

## KRONİK HEPATİT C HASTALARINDA OTOANTİKOR SIKLIĞI VE HCV RNA POZİTİFLİĞİ İLE İLİŞKİSİ\*

Işıl FİDAN<sup>1</sup>, Turgut İMİR<sup>1</sup>, Seyyal ROTA<sup>1</sup>, Resul KARAKUŞ<sup>2</sup>, Hülya DURAN<sup>1</sup>, Melek ERTAŞ<sup>1</sup>, Zübeyde LALE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ANKARA

<sup>2</sup>Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Anabilim Dalı, ANKARA

### ÖZET

*Kronik hepatit C enfeksiyonlu hastaların serum örneklerinde otoantikor pozitifliği sıklığı ve otoantikor varlığı ile HCV RNA pozitifliği arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu amaçla 121 anti-HCV pozitif ve 68 anti-HCV negatif serum örneği çalışma kapsamına alınmıştır. Serum ANA, AMA, ASMA, LKM otoantikorlarına indirek immüno Floresan yöntemi ile bakılmıştır. HCV RNA, kantitatif real-time polimeraz zincir reaksiyonu ile belirlenmiştir.*

*Anti-HCV pozitif ve anti-HCV negatif örnekler arasında otoantikorlardan en az birinin pozitifliği açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. ANA sıklığı, anti-HCV negatif örneklerde anti-HCV pozitif örneklere göre daha yüksek tespit edilmiştir. HCV RNA pozitif örneklerde AMA insidansı daha yüksek olarak bulunmuştur. HCV RNA pozitif olan otoantikor pozitif örneklerde viral yük daha düşük olarak belirlenmiştir.*

*Sonuç olarak, kronik hepatit C enfeksiyonu bulunan hastalarda otoantikorlar sıklıkla bulunmasına rağmen, otoantikor üretimi ve HCV enfeksiyonu arasındaki ilişki hâlâ tartışmalıdır. Kronik hepatit C enfeksiyonunda otoimmün mekanizmaların anlaşılabilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.*

**Anahtar sözcükler:** kronik hepatit C enfeksiyonu, otoantikor, viral yük

### SUMMARY

#### The Prevalence of Autoantibodies in Patients with Chronic Hepatitis C and the Relationship between Autoantibodies and HCV RNA Positivity

*The prevalence of autoantibodies positivity in serum samples of patients with chronic hepatitis C infection, and the relationship between the presence of autoantibodies and HCV RNA positivity were investigated. Serum samples of 121 anti-HCV positive and 68 anti-HCV negative patients were included in this study. Serum ANA, ASMA, AMA, LKM were detected by indirect immunofluorescence assay. HCV RNAs were detected by using quantitative real-time polymerase chain reaction.*

*There was no significant differences in positive for at least one autoantibodies between anti-HCV positive and anti-HCV negative samples. The positivity of ANA was found to be higher among anti-HCV negative samples compared to the anti-HCV positive samples. A significantly higher incidence of AMA were seen in HCV RNA positive samples. The HCV viral load was significantly lower in the autoantibody positive samples with HCV RNA positive.*

*In conclusion, although autoantibodies are commonly found among patients with chronic hepatitis C infection, the relationship between autoantibodies production and HCV infection is still controversial. More studies are required to understand the autoimmune mechanisms in chronic hepatitis C infection.*

**Keywords:** autoantibodies, chronic hepatitis C infection, viral load

---

**İletişim adresi:** Işıl Fidan. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Beşevler, ANKARA

Tel: (0312) 202 46 26

e-posta: isilfidan@yahoo.com

Alındığı tarih: 31.01.2012, yayına kabul: 20.02.2012

\*I.Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi'nde sunulmuştur. Poster No.PP-197 (12-16 Kasım 2011, Antalya)

