gürsoy Ş, Artan C, Özbal Y, Patiroğlu T. Anti-HCV pozitif Hastalarda HCV-RNA Varlığının Değerlendirilmesi. Viral Hepatit Derg. 2002; 1: 444-6.
12. Özekinci T, Atmaca S, Akpolat N, Temiz H, Arıkan E. HCV İnfeksiyonu Tanısında EIA ve PCR Sonuçlarının Karşılaştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg. 2005; 35: 123-5.
13. Kaşifoğlu N, Us T, Akgün Y. Hepatit C Virus (HCV) RNA ve Anti-HCV Sonuçlarının Karşılaştırılması ve Transaminaz Düzeyleriyle İlişkilerinin Değerlendirilmesi. Mikrobiyol Bul 2007; 41: 557-63.
14. Külah C, Cömert FB, Aktaş E, Özlü N, Mengeloğlu Z. Serum ALT Düzeyleri, HCV RNA ve Anti-HCV arasındaki ilişki. Viral Hepatit Derg. 2007; 12(3): 116-20.
15. Fındık D, Dağı HT, Arslan U, Ünlü A. Hepatit C Virus Enfeksiyonu Tanılı ve/veya Ön Tanılı Hastalarda Hepatit C Virus HCV-RNA ve Anti-HCV Pozitifliği sonuçlarının karşılaştırılması ve Transaminaz Düzeyleriyle İlişkilerinin Değerlendirilmesi. Turk Klin Lab Derg. 2011; 3(1): 1-5.
16. Bacon BR. Treatment of Patients With Hepatitis C and Normal Serum Aminotransferase Levels. Hepatology. 2002; 36(5): 179-84.
17. Puoti C, Bellis L, Guarisco R, Dell'Unto O, Spilabotti L, Costanza OM. HCV carriers with normal alanine aminotransferase levels: healthy persons or severely ill patients? Dealing with an everyday clinical problem. Eur J Intern Med. 2010; 21: 57-61.
18. Burtis CA, Ashwood ER. Klinik Kimyada Temel İlkeler, Palme Yayıncılık, Ankara. 2005; 354-60.