

KRONİK HEPATİT C TANISI NASIL KONUR? KİMLER TEDAVİ EDİLMELİ?

Doç. Dr. Ali Asan
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Tıp Fakültesi
Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

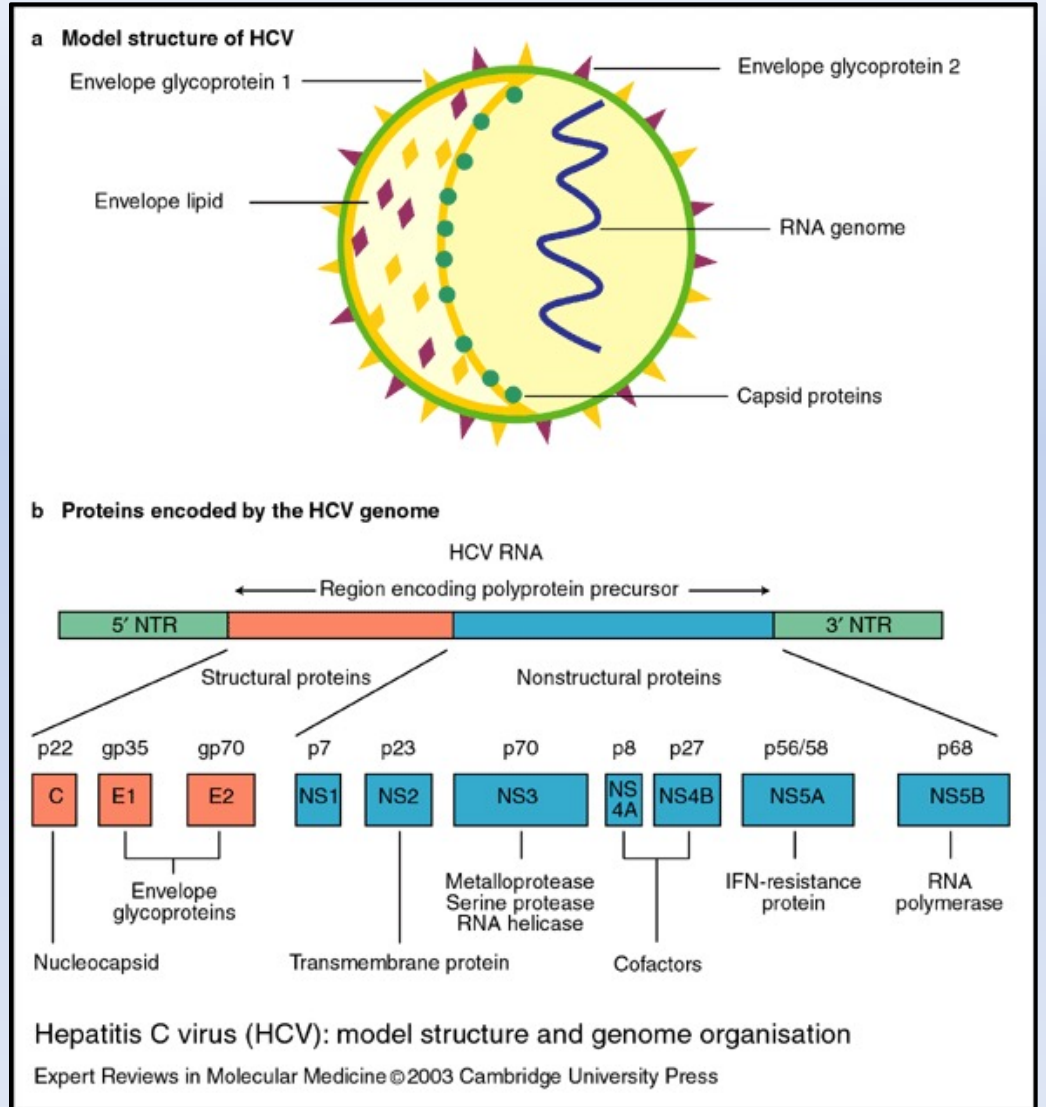
slido

Join at
slido.com
#950 347



HCV Virusu

- Flaviviridae ailesi
- Hepacivirus cinsi
- Tek iplikli
- 30-60 nm çapında
- 9600 nükleotid uzunluęunda
- Zarflı
- RNA virüsü





- Amerikalı virologlar Harvey Alter, Charles Rice ile İngiliz bilim insanı Michael Houghton "Hepatit C virüsünün keşfi" nedeniyle
- 2020 Nobel Tıp Ödülü'ne layık görüldü

Hastalık Yüğü

- Viral hepatitler tüm dünyada yaygın olarak görülen ve ülke ekonomisini olumsuz etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur
- Batı toplumunda kronik karaciğer hastalığının en sık nedenini hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu ve kronik alkol tüketimi
- Ülkemizde hepatit B virüs (HBV) ve HCV enfeksiyonlarına bağı kronik viral hepatitlerdir

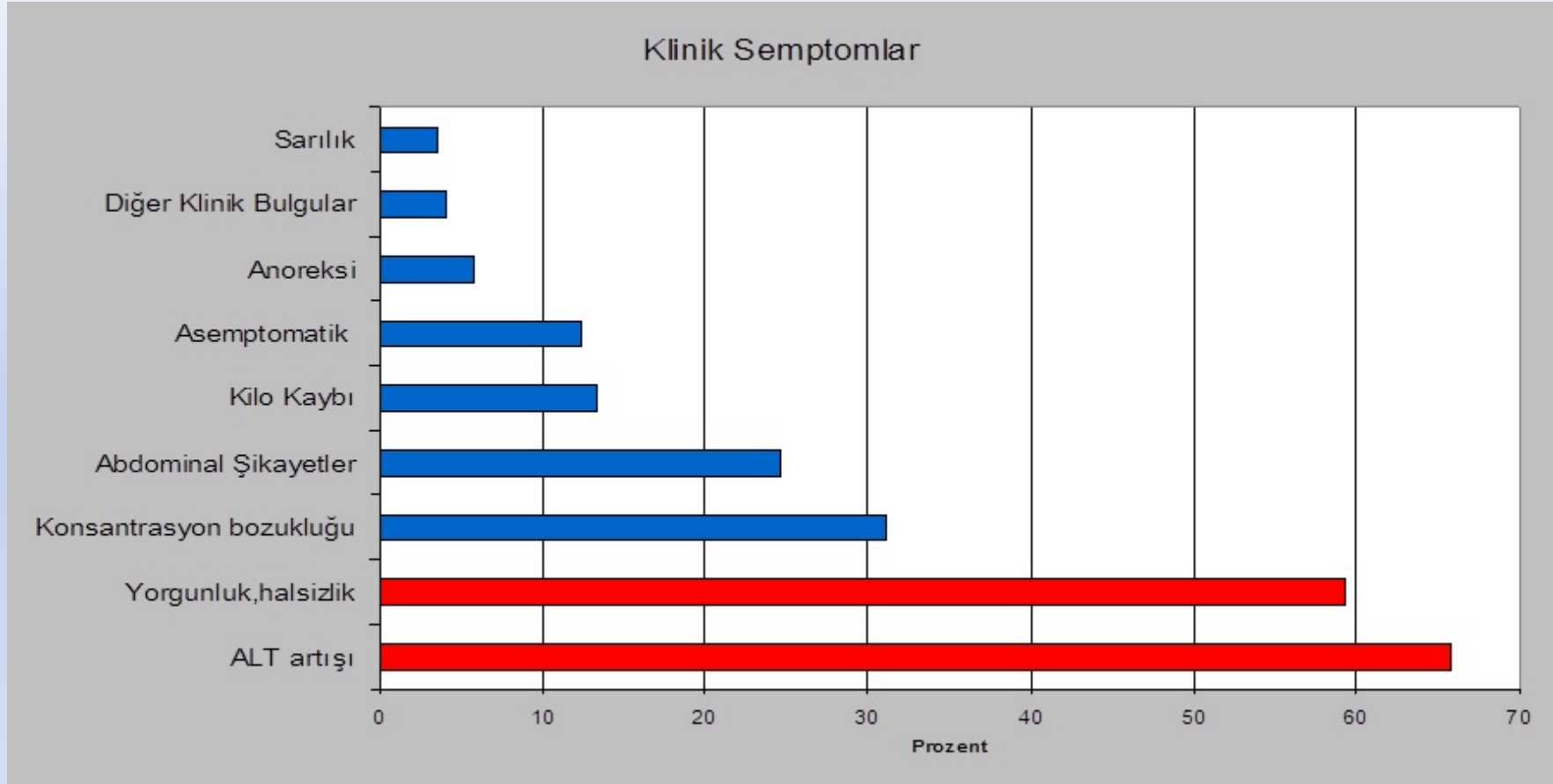
Türkiye’de karaciğer hastalıkları içinde HCV’nin payı