## GİRİŞ

Hepatotropik virusların çoğu direk sitopatik etki göstermez. Karaciğer hasarı muhtemelen virus ile infekte hücelere karşı gelişen immün yanıt veya hepatositlere karşı otoreaksiyonun indüklenmesi ile ortaya çıkmaktadır. Hepatotropik viruslardan olan hepatit C virüsü (HCV), *Flaviviridae* ailesinde yer alan zarflı, tek iplikli bir RNA virüsüdür. 1989 yılında tanımlanan HCV, parental yolla geçen non-A, non-B hepatitlerin esas etkenidir ve tüm dünyada akut ve kronik hepatitlerin en önemli nedenlerinden-<sup>(8,11)</sup>

HCV enfeksiyonu otoimmün yanıtı neden olabilir. Enfeksiyon ve otoimmünite arasındaki ilişki; direk otoimmüniteye neden olan moleküler benzerlik ve otoreaktif B ve T lenfositlerin indirek aktivasyonu etkilidir<sup>(12)</sup>. HCV enfeksiyonu sırasında otoantikor, kriyoglobülin, romatoid faktör üretimi gibi çeşitli immünolojik değişiklikler görülmektedir<sup>(7)</sup>. Organ spesifik ve organ spesifik olmayan otoantikorlar ilk kez otoimmün hastalıklarda tanımlanmasına rağmen, viral enfeksiyonlar sırasında da belirlenmiş ve akut ve kronik hepatit C hastalarının serumlarında organ spesifik ve organ spesifik olmayan antikor varlığı tespit edilmiştir. HCV ile infekte hastalarda çeşitli otoantikorlar tespit edildiği için, HCV'nin oldukça otoimmünojenik bir virüs olduğu düşünülmüştür<sup>(5,9,13)</sup>. Kronik HCV enfeksiyonlu hastaların yaklaşık % 25-30'unda organ spesifik olmayan otoantikor varlığı bildirilmiştir<sup>(3)</sup>. Kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda özellikle organ spesifik otoantikorlar tespit edilmesine rağmen, bu otoantikorların patogenezi, karaciğer hasarının derecesi ve klinik açıdan önemi tam olarak anlaşılamamıştır<sup>(5,6,7,14)</sup>. Bazı çalışmalarda, HCV enfeksiyonunda otoantikor pozitifliğinin yaş, nekroinflamasyon derecesi, siroz, transaminazlarda artış ve antiviral tedaviye zayıf yanıt ile ilişkili olduğu bildirilirken, bazı çalışmalarda otoantikor pozitifliği ile bu faktörler arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir<sup>(14)</sup>.

Kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda ayrıca otoimmünite ve otoantikor hastalıkları içeren çeşitli ekstrahepatik tabloların varlığı bildirilmiştir<sup>(15)</sup>. Son yıllarda, Sjögren sendromu, roma-

toid artrit, sistemik lupus eritematozis, glomerulonefrit, miks kriyoglobülinemi gibi çeşitli sistemik otoimmün hastalıklarla HCV arasında bir ilişki olduğu konusu önem kazanmıştır<sup>(5,8)</sup>. Kronik HCV enfeksiyonlarında görülen karaciğer hasarını oluşturan faktörün viral ya da otoantikor kaynaklı olduğunun tespiti, uygulanacak tedavi protokollerini etkilemesi nedeniyle önem taşımaktadır<sup>(12)</sup>. Otoimmün karaciğer hastalıklarında otoantikor titreleri yüksektir ve B hücre yanıtı homojendir. Viruslerin oluşturduğu otoimmünitede ise otoantikor düzeyi düşük ve B hücre yanıtı heterojendir. Kronik hepatit C'de nonspesifik otoimmün yanıtlar gözlenmesi ve karaciğer hastalığının seyri ile otoimmün reaksiyonun özelliği arasında ilişkinin tam olarak belirlenememesi, konağın immün yanıtında nonspesifik aktivasyon ve değişiklik olduğunu düşündürmektedir<sup>(17)</sup>.

HCV enfeksiyonu ve otoimmün hepatit arasında önemli bir ilişki olabileceği düşünülmese de, bu konu tam bir netlik kazanmamıştır. Bazı otoimmün hepatit olgularında anti-HCV antikorları belirlenmiştir<sup>(2)</sup>. Bu nedenle, HCV enfeksiyonu sırasında oluşan ekstrahepatik otoimmün tabloların veya HCV enfeksiyonuna bağlı otoantikor yanıtının ayırımı, HCV enfeksiyonuna bağlı gelişen karaciğer hasarında patogenezi aydınlatmak açısından önemlidir.

