

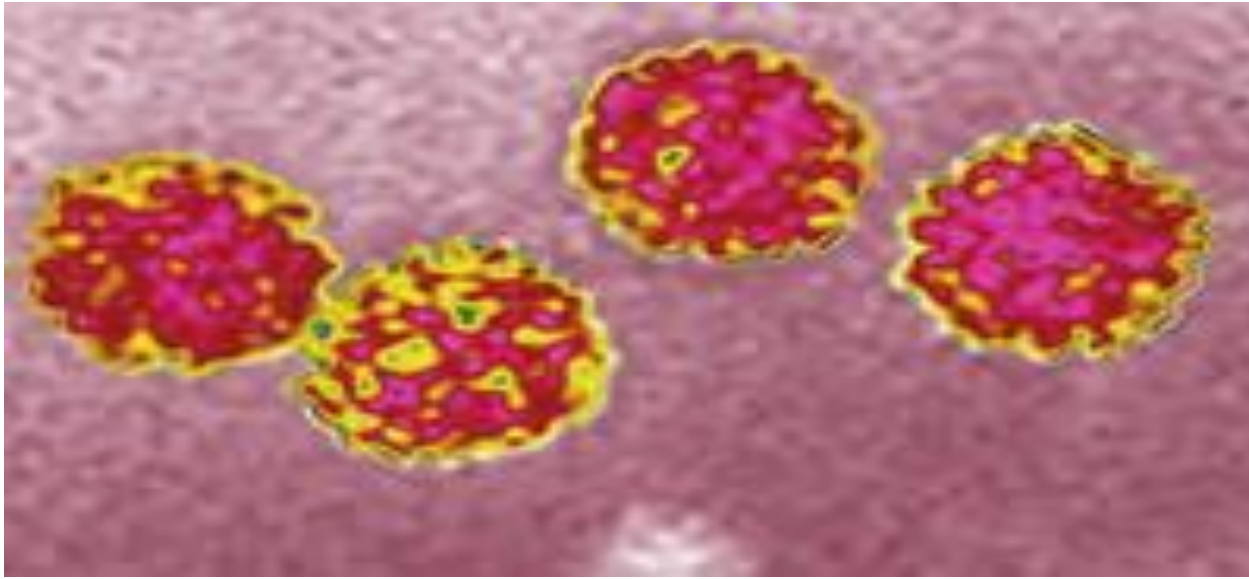
HEPATİT C TANIDA SEROLOJİK VE MOLEKÜLER YÖNTEMLERİN YERİ



Doç.Dr.Yunus Gürbüz
Diyarbakır 20.01.2018

SUNU PLANI

- Hepatit C Virüsü (HCV) ile ilgili kısa bilgi
- Hepatit C için tetkiki gereken durumlar
- Serolojik testler
- Moleküler testler
- Hangi tetkik ne zaman istenmeli
- Okült hepatit C'de tanı
- Kan bankasında NAT kullanımı

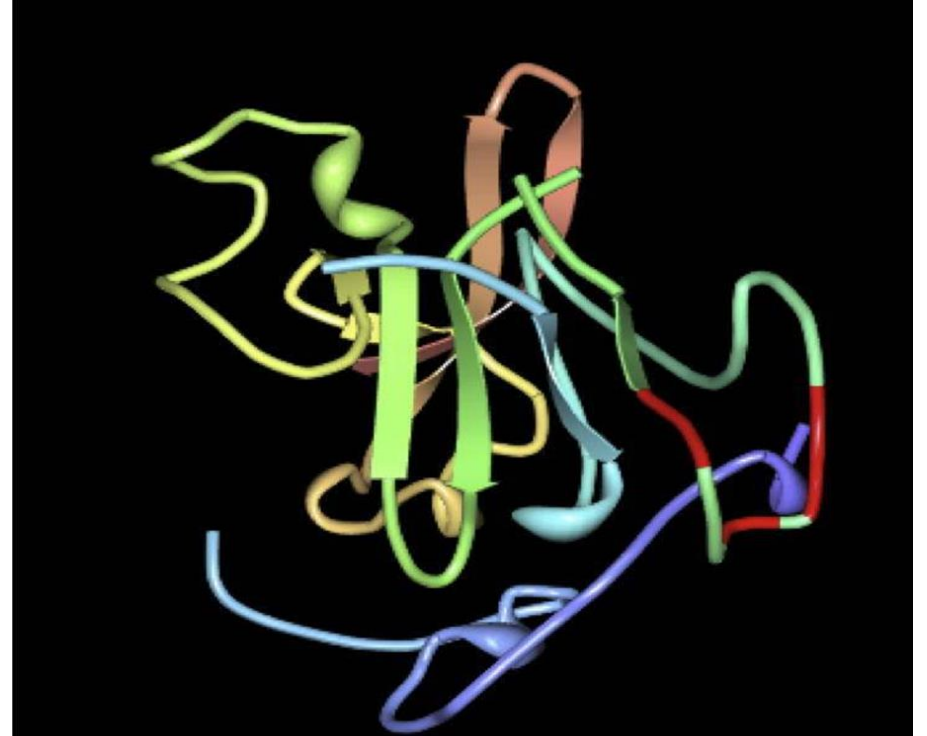


HCV ilk olarak non A non B hepatitli hastaların kanlarından 1989 yılında tanımlanmıştır.

Choo QL,et al.Science. 1989

Kuo G. Et al. *Science* 1989

HCV *Flaviviridia*
ailesinden
Hepasivirüs cinsine ait
pozitif iplikçikli bir
RNA virüsüdür

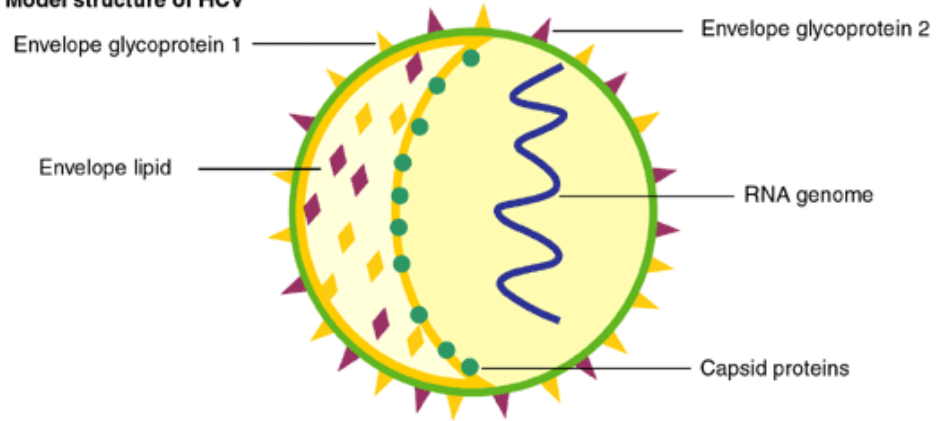


HCV genomunun yapısı

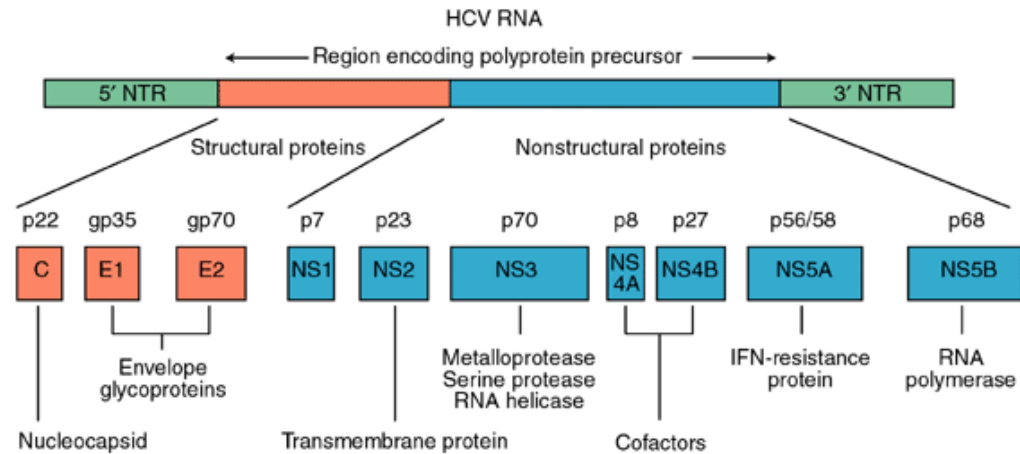
Yaklaşık 9.6 kb
uzunluğundadır

Büyük bir açık okuma
bölgesi (open reading
frame (ORF)) içerir.

