

## KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA OTO-ANTİKORLARIN HCV RNA DÜZEYİ İLE İLİŞKİSİ

### CORRELATION BETWEEN HCV RNA AND AUTOANTIBODIES IN CASES OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

Zeki YUMUK<sup>1</sup>, Murat SAYAN<sup>2</sup>, Şeyda ÇALIŞKAN<sup>1</sup>

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmit / Kocaeli  
<sup>1</sup> Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
<sup>2</sup> Hastane Laboratuvarı PCR Ünitesi

**Anahtar Sözcükler:** Hepatit C Virus RNA, oto-antikorlar

**Keywords:** Hepatitis C Virus RNA, autoantibodies

Geliş: 04 Aralık 2007

Kabul: 26 Aralık 2007

## ÖZET

Kronik hepatit C enfeksiyonunda, Hepatit C Virus (HCV) RNA'sı tedaviye karar verilmesi ve tedavinin etkinliğinin ölçülmesinde kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, oto-antikorlarla HCV RNA arasında olabilecek bir etkileşimin araştırılması ve bu etkileşimin kronik hepatit C hastalarının tedavisine karar verilmesinde ve tedavinin etkinliğinin araştırılmasına katkısını değerlendirmektir. Bu amaç için, 234 anti-HCV pozitif ve 51 anti-HCV negatif serumlardan bir panel oluşturulmuştur. Serumlarda, HCV RNA varlığı araştırılmış, anti-nükleer antikor (ANA), anti-düz kas antikorları (ASMA), anti-mitokondriyal antikor (AMA), anti-karaciğer böbrek mikrozomal antikor (LKM) oto-antikör testleri yapılmıştır. Hepatit C virus RNA genotipi belirlenmiştir. Hepatit C virus RNA negatif hastaların %32.4'ünde 1:100 titrede ANA pozitif bulunurken, HCV RNA pozitif hastaların %16.0'ında ANA pozitif bulunmuştur. Yapılan logistic regression analizinde de HCV RNA varlığının ANA varlığından etkilendiği gösterilmiştir. Hepatit C virus RNA, kronik hepatit C tedavisinin takibinde kullanılmaktadır. Antinükleer antikor sonucunun kronik hepatit C tedavisine etkisi yapılacak klinik çalışmalarla değerlendirilmelidir.

## SUMMARY

Hepatitis C Virus (HCV) RNA detection has been used for the management decision and efficacy of therapy in chronic HCV infection. The aim of the present study was to investigate any possible interaction between HCV RNA and autoantibodies in order to use autoantibodies for management decision and efficacy of therapy in chronic HCV infection. For this purpose, a panel consisting 234 anti-HCV positive and 51 anti-HCV negative sera were formed. With all sera HCV RNA, anti-nuclear (ANA), anti-smooth muscle (ASMA), anti-mitochondrial (AMA), anti-liver kidney microsomal (LKM) autoantibody tests were performed. Hepatitis C virus RNA genotype was detected. While ANA was found to be positive at a dilution of 1:100 in 32.4% of HCV RNA negative, it was 16.0% in HCV RNA positive sera. According to the logistic regression analysis, the presence of ANA was found to be affected by the HCV RNA status. Hepatitis C virus RNA is valuable to show the efficacy of antiviral therapy in chronic HCV infection. The data provided by this study lead to raise an idea of using ANA for showing efficacy of antiviral therapy in chronic HCV infection.

Hepatit C, *Flaviviridae* familyasından küçük bir RNA virusunun neden olduğu bir enfeksiyon hastalığıdır. Virusun tek sarmal RNA genomu 9.6 kilobaz uzunluğundadır. Hepatit C virusu (HCV) kültürde üretilmemiştir ve neden olduğu hastalığın oluşturulabileceği henüz bir deneysel hayvan modeli oluşturulamamıştır.

Persistan enfeksiyonda HCV hızla çoğalarak hücreden hücreye geçmekte ve bu sayede immün sistem hücrelerinden kaçabilmektedir. Hepatit C'de günde  $10^{10}$  ile  $10^{12}$  viriyon arasında üreme görülmektedir. Serumda virus sirkülasyonu hızlı bir şekilde iki-üç saatte bir olmaktadır (1).