Çalışmamızda, kronik hepatit C hastalarında anti-nükleer antikor (ANA), anti-düz kas antikor (ASMA) gibi organ spesifik olmayan ve anti-karaciğer böbrek mikrozomal antikor (LKM), anti-mitokondrial antikor (AMA) gibi organ spesifik otoantikor sıklığı ve bunun HCV RNA düzeyi ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

**Hasta örnekleri:** ELISA yöntemi ile anti-HCV pozitif olarak bulunan 121 ve anti-HCV negatif bulunan 68 hastaya ait serum örneği çalışma kapsamına alınmıştır.

**Otoantikor tayini:** ANA, ASMA, AMA ve LKM otoantikor tayini indirek immüno Floresan yöntemle incelenmiştir (Euroimmun, Almanya).

Bütün örnekler 1:100 serum dilüsyonlarında firmanın önerileri doğrultusunda çalışılmıştır. Preparatlar daha sonra floresan mikroskopunda değerlendirilmiştir. AMA, LKM otoantikorlarına aynı zamanda immüno blot yöntemi ile de bakılarak (Euroimmun, Almanya), indirek immüno floresan yöntemi sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır.

**Viral RNA izolasyonu:** Viral RNA, EZ1 virus mini kit kullanılarak EZ1 otomatik izolasyon sistemi ile firmanın önerileri doğrultusunda izole edilmiştir (Qiagen, Hamburg, Almanya).

**Real-time kantitatif PCR:** Viral yük kantitatif real-time polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile Qiagen Artus RG PCR kit (Qiagen, Hamburg, Almanya) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Amplifikasyon döngüleri, Rotor-Gene 6000 cihazında belirlenmiştir (Corbett Research, Avustralya). Analizler, firmanın önerileri doğrultusunda Rotor Gene software ile gerçekleştirilmiştir.

**İstatistiksel analiz:** Anti-HCV negatif ve pozitif örneklerle, HCV RNA pozitif ve negatif örnekler arasındaki istatistiksel karşılaştırmada Fisher ki-kare testi uygulanmış,  $p < 0.05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