a Model structure of HCV



b Proteins encoded by the HCV genome



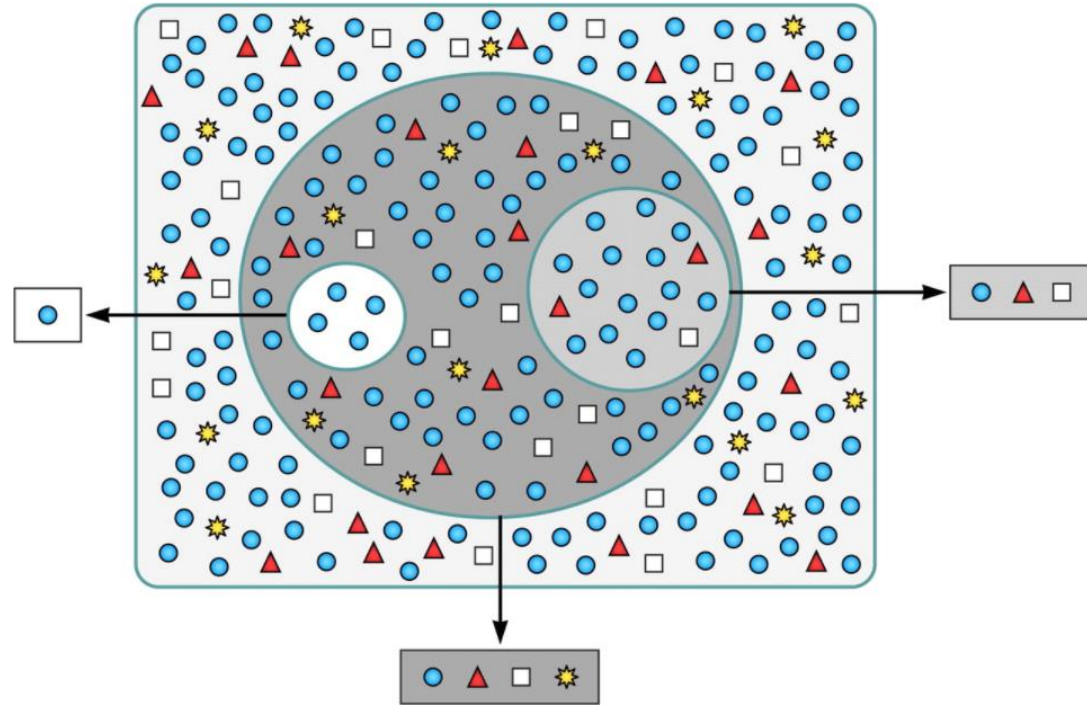
Hepatitis C virus (HCV): model structure and genome organisation

Expert Reviews in Molecular Medicine ©2003 Cambridge University Press

HCV türümsüleri(quasispecies)

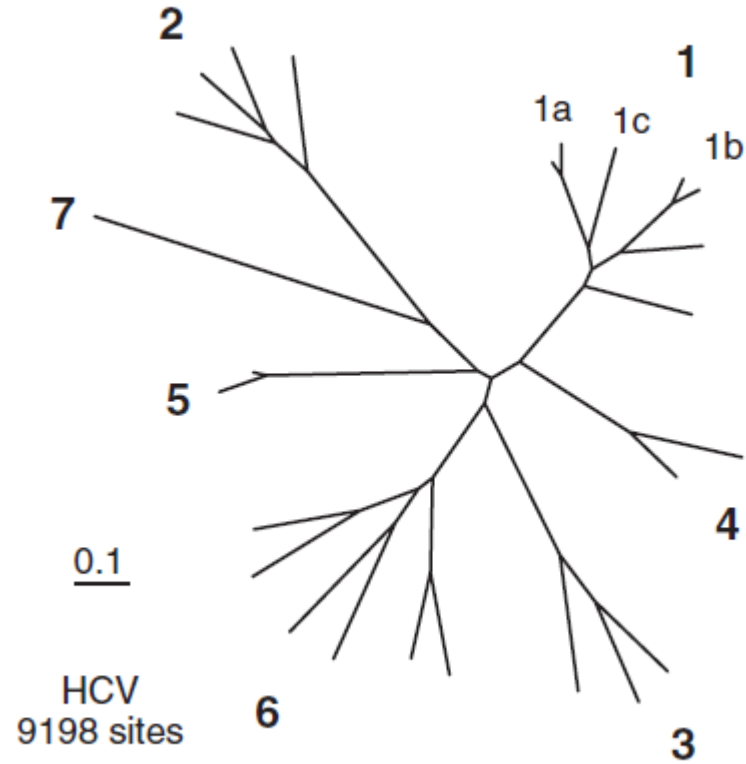
Hızla çoğalması ve NS5B RNA polimerazın düzeltme (proofreading) özelliğinin olmaması nedeniyle viral mutantlar oluşur.

İnfekte hastaların plazma ve karaciğerlerinde çok sayıda HCV varyantı bulunur. Bunlara '*türümsüler*' (quasispecies) adı verilir

