

IX. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

12-14 MAYIS 2017

ANEMON MALATYA HOTEL

AKUT HEPATİTİN TRANSPLANTASYONA



UVHS

ULUSAL VİRAL HEPATİT
SİMPOZYUMU



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Hepatit C Serolojik Tanı Yöntemleri ve Klinik Anlamları

Prof.Dr.Celal AYZA
Dicle üniversitesi Tıp fakültesi
Enfeksiyon hastalıkları ve
Klinik mikrobiyoloji Anabilim Başkanı.

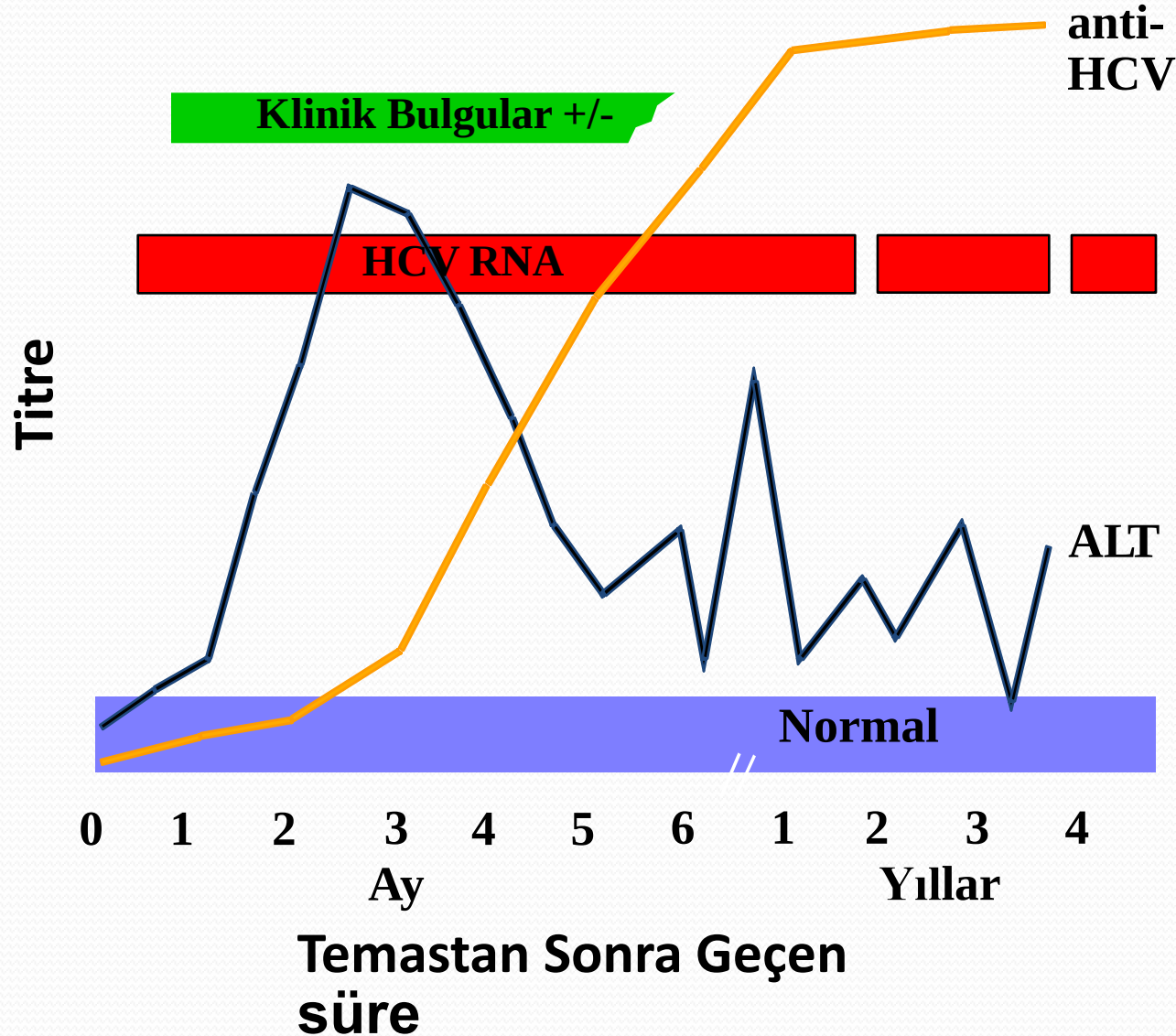
Tanımı

- Hepatit C Virüs ilk olarak non A non B hepatitli hastaların kanlarından 1989 yılında tanımlanmıştır.
- Hepatitis C virüs (HCV) Flaviviridea ailesinden Hepacivirüs cinsine ait pozitif iplikçikli bir RNA virüsüdür.
- HCV genomunun klonlanmasından sonra, antijenik bölgeler ve B-cell epitopları belirlenmiştir Bu epitopları içeren rekombinant ve sentetik proteinler antijen olarak kullanılarak anti-HCV IgG testleri geliştirilmiştir.