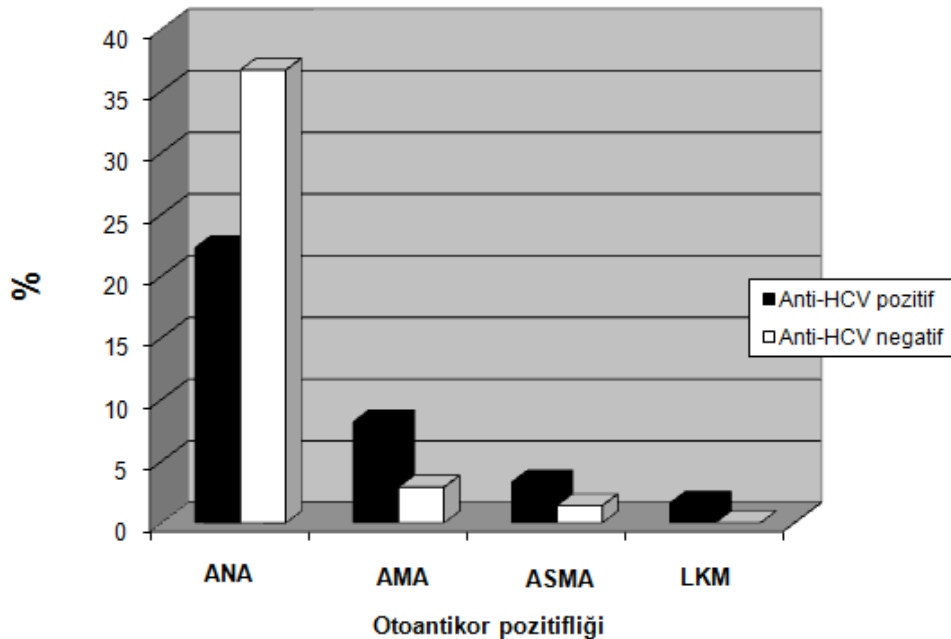
## BULGULAR

Çalışmaya alınan anti-HCV pozitif olan 121 örnekten 51'inde real time PCR yöntemi ile HCV RNA pozitif olarak bulunmuştur. Anti-HCV negatif bulunan 68 hastaya ait serum örneğinin hepsinde real time PCR yöntemi ile HCV RNA negatif olarak tespit edilmiştir.

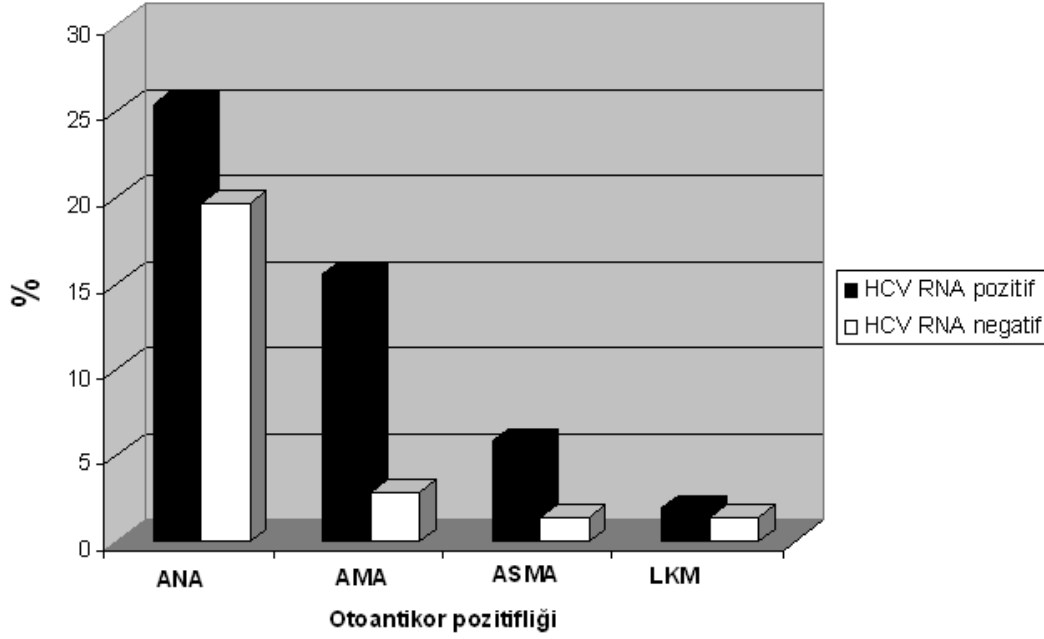
ANA, AMA, ASMA ve LKM otoantikorları 1:100 serum dilüsyonlarında incelenmiştir. Çalışmamızda anti-HCV pozitif hasta örneklerinde incelenen otoantikorlardan en az birinin pozitif bulunma oranı % 35.5 olarak belirlenmiştir. Aynı oran anti-HCV negatif hasta grubunda % 41.1 olarak tespit edilmiş ve iki grup arasında otoantikor pozitifliği açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Çalışma kapsamına alınan 121 anti-HCV pozitif serum örneğinde % 22.3 ANA, % 8.2 AMA, % 3.3 ASMA, % 1.6 LKM pozitifliği tespit edilmiştir. Anti-HCV negatif 68 adet örnekte % 36.7 ANA, % 2.9 AMA, % 1.4 ASMA pozitifliği saptanırken, LKM pozitifliği tespit edilmemiştir (Şekil 1). ANA pozitiflik oranları anti-HCV negatif örneklerde daha yüksek olarak bulunmuştur. ANA pozitifliği açısından anti-HCV negatif ve pozitif örnekler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p = 0.042$ ). AMA, ASMA ve LKM pozitiflik oranları anti-HCV

Şekil 1. Anti-HCV pozitif ve negatif örneklerde otoantikor dağılımı (%).