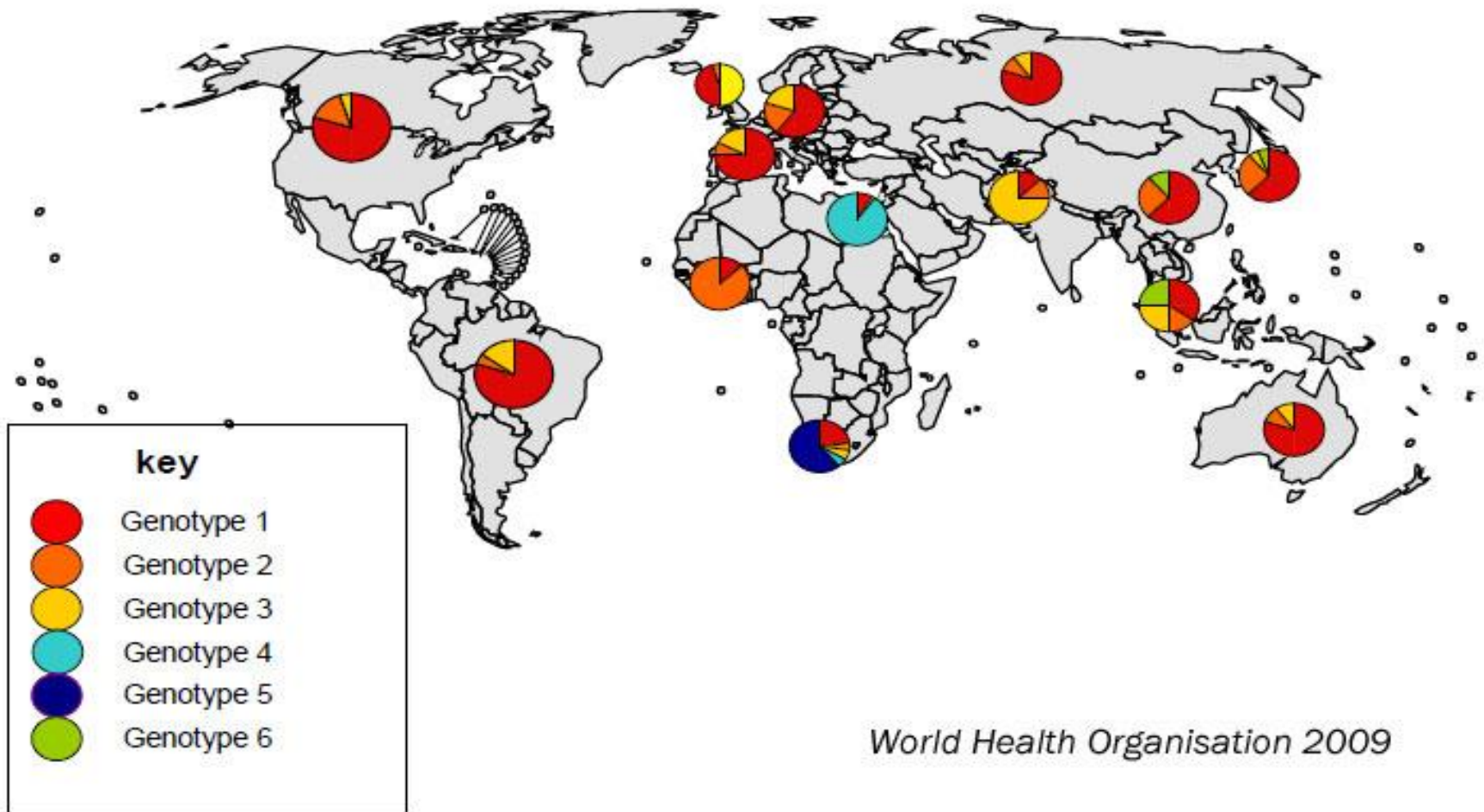


HCV Genotipleri

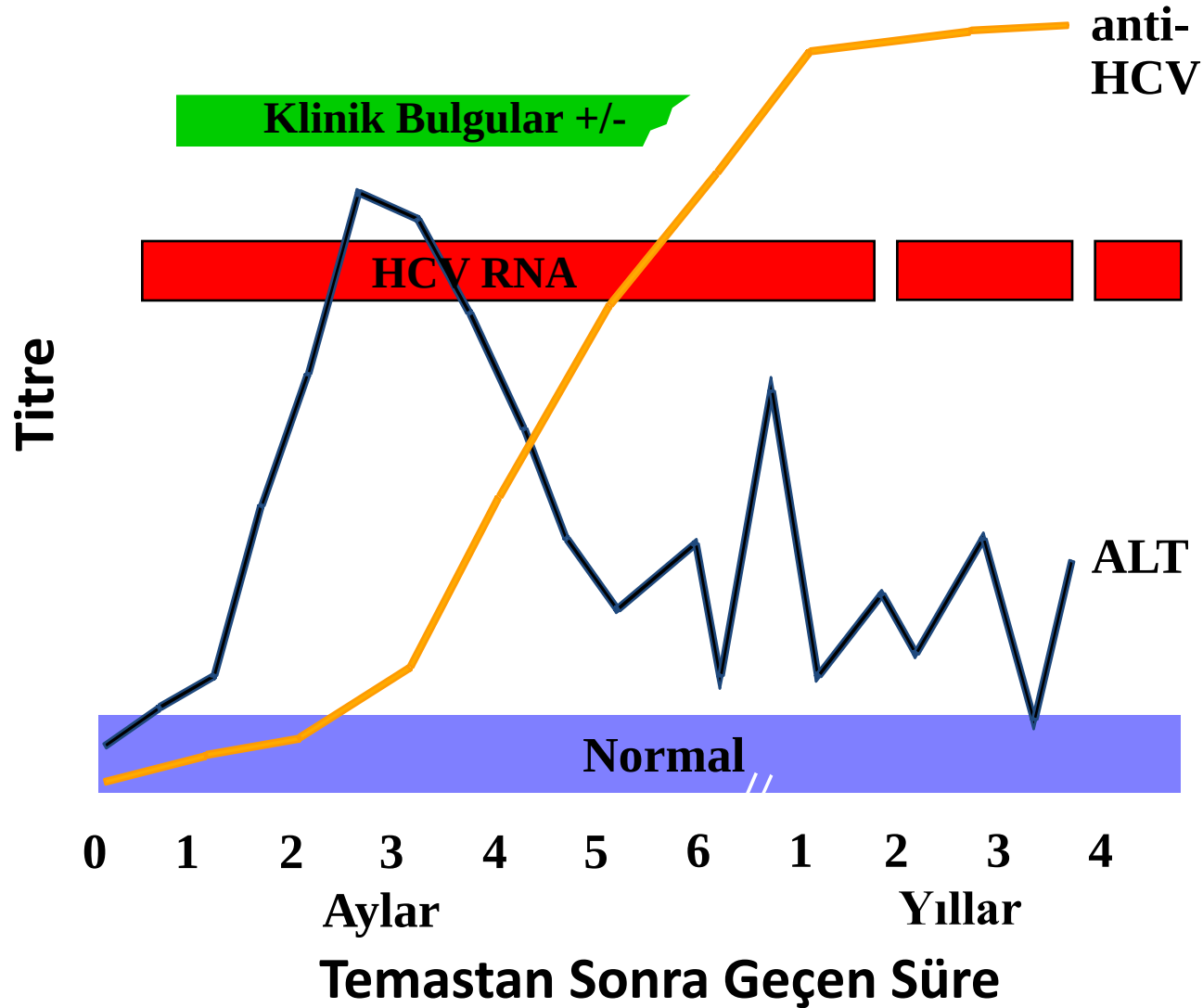
- En az 6 HCV genotipi tanımlanmıştır.
- Orta Afrika'dan kaynaklanan yedinci bir genotip belirlenmiştir.
- Genotipler ayrıca subtiplere ayrılır.