- Kronik hepatit %25
- Karaciğer sirozu %18
- HCC %20
- OLTx bekleme listesi %15

Dünya Sağlık Örgütü 2021 Küresel Hepatit İlerleme Raporu

- 2019 yılı verilerine göre toplam 58 milyon kişi HCV ile enfekte
- 1.5 milyon kişi HCV ile yeni enfekte oldu
- 290.000 kişi HCV ile ilişkili nedenlerden hayatını kaybetti
- Hastaların %21'i tanı almıştır, tanı alanların %62'si tedaviye erişebilmiştir
- 2015'te 1.1 milyon kişi, 2019'da 9.4 milyon kişi tedavi almıştır

HCV Enfeksiyonu Belirtileri



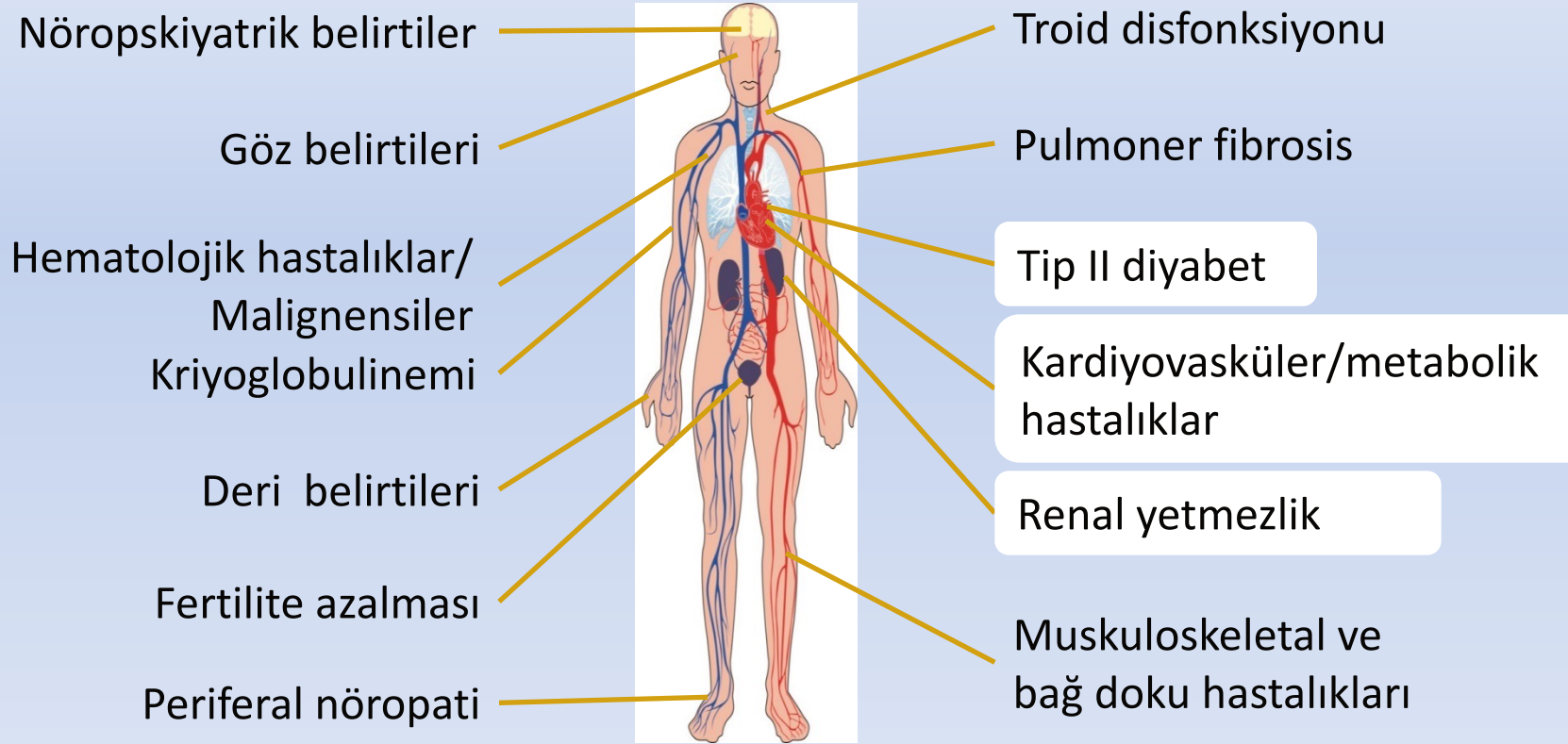
Hastaların büyük bir çoğunluğu asemptomatik

Semptomatik hastaların çok azında hasta sarılık tablosu ile gelir

ALT artışından sonra en sık görülen şikayetler halsizlik, yorgunluk vb. nonspesifik semptomlar

HCV Karaciğer Dışı Etkileri

Kronik Hepatit C enfeksiyonu olan hastaların yaklaşık %75'inde karaciğer dışı belirtiler gelişir. Karaciğer dışı belirtiler hastayı doktora yönelten ilk neden olarak görülebilir.



HCV Enfeksiyonu Yönünden Risk Altındaki Gruplar

- 1996'dan önce kan ve kan ürünü alanlar
- Sık kan ve kan ürünü transfüzyonu olanlar
- Damar içi madde kullananlar
- Riskli cinsel davranış öyküsü olanlar
(Eşcinsel/biseksüel erkekler, çoklu cinsel partner,
seks işçileri)