Şekil 2. HCV RNA pozitif ve negatif örneklerde otoantikor dağılımı (%).



pozitif örneklerde daha yüksek oranda bulunmasına rağmen, anti-HCV negatif örneklerle aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenememiştir ( $p=0.217$ ,  $p=0.656$ ,  $p=0.537$ , sırasıyla).

Anti-HCV pozitif olan 121 serum örneğinde real time PCR ile % 42.1 oranında HCV RNA pozitifliği bulunurken, % 57.8 örnekte HCV RNA negatif olarak tespit edilmiştir. HCV RNA pozitif örneklerde incelenen otoantikorlardan en az birinin pozitif olma oranı HCV RNA negatif örneklerle göre istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde farklı bulunmuştur ( $p=0.012$ ). HCV RNA pozitif serum örneklerinde % 25.4 ANA, % 15.6 AMA, % 5.8 ASMA, % 1.9 LKM pozitifliği tespit edilmiştir. HCV RNA negatif örneklerde ise % 19.7 ANA, % 2.8 AMA, % 1.4 ASMA, % 1.4 LKM pozitifliği tespit edilmiştir (Şekil 2). HCV RNA pozitif örneklerde AMA pozitifliği HCV RNA negatif örneklerle göre istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde farklı bulunmuştur ( $p=0.017$ ). Benzer şekilde incelenen otoantikorlardan sadece AMA pozitifliği, HCV RNA pozitif ve anti-HCV negatif hastalara ait serum örneklerinde istatistiksel olarak anlamlı olarak farklı bulunmuştur ( $p=0.013$ ). ANA, ASMA ve LKM pozitiflik oranları HCV RNA pozitif örnek-

lerde HCV RNA negatif örneklere göre daha yüksek görülmesine rağmen bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0.512$ ,  $p=0.307$ ,  $p=1$ , sırasıyla).

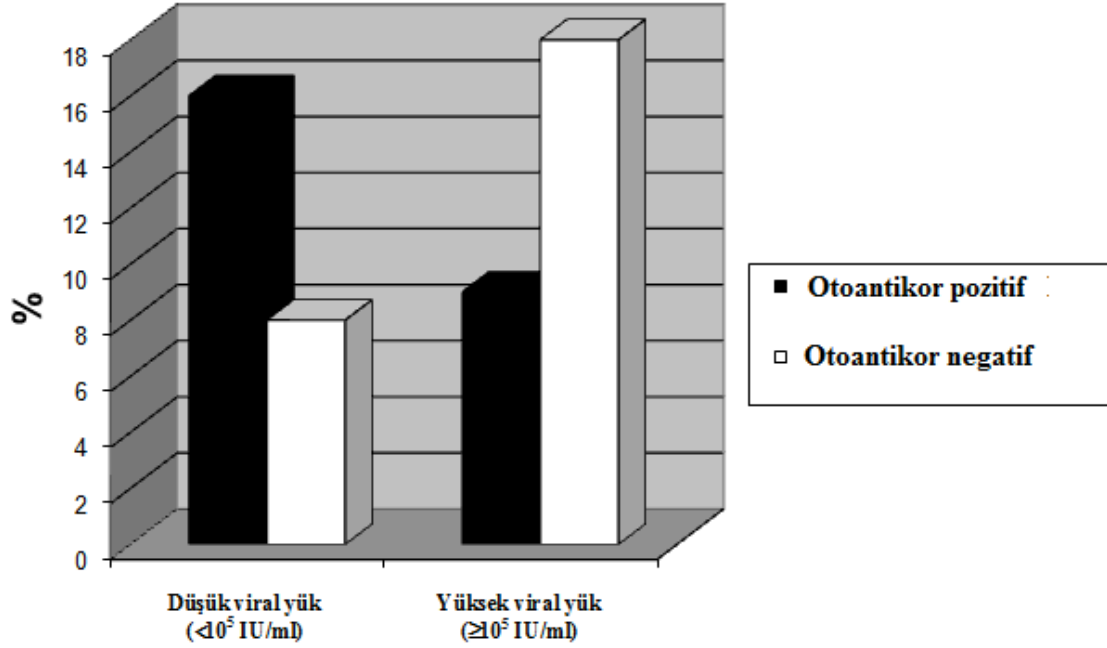
Çalışmamızda, incelenen otoantikorlardan en az birinin pozitif olarak saptandığı HCV RNA pozitif örneklerde viral yükün, otoantikor tespit edilmeyen HCV RNA pozitif örneklerden anlamlı olarak daha düşük ( $<10^5$  IU/ml) olduğu gözlenmiştir ( $p=0.025$ ) (Şekil 3).

