

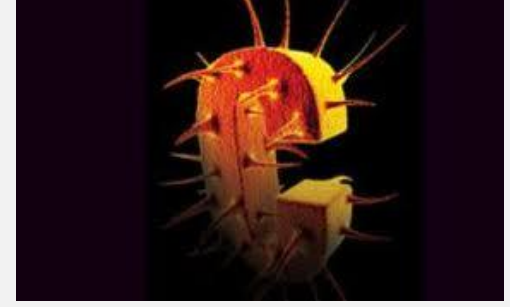


# HEPATİT C TANISI

**Dr. Nazan Tuna**

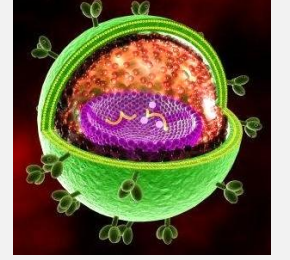
**Sakarya Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği**

# Sunum Planı



- Hepatit C riskli hasta grupları nelerdir?
- Kimlere tarama testi yapalım?
- Hepatit C enfeksiyonunun laboratuvar testleri nelerdir?
- Karaciğer hasar derecesi hangi yöntemlerle belirlenir?
- ✓ Karaciğer biyopsisi
- ✓ Noninvaziv yöntemlerle fibrozisin belirlenmesi

# Giriş



- Dünyada
  - 200 milyon kişi Hepatit C virüsü ile infekte

Hepatit C' ye bağlı komplikasyonlar  
Kronik hepatit C  
Karaciğer sirozu  
Karaciğer kanseri

## HCV Dinamikleri

Virüsün yarı ömrü 2-3 saat

Viral replikasyonu çok hızlı  
Yaklaşık günde 10 trilyon viral partikül  
üretir.

# Hepatit C Tanı

- Hepatit C sıklıkla kazara tespit edilir  
Maalesef yıllarca tespit edilemeyen vakalar mevcuttur.

- Aminotransferaz düzeyi yüksek
- Etyolojisi anlaşılamamış karaciğer hastalıkları
- HCV geçiş riski taşıyan

tüm hastalarda hepatit C araştırılmalıdır.

# Hepatit C enfeksiyonunun tarama

- Rutin olarak anti-HCV taramasına gerek yoktur.
- Öyküsünde risk saptanan olguların taranması
- Dikkatli öykü ile HCV için risk oluşturan durumlar %90 oranında belirlenebilir
- Detaylı hikaye ve fizik muhayenede önemlidir.

# Hepatit C taraması kimlere yapalım?

Rutin tarama

Gebe kadınlar

Sağlık çalışanları

Vücuduna dövme piercing yaptıranlar

HCV pozitif kişi ile aynı evi paylaşanlar

Multiple sex partnerleri olanlar



# Hepatit C taraması kimlere yapalım?

- İV ilaç kullanım öyküsü olanlar
- İntranasal kokain kullananlar
- Kan ve organ transplantasyonu yapılanlar
- Kronik hemodiyaliz hastaları
- Pıhtılaşma faktör nakli yapılanlar
- HIV ile infekte hastalar
- İnfekte anneden doğan çocuklar





# Hepatit C taraması kimlere yapalım?

- Hapishanedeki kişiler
- HCV infekte cinsel partneri olanlar
- HCV pozitif kanla mukozal veya iğne ile maruziyeti olanlar
- Karaciğer hastalığı (aminotransferaz yüksekliği gibi) bulguları olanlar

# Hepatit C taraması kimlere yapalım?

- Dünya sağlık örgütü 1945-1965 yılları arasında doğan kişilerin hepatit C açısından taramasını önermektedir.

# Risk faktörleri

- En önemli risk faktörü
- Kan ve kan ürünü tansfüzyonu
- (Bu nedenle duyarlı testlerin taramalarda kullanılmaya başlandığı yıllardan önce herhangi bir nedenle kan alan kişilerin tetkiki)



# RİSK FAKTÖRLERİ

- Damardan ilaç bağımlılığı
- İnfekte kişi ile cinsel ilişki
- Çok eşlilik
- Doğum sırasında bebeğin teması
- Sağlık personeli arasında enfekte kan ile temas



# Risk faktörleri

- Hemodiyaliz hastaları
- İmmün yetmezlik virüsü (HIV)ile infekte kişiler
- 1987 den önce faktör konsantresi uygulanmış hemofili hastaları
- Organ transplantasyonu yapılmış hastalar