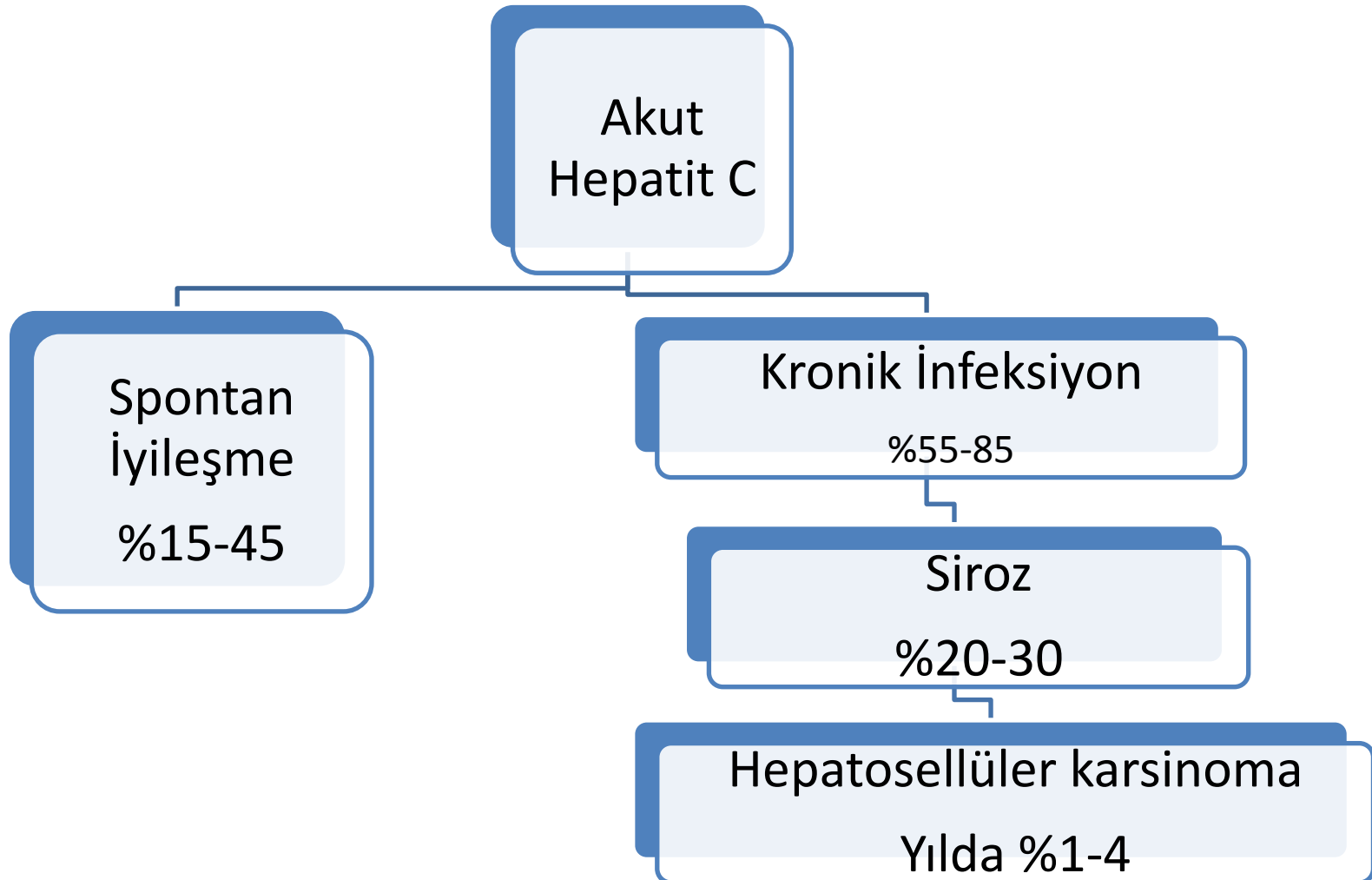
Global distribution of HCV genotypes



Kronik İnfeksiyonla Sonuçlanan Akut HCV İnfeksiyonunun Serolojik Modeli



Hepatit C'nin doğal seyri



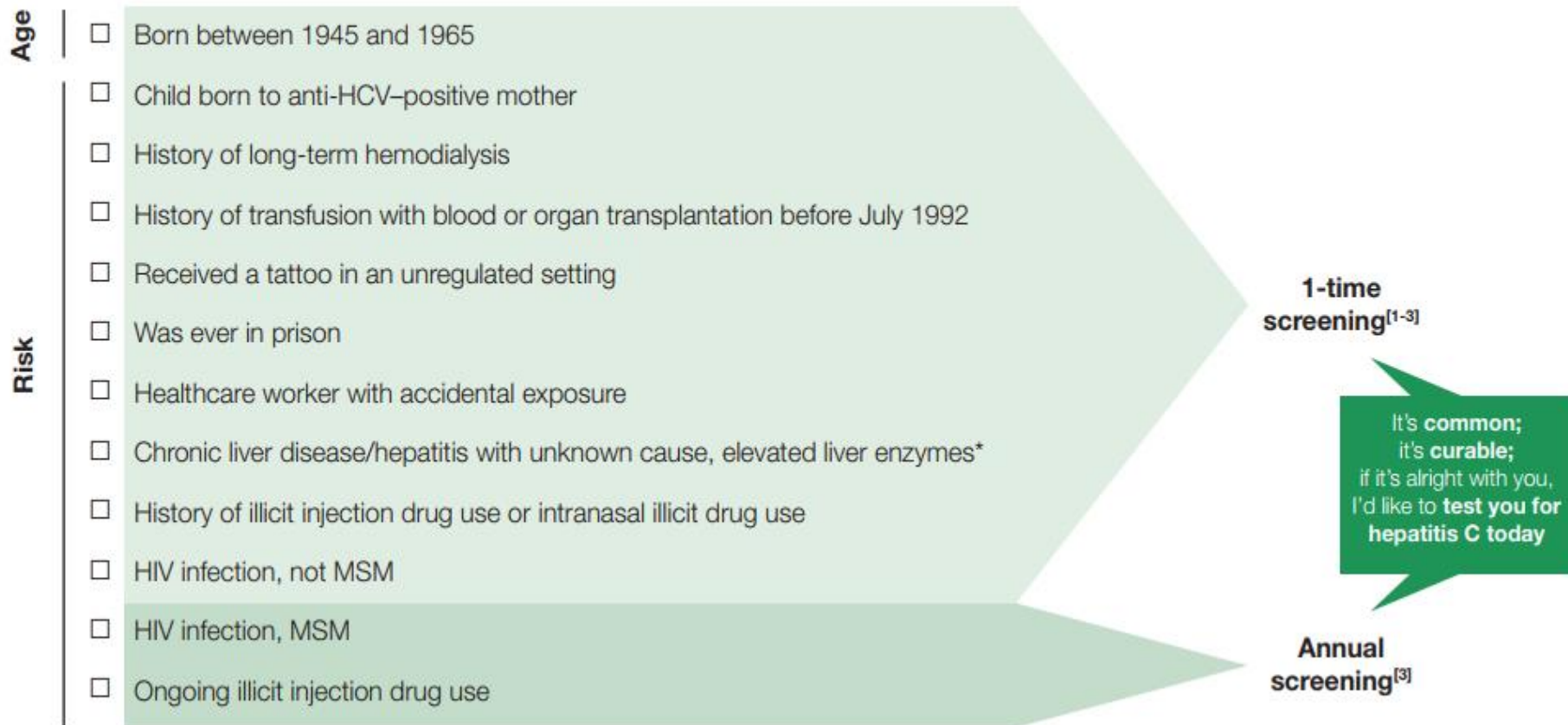
Hepatit C yönünden taranması gereken risk grupları;

- HCV'nin taranmaya başlanmasından önce (1996) kan ve kan ürünleri almış ya da organ nakli yapılmış kişiler
- Halen ya da eskiden damar içi madde ve intranazal kokain bağımlısı olanlar
- HCV-pozitif kanla temas eden sağlık çalışanları
- HIV-pozitif olanlar
- Karaciğer testlerinde açıklanamayan anormallikleri (ya da karaciğer hastalığı) olanlar
- HCV-pozitif anneden doğan çocuklar
- Uzun süredir hemodiyalize girenler
- HCV-pozitif kişilerin şu andaki cinsel partnerleri

olarak tanımlanmıştır.

CDC, USPSTF, and AASLD/IDSA Hepatitis C Virus Screening Recommendations

An individual meeting **at least 1 of the criteria** should receive either **1-time screening** or **annual screening** for HCV infection, depending on the criteria:



By **testing and diagnosing all baby boomers** with chronic HCV infection, we can get many people into care and cured, **averting at least 120,000 deaths**.

— DHHS. National Viral Hepatitis Action Plan, 2017-2020

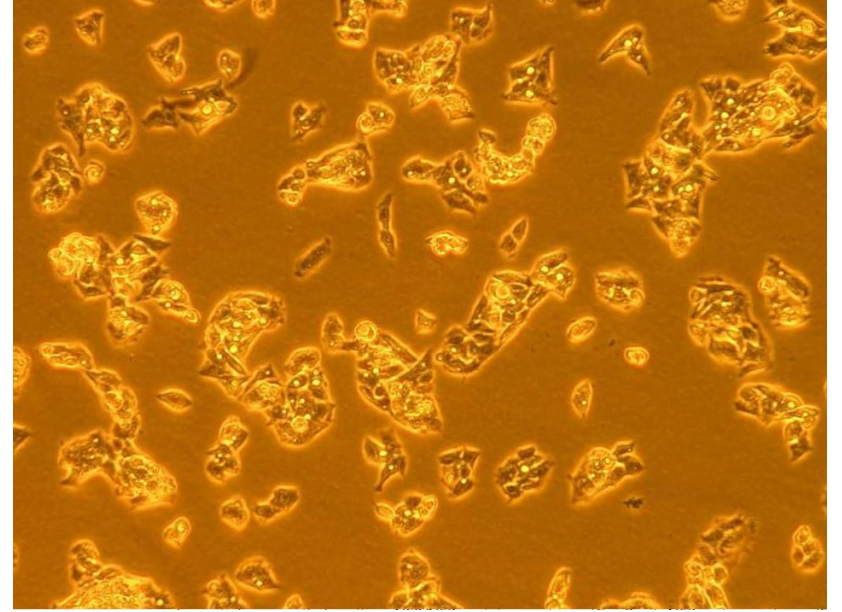
HCV Tanısında Kullanılan Labotaruvar testleri

- Serolojik testler
- Moleküler testler(Nükleik asit testleri,NAT)
- Hücre kültürü???

HÜCRE KÜLTÜRÜ

- 2005 yılından itibaren hücre kültürlerinde virüsün üretilmesi HCV araştırmalarında yeni bir çağı başlatmıştır.

- Hücre kültürü olarak 'Huh7 hepatoma cell line' kullanılır.