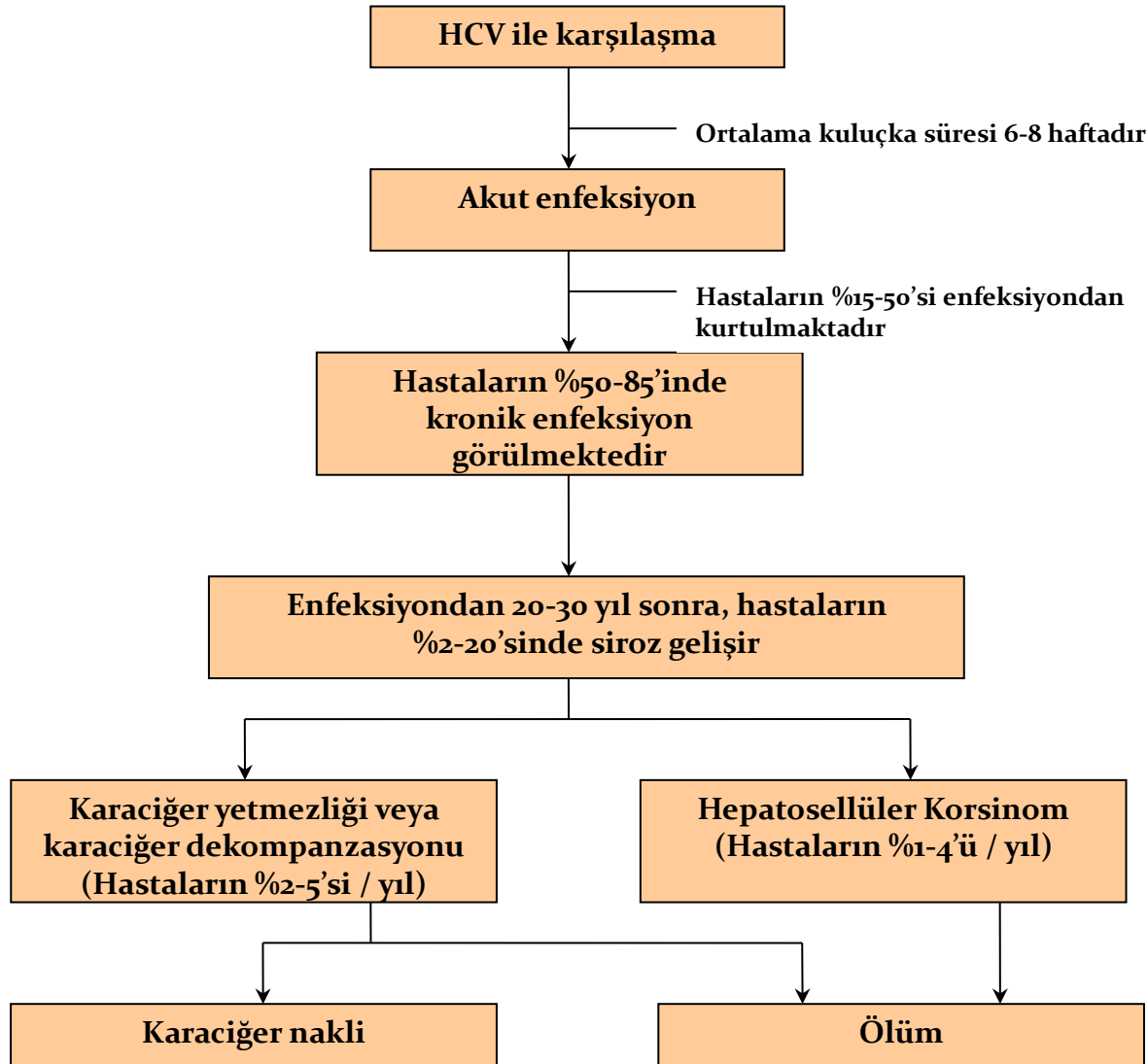
HCV Tanı

- **Virolojik testler**
- Serolojik testler
- Moleküler testler
- **Diğer yardımcı bulgular**
- Klinik bulgular
- Biyokimyasal testler
- Histolojik bulgular