## TARTIŞMA

HCV enfeksiyonu patogeneğinde otoimmünite gibi kişiye ait etkenler rol oynamaktadır. HCV enfeksiyonlu hastalarda, organ spesifik olmayan otoantikor varlığının belirlenmesi nedeniyle bu hastalarda immün sistem homeostazisinde değişiklikler olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda anti-HCV pozitif hasta örneklerinde incelenen otoantikorlardan en az birinin pozitif bulunma oranı % 35.5 olarak belirlenmiştir. Bu oran, anti-HCV negatif hasta grubunda % 41.1 olarak tespit edilmiştir. Buna göre otoantikor pozitifliğinin anti-HCV pozitif-

Şekil 3. HCV RNA viral yük miktarına göre otoantikor dağılımı (%).



liği ile direk bir ilişkisinin olduğunu söylemek mümkün olmamaktadır.

Özellikle LKM gibi otoantikorların varlığı karaciğer hasarını arttıran bir faktör olmasına rağmen, ANA, ASMA gibi otoantikorların patojenitedeki etkileriyle ilgili yeterli veri yoktur<sup>(6)</sup>. ANA; otoimmün hepatit, SLE gibi pek çok otoimmün hastalıkların tanınmasında en sık kullanılan belirteçtir<sup>(7)</sup>. Çalışmamızda, ANA pozitifliği anti-HCV negatif serum örneklerinde % 36.7 olarak tespit edilirken, anti-HCV pozitif örneklerde bu oran % 22.3 olarak belirlenmiştir. HCV enfeksiyonu bulunmayan hastalara ait serum örneklerinde ANA pozitiflik oranı, anti-HCV pozitif örneklerle göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bai ve ark.<sup>(2)</sup> ANA pozitifliğini kronik hepatit C hastalarında % 12.5 olarak bildirmişlerdir. Wasmuth ve ark.<sup>(13)</sup> ANA pozitifliğini aynı hasta grubunda % 19.2 olarak bulmuşlardır. Seçkin ve ark.<sup>(10)</sup> ise bu oranı % 10 olarak bildirmişlerdir. Yumuk ve ark.<sup>(16)</sup> anti-HCV pozitif grupta ANA pozitifliğini % 20.9 olarak belirlemiş ve çalışmamızla uyumlu olacak şekilde anti-HCV negatif grupta ANA pozitifliğini daha yüksek olarak tespit etmişlerdir. Williams ve ark.<sup>(14)</sup> kronik hepatit C hastalarında ANA pozitifliğini % 10.8, ASMA pozitifli-