Serolojik testler

- ❖ Anti-HCV antikorunun tespiti
 - Anti-HCV IgG
 - Anti-HCV IgM
- ❖ RIBA testi
- ❖ HCV genotipinin serolojik tespiti
- ❖ Total HCV Kor antijen testi

Anti-HCV antikorunun tespiti

- ❖ Serolojik testler 1990 yılından beri kullanılmaktadır
- ❖ İmmunoassay yöntemleri kullanılarak rekombinan HCV proteinlerine karşı oluşan anti-HCV antikorların tespitine dayanır
- ❖ Serolojik tanıda en sık kullanılan yöntemler
 - ❖ Enzim İmmunoassay(EIA)
 - ❖ Kemiluminesan (chemiluminescence)(CLIA)

- EIA.....renk oluşumu
- CLIA.....kimyasal reaksiyonun ürettiği ışığın ölçümü değerlendirilmektedir

Bu Testlerin Özelliği;

- Kolay kullanımları
- Düşük değişkenlik payına sahip olmaları
- Otomasyona uygun olmaları
- Nispeten ucuz olmalarıdır

Çeşitli antikor testleri mevcuttur;

- **Laboratuvar temelli testler** (laboratory based immunoassays)
- **Hızlı hasta başı testler** (rapid point-of-care tests)
- **Ev temelli testler** (home-based tests)

Laboratuvar Temelli Anti-HCV Testleri

Anti-HCV plazma ve serumda hem tarama testi, hem tanı testi olarak kullanılır

	Kor	E1/E2 /NS1	NS2	NS3	NS4	NS5
1.Jenarasyon	-----	-----	-----	-----	C-100-3 (rekombinan)	-----
2.Jenerasyon	C22-3	-----	-----	c33c	C-200-HC-31	-----
3.Jenerasyon	C22-p	-----	-----	c33c	C-100-3, 5-1-1p	NS5

Farklı jenerasyon anti-HCV testleri

- Anti-C100-3 akut infeksiyonda en geç ortaya çıkan antikordur
- Anti-C22c and anti-C33c hastalığın akut döneminde ilk ortaya çıkan antikorlardır
- Anti-NS5 biraz daha geç ortaya çıkar

Kato N, et al. Biochem Biophys Res Commun. 1993

EIA testlerinin duyarlılıkları;

EIA-1 % 70-80

EIA-2 % 92-95

EIA-3 % 97

Robert L, et al. Seminars in Liver Disease.2000

- 3. nesil testlerin duyarlılığı %98.9, özgüllüğü %100 bulunmuştur*

*Colin C, et al. J Viral Hepat. 2001

Dördüncü jenerasyon veya antijen-antikor kombo testler

- ❖ Genellikle sandwich ELİZA kullanılır
- ❖ HCV antikorlarını ve HCV kor proteinini birlikte 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 enfeksiyondan sonra antikor saptama süresini kısaltmıştır
- ❖ INNOTEST Ab IV'ün duyarlılığı %100, özgüllüğü %99.8 dir.

Pencere Dönemi

- Pencere dönemi 1.jenerasyon testlerde 16 hafta iken , ikinci jenerasyon testlerde 10 hafta ve 3.jenerasyon testlerde 8 haftaya düşmüştür.
- Dördüncü jenerasyon testlerde antikörlerin yanısıra HCV kapsit antijenide mevcuttur. Bu testler pencere dönemini diğer testlere göre 17 gün kadar daha düşürmüştür*.

*Ecta Gupta, et al. Asian J Transfus Sci. 2014.

FDA onaylı Anti-HCV tarama testleri

Test	Üretici	Format
Abbott HCV EIA 2.0	Abbott laboratories	EIA
Advia Centuar	Siemens	CIA
Architect Anti-HCV	Abbott laboratories	CMIA
AxSYM Anti-HCV	Abbott laboratories	MEIA
OraQuick HCV Hızlı Tanı Testi	OraSure Technologies	İmmunochromatographic
Ortho HCV Version 3.0 ELISA Test System	Ortho-Clinical Diagnostic	EIA
Vitros Anti-HCV	Ortho-Clinical Diagnostic	CIA

EIA: Enzyme immunoassay

CIA: Chemiluminescent immunoassay

CMIA: Chemiluminescent microparticle immunoassay

MEIA: Microparticle enzyme immunoassay

HIZLI TANI TESTLERİ

- Standart laboratuvar temelli testlerle kıyaslanabilecek performansa sahip birkaç hızlı tanı testi geliştirilmiştir
- Hepsi '*immunokromatografi*' yöntemini kullanır
- Bu testler venöz kan, parmak ucundan alınan kan, serum, plazma ve tükürükten çalışabilir
- Sonuçlar genellikle 30 dakikada alınabilmektedir

HIZLI TANI TESTLERİ

- 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



HIZLI TANI TESTLERİ

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

Lee SR, et al. J Virol Methods 2011
Smith BD, et al. J Infect Dis 2011



Flexible Specimens for Clinical and Non-Clinical Settings

Fingerstick

Venipuncture Whole Blood

Simple Testing Procedure

Fingerstick

Step 1 - Collect sample.



Step 1b - Mix sample in buffer.



Step 2 - Insert the device into the buffer.



Step 3 - Read between 20 and 40 minutes.



Non-Reactive
Line in the C Zone



Reactive
Line in the C and T Zones

Flexible Specimens for Clinical and Non-Clinical Settings

Fingerstick

Venipuncture Whole Blood

Simple Testing Procedure

Venipuncture Whole Blood

Step 1 - Collect sample.



Step 1b - Mix sample in buffer.



Step 2 - Insert the device into the buffer.



Step 3 - Read between 20 and 40 minutes.



Non-Reactive
Line in the C Zone



Reactive
Line in the C and T Zones

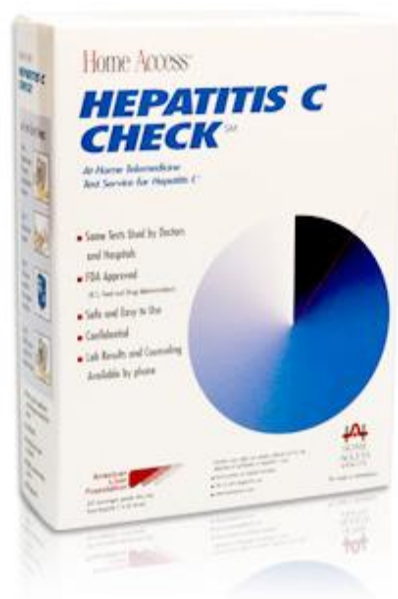


HIV-1 Test System

Express (next day) HIV-1 Test

Hepatitis C

FDA Cleared Cholesterol Panel



Hepatitis-C Test - \$59.95

Qty:

Hepatitis-C Test 2-Pack - \$105.95

Qty:

The Home Access® Hepatitis C

FDA Approved - The only telemedicine Hepatitis C **counseling and testing** service approved by the U.S. Food and Drug Administration for use directly by consumers.

Accurate - As accurate as tests used by Doctors and Hospitals.

Anonymous - You are identified only by a code number that comes with your kit.

Help Line - Toll-free telephone support for test and result questions.

Easy - A non-invasive, simple fingerstick sample is all that is needed

Additional Information

- [How It Works](#)
- [FAQ's](#)
- [Informational Resources](#)
- [Risk Assessment](#)

Anti-HCV yalancı negatifliği ve pozitifliği

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

SERONEGATİF HCV İNFEKSİYONU SIKLIĞI

Popölasyon	Seronegatif HCV infeksiyonu %	Referans
HIV/HCV koinfekte Kişiler	3.2-13.2	Bonacini et al.(2001), Chamie et al.(2007), George et al.(2002), Hadich et al.(2007)
Hemodiyaliz Hastaları	1-15	Carnerio et al.(2001), Fabrizi et al.(1999), Hanuke et al.(2002), Schröter et al.(1997)
Organ Donörleri	0.2-0.9	Aswed et al.(2005), Challine et al.(2004), Legler et al.(2000)
Kan Donörleri	0,0004-0,08	Bröjer(2005), Seyfried et al.(2005), Stramer et al.(2004)

Anti-HCV IgM antikorları

- Pozitif anti-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 markır 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

RIBA TESTLERİ

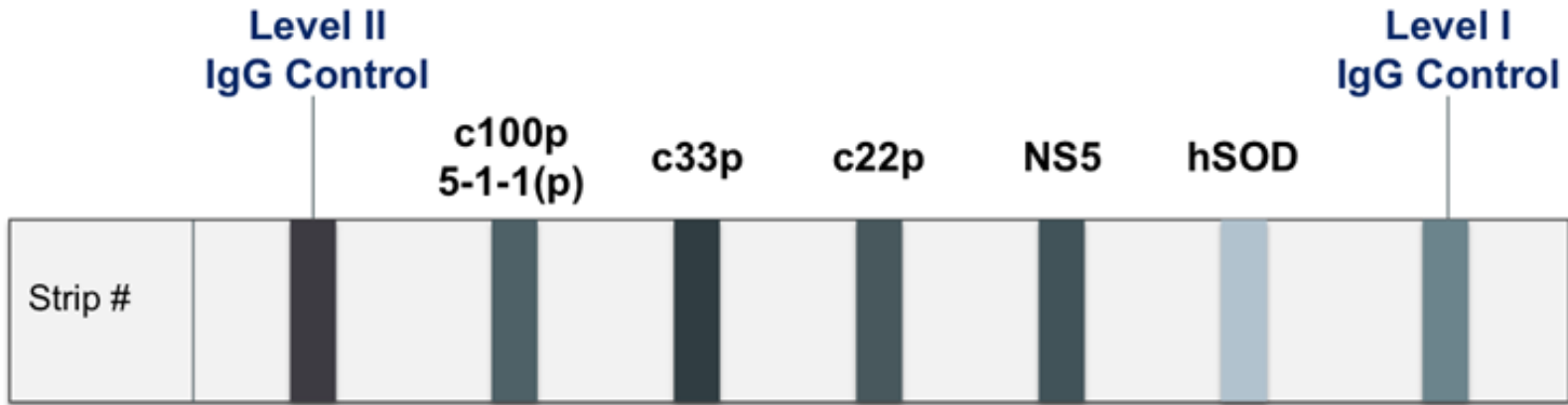
- Üçüncü Kuşak RIBA testlerinde 4 rekombinant protein ile işaretlenmiş nitrosellüloz striplerler kullanılır
 - C33c
 - C100-3
 - NS5
 - Kor bölgesinden bir sentetik peptit

