



OPEN ACCESS

Üçüncü Basamak Kamu Hastanesinde Altı Yıllık HCV Seroprevalansı ve HCV RNA ile Korelasyonunun Değerlendirilmesi

Evaluation of Six Years of HCV Seroprevalance and Correlation with HCV RNA at a Tertiary Care Hospital

İD Pınar Şamlıoğlu, İD Yeşer Karaca Derici, İD Güliz Doğan, İD Arzu Bayram, İD Sebahat Taş, İD Nisel Yılmaz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Atrf: Şamlıoğlu P, Karaca Derici Y, Doğan G, Bayram A, Taş S, Yılmaz N. Evaluation of Six Years of HCV Seroprevalance and Correlation with HCV RNA at a Tertiary Care Hospital. J Tepecik Educ Res Hosp 2022;32(2):235-9

Öz

Amaç: Hepatit C virüsü (HCV), kronik karaciğer hastalığı, siroz ve hepatoselüler karsinomaya yol açabilmesi nedeniyle dünyada ve ülkemizde önemli bir halk sağlığı problemidir. HCV enfeksiyonunun tanı ve takibinde serolojik ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır. Bu çalışmadaki amacımız hastanemizin altı yıllık HCV seroprevalansının ve HCV RNA ile korelasyonunun değerlendirilmesidir.

Yöntem: Laboratuvarımıza 01.01.2013-31.12.2018 tarihleri arasında anti-HCV istemiyle gönderilen 193.332 örnek ve bunlardan HCV RNA isteği yapılan 8,034 örnek sonuçları retrospektif olarak incelendi. Anti-HCV seropozitiflik tarama testi olarak kemilüminesans mikropartikül immün yöntem ile çalışan Architect i2000 cihazında (Abbott, ABD) Architect anti-HCV kiti (Abbott, ABD) kullanıldı. HCV RNA polimeraz zincir reaksiyonu testi (COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV kantitatif testi v2.0 (Roche, İsviçre) ile çalışıldı.

Bulgular: Altı yıllık süre içinde çeşitli kliniklerden toplam 193.332 serum örneği gelmiştir. Bu örneklerin 124.655'i (%64) kadın, 68.677'si (%36) erkek hastalara ait idi. 9,224 (%5) hasta 18 yaş ve altı, 28.607 (%15) hasta 65 yaş ve üzeriydi. Gelen örneklerden 190.200'ü (%98,4) anti-HCV non reaktif bulunmuştur. Toplam 3,132 (%1,6) serumda anti-HCV pozitif saptanmıştır. 1,646 (%52,5) serumda anti-HCV 1,00-4,99 değeri arasında bulunmuş olup zayıf pozitif olarak, 1,486 (%44,4) serumda anti-HCV beşten büyük bulunmuş olup yüksek pozitif olarak değerlendirilmiştir. Her iki test istemi yapılan 8,034 hastanın 531'inde (%7) anti-HCV ve HCV RNA pozitif, 2,601 (%32) örnekte anti-HCV pozitif HCV RNA negatif saptanmıştır. 4,902 (%61) serumda anti-HCV ve HCV RNA negatif bulunmuştur.

Sonuç: Anti-HCV araştırılması tüm laboratuvarlarda kolaylıkla uygulanabilir bir yöntemdir. Özellikle düşük titrelerde anti-HCV pozitifliği olan hastalarda HCV RNA test edilerek gerçek pozitiflikler ortaya konulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Hepatit C virüs, anti-HCV, HCV RNA

Abstract

Objective: Hepatitis C virus (HCV) is an important public health problem due to chronic liver disease, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Serological and molecular methods are used in the diagnosis and follow-up of HCV infection. Our aim in this study is to evaluate the six-year HCV seroprevalance of our hospital and its correlation with HCV RNA.



Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Pınar Şamlıoğlu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 542 693 17 95 **E-posta:** pinar.samlioglu@saglik.gov.tr
ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8491-7777

Geliş tarihi/Received: 22.01.2021
Kabul tarihi/Accepted: 22.03.2021

Abstract

Methods: The results of 193.332 samples sent to the our laboratory 01.01.2013-31.12.2018 with anti-HCV request and 8034 sample results from which HCV RNA requests were made were analyzed retrospectively. Anti-HCV was studied by chemiluminescence microparticle immunoassay (Abbott, US) at Architect i2000 immunoanalyzer (Abbott, US). The HCV RNA polymerase chain reaction test was studied by Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV quantitative test v2.0 (Roche, Swiss).

