

HCV TANISINDA YENİ YÖNTEMLER

Dr Güle ÇINAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı





71M

Kronik HCV İnfeksiyonu

400K+

Yıllık Ölüm

58M

Fark Edilmeyen Vaka

Küresel Tehdit

HCV infeksiyonu dünya çapında kronik karaciğer hastalığının önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir.

DSÖ Hedefi

2030 yılına kadar HCV'yi bir halk sağlığı tehdidi olmaktan çıkarma hedefi belirlendi.

Kritik İhtiyaç

Tanı süreçlerinin basitleştirilmesi ve yaygınlaştırılması hayati önem taşımaktadır.

Eliminasyon Hedeflerine Yaklaşım



Hızlı Tanı

Tanı süreçlerinin hızlandırılması



Aynı Gün Tedavi

Tanı ve tedavinin aynı gün başlatılması



Eliminasyon

2030 hedeflerine ulaşım
HCV'nin halk sağlığı tehdidi olmaktan çıkarılması

Yanlış negatif ve pozitif sonuçlar, tedavi başarısını doğrudan etkilemekte, hızlı, doğru, maliyet etkin ve erişilebilir yeni çözümlere olan ihtiyacı artırmaktadır.

Geleneksel Tanı Algoritması

İki Aşamalı Yaklaşım

Geleneksel tanısall yaklaşım iki aşamalı bir algoritma üzerine kuruludur:

1. HCV antikoru (anti-HCV) tespiti için için serolojik tarama testi
2. Pozitif sonuçların viral nükleik asit testi (NAAT) ile doğrulanması

Yüksek Performans

Laboratuvar temelli testlerin performansı:
performansı:

- Hassasiyet: >%98
- Özgüllük: >%99
- EIA ve CIA yöntemleri kullanılır



Geleneksel Modelin Zayıflıkları

Pencere Dönemi Sorunu

Anti-HCV tespiti için gereken uzun "pencere dönemi" nedeniyle akut infeksiyonlar erken aşamada gözden kaçabilir.

İki Ziyaret Zorunluluğu

Tanısal süreç iki ayrı ziyareti gerektirir veya tek ziyarette birden fazla kan örneği alınmasını zorunlu kılar.

Tanı Zincirinde Kayıplar

Pozitif anti-HCV sonucuna sahip %25-50'si doğrulayıcı HCV RNA testi için geri dönmez.
Kaynak kısıtlı bölgelerde erişim sorunları

Ponnuvel S. et al. (2025). Alinity Anti-HCV Next Assay performance evaluation. *J Med Virol*

Lopez-Martinez R. et al. (2020). Novel strategies in HCV diagnosis. *J Clin Microbiol*

Kaybedilen Hastaların Sonuçları

Toplumsal Yayılım

Virüsün toplum içinde yayılmaya devam etmesi

İlerleyen Hastalık

Siroz ve hepatosellüler karsinom riski

Yüksek Maliyetler

İleri evre hastalığın pahalı sağlık sonuçları



Test Stratejilerinde Yenilikler

"Viral-First" Yaklaşımı



Doğrudan Viral Belirteç

Geleneksel anti-HCV antikor taramasının aksine, doğrudan viral belirteç (cAg veya RNA) ile tanıya başlanması