Hepatit C virus enfeksiyonunun tanı ve takibinde serolojik ve moleküler yöntemler kullanılmaktadır. Hepatit C virusuna ait RNA'nın periferik kanda belirlenmesi virusun aktif replikasyonunu göstermektedir. Hepatit C virus RNA düzeyi son dönem karaciğer yetmezliği olan hastalar dışında, kronik enfeksiyonu olan hastalarda istikrarlı seyretmekte ve hastalığın şiddetiyle ilişkisi bulunmamaktadır. Tedavinin etkinliği, antiviral ilaç uygulaması tamamlandıktan 24 hafta sonra HCV RNA'nın belirlenmemesi temeline dayanan ve kalıcı virolojik yanıt (KVY) adı verilen bir algoritmik yaklaşıma göre yapılmaktadır (2). Duyarlı kantitatif HCV RNA ölçüm yöntemleri, KVY'nin doğru değerlendirilebilmesi için önerilmektedir.

Anti-nükleer antikorlar (ANA) bazı bağ dokusu hastalıklarının tanısında kullanılan bir grup heterojen oto-antikordur. Anti-nükleer antikorlar fizyolojik ve patolojik durumlarda pozitifleşebilmektedir. Bu nedenle ANA pozitifliği koşullara göre farklı anlam kazanmaktadır. Genel olarak ANA 1:160 titrenin üstünde pozitif bulunduğunda oto-immün hastalıklarla ilişkilendirilmiş olmasına rağmen düşük titrede pozitiflik veya negatif sonuç hiçbir şekilde hastalığı ekarte ettirmemektedir (3). Düşük titrede oto-antikörler sağlıklı kişilerde, oto-immün hastalığı olan kişilerin akrabalarında, kronik inflamatuvar hastalığı veya kanseri olanlarda oto-immün temele dayanmadan genellikle polireaktif bir şekilde pozitif olabilmektedir. Bu gibi düşük pozitifliklerde antikor düşük afiniteye sahip immünglobülin M tipindedir (4). Oto-antikörler yaş ve cinsiyet faktöründen de etkilenir (3). Viral enfeksiyonların oto-immün hastalık oluşumuna katkı sağladığı klinik ve deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Kabakulak veya Coxsackie virus B gibi pankreatropik viruslarla meydana gelen enfeksiyonları takiben insüline bağımlı Diabetes mellitus'ta görülebilmektedir (5). Oto-immün B hücre yanıtı, kriyoglobulinemia, glomerulonefrit, hepatit B ve hepatit C'de görülen vaskülit gibi bazı tablolarda görülen ekstrahepatik bulguların meydana gelmesine katkıda bulunmaktadır (6).

Kronik HCV enfeksiyonu olanların yaklaşık üçte birinde organ non-spesifik oto-antikörler (ANA, ASMA gibi) 1:100 titrenin üzerinde pozitif bulunmuştur (7). Anti-karaciğer böbrek mikrozomal antikorları (ALKM), anti-mitokondriyal antikorlar ve ANCA gibi organ spesifik oto-antikörler ise daha az oranda görülmektedir (8-10).

Bu çalışmanın amacı, 1:100 titrede oto-antikör varlığının HCV RNA düzeyi olan ilişkiyi araştırmak ve patogenezi, tedavi veya alternatif testlerle ilgili ileri çalışmalara önveri sunmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Serum örnekleri

Bu retrospektif çalışmada, serum örnekleri tanı amacıyla hastanemize 2004-2005 tarihleri arasında başvuran hastalardan alınmış ve testler yapıncaya kadar örnekler -70<sup>0</sup> C'de saklanmıştır. Çalışmanın amacına uygun olarak laboratuvar sonuçlarına göre 234 anti-HCV pozitif ve 51 anti-HCV negatif serumlardan bir panel oluşturulmuştur. Mümkün olduğunca hastaya anti-viral tedavi başlanmadan önce alınmış örnekler panele dahil edilmiştir. Buna rağmen anti-HCV pozitif 234 hastanın 65'nin (%27.8) medikal kayıtlarından, kan alındığında interferon veya ribavirin tedavisi aldığı anlaşılmaktadır. Sistemik lupus eritematozus, romatoit artirit ve Sjögren sendromu gibi oto-immün hastalığı olduğu bilinen hastaların örnekleri çalışmadan çıkartılmıştır. Anti-HCV negatif örnekler, hastanemize sağlık kontrolü için başvuran ve herhangi bir hastalığı bulunmayan sağlıklı kişilerin serumları arasından seçilmiştir. Bütün örneklerde HIV virus antikorları negatif bulunmuştur. Başka bir kistas uygulanmamıştır.