Kronik İnfeksiyonla Sonuçlanan Akut HCV İnfeksiyonunun Serolojik Modeli



HCV Enfeksiyonunun Doğal Seyri



Chronic Hepatitis C Is a Progressive Disease

HEALTHY LIVER



FIBROTIC LIVER



CIRRHOTIC LIVER

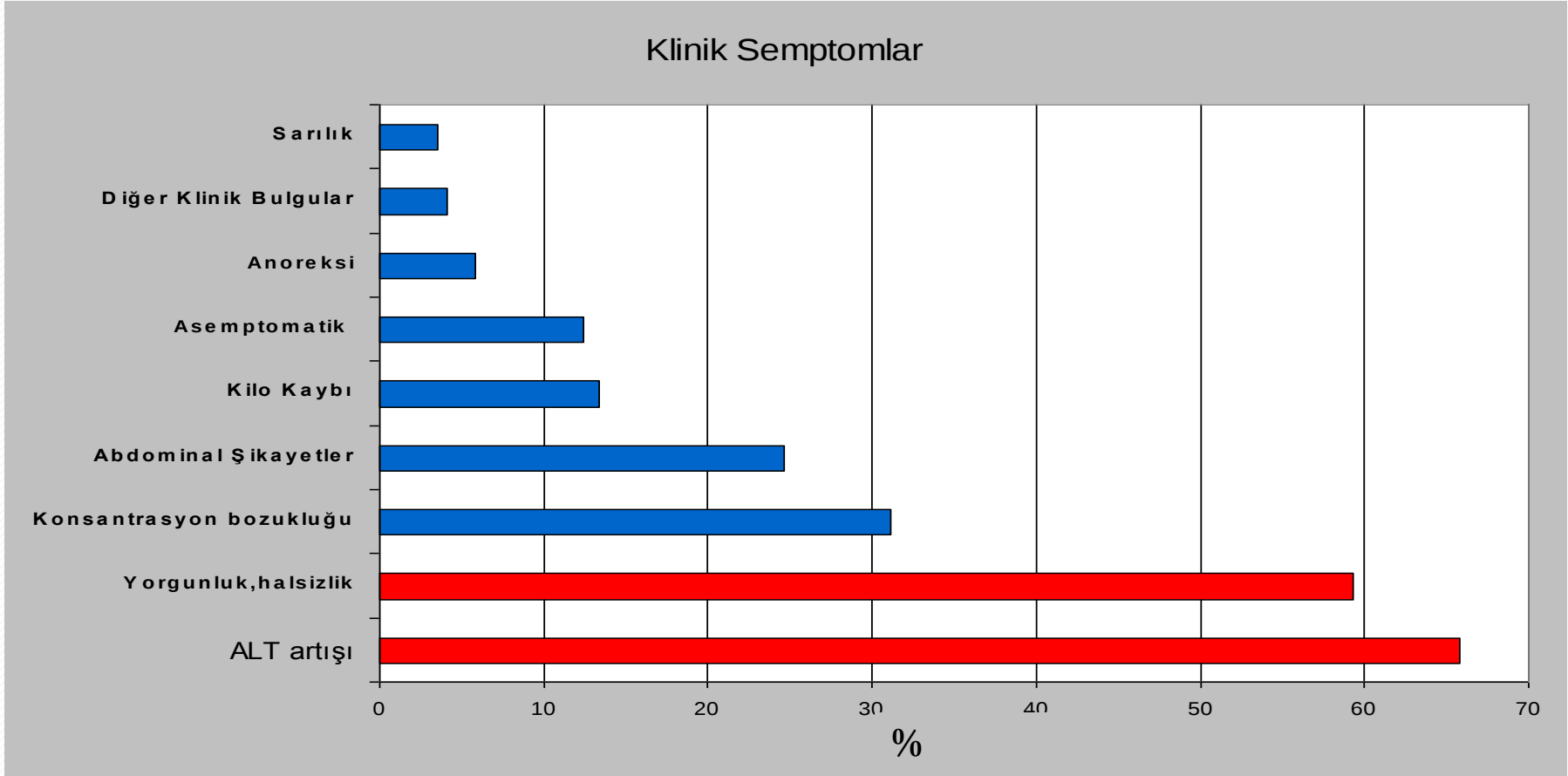


- Chronic hepatitis C frequently has few or no symptoms and can progress without signs for decades^[1]
- Most pts with chronic hepatitis C are asymptomatic until serious liver complications arise^[2]

Akut HCV İnfeksiyonunun Klinik Tanısı

- HCV %60-75 asemptomatik
- Semptomatik hastalarda; yorgunluk, iştah kaybı, karın ağrısı, sarılık, hafif hepatosplenomegali, makulopapüler döküntü, eklem ağrısı gibi spesifik olmayan bulgu ve belirtilere rastlanabilir.

Hepatit C klinik nonspesifik semptomlar



Semptomatik hastaların çok azında hasta **sarılık** tablosu ile gelir. ALT artışından sonra en sık görülen şikayetler **halsizlik, yorgunluk** gibi nonspesifik semptomlardır.

HCV testi Kimlere Yapılmalı?

- Açıklanamayan **anormal ALT düzeyi** olan kişilerde
- Daha önce uyuşturucu kullanmış kişiler
- 1990 öncesi kan ve kan ürünleri almış,
- organ transplantasyonu yaptırmış kişiler
- Hemodiyaliz hastaları
- Karaciğer hastalığı olanlar
- HCV-pozitif kanla iğne batması ya da mukozal temas
- HCV-pozitif anneden doğan bebeklerde
- HIV hastalarında
- Hemofili hastalarında

HCV İnfeksiyonunun Lab. Tanısı

- Biyokimyasal göstergeler