Erken Tanı

Akut infeksiyonlarda erken tanı ve tanı gecikmelerinin ortadan kalkması



Hızlı Tedavi

Tanıdan tedaviye geçiş süresinin kısalması

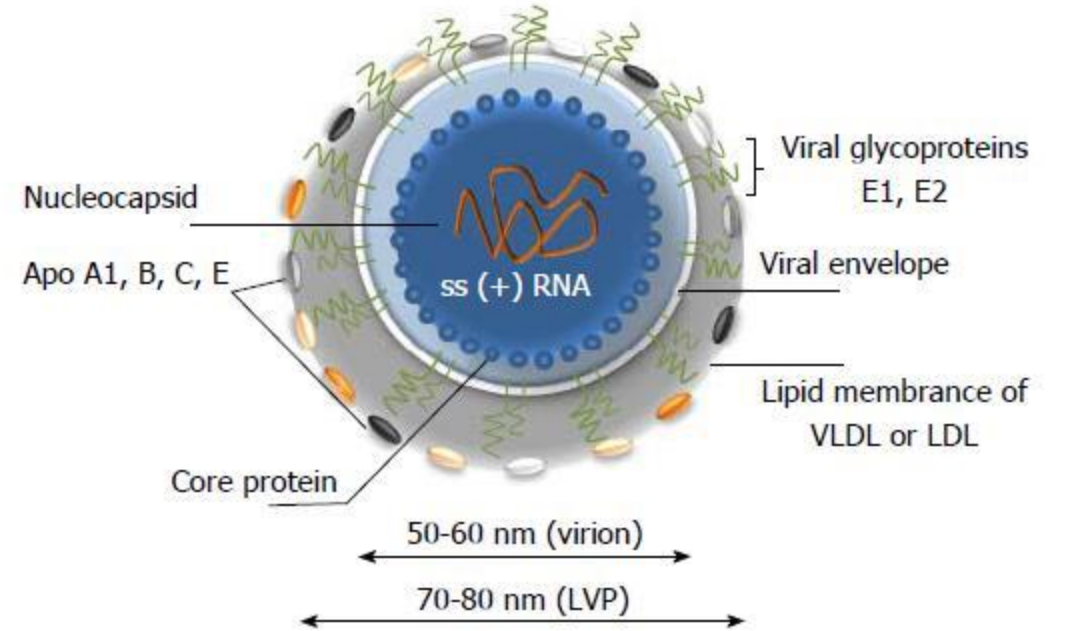


Viral Belirteç Temelli Yaklaşımlar

HCV Core Antijeni (HCV-cAg)

HCV core antijeni, virüs replikasyonu sırasında kan dolaşımına salınan spesifik bir viral protein

RNA testine alternatif olarak kullanılır ve aktif viral infeksiyonu gösterir.



HCVcAg Tanı Testleri ve Yöntemleri

ELISA Yöntemi



Enzim-bağlı immünosorbent testi (ELISA) ile HCVcAg'nin yüksek hassasiyetle tespiti sağlanır.

CLEIA Yöntemi



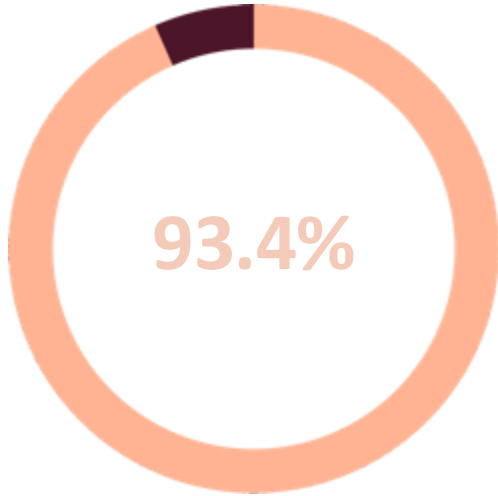
Kimyasal ışımaya dayalı immün analizi (CLEIA) hızlı ve doğru sonuç verir, klinik uygulamalarda yaygın kullanılır.

Hızlı Testler



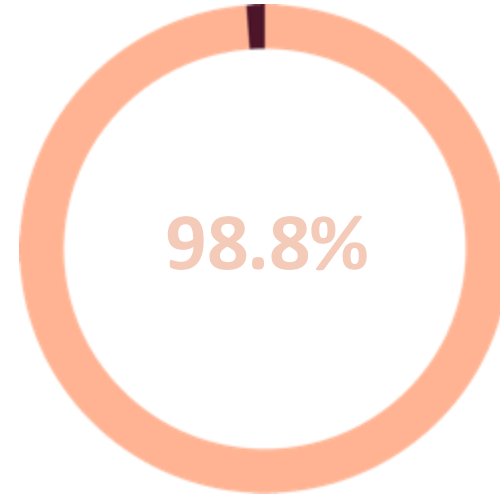
Nokta bakımından hızlı tanı için kullanılan lateral akış immünokromatografik testler pratiktir.

HCV-cAg Test Performansı



Duyarlılık

Abbott ARCHITECT HCV Ag testinin duyarlılık oranı



Özgüllük

Abbott ARCHITECT HCV Ag testinin özgüllük oranı

Medici, M.C., Furlini, G., Rodella, A., Fuertes, A., Monachetti, A., Calderaro, A., et al. (2016). HCV core antigen testing for diagnosis and monitoring of HCV infection: a cost-effective alternative to HCV RNA in low- and middle-income countries. *Journal of Clinical Virology*, 77, 71–76. doi:10.1016/j.jcv.2016.02.018

HCVcAg / Antikor Testleri

Avantajları

- HCVcAg testleri enfeksiyonun erken döneminde pozitif sonuç verir, bu sayede hızlı tanı sağlar.
- HCVcAg testi direkt viral proteini tespit ettiği için aktif enfeksiyonu gösterir.
- Antikor testleri enfeksiyon geçirmiş veya bağışıklık kazanmış hastaları tespit eder.

Dezavantajları

- HCVcAg testlerinin duyarlılığı antikor testlerine kıyasla bazı durumlarda daha düşüktür.
- HCVcAg testi pahalı ekipman ve uzmanlık gerektirebilir, bu da erişimi sınırlandırabilir.