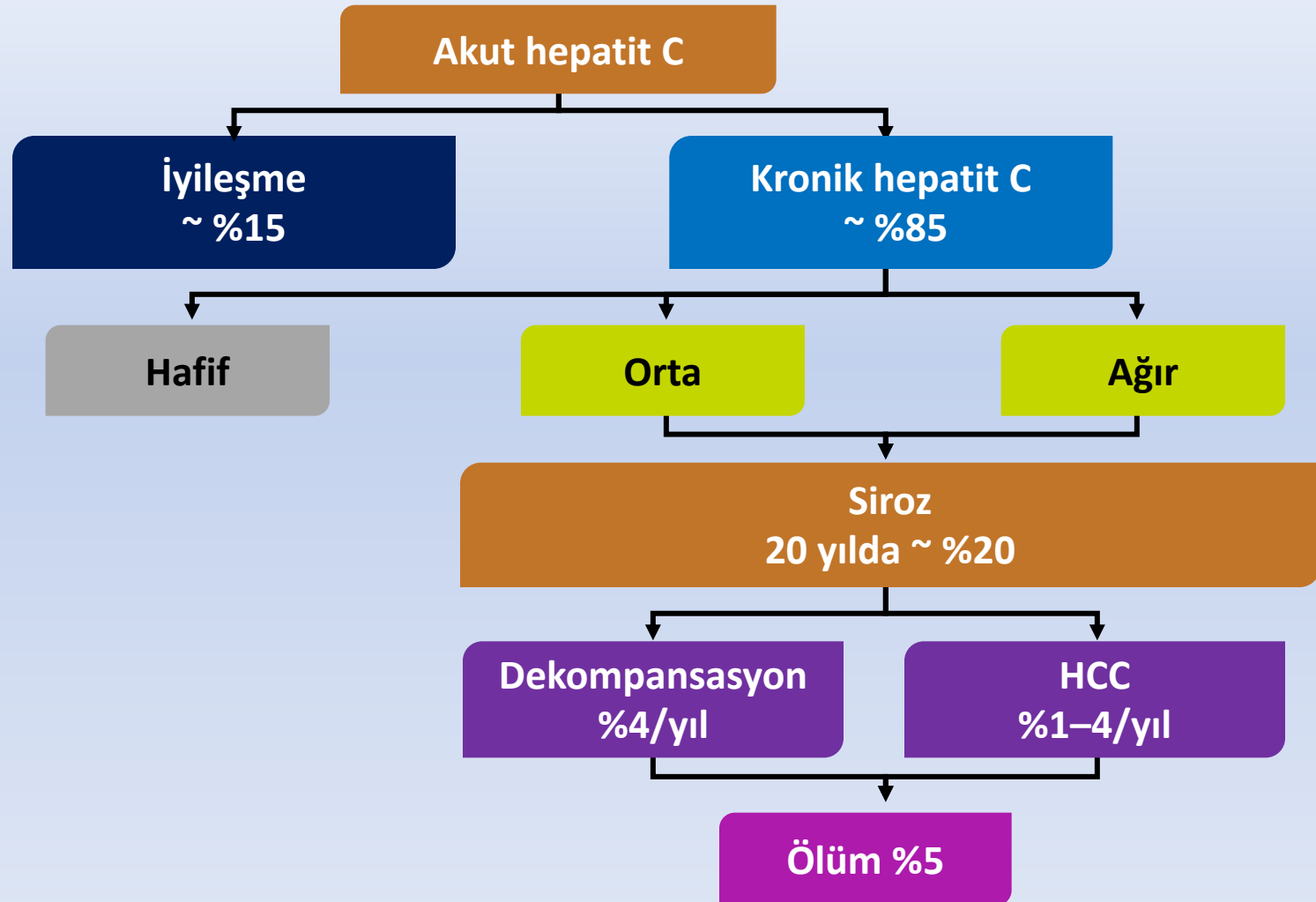
HCV Enfeksiyonu Yönünden Risk Altındaki Gruplar

- Diş tedavisi ve tıbbi girişim geçirenler
- Hemodiyaliz hastaları
- Organ nakli olan hastalar
- Ortak kapalı alanlarda yaşayanlar (hapishane, kreş, bakımevi, askeri koğuş)
- Aile içi temas riski olanlar

HCV Enfeksiyonu Yönünden Risk Altındaki Gruplar

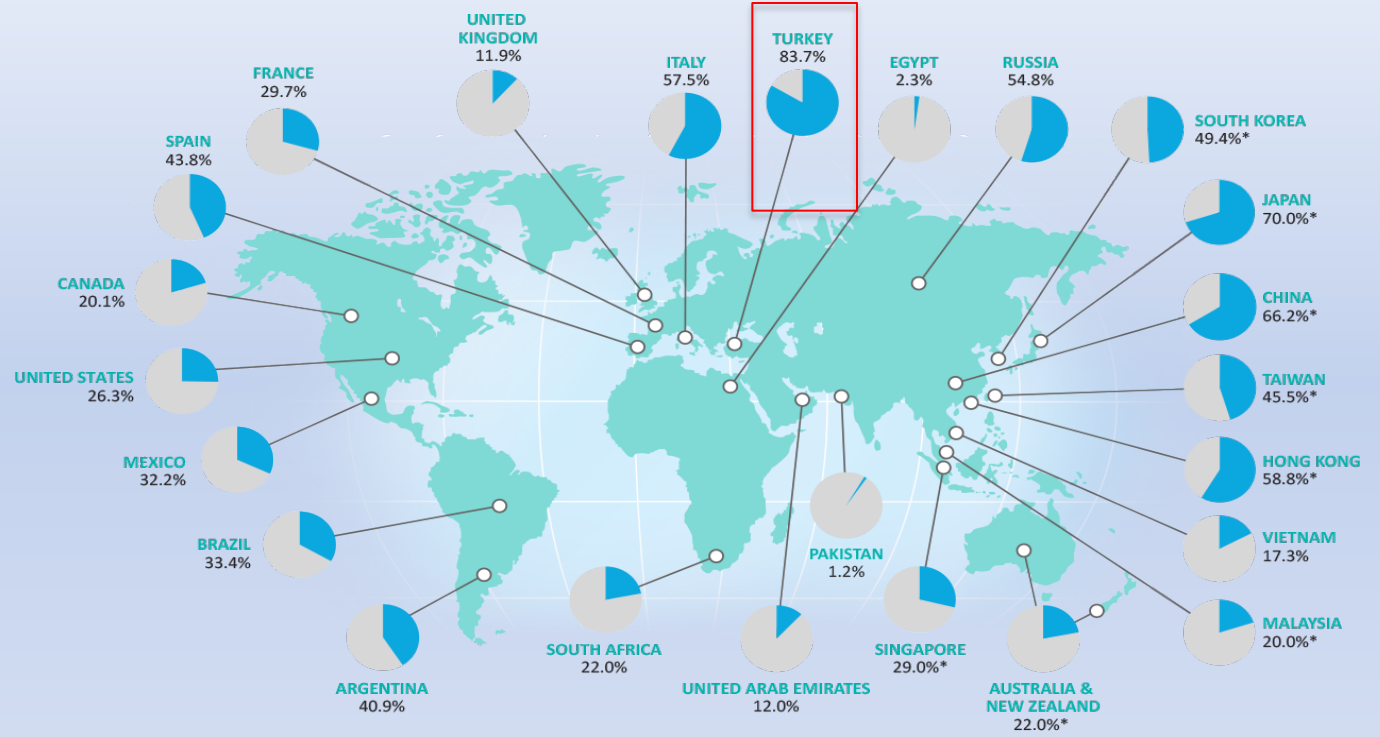
- Ortak 'kişisel hijyenik eşya' kullanım öyküsü olanlar
- Meslek grupları (sağlık çalışanları, berber, beden işçileri, kuaförler vb.)
- Ko-enfeksiyon varlığı (HBV, HIV)
- Dövme, piercing, toplu sünnet öyküsü olanlar
- Anti-HCV pozitif annelerin çocukları
- İmmünesupresif hastalar