Results: A total of 193.332 serum samples from various clinics during a six years period were included in the study. 124.655 (64%) of these samples belonged to female patients and 68.677 (36%) belonged to male patients. 9.224 (5%) patients were 18 years and under, 28607 (15%) patients were 65 years and over. Of all incoming samples, 190.200 (98.4%) serum samples were found to be non-reactive. Anti-HCV reactive in total 3.132 (1.6%) serum samples. In 1.646 (52.5%) serum samples anti-HCV was found between 1.00-4.99 and weakly reactive, 1.486 (44.4%) serum samples were found to be higher than five and anti-HCV was evaluated as high reactive. HCV RNA was positive in 531 (7%) of anti-HCV reactive serum. 2.601 (32%) of the HCV RNA samples were negative. Anti-HCV non reactive and HCV RNA negative were found in 4.902 (61%) serum.

Conclusion: Anti-HCV is an easily applicable method in all laboratories. Confirmation should be demonstrated by testing HCV RNA, especially in patients with anti-HCV positivity at low titers.

Keywords: Hepatit C virüs, anti-HCV, HCV RNA

Giriş

Hepatit C virüsü (HCV), Flaviviridae ailesinde yer alan zarflı küçük pozitif tek iplikli bir RNA virüsüdür⁽¹⁾. HCV, non-A non-B hepatit etkeni olarak ilk defa Choo ve ark.⁽²⁾ tarafından 1989 yılında tanımlanmıştır. HCV küresel bir sağlık sorunudur⁽³⁾. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2017 Küresel Hepatit Raporu verilerine göre, dünyada kronik HCV enfeksiyonu olan 71 milyondan fazla kişi bulunmaktadır ve HCV'ye bağlı yılda 399.000 civarında ölüm olduğu görülmektedir⁽⁴⁾. Virüs ile karşılaşan bireylerin %80'inde kronik HCV enfeksiyonu gelişebilir. Viral hepatitler tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur. HCV'nin siroz ve hepatosellüler karsinom gibi yaşamı tehdit eden kronik hastalıklara neden olduğu bildirilmektedir⁽⁵⁾.

T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından 2018 yılında yayımlanan Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı'nda, 18 yaş üstü nüfusta yaklaşık 250.000-550.000 kişinin HCV ile enfekte olduğu ve HCV ile enfekte olanların büyük çoğunluğunun bu durumun farkında olmadığı bildirilmiştir⁽⁶⁾.

HCV enfeksiyonunun tanı ve takibinde serolojik ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır⁽⁷⁾. HCV enfeksiyonu tanısında genellikle anti-HCV antikorlarının saptanması kullanılır. Serokonversiyon ve enfeksiyon arasındaki pencere süresi yaklaşık 70 gündür. Pencere dönemi dışında anti-HCV tarama testleri, virüsün varlığını veya yokluğunu, akut ya da kronik HVC'de gösterebilir. Günümüzde kullanılmakta olan anti-HCV testlerinin özgüllüğü %99'dan yüksektir^(8,9).

Anti-HCV tayini seroepidemiolojik taramalarda yaygın olarak kullanılsa da kronik enfeksiyon ile hastalığın iyileşme

dönemini birbirinden ayırmada yetersiz kalabilmektedir. Anti-HCV testlerinin yetersiz kaldığı bu durumlarda tanı testi olarak virüsün genomunu saptayan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi kullanılmaktadır. PCR testleri enfeksiyonun erken safhasında ve pencere döneminde tanıya olanak sağlamaktadır. Bu sayede HCV RNA saptanabilir düzeye geldiği zaman aktif HCV tanısı konulabilmektedir. Serumda HCV RNA'nın tespiti HCV replikasyonunu gösterirken kaybolmasının ise kronik hepatit remisyonu bakımından güvenilir bir gösterge olabileceği bilinmektedir. HCV RNA tayini kronik HCV enfeksiyonunda hastalığın seyri ve tedavinin takibinde çok önemlidir^(10,11). HCV RNA düzeyi son dönem karaciğer yetmezliği olan hastalar dışında, kronik enfeksiyonu olan hastalarda düzenli seyretmekte ve hastalığın şiddetiyle ilişkisi bulunmamaktadır. Nükleik asit testleri (NAT) aktif HCV enfeksiyonu tanısında altın standart testlerdir⁽¹²⁾.