### Oto-antikör ölçümü

Anti-nükleer antikor (ANA), anti-düz kas antikorları (ASMA), anti-mitokondriyal antikor (AMA), anti-karaciğer böbrek mikrozomal antikor (LKM) testleri üretici firmanın (Euroimmun, Lübeck, Almanya) önerisi doğrultusunda araştırılmıştır. Bütün örnekler 1:100, ANCA 1:10 dilüsyonda test edilmiştir. Kısaca test şu şekilde yapılmıştır: Uygun antijen substratı ile sulandırılmış serum 30 dakika inkübe edilmiştir. Fosfat tamponlu serum fizyolojik solüsyonuyla (pH 7.2) üç defa ortalama beş dakika yıkandıktan sonra floresan işaretli anti-insan globulin içeren ayıraçla 30 dakika daha inkübasyon yapılmıştır. Bu aşamadan sonra yıkama işlemi tekrarlanmış ve kuyucuklara alkalin gliserin tamponu damlatılarak 400 defa büyütmede Zeiss marka floresan mikroskopunda preparatlar değerlendirilmiştir.

### Virolojik çalışma

Anti-hepatit C virus antikorları (anti-HCV) pozitifliği mikropartiküllerin kullanıldığı ELISA (MEIA; Abbott AXSYM System, Chicago, IL, ABD) yöntemiyle aranmıştır. Hepatit C virus RNA (HCV RNA) seviyesi, HCV genomunda 5' noncoding bölgesine uygun primerler kullanılarak ve ters transkripsiyon gerçek zamanlı polimerize zincir reaksiyonu (reverse transcriptional-real time PCR) protokolüne uygun yöntemle belirlenmiştir (Fluorion HCV QNP 2.1 HCV RNA Quantitative kits; Iontek, İstanbul; iCycler, Hercules, CA, ABD). Düzen alt sınırı 10<sup>2</sup>, üst

sınırı ise  $10^7$  IU/mL olarak belirlenmiştir. Hepatit C virus genotipi amplifiye 5' noncoding genom bölgesinin "restriction fragment length polymorphism" analizi sonucuna göre yapılmıştır.

### İstatistik analizi

İstatistik analizleri verilerin durumuna göre Chi-kare veya Fisher test kullanılarak yapılmıştır. Logistic regression analizi anti-HCV ve HCV RNA pozitifliği 1 ve 2 bağımsız değişkenler alınarak yapılmıştır. ANA pozitifliği bağımlı değişkendir. P değeri 0.05'ten küçük olduğunda farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu kabul edilmiştir.

### BULGULAR

Anti-HCV pozitif ve negatif, toplam 285 serumda ANA, SMA, AMA, ANCA, LKM oto-antikor testleri 1:100 dilüsyonda arandı. Anti-düz kas antikorları, AMA, ANCA, LKM sonuçları anti-HCV pozitif ve negatif gruplarda benzer bulundu. Anti-nükleer antikor pozitifliği anti-HCV po-

zitif ve negatif gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ( $p<0.05$ ) farklı bulundu (Tablo 1).

Anti-HCV pozitif olan 234 serumun 163 tanesinde (%69.6) aynı zamanda HCV RNA pozitif bulundu. Hepatit C virus RNA pozitif ve negatif serumlarda SMA, AMA, ANCA, LKM sonuçları benzer bulundu. Anti-nükleer antikor pozitifliği HCV RNA pozitif ve negatif gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ( $p<0.05$ ) farklı bulundu (Tablo 2).

Hepatit C virus RNA serumların 131 tanesinde (%80.4) yüz bin IU/ml'nin üzerinde ( $>10^5$ ) bulundu. Anti-düz kas antikorları, AMA, ANCA, LKM sonuçları HCV RNA düzeyi yüksek ve düşük olan gruplarda benzer bulundu. Antinükleer antikor pozitifliği HCV RNA yüksek ve düşük seviyeli gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede ( $p<0.05$ ) farklı bulundu (Tablo 3).