Chiron® RIBA™ 3.0 SIA #930600



- ❖ Viral proteinin bulunduğu striplerin üzerine serum konur
- ❖ Renk değişikliği antijen antikor etkileşimini gösterir
- ❖ Sonuçlar pozitif, belirsiz veya negatif olarak belirlenir
- ❖ İki veya daha çok proteinde renk değişimi varsa test pozitifdir
- ❖ Tek bir proteinde renk değişimi varsa test belirsiz olarak adlandırılır
- ❖ Belirsiz sonuç alındığında ayırım için diğer testler yapılmalıdır.

HCV RIBA 3.0



Anti-HCV pozitif, HCV RNA negatif olan bir hastada

- **RIBA pozitif ise;** Hasta HCV geçirmiş ve iyileşmiştir. Virüs olmadan persistan antikor vardır.
- **RIBA negatif ise;** EIA sonuçları muhtamelen yalancı pozitiftir

- CDC* çalışmasında Anti-HCV testinde S/Co oranı 3.8'den yüksekse RİBA testi pozitifliği %95'in üzerinde bulunmuştur.
- Bu nedenle S/Co oranı 3.8'den yüksekse testin RİBA ile doğrulanması gerekli değildir.
- Nükleik asit testlerinin yaygın ve kolay ulaşılabilir olmasından dolayı RİBA testi günümüzde önemini kaybetmiştir.

Tarama test kiti adı	üretici	Deney Formatı	Sinyal-cut-off oranı ≥% 95 fazla doğrulukla gerçek pozitiflik habercisi
Ortho HCV Version 3.0 ELISA Test System	Ortho	EIA (Enzyme Immunoassay)	≥ 3.8
Abbott HCV EIA 2.0	Abbott	EIA (Enzyme Immunoassay)	≥ 3.8
VITROS Anti-HCV	Ortho	CIA (Chemiluminescent Immunoassay)	≥ 8.0
AxSYM Anti-HCV	Abbott	MEIA (Microparticle Immunoassay)	≥ 10.0
Architect Anti-HCV	Abbott	CMIA (Chemiluminescent Microparticle Immunoassay)	≥ 5.0
Advia Centaur HCV	Bayer	CIA (Chemiluminescent Immunoassay)	≥ 11.0

HCV genotipinin serolojik tespiti

- HCV genotipi kompetatif EIA ile genotip spesifik HCV epitoplarına yönelik antikorların tespiti ile saptanabilir.
- Günümüzde kullanılan test (Murex HCV serotyping , Abbott Laboratories, North Chicago, Illinois) ile genotip (1-6) tespit edilebilir, subtipler saptanamaz.
- Duyarlılığı yaklaşık %90' dır.
- Miks serolojik pozitiflik görülebilir. Miks enfeksiyonla ilişkili olabileceği gibi çapraz reaksiyonda olabilir.

Total HCV Kor antijen testi

- ❖ Hepatit C viremisini tespitte kullanılan serolojik bir testtir
- ❖ Özgün monoklonal antikorlar kullanılarak HCV'nin kor antijenlerinin tespiti temeline dayanır
- ❖ ELİZA veya CLIA yöntemiyle çalışılır
- ❖ Enfeksiyonun her döneminde viremiyi tespit edebilir
- ❖ Kronik HCV hastalarının serumunda ölçülen HCV RNA ve kor antijen ölçümleri arasında iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir

Jose Lorenzo et al. Journal of Virological Medhods,2004

- HCV kor ag testinin en önemli dezavantajı tespit limitinin alt sınırının yüksek olmasıdır.
- Yeni jenerasyon CLIA temelli kantitatif testin (Architect HCV Ag Test, Abbot, Germany) alt sınırı yaklaşık 1000 IU/ml kadar iyi olmasına rağmen, bu değer RT-PCR alt limitleriyle karşılaştırıldığında çok yüksek kalmaktadır.

Morota K, et al. J Virol Methods. 2009

Kesli R, et. J Clin Microbiol. 2011

HEPATİT C MOLEKÜLER TESTLER

MOLEKÜLER TESTLER

- HCV RNA
 - Kalitatif
 - Kantitatif
- Genotip ve subtip tayini
- Antiviral direnç tayini

HCV RNA

- HCV tanısında ve tedavi takibinde moleküler testler anahtar rol oynar.
- Aktif HCV replikasyonunun tespitinde altın standarttır
- İğne batması veya kan transfüzyonu sonrası bulaşta temastan 1 hafta kadar kısa bir süre sonra saptanabilir olması akut enfeksiyon tanısındaki önemini vurgular.

Moleküler Test Yöntemleri

- RT-PCR (reverse transcription-polymerase chain reaction)
- TMA (transcription-mediated amplification)
- bDNA (branched DNA signal amplification)

Kalitatif NAT

- Uzun yıllar HCV tanısının teyit edilmesinde kullanılmıştır.
- Konvansiyonel RT-PCR veya transcription-mediated amplification (TMA) yöntemleriyle çalışılır.
- Günümüzdeki endikasyonu anti-HCV pozitif hastalarda viremi varlığını göstermek ve kan bankalarında NAT ile HCV taramasıdır
- 30 kopya/ml' nin altında tespit sınırı olan Kantitatif testlerin kullanımı girmesiyle kalitatif testler önemini kaybetmiştir.

Kantitatif NAT

- Sensivitesi (%99) ve spesifitesi (%98-99) çok yüksektir.
- Tedavi takibinde hep aynı testin kullanılması önerilir.
- DSÖ sonuçlarda IU/ml kullanılmasını önermektedir.

Tanı ve Tedavi Takibinde Kullanılan FDA Onaylı HCV RNA Testleri

Testler	Metod	Duyarlılık	Kullanıldığı yer
Kalitatif			
Cobas Amplicor HCV version 2.0	RT-PCR	≥ 50	Tanıda ve tedavi takibinde
VERSANT HCV RNA	TMA	≥ 5	Tarama ve tanı teyidinde
Kantitatif			
Abbott Real-Time HCV	Real-Time RT-PCR	$12-100 \times 10^6$	Tedavi takibinde
Cobas AmpliPrep/Cobas Taqman HCV Test	Real-Time RT-PCR	$43-69 \times 10^6$	Tedavi takibinde
Cobas Taqman HCV version 2.0, for use with the high pure system	Real-Time RT-PCR	$25-300 \times 10^6$	Tedavi takibinde
VERSANT HCV RNA 3.0	bDNA	$615-7.7 \times 10^6$	Tedavi takibinde
RT-PCR: Reverse transcriptase –polymerase chain reaction TMA: Transcription-mediated amplification bDNA: branched –chain DNA			

Genotipleme

- Ticari genotiplerin çoğu virüsün 5-NCR bölgesini hedeflemektedir.
- İn vivo mutasyonlar sebebiyle yanlış genotiplemeye neden olabilir.
- Yakınlarda gerçek zamanlı PCR yöntemi genotipleri belirlemek için uyarlanmıştır.

HCV genotip testleri		
Genotipleme Tekniđi	Genomik bölge/Metod	Spesivitesi/Kullanımı
INNO-LİPA HCV II	5'UTR/line probe	Genotip1-6 identifiye eder, subtip identifikasyonu zordur
Versant HCV Genotyping Assay	5'UTR core/line probe	Genotip1-6 identifiye eder,tip 2 ve 4 identifikasyonu zordur.
Trugene 5'NC HCV Genotyping	5'UTR/ sequencing	Subtip izolasyonu zordur.
Abbott Real-Time HCV Genotype II Assay	5'UTR, NS5B	Genotip 1a(NS5B), 1b(NS5B), 2a,2b,3,4,5,6 izole eder.