Bu çalışmadaki amacımız hastanemizin altı yıllık HCV seroprevalansının saptanması ve HCV RNA ile korelasyonunun değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan (karar no: 2019/4-21, tarih: 13/03/2019) onay alınarak gerçekleştirilmiştir.

Hasta Örnekleri: 01.01.2013-31.12.2018 tarihleri arasında anti-HCV ve HCV RNA testi istenen örneklerin sonuçları geriye dönük olarak incelenmiştir. Aynı hastadan sadece tek bir serum örneği çalışmaya dahil edilmiştir.

Anti-HCV Testi

Hasta serumlarında anti-HCV seropozitifliğini saptamak için kemilüminesans mikropartikül immün yöntem (CMIA) ile çalışan Architect anti-HCV kiti (Abbott, US) kullanılmış, Architect i2000 cihazında (Abbott, ABD) çalışılmıştır. Sonuçlar, her örnekte tespit edilen sinyalin, cut-off (kesme değeri) bölünmesiyle hesaplanan S/CO oranı olarak ifade edilmiştir. Kullandığımız cihaza ait S/CO oranı ≥ 1 idi. S/CO < 1 olan sonuçlar "negatif" ve ≥ 1 "pozitif" olarak değerlendirilmiştir.

HCV RNA PCR

HCV RNA PCR testi (COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV kantitatif testi v2.0, Roche, İsviçre) ile çalışılmıştır. Bu test 15 IU/mL'lik en düşük saptama sınırına ve 15 ila $1,7 \times 10^6$ IU/mL arasında nicelik sınırına sahiptir.

Sonuçlarımızın değerlendirilmesinde istatistiksel olarak tanımlayıcı analizler kullanılmıştır.

Bulgular

Altı yıllık süre içinde laboratuvarımıza çeşitli yoğun bakım, servis ve polikliniklerden toplam 193.332 serum örneği anti-HCV test istemiyle gelmiştir. Bu örneklerin 124.655'i (%64) kadın hastalara, 68.677'si (%36) erkek hastalara ait idi. 9.224 (%5) hasta 18 yaş ve altı 28.607 (%15) hasta 65 yaş ve üzeriydi.

Laboratuvarımıza gelen 193.332 serum örneğinin 3,132'sinde (%1,6) anti-HCV pozitif, 190.200'ünde (%98,4) anti-HCV negatif olarak saptanmıştır. Pozitif bulunan 1,646 (%52,5) serumda anti-HCV 1,00-4,99 değeri arasında bulunmuş olup zayıf pozitif, 1,486 (%47,4) serumda anti-HCV beşten büyük bulunmuş olup yüksek pozitif olarak değerlendirilmiştir.

İncelenen tüm hastalardan HCV RNA istemi yapılmadığı, anti-HCV istenen hastalardan yalnızca 8,034 hastanın serumunda HCV RNA düzeyleri incelenmesi amacıyla istem yapıldığı görülmüştür.

Her iki test istemi yapılan 8,034 hastanın 531'inde (%7) anti-HCV ve HCV RNA pozitif, 2,601'inde (%32) anti-HCV pozitif, HCV RNA negatif saptanmıştır. Örneklerin 4,902'sinde (%61) ise hem anti-HCV ve hem de HCV RNA negatif bulunmuştur.

Tablo 1'de anti-HCV ve HCV RNA sonuçları, Tablo 2'de yaş, cinsiyet ve değerlendirilen tetkik sayıları gösterilmiştir.

Tartışma

HCV enfeksiyonunun tanı ve takibinde kan örneklerinden HCV antikorlarının belirlenmesi amacıyla ilk basmakta serolojik testler kullanılmaktadır. En sık kullanılan serolojik testler, enzyme linked immünosorbent assay ve chemiluminescence immünoassay testleridir. Serolojik testler ile pozitif anti-HCV sonucu; aktif viremi, geçirilmiş enfeksiyon veya yanlış pozitifliği gösterebilir^(13,14).