HCV Enfeksiyonu Doğal Seyri



HCV Genotipleri ve Prevalans

Tüm HCV hastalarda (GT1-6) GT1b hastalarının oranı

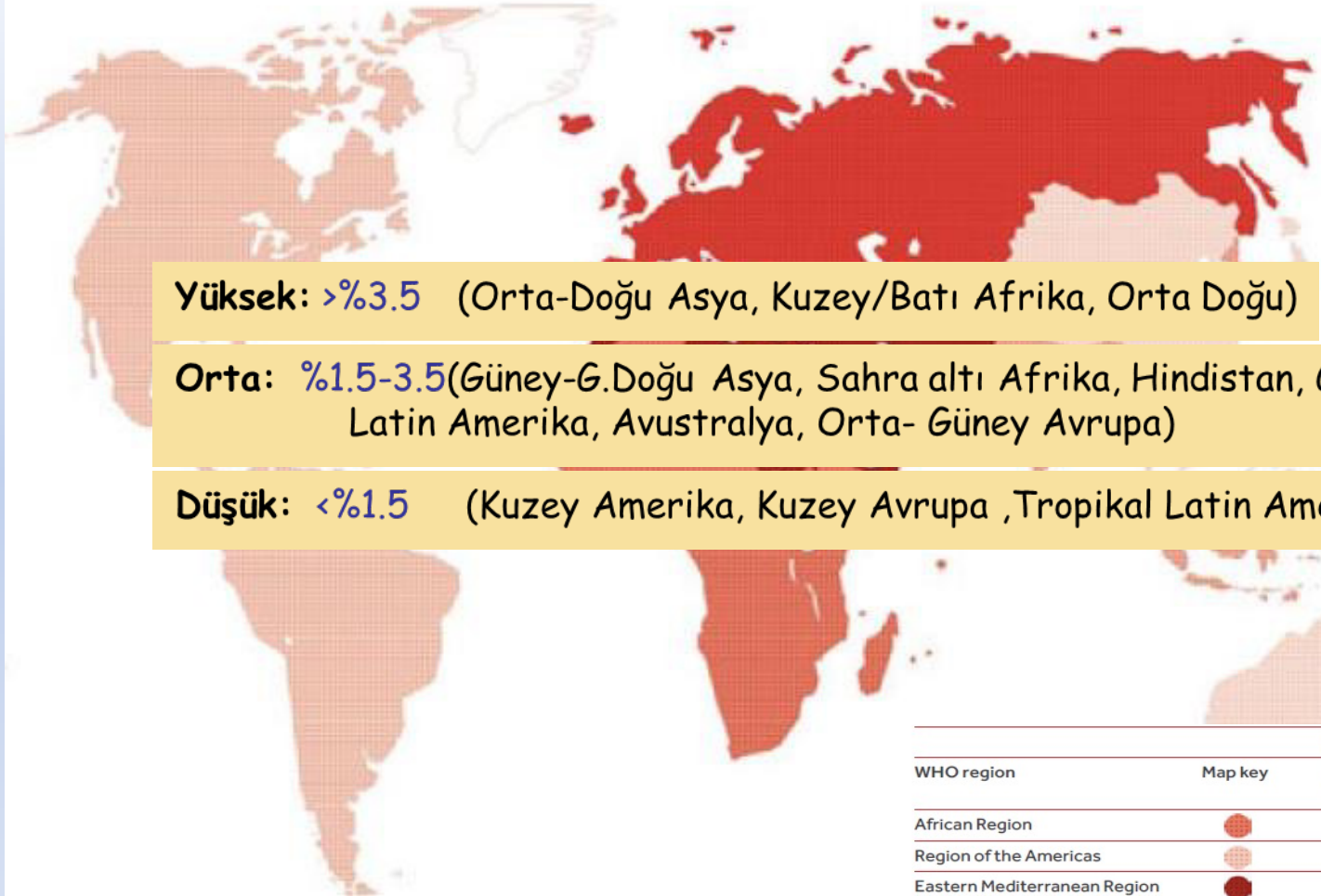


- HCV virüsünün tanımlanmış **7 genotipi** mevcuttur.
- GT 7: Kanada (Kongo kökenli)
- Dünya çapında yüksek sıklıkla rastlanan HCV tipi genotip 1'dir.
 - Genotip 1; **GT1a** ve **GT1b** olmak üzere iki subtipte sahiptir.
 - **GT1b** tüm enfeksiyonların **% 22'sidir**

*Japac Ülkeleri Avusturalya, Yeni Zelanda, Çin, Tayvan, Güney Kore, Malezya, Hongkong ve Singapur

Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. *J Hepatol.* 2014;61(1 Suppl):S45-57.
Wasitthanasem R, Vongpunsawad S, Siripon N, et al. *PLoS One.* 2015;10(5):e0126764.

Table 3 (with map). Incidence of HCV infection in the general population, by WHO region, 2015:
1.75 million new infections in 2015



Yüksek: >%3.5 (Orta-Doğu Asya, Kuzey/Batı Afrika, Orta Doğu)

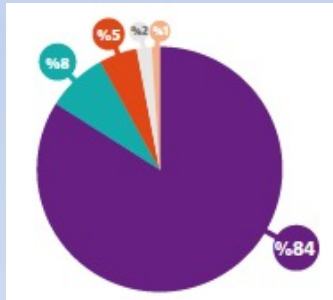
Orta: %1.5-3.5(Güney-G.Doğu Asya, Sahra altı Afrika, Hindistan, G. Latin Amerika, Avustralya, Orta- Güney Avrupa)

Düşük: <%1.5 (Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa ,Tropikal Latin Amerika,)

WHO region	Map key	Incidence rate (per 100 000)	
		Best estimate	Uncertainty interval
African Region		31.0	22.5–54.4
Region of the Americas		6.4	5.9–7.0
Eastern Mediterranean Region		62.5	55.6–65.2
European Region		61.8	50.3–66.0
South-East Asia Region		14.8	12.5–26.9
Western Pacific Region		6.0	5.6–6.6
Global		23.7	21.3–28.7

Ülkemizdeki Prevalans ve Genotip Dağılımı

Ülkemizdeki genotip dağılımı¹



- Prevalans :
% 1,9 (DSÖ'ye göre²)
0,5-1 (TKAD³ & VHSD⁴)
Yaşlı popülasyonda daha yüksek
- Erişkinlerde 2000 yılından sonra yapılmış çalışmalara bakıldığında toplam 16 160 kişideki anti-HCV pozitifliği %1.15'tir.⁵
- Ülkemizde genotip dağılımında genotip 1b başta olmak üzere belirgin bir genotip 1 hakimiyeti vardır.⁵

1.Bruggmann P et al. Journal of Viral Hepatitis, 2014, 21, (Suppl. 1), 5–33 2.WHO 3. TKAD 2010 4. VHSD 2010 5. Altuglu I et al. Int J Infect Dis. 2008 May;12(3):239-44 6. Klimik Dergisi 2009; 22(2): 38-43

Hepatit C Tanı Testleri

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

Serolojik Testler

- Hızlı tarama testleri
- Enzim Immunoassay (EIA)
- Kemiluminesan (chemiluminescence) Immunoassay (CIA)
- Rekombinant İmmünoblot assay (RIBA)
- HCV Core Antijeni

Serolojik testler

- Tanıda ilk basamak olarak HCV enfeksiyonuna yanıt olarak oluşan antikorları saptayan serolojik testler kullanılmaktadır
- Pozitif HCV antikor testi, belirli bir zamanda HCV enfeksiyonunu belirtir
 - Kişinin iyileşip iyileşmediği veya HCV enfeksiyonunun devam edip etmediğini ayırt etmez

Hızlı Tarama Testleri

- OraQuick HCV Hızlı Antikor Testi, damardan veya parmak ucundan ile elde edilen tam kan örnekleriyle kullanılmak üzere 2010'da FDA tarafından onaylandı
- HCV antikor tespitinde EIA'ya alternatif olarak kullanılabilir
- Sonuç pozitif veya negatif
- Pozitif test sonucu olan bir hastada EIA/CIA ek HCV testi yapılmalıdır.

Hızlı Tarama Testleri

- OraQuick testi 20-40 dakika sonra okunur



Hızlı Tarama Testleri

- 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, Medford, NY)

Enzim Immunoassay (EIA)

- HCV antikoru tespiti en sık kullanılan test
- Farklı viral bölgelerden türetilmiş rekombinant antijenlere bağlanan antikorları tespit eder
- 1990 yılından beri kullanılmaktadır
- Birinci, ikinci ve üçüncü nesil testler geliştirilmiştir
- EIA'da renk oluşumu değerlendirilmektedir

Testlerde Kullanılan Gen Bölgeleri



EIA 1.0			c-100-3	
EIA 2.0	c22-3		c33-c	c-100-3
EIA 3.0 CIA	c22-c		c33-c	c-100-3 NS5
RIBA 2.0	c22-3		c33-c 5-1-1	c-100-3
RIBA 3.0	c22-p		c33-c	c-100-p NS5

Testlerde Kullanılan Gen Bölgeleri



- Duyarlılık oranları:
- Birinci nesil testler % 70-80
- İkinci nesil testler % 92-95
- Üçüncü nesil testler % 98
- HCV antikor tespitinde en sık 3. nesil EIA testi kullanılır

EIA 1.0

EIA 2.0

EIA 3.0
CIA

RIBA 2.0

RIBA 3.0

Tanıda Zorluk – Yalancı Negatiflik

- İmmünsupresyon (ileri HIV enfeksiyonu veya organ transplantasyonu alıcıları) olan hastalar
- Uzun süreli hemodiyaliz alan kronik böbrek yetmezliği olan hastalar
- Akut veya erken HCV enfeksiyonu olan hastalar

Tanıda Zorluk – Yalancı Pozitiflik

- Hastalığın çok düşük prevalanslı görüldüğü bölgelerde yalancı pozitiflik % 35
- HCV pozitif anneden doğan çocuklarda bir yıla kadar anti-HCV pozitifliği görülebilir