DSÖ'nün HCV-cAg Önerisi

2023 →

91%

Duyarlılık

Sinyal amplifikasyonuna sahip HCVcAg testleri

99%

Özgüllük

HCV RNA testlerine kıyasla yüksek özgüllük

HCV RNA ile yüksek korelasyon ($r=0.890$)

World Health Organization, "Hepatitis C Diagnostics Guidelines", WHO Publications, 2022.

HCV-cAg'nin Avantajları

Maliyet Etkinliği

Laboratuvar gerektirmeyen
HCV RNA testlerine kıyasla daha ucuz ve ekonomik

Stabilite

Daha stabil yapı

Basit Lojistik

HCV RNA testlerinin erişilemediği uzak ve kaynak kısıtlı yerler

DBS örnekleri ile saha kullanımına uygun

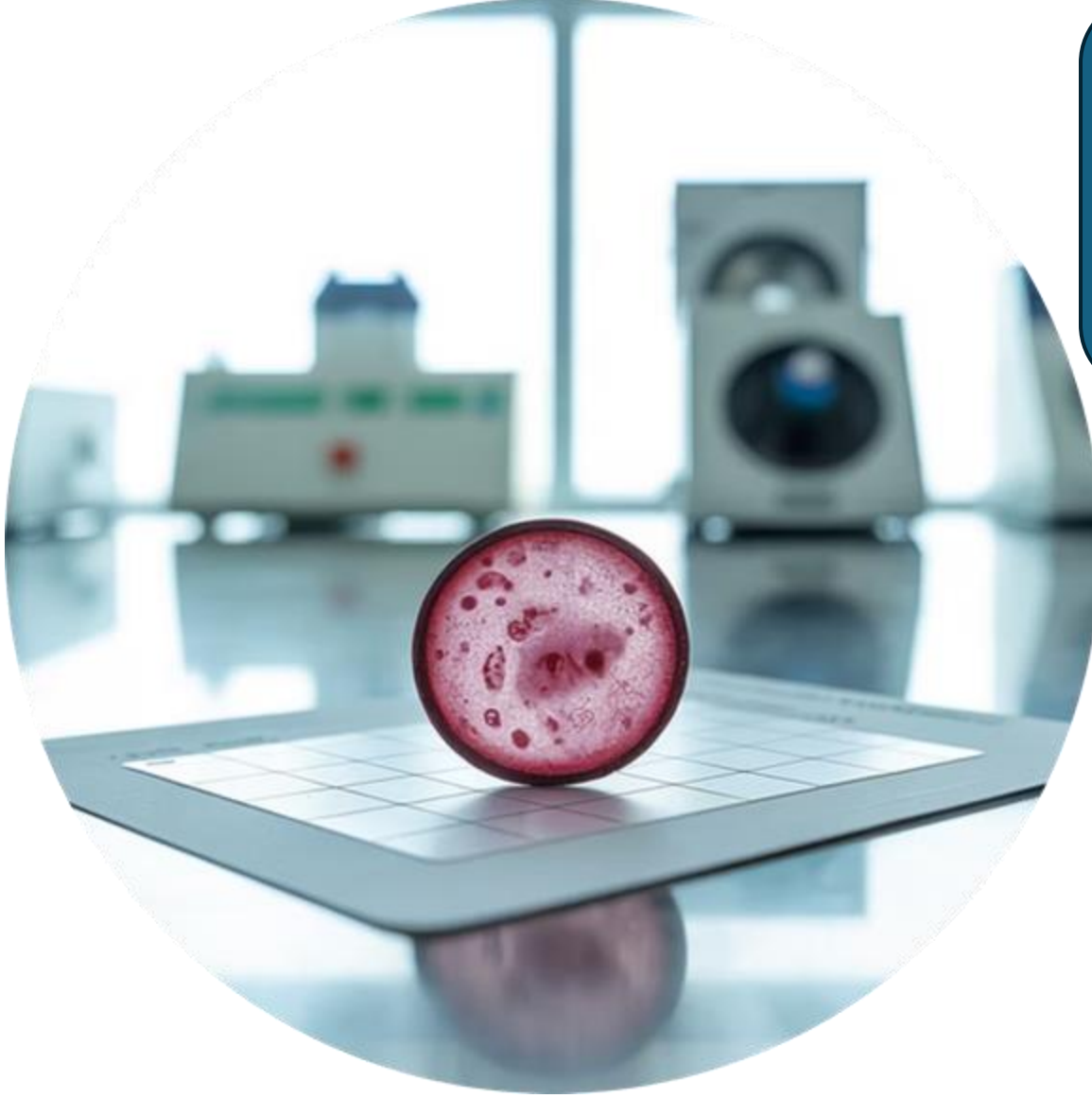
Viral-First Uyumluluğu

"Viral-first" yaklaşımı için uygun bir aday olarak öne çıkar

Antikor testine kıyasla daha erken pozitifleşebilir

DBS ile HCV-cAg Kullanımı

Lamoury ve arkadaşlarının çalışması hem plazma hem de kuru damla kan (DBS) örneklerinde HCV-cAg analizinin pratikliğini göstermiştir.