HCV tanısında CMIA yöntemi rutin tanı testleri olarak kullanılsa da aktif ve geçirilmiş enfeksiyon ayrımı için daha gelişmiş yöntemler gerekmektedir. Signal-to-cut-off (S/CO) oranı CMIA testlerinin tanısız güvenilirliğini belirleyen başlıca faktörlerden biridir⁽¹⁴⁾. HCV genomunun NS3, kor ve NS4 bölgelerinden antijenler içermesi ile antikor bazlı bu testler duyarlılık ve özgüllük bakımından çok iyi düzeylere gelmiştir, yine de bu testlerin düşük HCV prevalanslı ülkelerde pozitif prediktif değerlerinin düşük olduğu bildirilmektedir⁽¹⁵⁾.

Kronik HCV için tanısız değerlendirme ilk olarak bir antikor testiyle başlayıp, pozitif antikor testi sonucu varsa HCV RNA testi ile takip edilmelidir. Anti-HCV antikorları, HCV enfeksiyonu olan hastaların çoğunda, enzim immünoassay (EIA) ile serum veya plazmada saptanabilir, ancak EIA sonuçları erken akut HCV, hemodiyaliz hastaları ve ciddi şekilde immün sistemi baskılanmış hastalarda yalancı negatif olabilir. Bu hasta gruplarında anti-HCV antikor testi ile birlikte HCV RNA test isteminin yapılması gerekmektedir⁽¹⁶⁾.

Türkiye yaklaşık %1'lik enfeksiyon oranı ile düşük endemik ülkeler arasında yer almaktadır⁽¹⁷⁾. Aydın ve ark.⁽⁶⁾ yaptığı

Tablo 1. Anti-HCV ve HCV RNA sonuçları

HCV RNA ve anti-HCV istemi olan örnek sayısı	Anti-HCV negatif HCV RNA negatif örnek sayısı	Anti-HCV pozitif HCV RNA pozitif örnek sayısı	Anti-HCV pozitif HCV RNA negatif
8,034	4.902 (%61)	531 (%7)	2.601 (%32)

Tablo 2. Test sayıları, cinsiyet ve yaş oranları

Toplam anti-HCV istenen test sayısı	Kadın	Erkek	18 yaş altı	65 yaş üstü
193.332	124.655 (%64)	68.677 (%36)	9.224 (%5)	28.607 (%15)

çalışmada anti-HCV seroprevalansı %1,4, Yiş ve ark.⁽¹⁸⁾ çalışmasında %1,24 bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda da anti-HCV seroprevalansı %1,6 bulunmuştur. Yapılan çalışmalar ve Türkiye'deki oranlar ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Anti-HCV pozitiflikleri dikkatli değerlendirilmeli, tanısız algoritmaya uyuma özen gösterilmelidir. Çünkü tarama testindeki yanlış pozitif sonuçlar zaman kaybına ve hastalar açısından psikolojik travmaya yol açabilmektedir⁽¹⁹⁾.

HCV RNA saptanması için kullanılan kalitatif ve kantitatif yöntemler, anti-HCV pozitif hastalarda viremiyi saptamak için altın standartlar olarak tanımlanırlar. HCV RNA'nın kantitasyonu hastalık durumunu belirlemek için önemlidir, anti-viral tedavi öncesi ve tedavi esnasında bu yöntem kullanılır^(20,21). NATler, esas olarak revers-transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu bazlı testlerdir. Düşük düzeyde (en az 15 IU/mL HCV RNA) nükleik asiti saptayabilirler. Aktif HCV enfeksiyonunu teşhis etmek ve pegile interferon/ribavirin veya doğrudan etkili içeren yeni rejim antiviraller ile tedaviye erken başlamak açısından önem taşımaktadır. Bu testler tam otomatiktir, yüksek duyarlılık ve özgüllükleri vardır ve klinik uygulamada yaygın olarak kullanılır⁽²²⁻²⁴⁾. HCV cor antijeninin saptanması ve miktarının belirlenmesinde kullanılan testler daha ucuz ve daha kolay uygulanabilir testlerdir bu nedenle NAT'lere bir alternatif olarak kabul edilmiştir⁽²⁵⁾.