Dördüncü nesil veya antijen-antikor kombo testler

- HCV antikorlarını ve HCV kor proteinini birlikte saptıyor
- Kor bölgesinden iki farklı epitop, NS3, NS4A, NS4B, NS5A gibi üçüncü kuşak testlerde kullanılan proteinler
- Genotip 1a,1b, 2 ve 3 virusların NS3 ve NS4 proteinleri de eklenerek hazırlanmıştır
- Dördüncü nesil testler ile duyarlık artmıştır, antikorları saptama süresi kısaltmıştır
- INNOTEST Ab IV'ün duyarlılığı %100, özgüllüğü %99.8 dir

Pencere Dönemi

- Pencere dönemi birinci nesil testlerde 16 hafta
- İkinci nesil testlerde 10 hafta
- Üçüncü nesil testlerde 4-8 haftaya düşmüştür
- Dördüncü nesil testlerde pencere dönemi 17 gün

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

Kemilüminesans Immunoassay (CIA)

- CIA testi EIA'ye benzer bir antikor testi
- Kimyasal reaksiyonun ürettiği ışığın ölçümü değerlendirilmektedir
- EIA testinden daha az sıklıkla kullanılır
- HCV tanısında, 3. nesil EIA ile benzer duyarlılık ve özgüllüğe sahip

Rekombinant Immüno blot Testi (RIBA)

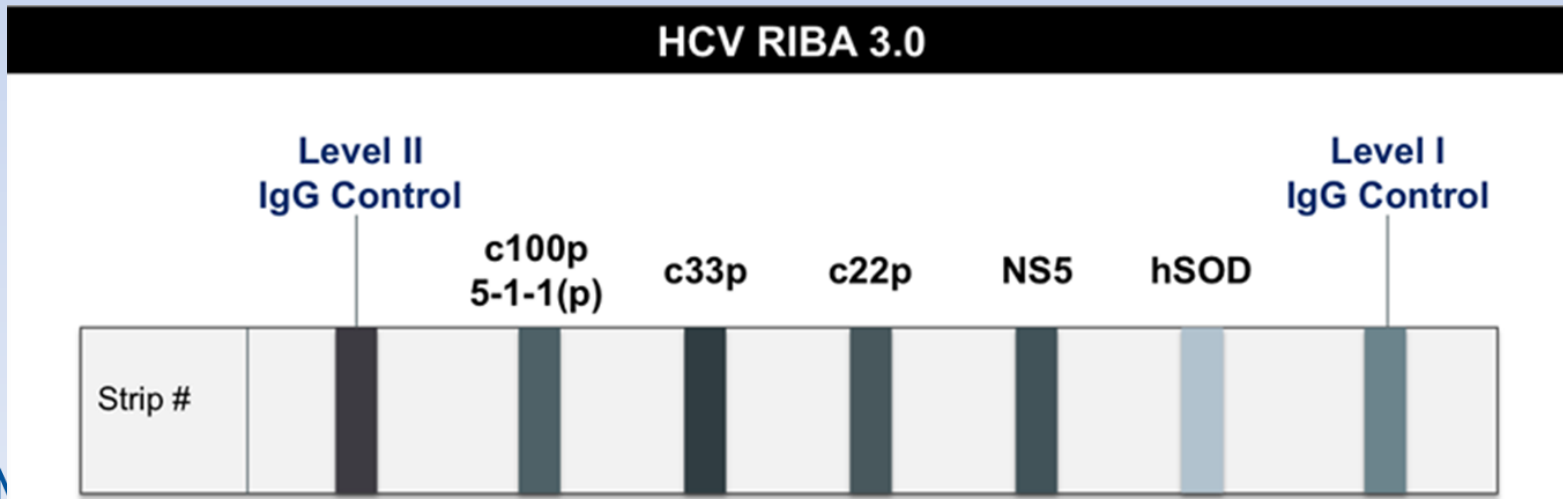
- HCV antijenlerine yanıt olarak üretilen spesifik antikorları tanımlar
 - C33c
 - C100-3
 - NS5
 - Kor bölgesinden bir sentetik peptit

Chiron® RIBA™ 3.0 SIA #930600



Rekombinant Immünoelot Testi (RIBA)

- Sonuçlar pozitif, belirsiz veya negatif olarak belirlenir
- İki veya daha çok proteinde renk deėiřimi varsa test pozitifdir
- Tek bir proteinde renk değişimi varsa test belirsiz olarak adlandırılır
- Belirsiz sonuç alındığında ayırım için diğer testler yapılmalıdır
- HCV RIBA artık Amerika Birleřik Devletleri'nde kullanılmıyor



Rekombinant İmmünoblot Testi (RİBA)

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

MMWR , February 7, 2003 / 52(RR03);1-16

Rekombinant Immünoelot Testi (RIBA)

- Anti-HCV pozitif, HCV RNA negatif olan hastada
 - RIBA pozitif ise; Hasta HCV geçirmiş ve iyileşmiştir. Virüs olmadan persistan antikor vardır
 - RIBA negatif ise; EIA sonuçları muhtemelen yalancı pozitiftir

Total HCV Kor Antijen Testi

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

Jose Lorenzo et al. Journal of Virological Medhods,2004

Total HCV Kor Antijen Testi

- En önemli dezavantajı tespit limitinin alt sınırının yüksek olmasıdır
- Yeni jenerasyon CIA temelli kantitatif testin alt sınırı 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

Hepatit C Moleküler Testler

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

HCV RNA

- Viral nükleik asitin saptanmasına yönelik testlerdir (NAT)
- Yüksek oranlı özgüllük ve duyarlılık içerir
 - Varlık/yokluk (kalitatif)
 - Düzey tespiti (kantitatif)
- Tedavi kararına yön verir
- Tedavi yanıtını izler
- Kürü tespit eder

HCV RNA

- Kalitatif testler, kantitatif testlerin kullanımı girmesiyle önemini kaybetmiştir
- HCV RNA, HCV alındıktan yaklaşık 1-2 hafta sonra pozitif hale gelir
- Anti HCV testi pozitif olan hastalar için altın standart tamamlayıcı testtir
- Hastanın mevcut (aktif) veya iyileşmiş HCV enfeksiyonuna sahip olup olmadığını belirleyebilir
- NAT, akut HCV enfeksiyonu olan kişileri teşhis etmek için kullanılabilir

HCV RNA

- Kantitatif NAT
- Duyarlılığı (%99) ve özgüllüğü (%98-99) çok yüksektir
- Tedavi takibinde hep aynı testin kullanılması önerilir
- DSÖ sonuçlarda IU/ml kullanılmasını önermektedir

Kalitatif ve Kantitatif HCV RNA Testleri Tespit sınırları

Assay	Manufacturer	Method	Lower Limit of Detection, ^a (Dynamic Range) IU/mL
Qualitative			
Amplicor HCV v2.0	Roche	RT-PCR (manual)	50
COBAS Amplicor HCV v2.0	Roche	RT-PCR (semiautomated)	50
Ampliscreen ^b	Roche	RT-PCR (semiautomated)	<50
Versant HCV RNA	Gen-Probe	TMA (manual)	10
UltraQual HCV RT-PCR	National Genetics	RT-PCR	10
Procleix HIV-1/HCV ^b	Gen-Probe	TMA (manual)	<50
Quantitative			
Amplicor HCV Monitor	Roche	RT-PCR (manual)	50 (600–700 000)
COBAS Amplicor HCV Monitor v2.0	Roche	RT-PCR (semiautomated)	50 (600–700 000)
Versant HCV RNA 3.0	Siemens	bDNA (semiautomated)	615 (615–7 700 000)
COBAS Ampliprep/TaqMan	Roche	qPCR (semiautomated)	18 (43–69 000 000)
Real Time HCV/m2000sp/m2000rt	Abbott	qPCR (semiautomated)	12 (12–1 000 000 000)
HCV SuperQuant	National Genetics	RT-PCR (semiautomated)	20 (20–1 000 000)
LCx HCV RNA-Quantitative ^b	Abbott	RT-PCR (manual)	25 (25–2 630 000)