HCV RNA ≥ 15 IU/ml eşik değeri
HCVcAg duyarlılık %91.6 ve özgüllük %100



HCV-cAg Testlerinin Sınırlılıkları

Viral Yük Eşiği

3000 IU/mL'nin altındaki çok düşük viral yük seviyelerinde duyarlılık azalır

Gözden Kaçırma Riski

Bu eşik değerin altında kalan vakaların yaklaşık üçte ikisini gözden kaçırabilir

Yanlış Negatiflik

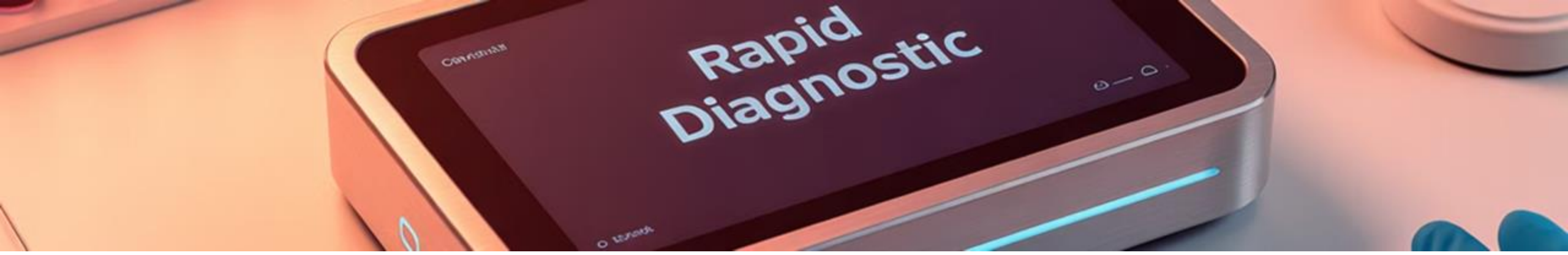
Duyarlılık kaybı

5.3%



RNA-Temelli Hızlı ve Mobil Tanı Yöntemleri

HCV RNA tespiti gelenekte laboratuvar tabanlı nükleik asit testleri (NAT) ile yapılmaktayken, günümüzde moleküler yapıyı saha koşullarına indirgeme yönünde önemli adımlar atılmaktadır.



Reflex RNA Testleri

Tek bir kan örneği alınarak antikor testi pozitif çıkan vakalarda otomatik olarak doğrulama testi yapması.

Hasta takibi kaybını azaltarak tedaviye bağlanma oranlarını artırır.