 - Karaciğer enzimlerinde artış (ALT,AST)
- Serolojik göstergeler
 - Anti-HCV
- Moleküler tanı yöntemleri
 - HCV-RNA RT-PCR
- Karaciğer biyopsisi

Klinik tanının
doğrulanması

Fibroz ve
nekroenflamasyonun
şiddetinin
değerlendirilmesi^{1,2}

HCV

Enfeksiyonunda Karaciğer Biyopsisinin Rolü

Olası konkomitan
hastalıkların araştırılması
(örn. alkolik KC hastalığı,
NASH)^{1,2}

Tedavinin
değerlendirilmesi¹

Kronik hepatit C klinik bulgular

- Hafif bir halsizlik ve yorgunluk dışında klinik bulgu yoktur.
- Dekompanse siroz gelişirse;
- Özofagus varisi,
- Asit,
- Koagülasyon bozuklukları
- Ansefalopati
- Hepatosellüler karsinoma

Diğer başlangıç laboratuvar testleri

- ALT,AST
- Bilirubin,protrombin zamanı ve albumin
- Tam kan sayımı
- Böbrek fonksiyon testleri,
- glukoz, lipid paneli,tiroid fonksiyon testleri
- İdrar tetkiki
- 25-hidroksi vitamin D
- Gebelik testi

Serolojik testler

- Anti-HCV antikorunun tespiti
- Anti-HCV IgG
- Anti-HCV IgM
- RIBA testi
- HCV genotipinin serolojik tespiti
- Total HCV Kor antijen testi (HCV-RNA ile paralellik gösterir, tedavi yanıtını izlemede kullanımı uygun değil, ancak viremi varlığı için alternatif olabilir)

EIA testlerinin duyarlılıkları;

- EIA-1 % 70-80
- EIA2 % 92-95
- EIA-3 % 97
- 3.nesil testlerin duyarlılığı %98.9, özgüllüğü %100 bulunmuştur.
- Ortalama enfeksiyondan 4-6 hafta sonra %99 oranında güvenilir sonuç elde edilir.