# LABORATUVAR TESTLERİ

➤ Hepatit C'de teşhis amacıyla yapılan testler 3 katogoride incelenir;

➤ Serolojik testler

➤ Moleküler testler

➤ Diğerleri

Genotip testi

Serum fibrozis panelleri

Karaciğer biyopsisi



# Laboratuvar

- Akut ve kronik hepatit C teşhisi en temel testler
- 
- **Anti HCV** EIA(Enzim Immun Assay), RIBA(Recombinant immunblot assay)
- 2.3. generasyon EIA testlerinin sensitivitesi %99 dan fazladır.
- **HCV RNA** sensitif moleküler yöntemler; ideal olarak real time PCR )
- (En düşük tespit edilebilirlik sınırı <50 IU/ml)



# Laboratuvar

## Anti-HCV:

- Tarama testi olarak kullanılır.

ELISA ile Anti-HCV pozitifliğinin tespiti en erken 8. haftada yaklaşık olarak 10 hafta sonra 2-6 aya kadar uzayabilmektedir.



# Hepatit C Tanı

- Semptomatik akut enfeksiyonda antiHCV ilk bulgu olarak tespit edilebilirken
- Subklinik hastalarda antiHCV oluşumu birkaç yıla gecikebilir.

# Hepatit C Tanı

- Beld ve arkadaşlarının çalışmasında gecikmiş serokonversiyon bir vakada gösterilmiştir
- 19 IV drug kullanan hastada yapılan çalışmada bir hastada HCV RNA tespit edildikten ortalama 41 ay sonra antiHCV tespit edilmiştir.\*

\*Beld M, Penning M, van Putten M, et al. Low levels of hepatitis C virus RNA in serum, plasma, and peripheral blood mononuclear cells of injecting drug users during long antibody-undetectable periods before seroconversion. Blood 1999; 94:1183.

# Hepatit C Tanı

- ELISA ile yanlış negatif sonuç mümkündür
- Hemodiyaliz hastaları
- Transplant alıcıları
- HIV infeksiyonu olan hastalarda
- Hematolojik malignensili hastalar
- İmmun yetmezlikli hastalar
- Bu hastalarda yalnızca HCVRNA pozitifliği olabilir
- Bu yüzden HCV RNA testi klinik şüphe varsa **immün yetmezlikli tüm hastalarda test edilmelidir.**



# Hepatit C Tanı

## Yanlış pozitif sonuçlar

- Yanlış pozitif sonuçlar çoğunlukla teknik nedenlidir
- Romatoid faktör pozitif hastalar
- Hepatitis C prevalansının düşük olduğu popülasyonda
- Kan ve organ alıcılarında

# Moleküler testler

- Tarama testleri ile anti-HCV pozitif bulunan hastalarda vireminin gösterilmesi gerekir.
- Bu amaçla HCV-RNA'nın serumda gösterilmesi esastır.

# LABORATUVAR TESTLERİ

- HCV RNA testi hepatit C yönetiminde esastır
- Nükleik asit testleri 2 katogoriye ayrılmıştır
- Kalitatif testler
- Kantitatif testler

# Hepatit C Tanı

## ➤ AntiHCV negatifliğinde HCV RNA

- Akut hepatit C de veya Immüno Kompromize hastalarda gözlenebilir
- Maruziyette HCVRNA testi antiHCV testinden daha önce pozitifleşir



# Moleküler testler

HCV RNA tespiti akut veya kronik hepatit C nin yönetiminde esastır

Dünya Sağlık Örgütü standartları sağlamak amacı ile HCV RNA değerlendirilmesi için international unite (IU/mL) biriminin kullanılmasını önermektedir

# Moleküler testler

HCV RNA maruziyeti takiben ilk olarak 2. haftada tespit edilebilir bu inokulumun miktarına bağlıdır.