Refleks RNA Testi

1

Otomatik Geçiş

Antikor pozitif çıkan bireylerde otomatik şekilde RNA testine geçiş sağlar

2

Sre Kısaltma

Hem tanı süresini kısaltır hem de tanı sürecindeki kopmaları azaltır

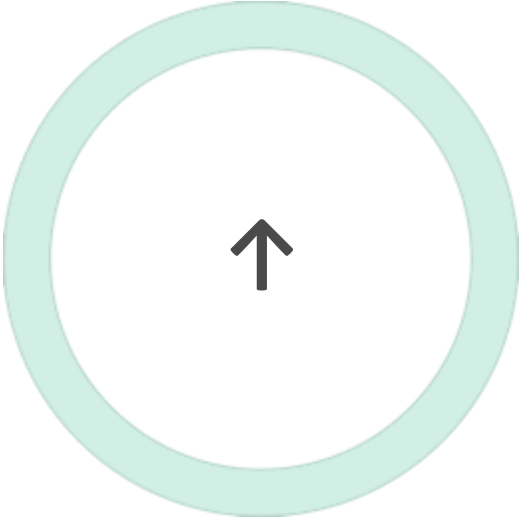
3

Lojistik Kolaylık

DBS yöntemleri uzak bölgelerde kan örneklerinin stabil taşınmasını sağlar

93.7%

DBS RNA Duyarlılığı

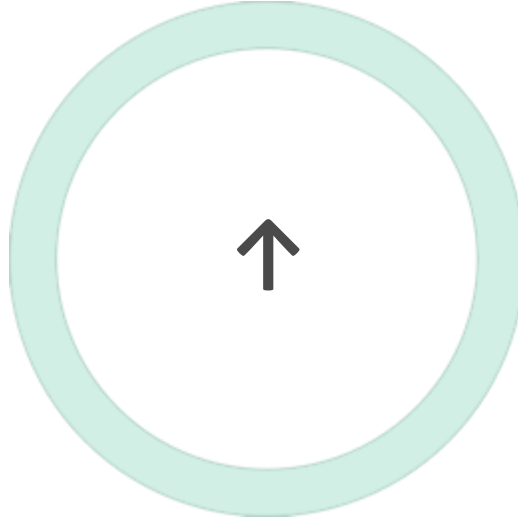


HCV Antikor Testine Erişim

Anlamli artış gösterdi

98.4%

POC RNA Duyarlılığı



RNA Testine Erişim

Anlamli artış gösterdi



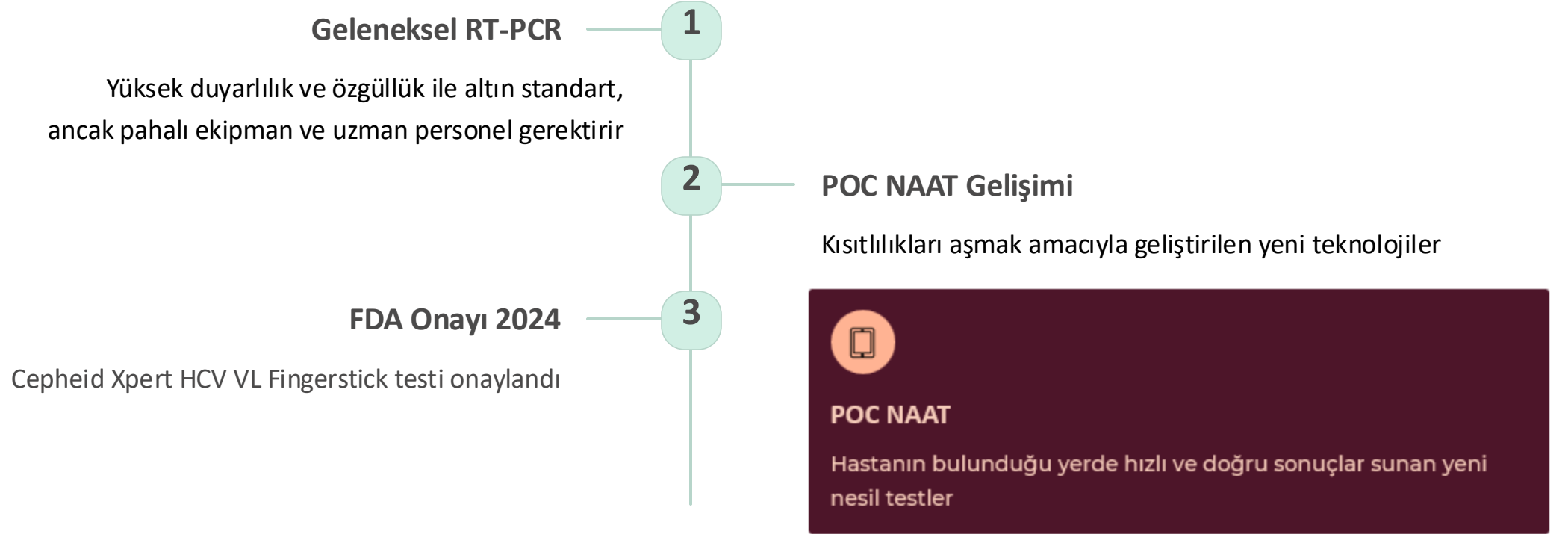
Tedavi

Etkisi sınırlı kaldı

Bu bulgu, testin yalnızca ilk basamak olduğunu; aynı gün doğrulama-reçete ve navigasyon desteği gibi adımların birlikte kurgulanması gerektiğini hatırlatır.

Point-of-Care (POC) RNA Testleri

HCV tanısında en önemli gelişme, geleneksel laboratuvar ortamı dışında, hastanın bulunduğu yerde hızlı ve doğru sonuçlar sunan POC moleküler test platformlarının yaygınlaşmasıdır.



POC RNA Yöntemleri ve Teknolojileri

Kantitatif PCR Tabanlı POC Sistemleri



Gerçek zamanlı PCR teknolojisi kullanılarak hızlı RNA amplifikasyonu ve kantifikasyonu yapılır, laboratuvar dışı kullanım için uygundur.

LAMP (Loop-Mediated Isothermal Amplification)



İzotermal amplifikasyon yöntemi ile RNA çoğaltılır, hızlı sonuç verir ve karmaşık ekipman gerektirmez, saha koşullarına uygundur.

Mikroakışkan Çip Tabanlı POC Cihazlar



Mikroakışkan teknolojisi ile örnek işleme ve RNA amplifikasyonu entegre edilir, otomatik ve hızlı sonuç sağlar.

POC Testlerinin Klinik Performansı



Duyarlılık



Özgüllük

Parmuk ucu kanı tabanlı Xpert HCV VL testi

Bu yüksek doğruluk, POC NAAT'ın geleneksel iki aşamalı algoritmanın ana darboğazını ortadan kaldırmasına olanak tanımaktadır. Pozitif anti-HCV testi olan hastaların %25-50'sinin kaybedildiği geleneksel yaklaşımla kıyaslandığında, hasta takibini ve tedaviye bağlanma oranlarını dramatik şekilde artırmaktadır.