ğini % 5.6 olarak bildirmişlerdir. Narciso-Schiavon ve ark.<sup>(7)</sup> kronik hepatit C hastalarında ANA pozitifliğini % 9.4 olarak tespit etmişler ve HCV hastalarında ANA pozitifliğinin klinik, biyokimya, histolojik değişiklikler ve antiviral yanıtı etkilemeyen ikincil bir faktör olarak rol oynayabileceğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda, incelenen otoantikorlardan en az birinin pozitif olarak saptandığı HCV RNA pozitif örneklerde viral yükün, otoantikor tespit edilmeyen HCV RNA pozitif örneklerden daha düşük olduğu belirlenmiştir. Chrétien ve ark.<sup>(5)</sup> viral yük ile otoantikor pozitifliği arasında bir ilişki tespit etmemişlerdir. Hsieh ve ark.<sup>(6)</sup> da kronik hepatit C hastalarında ANA pozitifliğinin düşük HCV RNA düzeyleriyle birlikte bulunduğunu bildirmiştir. Çeşitli çalışmalarda, kronik hepatit C hastalarında organ spesifik olmayan otoantikorların bulunduğu ve bu antikorların varlığı ile karaciğer hastalığının ciddiyeti arasında güçlü bir ilişki bulunduğu tespit edilmiştir<sup>(5)</sup>. Andrade ve ark.<sup>(1)</sup> kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda ASMA seropozitifliğinin ileri fibrozis ile ilişkili olduğunu ve bu nedenle ASMA pozitifliği bulunan HCV taşıyıcılarında karaciğer biyopsisi yapılmasının uygun olacağını bildirmişlerdir. Çalışmamızda hastala-

rın karaciğer biyopsi sonuçları bu çalışmaya dahil edilmediğinden ileri fibrozis varlığı ile otoantikor pozitifliği arasında bir paralellik olduğuna dair kesin bir yargıya varmak mümkün olamamaktadır. Ancak, otoantikor tespit edilen HCV RNA pozitif örneklerde viral yükün, otoantikor tespit edilmeyen HCV RNA pozitif örneklerden daha düşük olarak tespit edilmiş olması, karaciğer hasarı ile otoantikor varlığı arasında güçlü bir ilişki olacağı düşüncesinden kısmen de olsa uzaklaşılmasına neden olacağını ve otoantikor pozitifliği ile karaciğer hasarı arasında gözlenebilecek ilişkinin virüsten bağımsız olarak etki gösterebileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızın verilerine göre, HCV RNA pozitif serum örneklerinde % 15.6 oranında AMA pozitifliği tespit edilmiştir. Ramos-Casals ve ark.<sup>(8)</sup> bu oranı % 8 olarak bildirmişlerdir. Böylece çalışmamızda incelenen otoantikorlardan sadece AMA pozitifliğinin HCV RNA pozitifliği ile direk bir ilişkisinin olduğu tespit edilmiştir. AMA, otoimmün hepatitlerden olan primer biliyer sirozda sık rastlanan ve hastalığın tanısında önemli bir serolojik belirteç olan bir otoantikorudur<sup>(4)</sup>. AMA otoantikorumun HCV RNA pozitif yani viral replikasyon gösteren hasta örneklerinde daha sık olarak bulunması, HCV'nin bu otoantikorumun oluşumundan sorumlu bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca, primer biliyer sirozda HCV gibi bazı infeksiyon ajanlarının bu hastalığın oluşumunda bir risk faktörü olabileceği ihtimalini de düşündürmektedir.

Çalışmamızın sonucuna göre, HCV muhtemelen tek başına otoantikor yanıtı oluşturmaktan ziyade, oluşturduğu immün sistem değişikliklerine bağlı olarak etki gösteriyor olabilir. HCV infeksiyonu sırasında tespit edilen otoantikor varlığı, viral peptidler ile konağın yapıları arasındaki moleküler benzerliğe bağlı oluşmaktadır. Dolayısıyla immün sistem, karaciğer hasarı ve oluşan otoantikordan esas etkili faktör olarak düşünülmektedir<sup>(5)</sup>. HCV ile infekte hastalarda otoantikor yanıtının incelenmesi, HCV ile birlikte bulunan otoimmün hastalıkların veya HCV infeksiyonuna bağlı gelişen otoantikor yanıtının ayrımını sağlaması açısından da önem taşımaktadır. Ancak, HCV ve konak immün