## HCV li bir hastanın iğnesi battığında

HCV maruziyeti bilinen her hastada hemen 4., 12. haftada ve 6. ayda PCR ile HCVRNA bakmalıyız

Anti HCV ve ALT düzeyleri hemen ve 12 ve 24 hafta sonra tetkik edilmelidir

Hepatit C virüs maruziyeti bilinen hastalara mutlaka PCR ile HCV RNA bakılmalıdır  
Negatif anti HCV infeksiyonu dışlatmaz

# VİRAL GENOTİP TAYİNİ

- Hepatitis C virus (HCV) familyası heterogendir ve en az 6 genotipi çok sayıda subtipi vardır
- Genotip sayısı 6, subtip sayısı 70'i bulur ( a,b,c...)
- Genotip tayini maliyetlidir.  
Line probe assay ile genotip ve subtip yayini yapılır

# HCV genotip Tayini

## HCV genotipi

- Hepatit C infeksiyonunda
- tedavi süresini ve
- tedaviye yanıt olasılığını

belirlemek için tedavi öncesi dönemde yapılmalıdır.

Tedavide SVR(sürekli virolojik yanıt)' yi öngörmede genotipler önemli bir prediktördür.

# Viral genotip tayini ve Önemi

- Ülkemizde en sık **genotip 1b'dir**
  - **Genotip 1b'de**
    - Viral yük fazla, infeksiyon ağır gidişli
    - IFN'a yanıt az veya yok
    - Kronikleşme, siroz ve HCC oluşumu fazla

**Genotip 2 ve 3:** daha benign seyirli

# VİRAL GENOTİP TAYİNİ

➤ Genotip 1 olgularında 12. haftada erken virolojik yanıt elde edilmemişse tedavisinin sürdürülmesine gerek yoktur.

➤ IL28 B genindeki polimorfizmi;

➤ Pegile interferon alfa ile ribavirin kombine tedavisinde sürekli virolojik yanıtta(SVR) önemli bir göstergedir

# BİYOKİMYASAL TESTLER

- Tanıda biyokimyasal yöntemlerle karaciğer hasarının gösterilmesi önemlidir.
- Serum transaminazlarının yüksek olması genellikle inflamasyon ve fibrozis ile uyumlu olmakla birlikte,
- Transaminazların normal olması karaciğer hasarının olmadığını göstermez.



# BİYOKİMYASAL TESTLER

- Kronik hepatit C'li hastaların çoğunluğunda serum GGT seviyesi yükselmiştir.
- Bu enzim kronik hepatit C de
- **ileri karaciğer hastalığının bir göstergesidir.**

# ALT, AST yüksekliğinin irdelenmesi

- Hepatit A, hepatit B, hepatit D, hepatit E
- Diğer virüs infeksiyonları; *Herpes simplex*, *Ebstein-Barr*, *Cytomegalovirus* virus infeksiyonları
- Bakteriyel hepatitler
- Otoimmün hepatit
- Alkolik hepatit
- İlaçlar veya toksinler
- Karaciğer yağlanması
- Tümörler
- Metabolik veya hemodinamik bozukluklar

# ALT, AST yüksekliğinin irdelenmesi

Rastlantısal ALT ve AST artışının en sık nedenleri:

- Yağlı KC
- Kr. viral hepatit
- İlaç toksisitesi

# Albümin

- Yalnızca karaciğer tarafından sentezlenir.
- Albüminün üretim hızı **fonksiyonel hepatosit kitlesine** bağlı azalır.
- Serum albümin değerinin 3 g/dl'den düşük ve serum globülinlerinin 4 g/dl'den yüksek olması,
- kronik veya ilerleyici bir karaciğer hastalığını düşündürür.

# Albümin

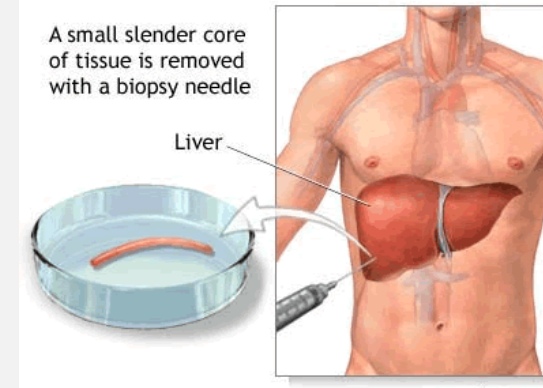
- İleri kronik hepatit C de sirozda hipoalbuminemi ve hiperglobülinemi akut KC hastalıklarındakinden daha belirgin olmaya eğilimlidir.
- Albüminin yarı ömrü 21 gün gibi uzun olduğundan akut karaciğer hasarında normal bulunabilir.
- Hipoalbuminemi karaciğer hastalığı için spesifik değildir.