Cepheid Xpert HCV VL Fingerstick



Minimal İnvaziv

Parmak ucu kanı ile çalışabilir
(yaklaşık 3 damla veya 100 µL)



Hızlı Sonuç

60 dakika gibi kısa sürede sonuç alınır



Basit Uygulama

Venöz kan alımı ve deneyimli flebotomist
ihtiyacını ortadan kaldırır

Geleneksel laboratuvar tabanlı testlerdeki 84 saate kadar çıkabilen medyan geri dönüş süresiyle karşılaştırıldığında, tanı sürecinde devrim niteliğinde hızlanma

Lamoury, F.M.J., Bajis, S., Hajarizadeh, B., Marshall, A.D., Martinello, M., Ivanova, E., et al. (2018). Evaluation of the Xpert HCV Viral Load Finger-Stick point-of-care assay for detection and quantification of HCV RNA in capillary whole blood. Journal of Clinical Virology, 103, 88–92.
doi:10.1016/j.jcv.2018.04.015

Adli Denetim Altındaki Bireylerle Çalışma

ABD'de 2024'te Cepheid Xpert HCV Viral Load Fingerstick için CLIA-waiver onayı sonrası yürütülen çok merkezli kesitsel çalışma:



Saha Koşullarında Uygulanabilirlik

Parmak ucu örnekleme ile POC HCV RNA testinin saha koşullarında uygulanabilir ve doğru olduğu gösterildi



Tek Ziyaret Sonuç Üretimi

Tek ziyaret içinde sonuç üretimi ve tedaviye bağlantı oranlarını destekledi

DSÖ Çalışma Sonuçları

1

Tedaviye Başlama

67 günden 19 güne kısalma

2

Tedaviye Katılım Oranı

%53'ten %77-81'e artış

İzotermal Amplifikasyon Teknikleri

01

RT-LAMP Yöntemi

Ters transkripsiyon LAMP yöntemine altın nanopartiküllü lateral flow biosensor entegrasyonu

03

Hızlı Süreç

Yaklaşık 40 dakikalık süreçte 20 kopya duyarlılığında HCV tespiti

RT-LAMP, düşük maliyetli ve saha koşullarında uygulanabilir olmasıyla özellikle kaynak kısıtlı ortamlarda HCV tanısında önemli bir yenilik olarak öne çıkar.

02

Görsel Okuma

Altın nanopartiküllü lateral flow biosensor (AuNPs-LFB) entegrasyonu sayesinde sonuçlar görsel olarak okunabilir, böylece ek bir cihaz ihtiyacı ortadan kalkar.

Akıllı Telefon Tabanlı Testler

Platin nanopartiküller, mikron sıvı platformları ve derin öğrenme destekli görüntü işleme kullanılarak geliştirilen otomatikleştirilmiş POC HCV antijen testi:



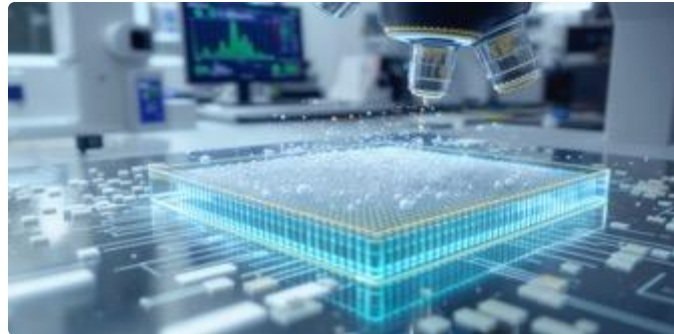
Mobil Entegrasyon

Mobil cihazlarla entegre çalışabilme yeteneği



Sahada Kullanım

Sahada hızlı ve kullanıcı dostu tanı olanağı



Otomatikleşme

Derin öğrenme destekli otomatik analiz

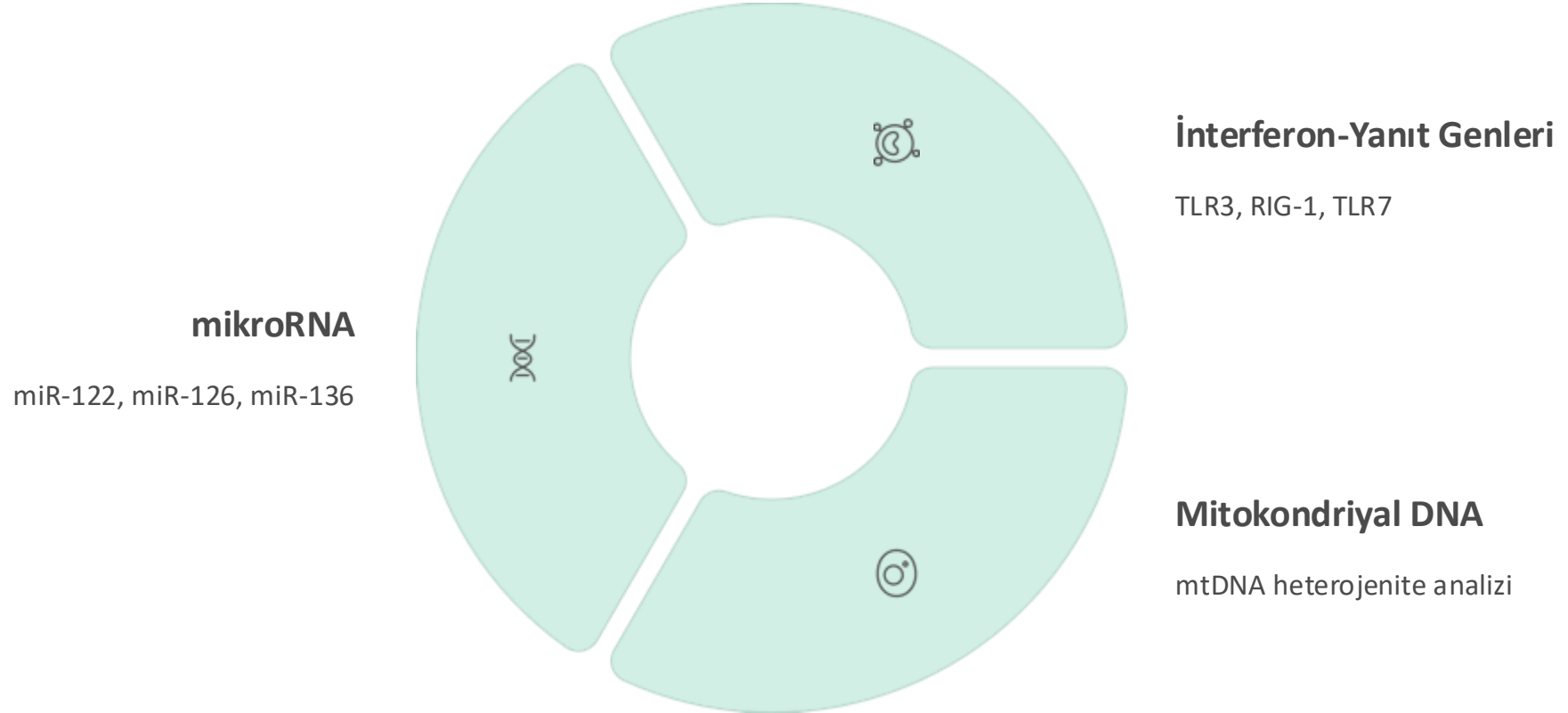




Biyobelirteç ve Moleküler İleri Yaklaşımlar

miRNA ve Gen Ekspresyon Biyobelirteçleri

Kronik HCV enfeksiyonunun erken tanısı ve progresyonun izlenmesi amacıyla çeşitli moleküler parametreler geliştirilmektedir:



Bu biyobelirteçler akut enfeksiyonun klinik belirtilerden önce tespiti, hastalığın gidişatının öngörülmesi ve tedavi kararı süreçlerinde fayda sağlayabilir.

Biyobelirteçlerin Klinik Faydaları

Erken Tanı

Akut enfeksiyonun klinik belirtilerden önce tespiti

Progresyon İzlemi

Hastalığın gidişatının öngörülmesi

Tedavi Kararı

Tedavi kararı süreçlerinde rehberlik

Yeni Nesil Dizileme (YND)

,HCV genotip, alt tip ve doğrudan etkili antivirallere (DAA) karşı dirençle ilişkili varyantların (RAV) tespiti için rutin klinik pratiğe girmeye başlamış stratejik bir araçtır.



Keşif Gücü

Bilinmeyen veya yeni varyantları tespit etme konusunda eşsiz yetenek



Genetik Çeşitlilik

8 genotip ve 90'dan fazla alt tip analizi



Kuasispecies Analizi

Bir hastanın vücudundaki viral çeşitliliği kapsamlı analiz

YND Yöntemleri ve Uygulamaları

Genotip Tayini



Antiviral Direnç Analizi



Epidemiyolojik Araştırmalar



YND, HCV'nin farklı genotiplerini yüksek doğrulukla belirleyerek kişiselleştirilmiş tedavi planlamasına olanak tanır.

YND, antiviral ilaçlara karşı direnç gen mutasyonlarını tespit ederek tedavi başarısını artırır.

YND, HCV bulaşma yolları ve salgınlara izlenmesinde detaylı viral genom analizleri sağlar.