Dördüncü jenerasyon veya antijen-antikor kombo testler

- Genellikle sandwich ELİZA kullanılır.
- HCV antikorlarını ve HCV kor proteinini tesbit eder
- Kor bölgesinden iki farklı epitop, NS3, NS4A, NS4B, NS5A gibi üçüncü kuşak testlerde kullanılan proteinler daha da çeşitlendirilerek genotip 1a,1b, 2 ve 3 virusların NS3 ve NS4 proteinleri de eklenerek hazırlanmıştır. Dördüncü jenerasyon testler duyarlılığı artırmış ve infeksiyondan sonra antikor saptama süresini kısaltmıştır.
- INNOTEST Ab IV'ün duyarlılığı %100, özgüllüğü %99.8 dir.
- 13 günden sonra antikorlar tespit edilebilir.

HIZLI TANI TESTLERİ

- Standart laboratuvar temelli testlerle kıyaslanabilecek performansa sahip birkaç hızlı tanı testi geliştirilmiştir.
- Bu testler venöz kan, parmak ucundan alınan kan, serum, plazma ve tükürükten çalışılabilir
- Sonuçlar genellikle 30 dakikada alınabilmektedir

- ABD’de OraQuick HCV Rapid Test (OraSure Technologies, Inc, Bethlehem, PA) isimli hızlı tanı testi FDA tarafından onaylanmıştır.
- Bu test çeşitli vücut sıvılarında çalışılabilse de FDA onayı **venöz kan ve parmak ucundan alınan** kan içindir.
- Bu test strip test şeklindedir ve ilave donanım gerekmez Testin duyarlılığı %99.7-%99.9 ve özgüllüğü %99.9 bulunmuştur.
- Duyarlılığı tükürükte biraz daha düşük %98.1 bulunmuştur.

Lee SR. Et al. J Clin Virol 2010

Diğer hızlı tanı testleri;

- Multiplo Rapid HIV/HCV Antibody Test (MedMira, Inc, Halifax, Nova Scotia)
- Chembio Dual Path Platform (DPP) HCV Test (Chembio Diagnostic Systems, Inc, Medford, NY)'dir

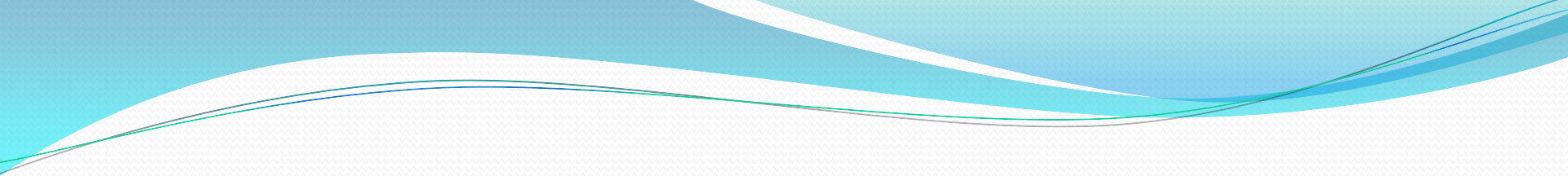
Anti-HCV Yalancı negatifliği ve pozitifliği