# Protrombin zamanı

- KC'in sentez fonksiyonundaki bozukluğun en akut göstergesidir.
- KC'in hepatosellüler hasarına bağlı sentez fonksiyonunun bozulduğu
- veya vitamin K'nın emilemediği durumlarda PTZ uzar.
- Uzaması karaciğer hastalığı için spesifik değildir.

# Karaciğer Biyopsisi

## Karaciğer Biyopsisi



- Karaciğer patolojilerinin diğer nedenlerinin dışlanması,
- nekroz ile inflamasyonun derecelendirilmesi ve
- fibrozisin evrelendirilmesi için gereklidir.

# Karaciğer biyopsisi referans metoddur

- Ciddi komplikasyon oranı çok düşüktür(1/4000-10,000),
- fakat biyopsi invaziv bir işlemdir
- Histolojik özellikler
- (necroinflammation= grading;
- fibrosis = staging) rapor edilir
- Hepatit C de çeşitli skorlama sistemleri kullanılmıştır
- METAVIR
- İshak
- Knodell's



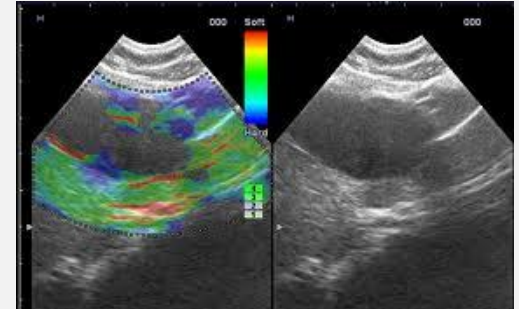


# Fibrosis deęerlendirmesinde alternatif noninvaziv yöntemler

Hepatik fibrozis değerlendirilmesi için alternatif noninvaziv yöntemler geliřtirilmiřtir. Bu testler karaciğer histopatolojisi hakkında fikir verebilir.

**Fibrotest**(Serum markırlarını değerlendirerek fibrozis hakkında fikir verir)

**Fibrosken**(Karacięerin sertlięini ölçen ultrason esaslı elastografi yöntemi)





# Karaciğer hastalığının değerlendirilmesi

Alanine aminotransferase(ALT)

Aspartate aminotransferase (AST)

Gamma-glutamyl transpeptidase( GGT)

Alkalen fosfatase(ALP)

Bilirubinler

Prothrombin zamanı veya INR

Albumin, total protein

AFP( alfafötöprotein)

Tam kan sayımı

Abdominal USG mutlaka yapılmalıdır.

# Kronik karaciğer hastalıklarının diğer nedenleri araştırılmalıdır

Koinfeksiyonlar HIV ve diğer hepatotropik virüsler

Komorbit durumlar

Alkolik ,otoimmün, metabolik karaciğer hastalıkları

Hepatosteatozis

Troid hastalıkları

# Akut hepatit C Tanı

- Erken teşhis önemlidir.
- Fakat tanısı zordur.
- Tedavi edilmezse kronikleşme oranı oranı yüksektir(50-90%).

# TANI

Akut hepatit C erken teşhis edilip spontan klerensi olmayan hastalar erken tedavi edilirse SVR oranı önemli oranda yüksektir.

- Akut hepatit C nin erken tanı ve tedavisi hepatit C virüsünün eliminasyonu için iyi bir şanstır.