Antiviral Direnç Testleri

- Moleküler yöntemler kullanılır
- DAA kullanımı ile direnç kaçınılmaz
- Mutasyonlar spontan veya antiviral baskı ile ortaya çıkar
- Henüz tedavi başlangıcında rutin olarak direnç testi önerilmemektedir*

*EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015

Serolojik ve Moleküler testlerin klinik kullanımları

Anti HCV pozitifliği tek başına hepatit C tanısı koymakta yeterli değildir

- ❖ 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 testide başlangıçta istenmelidir

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

Pozitif Anti-HCV ve negatif HCV-RNA testi

- ❖ Tespit edilebilir HCV RNA yokluğu esas olarak kronik hepatit C infeksiyonunun olmadığını gösterir
- ❖ Duyarlı RNA testleri (örn. <50 IU/mL) ile yalancı negatif sonuç olasılığı azdır
- ❖ Bu durumda tek başına pozitif anti-HCV daha önce geçirilmiş hepatit C infeksiyonunu gösterir
- ❖ İnfeksiyon ya spontan iyileşmiş, ya da başarılı bir tedavi sonrası virüs kaybolmuştur

- ❖ Eğer geçirilmiş infeksiyon ve yalancı pozitiflik ayırımı yapılmak isteniyorsa, 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 anti-HCV bakılmaya başlandıktan sonra böyle bir durumla karşılaşma ihtimali son derece nadirdir
- ❖ Bebeklerde maternal anti-HCV antikorlarının tespiti
- ❖ Hastada mevcut HCV RNA düzeyi testin tespit ettiği sınırların altındadır veya HCV RNA'yı tespit etmede başka bir teknik sorun vardır. Günümüzde kullanılan duyarlı 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 Hepatit C

❖ 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

2. Karaciğer enzimleri normal, HCV RNA negatif, Anti-HCV pozitif. Karaciğerde ve PKMNH de HCV RNA pozitif

Carreno V, et al. World J Gastroenterol 2012

DAA ile tedavi takibinde serolojik ve moleküler testlerin yeri

- **Antiviral tedaviye başlamadan önce;**
 - HCV genotip ve subtip
 - Kantitatif HCV RNA (HCV viral yük)**bakılmalıdır**

- Tedavinin 4.haftasında ve tedavi sonrası 12. haftada kantitatif HCV RNA testi yapılmalıdır.
- Tedavi boyunca HCV RNA testi yapılamıyorsa tedavi kesilmemeli veya ara verilmemelidir.

- Tedavi sonu ve tedavi sonrası 24. haftada kantitatif HCV viral yük yapılabilir.

- Eğer tedavinin 4.haftasında hala HCV RNA tespit edilebilir düzeylerde ise 6.haftada HCV RNA tekrarlanır.
- Eğer viral yükte 10 kat (1 Log) artış söz konusu ise tedavinin kesilmesi önerilir.

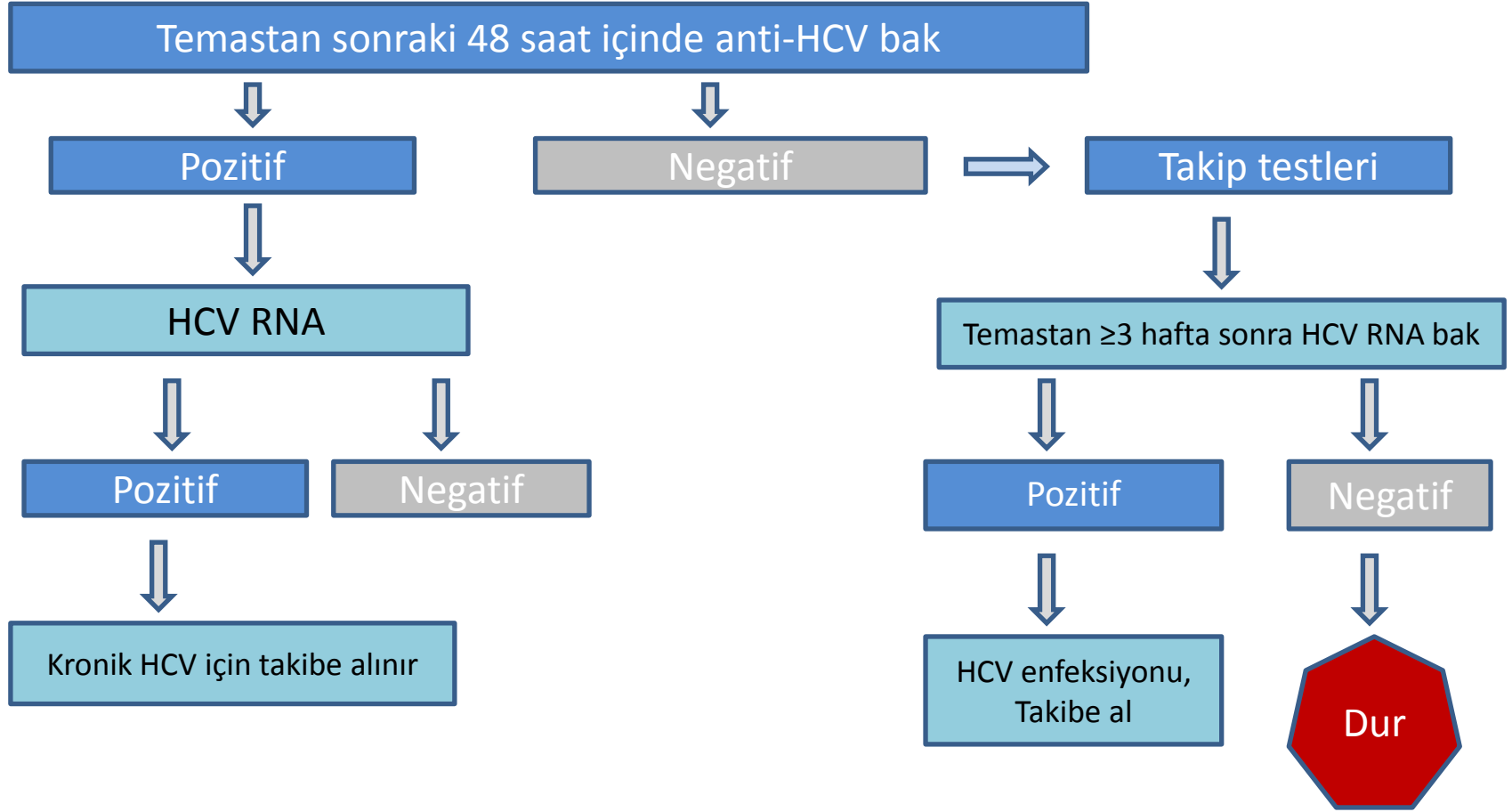
- Tedavinin 4.haftasında pozitif olan HCV RNA'nın 6.haftada titresi azalır ise bu durumda tedavinin kesilmesi yada devamı konusunda bir öneri yoktur.

Kalıcı virolojik yanıt gelişen hastalarda ve immunsupresif tedavi alan hastalarda HCV için prospektif takip gerekmez.

HCV ile temas eden sağlık personelinin takibi

- Kan ve vücut sıvılarıyla temas sonrası HCV bulaşı sağlık personeli için risk oluşturur.
- Kaynağın HCV RNA'sı pozitif ise veya bilinmiyorsa aşağıdaki algoritma izlenmelidir.

HCV ile temas eden sağlık personelinin takibi



* Eğer kaynağın HCV RNA'sını bakmak mümkün olmazsa, anti-HCV bakılmalı ve pozitif ise sağlık personeli takibe alınmalıdır. Akut enfeksiyonda HCV RNA pozitif iken anti-HCV negatif olabileceği akılda tutulmalıdır.

†Düşük HCV prevalansı(%1) olan bir popölasyonda anti-HCV pozitif hastaların %22'sinde sonucun yalancı pozitif olduğu ortaya çıkmıştır. Ayrıca %10 hastada ara değer bulunmuştur ve bunlarında çoğunun yalancı pozitif olduğu anlaşılmıştır. Anti-HCV pozitif, HCV RNA negatif bulunan hastaların yaklaşık %50'sinde anti-HCV yalancı pozitifdir.