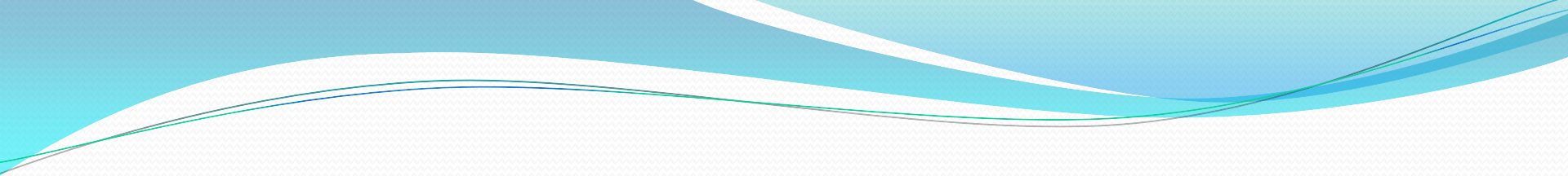
- İmmünosüprese hastalarda (HIV pozitif kişiler ve transplant alıcıları) ve hemodiyaliz alanlarda yalancı negatif sonuçlara neden olabilir.
- Hastalığın düşük prevalanslı görüldüğü bölgelerde (<%10) yalancı pozitiflik %35 tespit edildiğinden bir doğrulama testine ihtiyaç vardır.
- HCV pozitif anneden doğan çocuklarda 1 yıla kadar anti-HCV pozitifliği görülebilir.

Anti-HCV IgM antikorları

- Pozitif HCV IgM testi akut enfeksiyonda %50-93 oranında pozitifken, kronik enfeksiyonda %50-70 pozitif bulunur.
- Bu nedenle anti-HCV IgM testi akut enfeksiyonu kronik enfeksiyondan ayırmada güvenilir bir test değildir.
- Akut enfeksiyonda daha yüksek titrelerde saptanmaktadır.
- Akut enfeksiyonda seri ölçüm yapıldığında dalgalı, kronik enfeksiyonda persistan seyir gösterir
- IgG Avidity Index (IgG-AI) and anti-HCV IgM birlikte kullanıldığında %90 oranında akut HCV enfeksiyonu saptanabilir.

Sagnelli E, et al. Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents. 2003
Sagnelli et al. Journal of hepatology.2005 ***Coppola N, et al. J Clin Virol. 2009

- 
- Hepatit C tanısı genellikle pozitif HCV antikoru ve sonrasında yapılan pozitif moleküler test ile konur.
 - Antikor testinin büyük olasılıkla negatif olması beklenen durumlarda (immünkompremize hastalar ve akut hepatit C gibi) HCV RNA testi’de başlangıçta istenmelidir.

- 
- Anti-HCV antikoru negatif olan hastalarda muhtamelen hepatit C yoktur ve araştırma sonlandırılır
 - Bazı durumlarda hasta HCV ile infekte iken anti-HCV saptanamaz
 - Bu durumlarda HCV RNA testi yapılmalıdır
 - Bunlar immünyet bozuk hastalar ve akut hepatit C gibi durumlardır.

Anti-HCV pozitif, HCV RNA pozitif

- HCV infeksiyonunun varlığını gösterir
- Genellikle de kronik infeksiyonun varlığını gösterir
- Ancak bazı akut hepatit C infeksiyonunda anti-HCV pozitif, HCV-RNA pozitif olabilir
- Bu durumda akut ve kronik hepatit c ayırıcı tanısı zordur ve yakın temas öyküsü, hepatit belirtileri, evvelki HCV durumunun bilinmesi, aminotransferaz test sonuçları zamanla HCV RNA nın değişimi dikkate alınmalıdır.

Pozitif Anti-HCV ve negatif HCV-RNA testi

Tespit edilebilir HCV RNA yokluğu esas olarak kronik hepatit C infeksiyonunun olmadığını gösterir.

Duyarlı RNA testleri (eg, $<50\text{IU/mL}$) ile yalancı negatif sonuç olasılığı azdır.

Bu durumda tek başına pozitif anti-HCV daha önce geçirilmiş hepatit C infeksiyonunu gösterir, infeksiyon ya spontan iyileşmiş, ya da başarılı bir tedavi sonrası virüs kaybolmuştur.