HCV Genotiplendirme

- HCV genotiplerinin belirlenmesi, antiviral tedavinin süresinin belirlenmesi ve tedaviye yanıtın öngörülmesi açısından önemlidir
- Cevap oranı HCV genotipine göre değişir
- HCV genotipleri ile hastalık şiddeti veya klinik sonuç arasında bir korelasyon olup olmadığı belli değildir

Antiviral Direnç Testleri

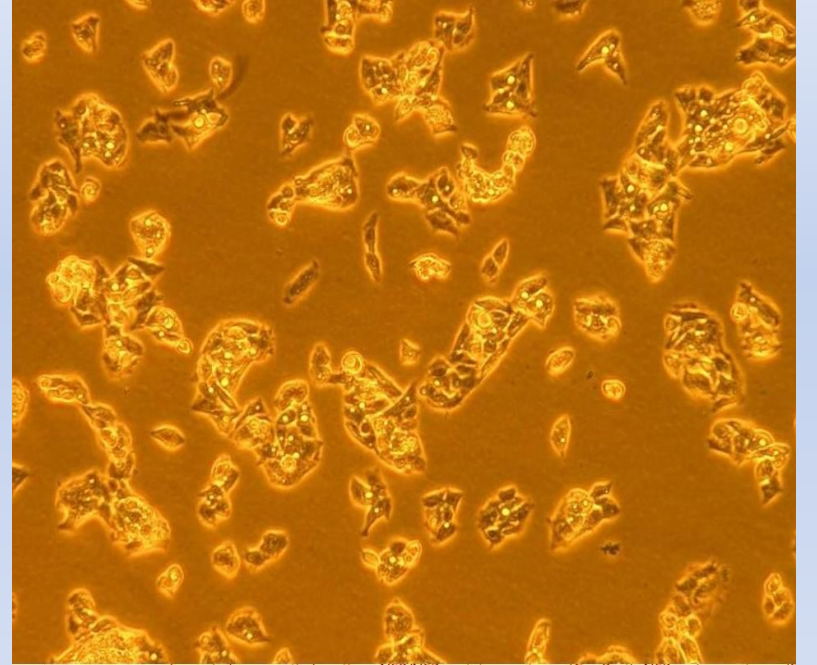
- Moleküler yöntemler kullanılır
- DAA kullanımı ile direnç kaçınılmaz
- Mutasyonlar spontan veya antiviral baskı ile ortaya çıkar
- Tedavi başlangıcında rutin olarak direnç testi önerilmemektedir

HCV Serolojisi

YORUM	Anti-HCV	RIBA	HCV-RNA
İnkubasyon	NEGATİF	NEGATİF	POZİTİF
Akut	NEGATİF	NEGATİF	POZİTİF
Kronik/Akut	POZİTİF	POZİTİF	POZİTİF
Geçirilmiş enfeksiyon	POZİTİF	POZİTİF	NEGATİF
Yalancı pozitiflik	POZİTİF	NEGATİF	NEGATİF

Hücre Kültürü

- 2005 yılından itibaren hücre kültürlerinde virüsün üretilmesi HCV araştırmalarında yeni bir çağ başlatmıştır.
- Hücre kültürü olarak 'Huh7 hepatoma cell line' kullanılır.
- Rutin testlerin bir parçası değil



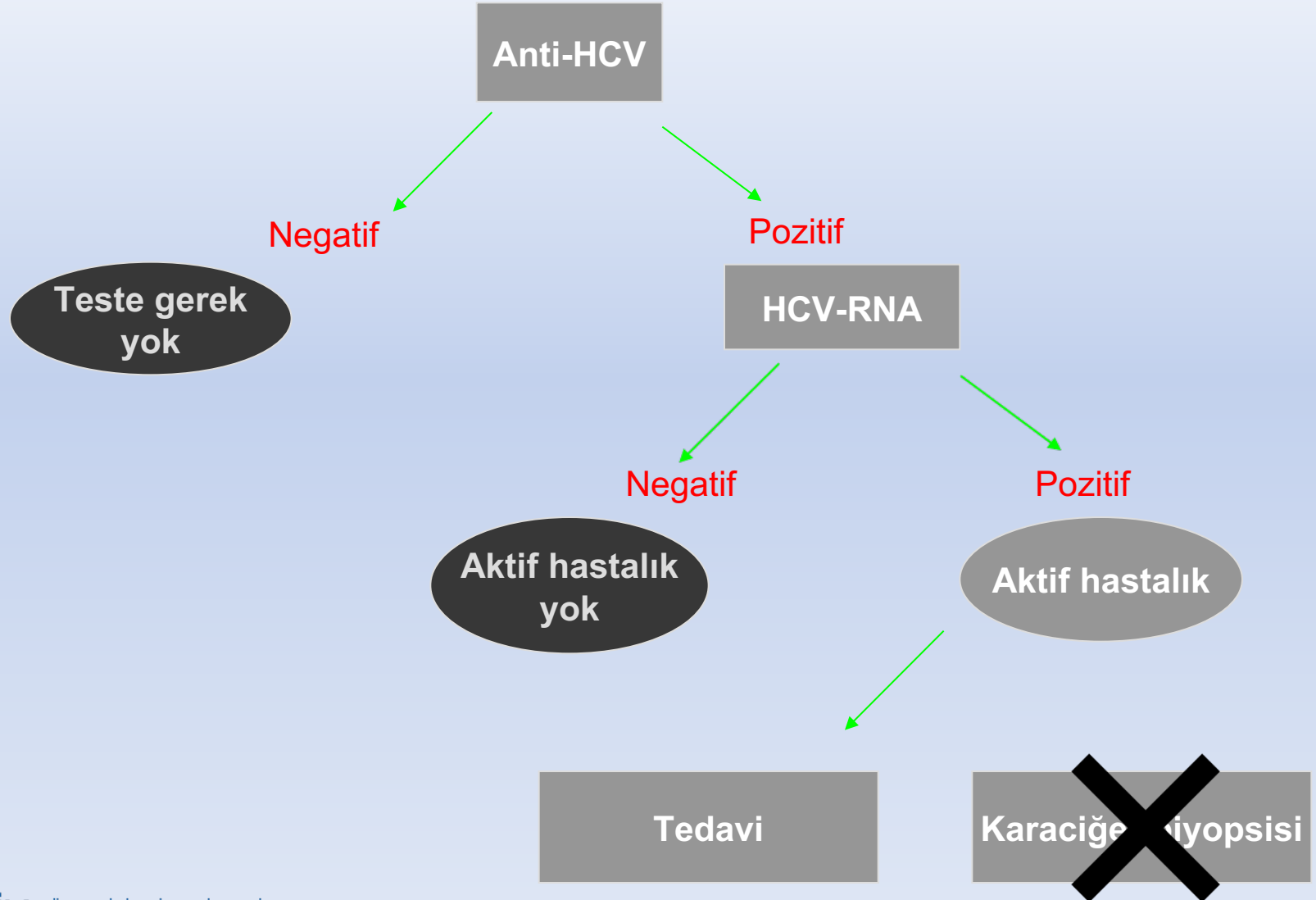
Kimleri Tedavi Edelim?

- Anti HCV ve HCV RNA pozitif olan
- Tedavi deneyimli ya da naif
- Tüm kronik hepatit C hastaları
- Antiviral tedavi adayıdır

Kimleri Tedavi Etmeyelim?

- Karaciğer dışı komorbiditelere bağlı sınırlı yaşam beklentisi olan hastalara da tedavi önerilmez

HCV Tanı Algoritması



DSÖ - HEPATİTLER

- DSÖ; Mayıs 2016'da viral hepatitlerle ilgili ilk küresel stratejisini yayınladı
- 2030 yılına kadar hepatit B ve C virüsünü (HCV) halk sağlığı tehdidi olarak ortadan kaldırılması çağrısında bulundu
- Hepatit ile "mücadele etme"yi sürdürülebilir kalkınma hedefi olarak belirledi



World Health Organization

Dünya Sağlık Örgütü ***Hepatit C*** ve ***B*** için, öncelikle ***yeni enfeksiyonları azaltmayı*** ve ***ölümleri (mortalite) durdurmayı*** planlamaktadır.