Anti-HCV varlığı ve HCV RNA düzeyinin ANA pozitifliği üzerindeki etkisinin ölçülebilmesi için logistic regression

**Tablo 1.** Anti-HCV pozitifliğine göre oto-antikoların dağılımı

Oto-antikor* (n: 285)	Anti-HCV				P-değeri
	Negatif		Pozitif		
	n: 51	%	n: 234	%	
ANA (n: 67)	18	35.3	49	20.9	<0.05
SMA (n: 16)	1	2	15	6.4	NS
AMA (n: 7)	0	0	7	3.0	NS
ANCA (n: 10)	1	2	9	3.8	NS
LKM (n: 2)	0	0	2	0.9	-
ANA+SMA (n: 12)	1	1.9	11	4.7	NS
ANA+ANCA (n: 4)	1	1.9	3	1.3	NS
En az bir oto-antikor (n: 90)	19	37.3	71	30.3	NS

\* 1:100 serum dilüsyonunda indirekt immunofloresan test sonucuna göre pozitif  
NS: Fark önemsiz

**Tablo 2.** HCV RNA pozitifliğine göre oto-antikoların dağılımı

Oto-antikor*	HCV RNA				P-değeri
	Negatif		Pozitif		
	n: 71	%	n: 163	%	
ANA	23	32.4	26	16.0	<0.05
SMA	6	8.5	9	5.5	NS
AMA	2	2.8	5	3.1	NS
ANCA	2	2.8	7	4.3	NS
LKM	0	0	2	1.2	-
ANA+SMA	5	7.0	0	0	NS
ANA+ANCA	1	1.4	2	1.2	NS
En az bir oto-antikor	28	39.4	43	26.2	<0.05

\* 1:100 serum dilüsyonunda indirekt immunofloresan test sonucuna göre pozitif  
NS: Fark önemsiz

**Tablo 3.** HCV RNA seviyesine göre oto-antikorların dağılımı

Oto-antikor*	HCV RNA seviyesi (IU/mL)				P-değeri
	>10 <sup>5</sup>		<10 <sup>5</sup>		
	n: 131	%	n: 32	%	
ANA	17	13.0	9	28.1	<0.05
SMA	8	6.1	1	3.1	NS
AMA	5	3.8	0	0	NS
ANCA	7	5.3	0	0	NS
LKM	2	1.5	0	0	-
ANA+SMA	0	0	0	0	NS
ANA+ANCA	2	1.5	0	0	NS
En az bir oto-antikor	33	25.2	10	31.3	NS

\* 1:100 serum dilüsyonunda indirekt immunofloresan test sonucuna göre pozitif  
NS; Fark önemsiz

**Tablo 4.** Anti-HCV varlığı ve HCV RNA seviyesinin ANA pozitifliği üzerindeki etkisi

Bağımsız değişkenler	Bağımsız değişkenlere göre pozitif (%)			Logistic regression analizi	
	Toplam örnek	ANA negatif örnekler	ANA pozitif örnekler*	Odds ratio (%95 CI)	P değeri
	(n: 285)	(n: 218)	(n: 67)		
Anti-HCV	82.1	84.9	73.1	0.9 (0.4-1.9)	NS
HCV RNA	57.2	62.8	38.8	0.8 (0.3-2.0)	NS
HCV RNA > 10 <sup>5</sup>	46.0	52.3	25.4	0.4 (0.2-0.9)	0.041

\* 1:100 serum dilüsyonunda indirekt immunofloresan test sonucuna göre pozitif  
NS: Fark önemsiz

analizi yapıldı (Tablo 4). Anti-nükleer antikor pozitifliğine göre, HCV RNA düzeyi yüksek olanların %95 güven aralığında Odd ratio değeri 0.2 ile 0.9 arasında bulundu. Odd ratio değeri 1'i içermediği, farkın istatistiksel olarak anlamlı bulunmasıyla doğrulandı. Bu analize göre, yüksek düzeyde HCV RNA pozitifliğinin ANA pozitifliğine etkisi olduğu gösterildi. Bununla birlikte, anti-HCV pozitifliğinin ve düşük düzeyde HCV RNA varlığının ANA pozitifliğini etkilemediği anlaşıldı.