- Eğer geçirilmiş infeksiyon ve yalancı pozitiflik ayırımı yapmak istiyor isek, farklı bir antikor testi ile test tekrarlanmalıdır.
- İkinci test negatif çıkarsa ilk yapılan testin yalancı pozitif olduğu düşünülür.
- Farklı antikor testleri ile sürekli pozitif sonuç elde ediliyorsa daha önce geçirilmiş infeksiyonu düşündürür .
- Ancak kesin tanı koydurucu değildir.

- Kronik karaciğer hastalığının biyokimyasal ve klinik belirtileri olan hastalarda pozitif anti-HCV testinin varlığı %90 dan fazla kronik enfeksiyonu gösterir, özellikle HCV enfeksiyonu için risk faktörleri varsa(transfüzyon öyküsü, damar içi uyuşturucu kullanımı, nazal kokain kullanımı, veya diğer parenteral girişimler gibi)
- HCV RNA negatif olan böyle hastalarda HCV RNA testi birkaç ay içinde tekrarlanmalıdır
- Eğer sürekli HCV RNA negatif çıkarsa diğer kronik karaciğer hastalığı nedenleri araştırılmalıdır.

Anti-HCV pozitif, HCV RNA negatif olan diğer durumlar

- Kan transfüzyonuyla pasif olarak anti-HCV antikorlarının alınması. Bu durumda anti-HCV antikorları birkaç hafta sonra kaybolur. Kan bankalarında rutin olarak antiHCV bakılmaya başlandıktan sonra böyle bir durumla karşılaşma ihtimali son derece nadirdir
- Bebeklerde maternal anti-HCV antikorlarının tesbiti
- Hastada mevcut HCV RNA düzeyi testin tesbit ettiği sınırların altındadır veya HCV RNA yı tesbit etmede başka bir teknik sorun vardır. Günümüzde kullanılan sensitiv HCV RNA testleri ile bu duruma pek rastlanmaz
- Hepatit C virüsünü attığı düşünülen damar içi uyuşturucu kullananlarda orijinal virüsle aynı genetik kimliğe sahip rekürren viremi ataklarına rastlanmıştır. Bu olaya hangi sıklıkla rastlandığı bilinmemektedir

Okült HCV

- Okült HCV infeksiyonu kronik hepatit C'den daha az agresif seyreder. Ancak karaciğer sirozu ve hatta hepatosellüler karsinomaya sebep olabilir
- İki şekilde karşımıza çıkar;
- 1.Anti-HCV negatif, HCV RNA negatif, anormal karaciğer fonksiyon testleri. Karaciğerde ve PKMNH de HCV RNA pozitif olabilir.
- 2.Karaciğer enzimleri normal, HCV RNA negatif,Anti-HCV pozitif(PKMNH de HCV RNA pozitif olabilir).
- Carreno V,et al. World J Gastroenterol 2012 A pozitif olabilir).

Akut Hepatit C mi? Kronik Hepatit C mi?

- Akut hepatit C düşünülen durumlarda hem anti-HCV, hemde HCV RNA testi yapılmalıdır •
- Anti-HCV negatif, HCV RNA pozitif ise kuvvetle akut hepatit C düşünülür
- Birkaç hafta sonra anti-HCV tekrar bakılarak serokonversiyon gösterilmelidir.
- Başlangıçta anti-HCV ve HCV RNA pozitif olan hastalarda akut enfeksiyon, kronik enfeksiyon ayırımını yapmak zordur.

Akut Hepatit C mi? Kronik Hepatit C mi?

- Akut enfeksiyonda hem anti-HCV negatifliği, hemde HCV RNA negatifliđinin birlikte bulunması muhtemel değildir.
- Anti-HCV pozitif, HCV RNA negatif olması nadir de olsa görülür. Burada HCV RNA'nın dalgalanması nedeniyle test birkaç hafta sonra yeniden tekrarlanmalıdır
- Bunun dışında Anti-HCV pozitif, HCV RNA negatif hastalarda geçirilmiş enfeksiyon d ş n lmelidir.



IX. ULUSAL VİRAL HEPATİT SİMPOZYUMU

12-14 MAYIS 2017

ANEMON MALATYA HOTEL

AKUT HEPATİTİN TRANSPLANTASYONA



UVHS

ULUSAL VİRAL HEPATİT
SİMPOZYUMU



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