# AKUT HEPATİT C TANI

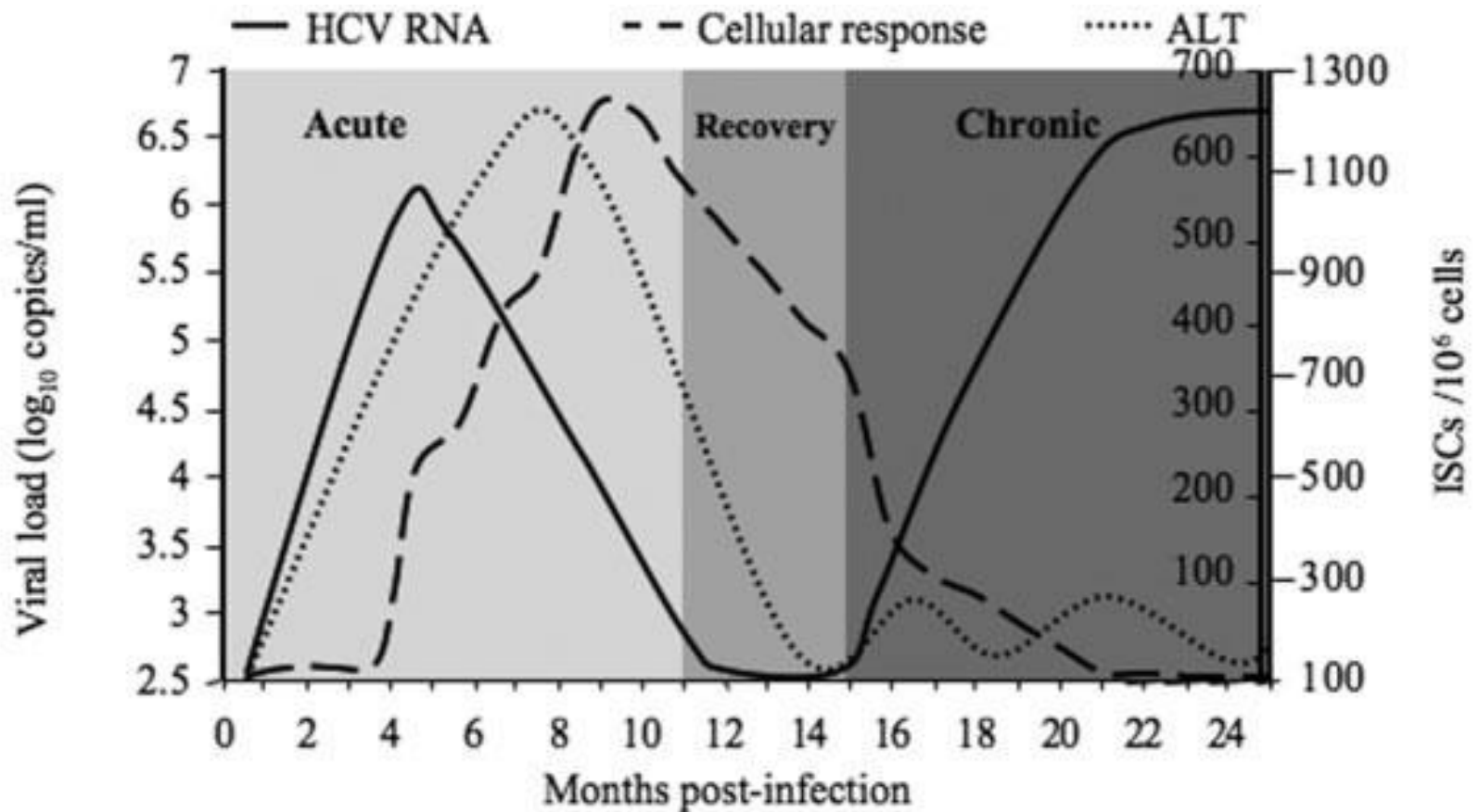
- Tanı zordur çünkü semptomlar siliktir
- Akut hepatit C li hastaların **çoğu** **asemptomatiktir**
- Amerikada Akut hepatit C' li vakaların **% 15** nin semptomatik olarak seyrettiği gösterilmiştir.
- 2010 yılında ABD de 17.000 akut hepatit C' li hastanın 2800 'ü semptomatikti (**%16**)

# AKUT HEPATİT C TANI

- Akut hepatit C teşhisi için HCV RNA testi mutlaka gereklidir.
- Çünkü anti HCV testi pozitifleşmeden önce HCV RNA saptanır.



Akut hepatit C de HCV RNA bulařtan sonra serumda en erken 2 hafta sonra tespit edilebilir



# AKUT HEPATİT C TANI

- Akut hepatit C
- maruziyetten (2-26 hafta)
- ortalama **7-8 hafta sonra** gözlenir
- 
- Hastalarda orta derecede transaminaz yüksekliği gözlenir
- Normal üst sınırın 10-20 katı kadar transaminaz yüksekliği olabilir
- 
- Asemptomatik hastalarda transaminazlarda yükselme olmayabilir

# AKUT HEPATİT C TANI

- Akut enfeksiyon sırasında aminotransferazlar
- 1000 IU/mL' ye pik yapabilir normale döner, bu deęişkendir.
- 254 hastalık bir çalışmada ALT seviyesi ortalama 1174 Unite/L idi\*.
- Serum aminotransferaz düzeyinin akut infeksiyondan sonra normale dönmesi infeksiyonun temizlendięi anlamına gelmez.