Hepatit C virus RNA'sı pozitif olduğu belirlenen, interferon veya ribavirin tedavisi gören 63 hastanın 11'inde (%17,5) ANA pozitif bulunmuştur. Tedavi alan ve almayan gruplar arasında, ANA pozitifliği açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P>0.05). Hepatit C virus genotipi bütün suşlarda 1b olarak belirlenmiştir.

## TARTIŞMA

Kronik hepatit C tanısı, enfeksiyonun başlangıcından itibaren en az altı ay süreyle HCV RNA'nın persistansının belirlenmesiyle konulmaktadır. Akut ve kronik enfeksiyonun seyri sırasında HCV RNA ve ALT düzeyle-

rinde dalgalanmalar, bazı hastalarda HCV RNA'nın negatif bulunmasına, ALT düzeyinin normal ölçülmesine neden olur. Hastalık kronikleşmeye başladığında HCV RNA düzeyindeki dalgalanma azalmaktadır (1). Bu nedenle, kronik hepatit C tanısı konulduktan sonra tedaviye kadar HCV RNA testinin tekrar edilmesine genellikle ihtiyaç duyulmamaktadır. Hepatit C virus RNA, iki amaç için kullanılmaktadır. Birincisi, tedaviye karar verilmesi ve ikincisi tedavinin etkinliğinin ölçülmesidir (11). Ancak serum HCV RNA seviyesinin ölçülmesinde kullanılan yöntemlerin duyarlılık, özgüllük, doğruluk ve tekrarlanabilirliğinin güvenilir olması gerekmektedir. Bu amaç için geliştirilmiş birçok teknolojik cihaz bulunmaktadır, ancak henüz genel olarak kabul gören bir yöntem belirlenmemiştir ve maliyet yüksektir (12). Daha ucuz ve otomatize sistemlerin kullanımına izin veren teknik arayışları devam etmektedir. Bu çalışmada, ANA ve HCV RNA varlığı arasında ters bir ilişki bulunmuştur. Hepatit C virus RNA negatif hastaların %32.4'ünde 1:100 titrede ANA pozitif bulunurken, HCV RNA pozitif hastaların %16.0'ında ANA pozitif bulunmuştur. Yapılan "logistic regression" analizinde de HCV RNA varlığının ANA varlığından etkilendi-

ği gösterilmiştir. Yakın bir zamanda hastanemizde yapılan bir çalışmada (13), ANA istemiyle laboratuvara gönderilen örneklerin %28.6'sı pozitif bulunmuş olup bu oran HCV RNA negatif hastalarda elde edilen %32.4 oranında yakın bir sonuçtur.

Anti-nükleer antikor pozitifliği ile HCV RNA varlığı arasındaki etkileşimin moleküler değerlendirilmesi bu çalışmanın kapsamı dışındadır. Ancak bazı çalışmalarda hepatit C enfeksiyonunda rol alan CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T lenfositlerinin HCV RNA düzeyi ile pozitif, karaciğer inflamasyonu ile negatif ilişkisi olduğunu göstermektedir (14). Oto-immün karaciğer hastalığında oto-antikor düzeyi yüksektir, reaksiyon lineer oto-antijen epitopları ile sınırlıdır ve B hücre yanıtı homojendir. Buna karşılık, virusların neden olduğu oto-immünitede oto-antikor düzeyi düşük titredir, reaksiyon lineer ve konformasyonel oto-epitoplarla gerçekleşirken B hücre yanıtı heterojendir (15-17). Bu şekildeki oto-antikor reaksiyonu nonspesifik bir aktivasyon olduğundan oto-immün hastalıklarda görülen reaksiyonun dışında tutulmaktadır.