yanıtı ve HCV'nin oluşturduğu otoimmünite mekanizmalarının daha iyi anlaşılması için daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Andrade LJ, Melo PR, Atta AM et al. Smooth muscle antibodies and cryoglobulinemia are associated with advanced liver fibrosis in Brazilian hepatitis C virus carriers, *Braz J Infect Dis* 2011;15(1):66-8. PMID:21412592
2. Bai L, Feng Z, Lu H, Li W, Yu M, Xu XY. Prevalence of antinuclear and anti-liver-kidney-microsome type-1 antibodies in patients with chronic hepatitis C in China, *Chin Med J* 2009;122(1):5-9.
3. Bianchi FB, Muratori P, Granito A, Pappas G, Ferri S, Muratori L. Hepatitis C and autoreactivity, *Dig Liver Dis* 2007;39(Suppl 1):S22-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658\(07\)80006-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1590-8658(07)80006-5)
4. Bogdanos DP, Invernizzi P, Mackay IR, Vergani D. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges, *World J Gastroenterol* 2008;14(21):3374-87. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.14.3374> PMID:18528935 PMCid:2716592
5. Chrétien P, Chousterman M, Abd Alsamad I et al. Non-organ-specific autoantibodies in chronic hepatitis C patients: association with histological activity and fibrosis, *J Autoimmun* 2009;32(3-4):201-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2009.02.005> PMID:19324518
6. Hsieh MY, Dai CY, Lee LP et al. Antinuclear antibody is associated with a more advanced fibrosis and lower RNA levels of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis C, *J Clin Pathol* 2008;61(3):333-7. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2006.046276> PMID:17545561
7. Narciso-Schiavon JL, Freire FC, Suarez MM et al. Antinuclear antibody positivity in patients with chronic hepatitis C: clinically relevant or an epiphenomenon? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21(4):350-6. <http://dx.doi.org/10.1097/MEG.0b013e3283089392>
8. 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(6):648-54. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2893.2005.00642.x> PMID:16255767

9. Rigopoulou EI, Mytilinaiou M, Romanidou O, Liaskos C, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis-specific antibodies against soluble liver antigen and liver cytosol type 1 in patients with chronic viral hepatitis, *J Autoimmune Dis* 2007;4:2. <http://dx.doi.org/10.1186/1740-2557-4-2> PMID:17274827 PMCID:1796878
10. Seçkin Y, Karıncaoğlu M, Cömert M et al. Kronik hepatit B ve C hastalarında otoantikor görülme sıklığı, *Cumhuriyet Tıp Derg* 2009;31(4):388-92.
11. Shantha S, Thyagarajan SP, Premavathy RK et al. Correlation of autoimmune reactivity with hepatitis B and C virus (HBV and HCV) infection in histologically proven chronic liver diseases, *Indian J Med Microbiol* 2002;20(1):12-5. PMID:17657016
12. Strassburg CP, Vogel A, Manns MP. Autoimmunity and hepatitis C, *Autoimmun Rev* 2003;2(6):322-31. [http://dx.doi.org/10.1016/S1568-9972\(03\)00036-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1568-9972(03)00036-3)
13. Wasmuth HE, Stolte C, Geier A et al. The presence of non-organ-specific autoantibodies is associated with a negative response to combination therapy with interferon and ribavirin for chronic hepatitis C, *BMC Infect Dis* 2004;4:4. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-4-4> PMID:15040810 PMCID:373450
14. Williams MJ, Lawson A, Neal KR, Ryder SD, Irving WL. Autoantibodies in chronic hepatitis C virus infection and their association with disease profile, *J Viral Hepat* 2009;16(5):325-31. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2893.2008.01035.x> PMID:19302340
15. Yee LJ, Kelleher P, Goldin RD et al. Antinuclear antibodies (ANA) in chronic hepatitis C virus infection: correlates of positivity and clinical relevance, *J Viral Hepat* 2004;11(5):459-64. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2893.2004.00530.x> PMID:15357653
16. Yumuk Z, Sayan M, Çalışkan Ş. Kronik hepatit C hastalarında oto-antikorların HCV RNA düzeyi ile ilişkisi, *İnfeksiyon Derg* 2008;22(1):29-34.
17. Zusinaite E, Metskula K, Salupere R. Autoantibodies and hepatitis C virus genotypes in chronic hepatitis C patients in Estonia, *World J Gastroenterol* 2005;11(4):488-91. PMID:15641131