\* [Deterding K, Wiegand J, Gruner N, et al. Role of BMI, age and sex for disease severity in acute hepatitis C: Analysis of 254 patients from the German Hep-Net acute HCV cohort. Z Gastroenterol 2008; 46:274.](#)



# Akut hepatit C Tanı

## Akut hepatit C de semptomlar

- Sarılık
- Bulantı kusma
- Yorgunluk
- Karın ağrısı grip benzeri semptomlar
- İdrar renginde koyulaşma

# AKUT HEPATİT C TANI

- Akut hepatit C de total bilirubin orta derecede yükselir
- 254 hastalık bir çalışmada hastaların %51'inde
- bilirubin 3 mg/dL üzerinde tespit edilmiş
- 28 hastalık başka bir çalışmada ortalama total bilirubin seviyesi (4.4 mg/dL) saptanmıştı.

# Akut Hepatit C Tanı

- Akut hepatit C şüphesi varsa
- HVC RNA negatif tespit edilsede dalgalanma olabileceği için birkaç hafta sonra test tekrarlanmalıdır
- AntiHCV negatif
- HCVRNA pozitif hastaların akut hepatit C olma olasılığı çok yüksektir.

# AKUT HEPATİT C TANI

- Akut hepatit C de
  - AntiHCV negatif
  - HCVRNA pozitif
  - Yüksek ALT seviyesi olabilmesine rağmen
- Kronik hepatit C de
  - HCV RNA pozitif
  - Anti HCV pozitif
  - normal yada düşük ALT konsantrasyonu gözlenir.



# AKUT HEPATİT C TANI

- HCVRNA seviyesindeki dalgalanma akut hepatit C yi düşündürmelidir
- Dalgalanma olmadan yüksek HCVRNA seviyeside kronik hepatit C yi akla getirmelidir

# AKUT HEPATİT C TANI

Bir çalışmada;

21 akut hepatit C

17 hastada (%81)

Düşük HCV RNA

623 kronik hepatit C

81 Hastada (%13)

Düşük HCVRNA düzeyi

\*[McGovern BH, Birch CE, Bowen MJ, et al. Improving the diagnosis of acute hepatitis C virus infection with expanded viral load criteria. Clin Infect Dis 2009; 49:1051.](#)

# AKUT HEPATİT C TANI

- Bu çalışmada 10 hafta içerisinde
  - **Akut hepatit C** viral yükteki dalgalanma  $>1\log$  dan daha fazla %86
  - **Kronik hepatit C** çoğunlukla 0.5 log.dan daha az dalgalanma saptanmıştır.
- [\\*McGovern BH, Birch CE, Bowen MJ, et al. Improving the diagnosis of acute hepatitis C virus infection with expanded viral load criteria. Clin Infect Dis 2009; 49:1051.](#)

# Akut hepatit C Tanı

- Spontan klerens
- HCV viremisinin temizlenmesi olarak tanımlanır
- HCV RNA düzeyinde hızlı düşme
- Spontan klerens lehine bir gösterge olabilir

HCRNA negatifliğinin sürekliliğini takip için  
3 ay aralarla kontrol gerekir.

# AKUT HEPATİT C TANI

- Genelde semptomlardan 12 -20 hafta sonra spontan klerens gözlenir.
- Posttransfüzyon hepatitlerinin uzun süre takipilerinde spontan klerens pek mümkün olmadığı gözlenmiştir

# AKUT HEPATİT C TANI

- Son zamanda yapılan birkaç çalışmada akut hepatit C nin **spontan viral klerensi %50** civarında saptanmıştır\*\*

\*\*Ferreira Ade S, Perez Rde M, Ferraz ML, et al. Acute hepatitis C in Brazil: results of a national survey. J Med Virol 2011; 83:1738.

# Akut hepatit C tanı

Spontan klerens semptomatik enfeksiyonlarda asemptomatik enfeksiyonlara göre daha yüksektir. Bir çalışmada

**9 Asemptomatik**  
hastanın hiçbirinde  
gözlenmezken  
(%0)

**46 Semptomatik**  
hastanın 24  
spontan klerens  
gözlenmiştir.  
(%51)





## Akut hepatit C

- Santantonio ve arkadaşlarının 203 hastalık çalışmasında
- % 57 oranında sarılık
- % 73 ALT seviyesinde normalin üst sınırından 20 kat yükseklik
- 203 hastanın 73'ünde spontan klerens(36%)
- Semptomatik infeksiyonla klerens arasında bağlantı kuramamıştı.
- Gerlach et al. ise semptomatik hastalarda 52% (24 of 46) spontan klerens gözledi.