Florea ve ark.⁽²⁶⁾ Ocak 2011-Aralık 2012 tarihleri arasında HCV RNA testi yapılan 2,478 serum örneğinin 1,782'sinde anti-HCV reaktif saptamıştır. Genel olarak, bu örneklerin %42,7'sinde viral yük saptanamamış, %42,7'sinin viral yükü 10.000 IU/mL (veya 4 log₁₀ IU/mL), %4,4'ü 2 ve 4 log₁₀ IU/mL arasındaymış ve sadece %10'unda düşük viral yük saptanmış (yani 100'den az IU/mL veya 2 log₁₀ IU/mL). Bu oran bizim çalışmamızdaki anti-HCV pozitif olup HCV RNA pozitif olan %7'lik oranın çok üstündedir.

Gökahmetoğlu ve ark.⁽²⁷⁾ anti-HCV'si pozitif olan 189 hasta serum örneğinin 69'unda (%36,5) HCV RNA'yı pozitif, 120 örnekte (%63,5) negatif olarak tespit etmişlerdir. Kendal ve ark.⁽²⁸⁾ Güneydoğu Anadolu bölgesinde yaptıkları bir araştırmada, anti-HCV pozitif hastaların %56'sında HCV RNA testini pozitif bulmuşlardır. Bu oran bizim araştırmamızdaki %7 pozitiflik sonucuna göre oldukça yüksek bir orandır⁽²⁹⁾.

Fas'ta yapılan diğer bir çalışmada, 195 anti-HCV pozitif hastanın %70,9'unda HCV RNA pozitifliği saptanmıştır⁽³⁰⁾.

Lee ve ark.⁽³¹⁾ EIA ile anti-HCV'si pozitif olan 490 örneğin 228'inde (%46,5) HCV RNA pozitifliği, 262 hastada (%53,5) ise HCV RNA negatifliği tespit etmişlerdir.

Bu oranlar bizim çalışmamızdaki anti-HCV pozitif, HCV RNA pozitif hastaların oranı ile karşılaştırıldığında oldukça yüksektir. Bu çalışmada genel popülasyon içinde laboratuvarımıza gelen tüm örnekler değerlendirildiği için diğer çalışmalara göre düşük oranlar saptadığımız düşünülür.

Sonuç

HCV enfeksiyonu tanı ve taramasında yaygın olarak kullanılan anti-HCV antikör testleri duyarlılığı yüksek, uygulama kolaylığı olan, düşük maliyetli ve sonuç verme süresi kısa olan yöntemlerdir. Anti-HCV testlerinin yeni jenerasyonları ile tanısız gelişmeler elde edilmiş olsa da yalancı pozitiflik özellikle ülkemiz gibi düşük endemik toplumlarda önemli bir sorun olarak karşımızda durmaktadır. Çıkan düşük düzey anti-HCV test sonuçlarının hem hasta açısından hem de hekimi açısından kafa karışıklığı yaratmaması için HCV PCR ile viral yük düzeyine bakılması gerekmektedir. HCV tanısına yönelik algoritmanın laboratuvar uzmanı klinisyen işbirliği ile daha doğru ve etkili uygulanmasının tedaviye erken başlanmasını hızlandıracaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan (karar no: 2019/4-21, tarih: 13/03/2019) onay alınarak gerçekleştirilmiştir.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: P.Ş., G.D., Dizayn: P.Ş., A.B., Veri Toplama veya İşleme: P.Ş., Y.K.D., S.T., Analiz veya Yorumlama: P.Ş., N.Y., Literatür Arama: P.Ş., A.B., G.D., Yazan: P.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Mıstık R. Türkiye'de viral hepatit epidemiyolojisi yayları irdelenmesi. İçinde: Tabak F, Balı İ editörler). Viral Hepatit 2007. 1. Baskı İstanbul, Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2007. s.10-50.
2. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science 1989;244:359-62.

3. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of Hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000;20:1-16.
4. World Health Organization. Hepatitis C. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/> (erişim tarihi: 12.12.2017).
5. Gürkan Y, Toyran A, Aksoy A, Çoşkun FA, Sezer A. Seroprevalance of Hepatitis and HIV in Patients and Blood Donors and Evaluation of HCV-RNA Levels in Anti-HCV Positive Samples in Ankara Numune Education and Research Hospital. *Viral Hepat J* 2013;19:131-5.
6. Aydın G, Adaleti R, Boz ES, Yücel FM, Özhan HK, Aksaray S. Investigation of Anti-HCV S/CO Value in Detecting Viremia in Patients with Hepatitis C Virus Infection. *Mikrobiyol Bul* 2020;54:110-9.
7. Yumuk Z, Sayan M, Çalışkan Ş. Correlation between HCV RNA and autoantibodies in cases of chronic viral Hepatit C. *Turkish Journal of Infection* 2008;22:29-34.
8. Barrera JM, Francis B, Ercilla G, et al. Improved detection of anti-HCV in post-transfusion hepatitis by a third-generation ELISA. *Vox Sang* 1995;68:15-8.
9. Pawlotsky JM, Lonjon I, Hezode C, et al. What strategy should be used for diagnosis of Hepatitis C virus infection in clinical laboratories? *Hepatology* 1998;27:1700-2.
10. Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC, Lanigan A, Crofts N. The impact of diagnosis of Hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology* 1999;30:1299-301.
11. Prince AM, Scheffel JM, Moore B. A search for Hepatitis C virus polymerase chain reaction positive but seronegative subjects among blood donors with elevated alanine aminotransferase. *Transfusion* 1997;37:211-4.
12. Richter SS. Laboratory assays for diagnosis and management of Hepatitis C virus infection. *J Clin Microbiol* 2002;40:4407-12.
13. Omata M, Kanda T, Wei L, et al. APASL consensus statements and recommendations for Hepatitis C prevention, epidemiology, and laboratory testing. *Hepatol Int* 2016;10:681-701.
14. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of Hepatitis C. *J Hepatol* 2018;69:461-511.
15. Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for Hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2012;55(Suppl 1):43-8.
16. European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modeling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:325-36.
17. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of Hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect* 2015;21:1020-6.
18. Yiş R, Tosun S, Küpeli H, Demircan F. Do Clinicians Adequately Interpret HCV-RNA Results in Anti-HCV-Positive Samples? An Analysis of 10-Year Data? *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg* 2020;50:78-85.
19. Yenilmez E, Çetinkaya RA, Sarıkaya B, et al. Diagnostic Reliability of Architect Anti Hcv Tests in a Low-Risk Population. *Bozok Med J* 2019;9:127-31.
20. Strader DB, Seeff LB. Hepatitis C: a brief clinical overview. *ILAR J* 2001;42:107-16.
21. Schiff ER, de Medina M, Kahn RS. New perspectives in the diagnosis of Hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999;19(Suppl 1):3-15.
22. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2014;60:392-420.
23. Chevaliez S. Virological tools to diagnose and monitor Hepatitis C virus infection. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:116-21.
24. Vierling JM. Hepatitis C virus viral assays in the direct-acting antiviral era. *Clin Liver Dis* 2013;17:27-45.
25. Buti M, Casado MA, Fosbrook L, Esteban R. Financial impact of two diferent ways of evaluating early virological response to peginterferon-alpha-2b plus ribavirin therapy in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1. *Pharmacoeconomics* 2005;23:1043-55.
26. Florea D, Neaga E, Nicolae I, Maxim D, Popa M, Otelea D. Clinical Usefulness of HCV core antigen assay for the management of patients with chronic Hepatitis C. *J Gastrointestin Liver Dis* 2014;23:393-6.
27. Gökahmetoğlu S, Aygen B, Gürsoy Ş, Artan C, Özbel Y, Tapıroğlu T. Evaluation of HCV-RNA in anti positive patients. *Viral Hepat J* 2002;8:444-6.
28. Kendal Y, Değertekin H, Akkız H. HCV genotypes in HCV related chronic hepatitis in Southeast Anatolia. *Türk J Gastroenterol* 1999;10:249-52.
29. Çelik C, Gözel MG, Dayı F, Kaygusuz R, Bakıcı MZ. Anti HCV seropozitif kişilerde moleküler HCV RNA test sonuçlarının değerlendirilmesi. *Türk Aile Hek Derg* 2013;17:56-9.
30. Baha W, Foulous A, Dersi N, et al. Prevalence and risk factors of hepatitis B and C virus infections among the general population and blood donors in Morocco. *BMC Public Health* 2013;13:50.
31. Lee CH, Shin HP, Lee JI, et al. Predicting factors of present hepatitis C virus infection among patients positive for the hepatitis C virus antibody. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:376-81.