Hep C ve B

2030 yılı

Dünya Sağlık Örgütü Hedefleri

%90 Tanı konulmuş

%80 Tedavi edilmiş

%65 Mortalite azalmış

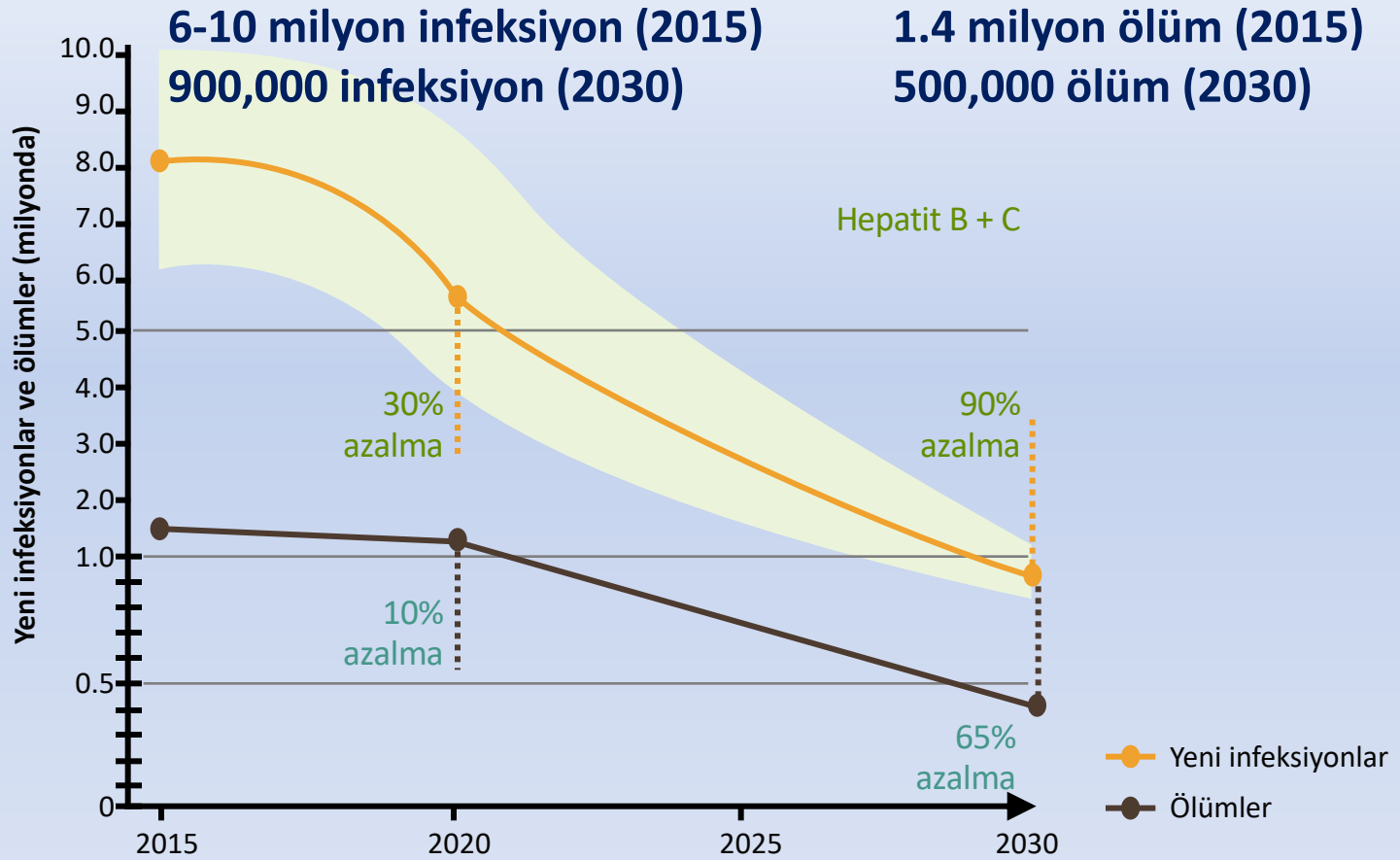
2030 hedeflerine ulaşmanın yolları

Önleme

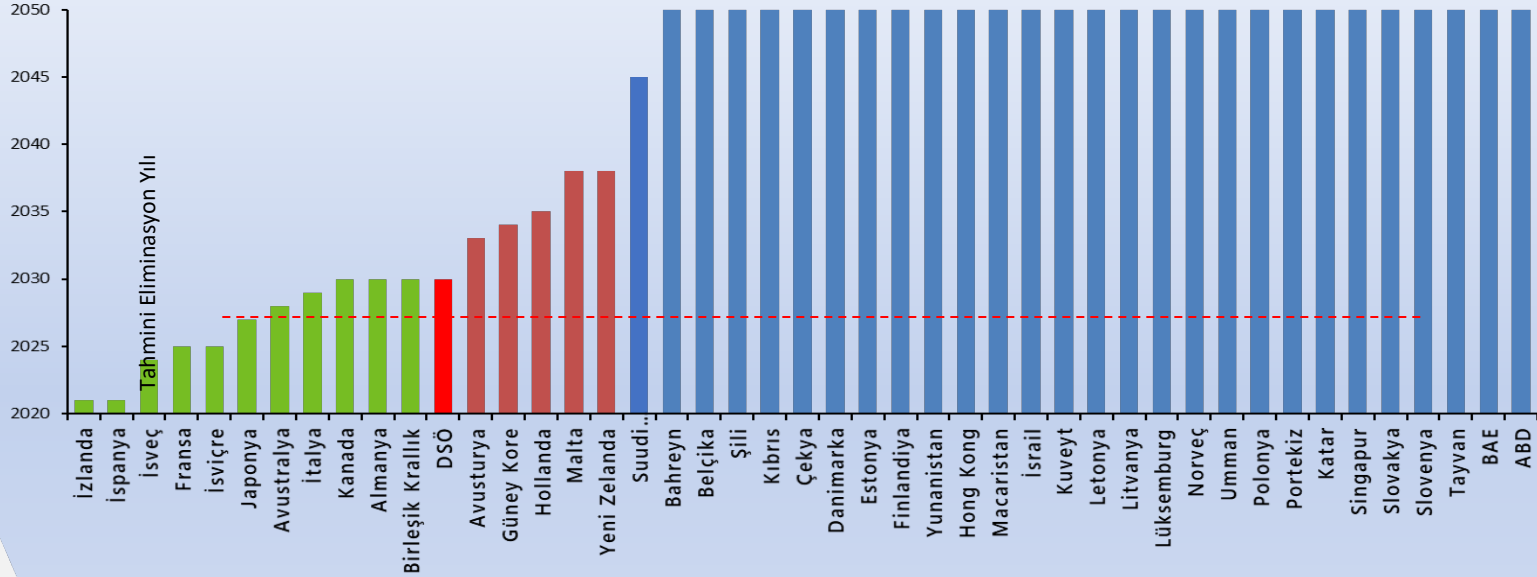
Tanı

Tedavi

DSÖ vizyonu: 2030'a kadar HCV ile ilişkili ölümler ve yeni infeksiyonlarda azalma sağlamak



COVID-19 Öncesi HCV Eliminasyonu



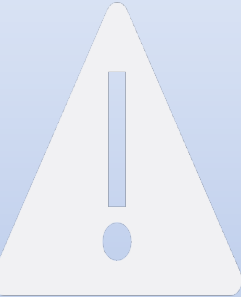
Dünya Sağlık Örgütü HCV eliminasyon hedeflerine ulaşmak için yalnızca 10 yıl kalmış durumdayken, **COVID-19 salgını, hepatit C eliminasyonu adına kritik bir anda ortaya çıkmış durumdadır.**¹

COVID-19 salgınından önce bile, birkaç ülke HCV eliminasyonuna ulaşma hedefindeydi.¹

COVID-19 salgınından önce (2019), Türkiye'de tedavi edilen hasta oranı **%14** idi.³

Hepatit C Eliminasyonun Gecikmesinin Uzun Dönem Etkileri Neler Olur?