‡Eğer HCV RNA testi pozitif ise 6.ayda ve sonrasında anti-HCV testi yapılmalıdır.

Kan Transfüzyonu ve nükleik asit testleri

- HCV kan bankalarında rutin olarak bakılan etkenlerden biridir.
- Sadece anti-HCV bakıldığında pencere dönemi nedeniyle kaçaklar olabilmektedir.
- Pencere dönemi kişi infekte olduktan serokonversiyon gelişinceye kadar olan dönemdir.
- HCV RNA ile taramalar bu pencere periyodunu oldukça kısaltmaktadır.

Detection of HIV-1



■ ID-NAT Detection
■ Ab or Ag Detection

Detection of HCV



Detection of HBV



Dr. Anand Deshpande

Kan Transfüzyonu ve nükleik asit testleri

- Kan taramalarında NAT kullanımı gelişmiş ülkelerde HCV'nin transfüzyonla bulaşını önemli ölçüde azaltmıştır.
- Rölatif bulaş riski NAT kullanımı sonrası < 1 milyonun altındadır.
- Yakın zamanda yapılan bir çalışmada anti-HCV pozitif donörlerin %29.4'ünde NAT testi negatif olduğundan, anti-HCV ve NAT testleri birlikte yapılmalıdır (*Roth WK, Vox Sang 2012*)

Nükleik Asit Test (NAT) Laboratuvarı



Türk Kızılay'ı 30 Ekim 2014 de 6'lı havuz kullanarak HBV DNA, HCV RNA, HIV-1 RNA / HIV-2 RNA için NAT testine başladı

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 infeksiyonda hem anti-HCV negatifliği, hemde HCV RNA negatifliğinin birlikte bulunması muhtamel 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 infeksiyon düşünülmelidir.

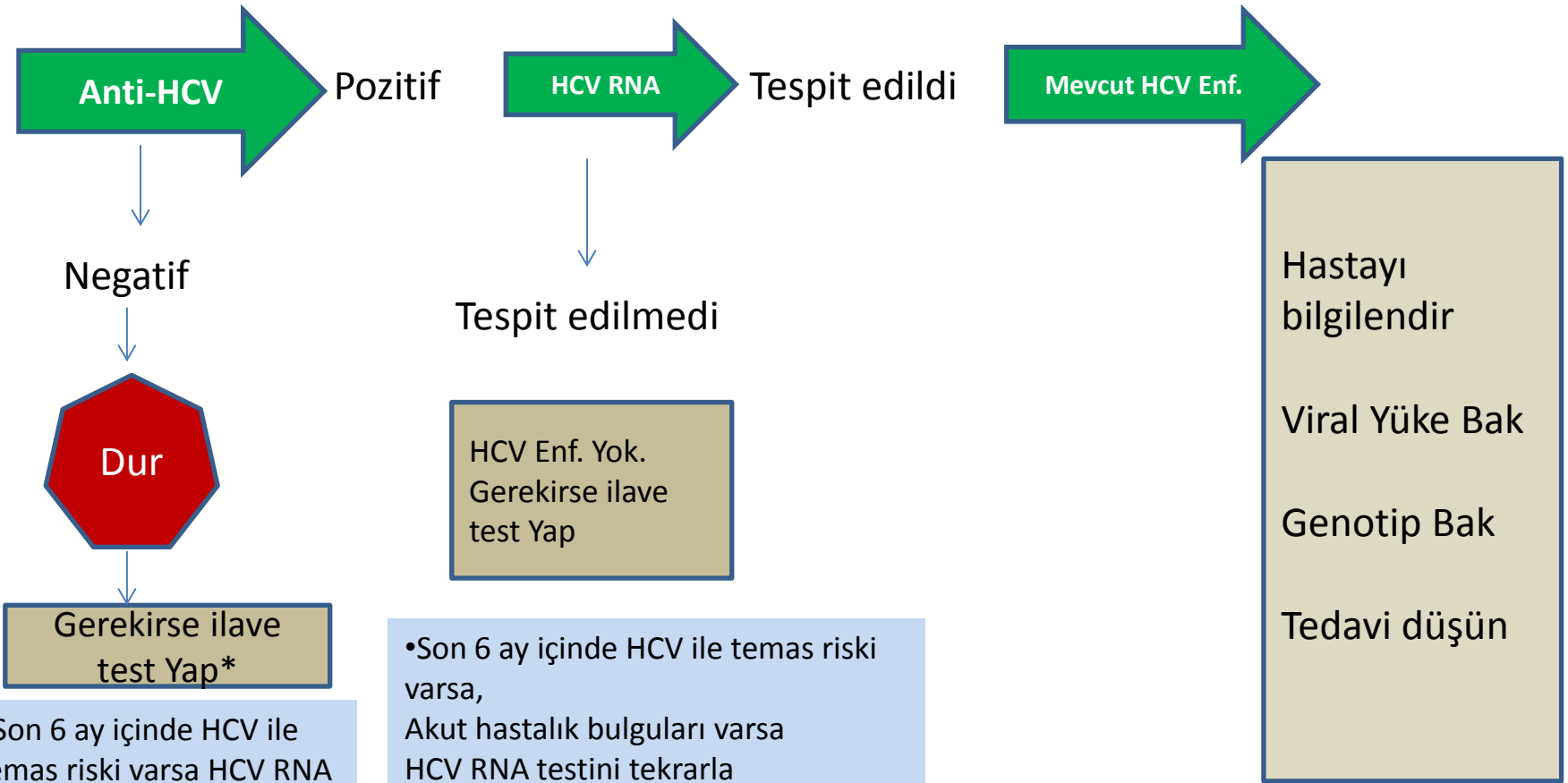
Akut hepatit C tanısı için altın standart;

Tipik olarak temas sonrası;

- 1.haftada: anti-HCV negatif, HCV RNA negatif, ALT normal
- 4.haftada: anti-HCV negatif HCV RNA pozitif, ALT yüksek
- 8.Haftada: anti-HCV pozitif HCV RNA pozitif, ALT yüksek

Perinatal bulaşın gösterilmesi

- Anneden geçen antikorların 18 aya kadar pozitif olabileceğinden dolayı, 18 aya kadar çocuklarda anti-HCV testinin tanıda yeri yoktur.
- Bebeklere 1-3 ay arasında HCV RNA testi yapılarak ve en az iki kez pozitifliği gösterilerek tanı konur.



*Son 6 ay içinde HCV ile temas riski varsa HCV RNA testi yap. İmmün sistemi sağlam kişilerde HCV RNA yapma imkanı yoksa 6 ay sonra anti-HCV tekrarı yapılabilir.

- Son 6 ay içinde HCV ile temas riski varsa, Akut hastalık bulguları varsa HCV RNA testini tekrarla
- Anti-HCV tekrarı(yalancı pozitiflik ?)

Aktif HCV enfeksiyonu olan hastalara yaklaşım

- HCV'li hasta hastalığın ilerlemesi ve diğer insanlara HCV bulaşının engellenmesi konularında bilgilendirilmelidir
- Alkol almaması önerilmelidir.
- HIV,HBV gibi komorbiditeler araştırılmalıdır
- Hepatit A ve B aşısı yapılmalıdır
- Karaciğer hastalığını şiddeti,HCC açısından izlenmeli, antiviral tedavi düşünülmelidir
- Sirozu olan hastalarda pnömokok aşısı önerilmelidir

Akut viral hepatit C bildirimi zorunlu bir hastalıktır

Beni dinlediğiniz
için teşekkür
ederim.

GRUP A

- AKUT GASTROENTERİT ENFEKSİYONU
- BOĞMACA
- BOTULİZMUS
- BRUSELLOZ
- DİFTERİ
- GONORE
- HIV ENFEKSİYONU
- KABAKULAK
- KIZAMIK
- KIZAMIKÇIK
- KOLERA
- KUDUZ
- KUDUZ RİSKLİ TEMAS
- MENİNGOKOKSİK HAST.
- NEONATAL TETANOZ
- SARI HUMMA
- SİFİLİZ
- SİTMA
- SU ÇİÇEĞİ
- ŞARBON
- ŞARK ÇIBANI
- TETANOZ
- TİFO
- TÜBERKÜLOZ
- AKUT VİRAL HEPATİTLER
 - Hepatit A
 - Hepatit B
 - Hepatit C
 - Hepatit D
 - Hepatit E