# Akut hepatit C Tanı

## Akut hepatit C de virüs klerensi ile ilişkili faktörler

Maruziyetin tipi

İnokulum miktarı/ HCV viral yük

Kadın cinsiyet

Genç yaşta olma

HCV genotipi

Diğer koinfeksiyonların varlığı

İmmunolojik yanıt

Semptomatik hastalık

IL28 B gen polimorfizmi

# AKUT HEPATİT C

- Akut hepatit C teşhisi için karaciğer biyopsisi gerekmez.
- Fakat tartışmalı durumlarda ayırt etmede yardımcı olabilir.
- Hepatik fibrozis bulguları kronik hepatit lehinedir

# Akut Hepatit C de tedavi öncesi yaklaşım

- Akut hepatit C'nin Kronik hepatit C ye progresyonunu önlemek için

Hastalığın başlangıcından **2-4 ay** spontan viral klerens gözlenmezse antiviral tedavi (IFN monoterapisi) verilmelidir.



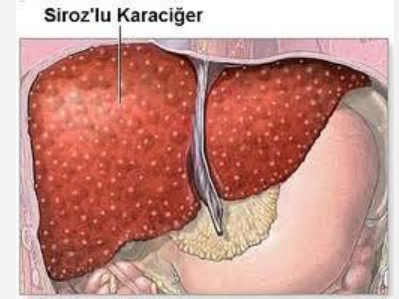
- Çünkü kronik hastalık riski yüksektir
- IFN-a monoterapisi HCV genotipi dikkate alınmaksızın verilmelidir

# Kronik Hepatit C Tedavi Öncesi Değerlendirme

- Tedavi öncesi hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi gereklidir.
- ALT normal olan hastalarda da önemli derecede fibrozis olabilir.

# Kronik Hepatit C Tedavi Öncesi Değerlendirme

- Sirozlu hastaları ayırmak özellikle önemlidir
- Siroz bulguları olan hastalarda biyopsi ile fibrozisin derecesini belirlemek şart değildir.
- Trombositopeni ve  $AST > ALT$  olması, hipoalbüminemi siroza gidiş açısından uyarmalı
- Sirozlu hastalarda özofagus varislerini ve portal hipertansiyonu dışlamak için endoskopi yapılmalıdır.



# Kronik Hepatit C Tedavi Öncesi Değerlendirme

- Hepatocellüler kansere gidiş takibi açısından

Karaciğer ultrasonografisi  
ve  
AFP(alfafötöprrotein )

Peryodik taramalar 6 ayda bir önerilmektedir.

# Kronik Hepatit C Tedavi Öncesi Değerlendirme

- Tedavi verilebilmesi için **HCV RNA >50 IU/ml** olmalı
- Tedavi Öncesi HCV-RNA Yüğü önemlidir

HCV-RNA düzeyinin tedavide **prognostik değeri** vardır.

HCV-RNA düşük ise tedaviye yanıt daha iyi



# Sonuç olarak ; AASLD klavuzuna göre

- Teşhise yaklaşımda;
- ilk yapılacak test **Anti HCV**
- **HCV RNA** bakılması gerekenler
- AntiHCV pozitif
- AntiHCV negatif fakat açıklanamayan karaciğer hastalığı
- İmmun yetmezliği ve
- Akut hepatit C şüphesi varsa
- HCV tedavisi planlanan tüm hastalara **HCV genotipi** bakılmalıdır

## Sonuç olarak ;

**Yüksek oranda yanlış negatif antiHCV saptanır**

- Hemodiyaliz hastaları
- HIV enfeksiyonlu hastalar
- Immünyetmezlikli hastalarda
- Transplant alıcılarında

➤ Eğer klinik bir şüphe varsa HCVRNA testi yapılmalıdır

## Sonuç olarak ;

- AntiHCV negatif HCVRNA pozitif
- HCVRNA dalgalanma
- ALT düzeyinde orta derecede yükselme((10-20 kat)
- Bilirubinlerde orta düzeyde yükselme

varsa akut hepatit C den şüphelenmeliyiz



*Teşekkürler*