Sağlık hizmetlerinde ve HCV tedavi sürecindeki aksamalar, **eliminasyonu daha da geciktirebilir.**



İtalya ve Mısır'da planlanan programlarda **aksaklıklar bildirilmeye başlandı.**



Eliminasyon çalışmalarındaki ertelemeler potansiyel olarak HCV enfeksiyonuna ilişkin **komplikasyonların artmasına sebep olabilir.**

Eliminasyonu 1 yıl ertelemenin tahmini sonuçları:



2030'da fazladan
623,000
enfeksiyon

2020-2030 yılları arasında fazladan
44,800
Hepatosellüler karsinom vakası

2020-2030 yılları arasında fazladan
72,300
karaciğer kaynaklı ölüm



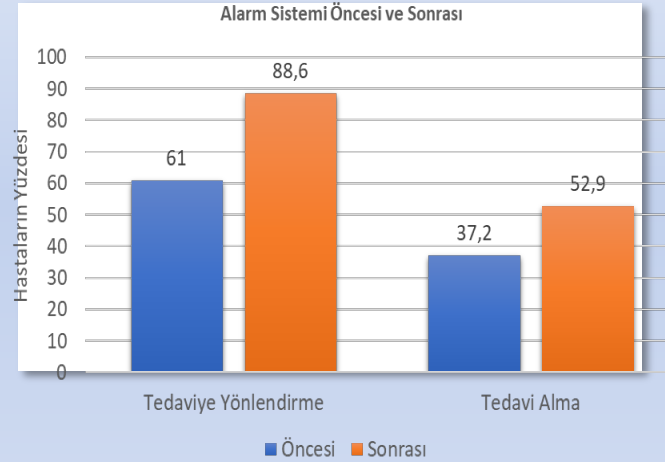
Blach S, et al. J Hepatol 2020

Tanı Oranını Arttırmak İçin Neler Yapılmış? Neler Yapılabilir?

EASL 2020: HCV+ hastaların elektronik pop-up alarm sistemiyle uzmanlara yönlendirilmesinin iyileştirilmesi

Yapılan çalışmada alarm sisteminin kurulduğu 2018 yılı öncesi ve sonrası değerlendirilmiş, 12 hastanedeki toplam 601.382 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hepatit C Virüsü tarama testleri genellikle tıbbi bir kontrolün parçası olarak ya da ameliyat veya transfüzyon öncesinde istenmektedir. Ancak, Anti-HCV sonucu pozitif olan hastalar, uzman hekimlere takip veya tedavi için yeterince sevk edilmemektedir.



Alarm sistemi kurulduktan sonra tedaviye yönlendirilen hasta sayısında %27,6; tedavi alan hasta sayısında %15,7 oranında artış meydana gelmiştir.

Özdil, K. et al (2020). Improving the referral of hepatitis C virus positive patients to specialists through an electronic “pop-up” alert system.

Journal of Hepatology, 73, S123-S400.

ANTI-HCV TESTLERİNİN BÜYÜK ÇOĞUNLUĞU ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE GASTROENTEROLOJİ DIŞI BRANŞLAR TARAFINDAN İSTENMEKTEDİR.¹

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, istenen her 10 Anti-HCV testinin ~8'i enfeksiyon hastalıkları ve gastroenteroloji dışı branşlar tarafından istendiği tespit edilmiştir.

Bu sonuç, Anti-HCV(+) hastaların, ilgilenen hekimler tarafından ileri tetkik ve tedavi için sevk edilmesinde var olan önemli eksiklikleri vurgulamaktadır.

ANTI-HCV (+) HASTALARIN SAPTANDIĞI BÖLÜMLER

Enfeksiyon hastalıkları
Gastroenteroloji

%22



%78 Diğer uzmanlık
branşları

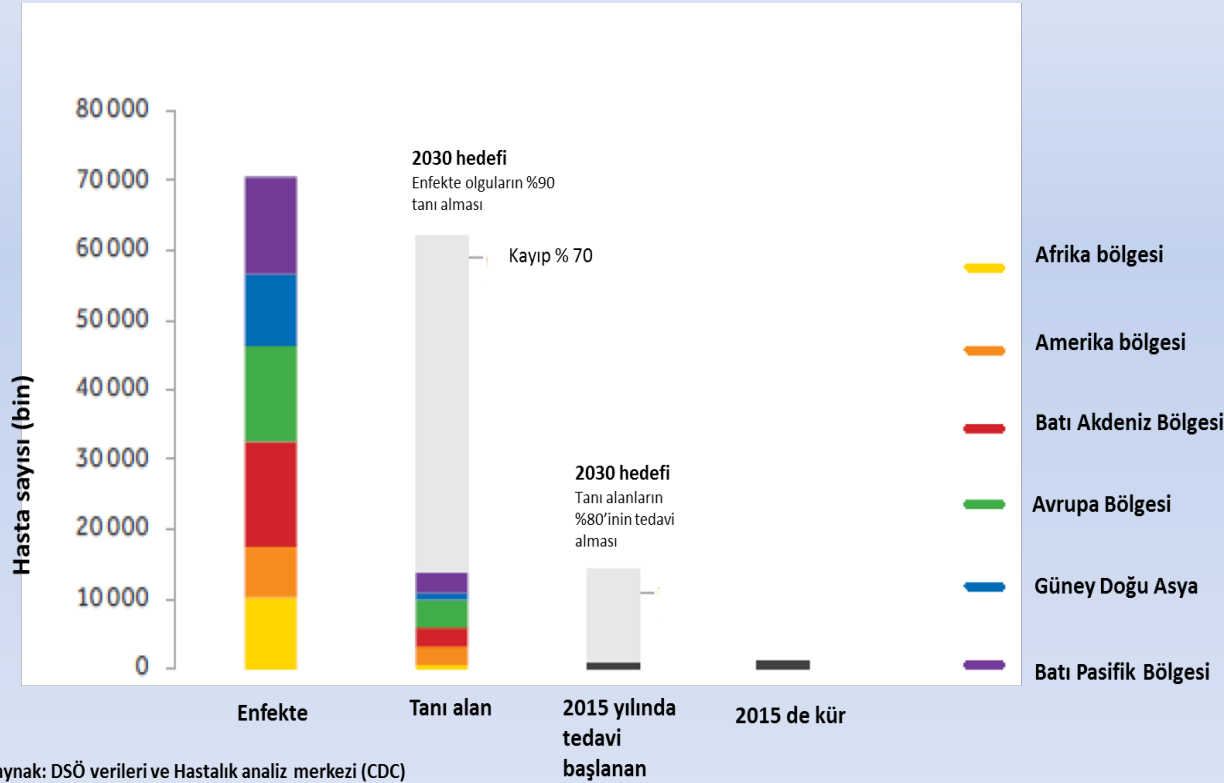
Antestez %39.70 | Dahiliye %34.70 | Gastroenteroloji %14.34
Enfeksiyon Hastalıkları %7.80 | Diğer Branşlar %3.46

Grafik 1 no'lu referanstan uyarlanmıştır.

Yapılan bu çalışmada, tıbbi bakımın farklı aşamalarında doktorları uygun teşhis ve tedavi protokollerine yönlendiren elektronik hatırlatma sistemleri kullanmak, HCV ile enfekte hastaların tespit ve tedavi olasılığını en üst düzeye çıkarabileceği vurgulanmıştır.

Hepatit C tedavi
edilmediğinde Siroz ve
Karaciğer Kanserine
Neden Olabilir

399.000
kişi 2015 yılında
HCV'ye bağlı
karaciğer
hastalığından
ölmüştür



Kaynak: DSÖ verileri ve Hastalık analiz merkezi (CDC)

Hepatit C Tedavi
Edilebilen, Kür
Mümkün Olan
Bir Hastalıktır

***SABRINIZ İÇİN
TEŞEKKÜRLER...***



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