YND / Klasik Yöntemler

Avantajlar

- + Yüksek hassasiyet ve doğruluk ile viral genetik materyalin ayrıntılı analizi.
- + HCV genotipleri ve mutasyonlarının kapsamlı tespiti.
- + Daha hızlı ve yüksek verimli veri üretimi.
- + Klinik araştırmalarda derinlemesine moleküler bilgi sağlar.
- + Karmaşık viral popülasyonların analizinde üstün performans.
- + Dirençle ilişkili substitüsyonların kapsamlı analizi

Dezavantajlar

- Yüksek maliyet ve özel ekipman gereksinimi.
- Veri analizinde uzmanlık ve kapsamlı biyoinformatik desteği zorunluluğu.
- Klasik yöntemlere göre daha uzun hazırlık ve işlem süresi.
- Klinik tanıda yaygın kullanım için alt yapı ve eğitim eksiklikleri.
- Bazı durumlarda gereksiz detaylı veri sunarak klinik karar süreçlerini karmaşıktırabilir.

Makine Öğrenmesi ve AI Destekli Tanılar

Yapay zeka ve makine öğrenmesine dayalı analizler; serolojik, genetik ve klinik verilerin kombine edilerek HCV tanısında algoritmik ve tahmine dayalı yaklaşımlara dönüşmesini sağlamaktadır.



Görsel Tabanlı Analiz

AI destekli okuma sistemleriyle kullanıcı bağımlılığının azaltılması



Tahmine Dayalı Modeller

HCV enfeksiyon riskini tahmin ve tabakalama

Yapay Zekâ Destekli Mikroakışkan Sistemlerin Çalışma İlkesi



Sistem Mimarisi

Mikroakışkan kanallar, sensörler ve yapay zekâ tabanlı algoritmaların entegrasyonu ile oluşturulan kompakt ve otomatik tanı platformudur.



İşleyiş ve Analiz Süreci

Numune mikrokanallara yönlendirilir; sensörler verileri toplar, yapay zekâ verileri analiz ederek HCV RNA veya antijen varlığını hızlı ve doğru şekilde tespit eder.

Kılavuz	İlk Basamak Test	Yeni Yöntemler / Yenilikler	Tarama Stratejisi	Ek Notlar
AASLD–IDSA (2025)	Anti-HCV seroloji veya doğrudan HCV RNA (viral-first)	- Point-of-care (POC) RNA testleri - Tek ziyaretli “test and treat” algoritması	Evrensel tarama: tüm erişkinler (≥ 18 yaş), risk grupları, hamile kadınlar	HBV markerları (HBsAg, anti-HBc, anti-HBs) tedavi öncesi mutlaka kontrol edilmeli
EASL (2024)	Önce Anti-HCV → Pozitifse RNA/antijen testi	- HCV core antijen testinin RNA’ya alternatif olabileceği vurgulanıyor - Hızlı testler öneriliyor	Evrensel tarama + yüksek risk gruplarında yoğun test	Pozitif çıkanların tedaviye hızlı bağlanması vurgulanıyor
DSÖ (2023/2024 güncellemeleri)	HCV RNA veya HCV core antijen (yüksek duyarlılıklı)	- Simplified service delivery: basitleştirilmiş algoritmalar - POC RNA veya antijen testleri öneriliyor	Evrensel erişim, özellikle düşük-orta gelir ülkeler için basitleştirilmiş tarama	Kaynak sınırlı bölgelerde core antijen RNA’ya alternatif olabilir
CDC (2023)	Anti-HCV seroloji + RNA doğrulaması	- Hızlı Anti-HCV testleri kabul ediliyor - Doğrudan RNA testinin daha yaygın kullanımı teşvik ediliyor	Evrensel tarama: tüm erişkinler, gebeler, risk grupları	Tedavi öncesi HBV taraması ve HIV testi öneriliyor



Maliyet-Etkinlik ve Strateji Modelleri

YND rutin testlerin yerine geçmez; karmaşık olgular (tedavi başarısızlığı, direnç, genotip/alt-tip belirleme) için tamamlayıcı stratejik araçtır.

	Geniş Ölçekli Taramalar İçin Algoritma Seçimi	Antikor testleri sonrası otomatik HCV RNA refleks testi, geniş popülasyon taramalarında verimli model olmaya devam etmektedir.
	Acil Servis ve Yüksek Riskli Kliniklerde POC RNA	Yüksek maliyetine rağmen POC RNA testleri, özellikle yüksek riskli kliniklerde aynı gün tanı ve tedavi imkânı sağlayarak uzun vadede maliyetleri azaltır
	Kaynak Kısıtlı Ortamlarda HCV-cAg Kullanımı	HCV core antijen testleri düşük maliyetli ve stabil olup, RNA testine erişimin kısıtlı olduğu bölgelerde umut vadeden alternatif olarak önerilmektedir.

TEŞEKKÜR EDERİM...