Kronik hepatit C hastalarında belirlenen ANA pozitif veya negatifliğinin tedaviden etkilenmediğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (18). Bu çalışmada, interferon veya ribavirin tedavisi alan hastalarda, tedavi almayan hastalara göre, ANA pozitifliği anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Farklı HCV genotiplerine ait antijenlerin konakta farklı immünolojik reaksiyonlara neden olabileceği öne sürülmüştür (19). Bu çalışmada, HCV genotipi 1b olarak belirlenmiştir. Anti-nükleer antikor ve antiviral tedavi arasındaki etkileşimin gösterilebilmesi için HCV genotipini de kapsayan geniş çaplı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, bu geriye dönük çalışmada ANA pozitifliğinin HCV RNA varlığından etkilendiği gösterilmiştir. Hepatit C virus RNA, kronik hepatit C tedavisinin takibinde kullanılmaktadır. Anti-düz kas antikorları sonucunun kronik hepatit C tedavisine etkisi yapılacak klinik çalışmalarla değerlendirilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology*. 2002; 36: S21-9.
2. Richter SS. Laboratory assays for diagnosis and management of hepatitis C virus infection. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 4407-12.
3. Bradwell AR. Immunofluorescent antinuclear antibody tests. In: Rose NR, ed. *Manual of Clinical Laboratory Immunology*. 6th ed. Washington, DC: ASM Press, 2002: 922-32.
4. Ulvestad E, Kanestrom A, Madland TM, Thomassen E, Haga HJ, Vollset SE. Evaluation of diagnostic tests for antinuclear antibodies in rheumatological practice. *Scand J Immunol* 2000; 52: 309-15.
5. Ludewig B, Krebs P, Metters H, Tatzel J, Tureci O, Sahin U. Molecular characterization of virus-induced autoantibody responses. *J Exp Med* 2004; 200: 637-46.
6. El-Serag HB, Hampel H, Yeh C, Rabeneck L. Extrahepatic manifestations of hepatitis C among United States male veterans. *Hepatology* 2002; 36: 1439-45.
7. Bayraktar Y, Bayraktar M, Gurakar A, Hassanein TI, Van Thiel DH. A comparison of the prevalence of autoantibodies in individuals with chronic hepatitis C and those with autoimmune hepatitis: the role of interferon in the development of autoimmune diseases. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 417-25.
8. Cassani F, Cataleta M, Valentini P, et al. Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: comparison with autoimmune hepatitis and impact on the disease profile. *Hepatology* 1997; 26: 561-6.
9. Dalekos GN, Zachou K, Liaskos C, Gatselis N. Autoantibodies and defined target autoantigens in autoimmune hepatitis: an overview. *Eur J Intern Med* 2002; 13: 293-303.
10. Ramos-Casals M, Pares A, Jara LJ, et al. Antimitochondrial antibodies in patients with chronic hepatitis C virus infection: description of 18 cases and review of the literature. *J Viral Hepat* 2005; 12: 648-54.
11. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: S65-73.
12. Erensoy S. Diagnosis of hepatitis C virus (HCV) infection and laboratory monitoring of its therapy. *J Clin Virol* 2001; 21: 271-81.
13. Yumuk Z, Caliskan S, Gundes S, Willke A. Antinükleer antikorların araştırılması ve saptanmasında kullanılan teknikler. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2005; 35: 40-5.
14. Cabrera R, Tu Z, Xu Y, et al. An immunomodulatory role for CD4(+)CD25(+) regulatory T lymphocytes in hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2004; 40: 1062-71.
15. Strassburg CP, Vogel A, Manns MP. Autoimmunity and hepatitis C. *Autoimmun Rev* 2003; 2: 322-31.
16. Vogel A, Manns MP, Strassburg CP. Autoimmunity and viruses. *Clin Liver Dis* 2002; 6: 739-53.

17. **Strassburg CP, Obermayer-Straub P, Manns MP.** Autoimmunity in liver diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* **2000**; 18: 127-39.
18. **Yee LJ, Kelleher P, Goldin RD, et al.** Antinuclear antibodies (ANA) in chronic hepatitis C virus infection: correlates of positivity and clinical relevance. *Journal of Viral Hepatitis* **2004**; 11: 459-64.
19. **Zusinaite E, Metskula K, Salupere R.** Autoantibodies and hepatitis C virus genotypes in chronic hepatitis C patients in Estonia. *World J Gastroenterol* **2005**; 11: 488-91.

#### **İLETİŞİM**

Dr. Zeki YUMUK  
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
41380 Umuttepe, KOCAELİ  
e-posta: zyumuk@kou.edu.tr