



HEPATİT C ELİMİNASYONU: İYİ LABORATUVAR UYGULAMALARI- LABORATUVARDAN KLİNİĞE TANI BAŞARISI

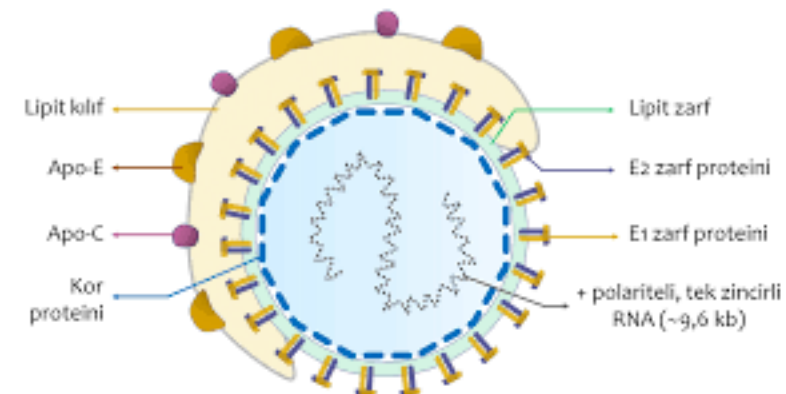
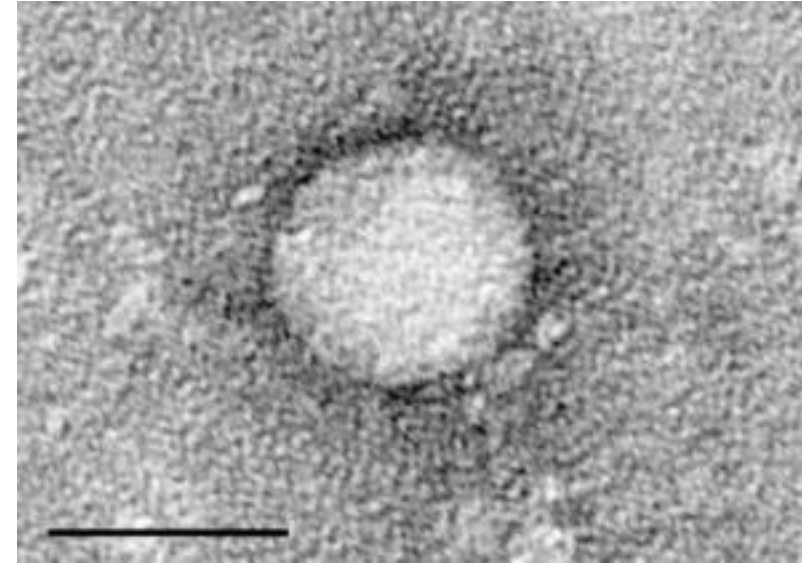
Prof. Dr. HARUN AĞCA

30.04.2025



HCV

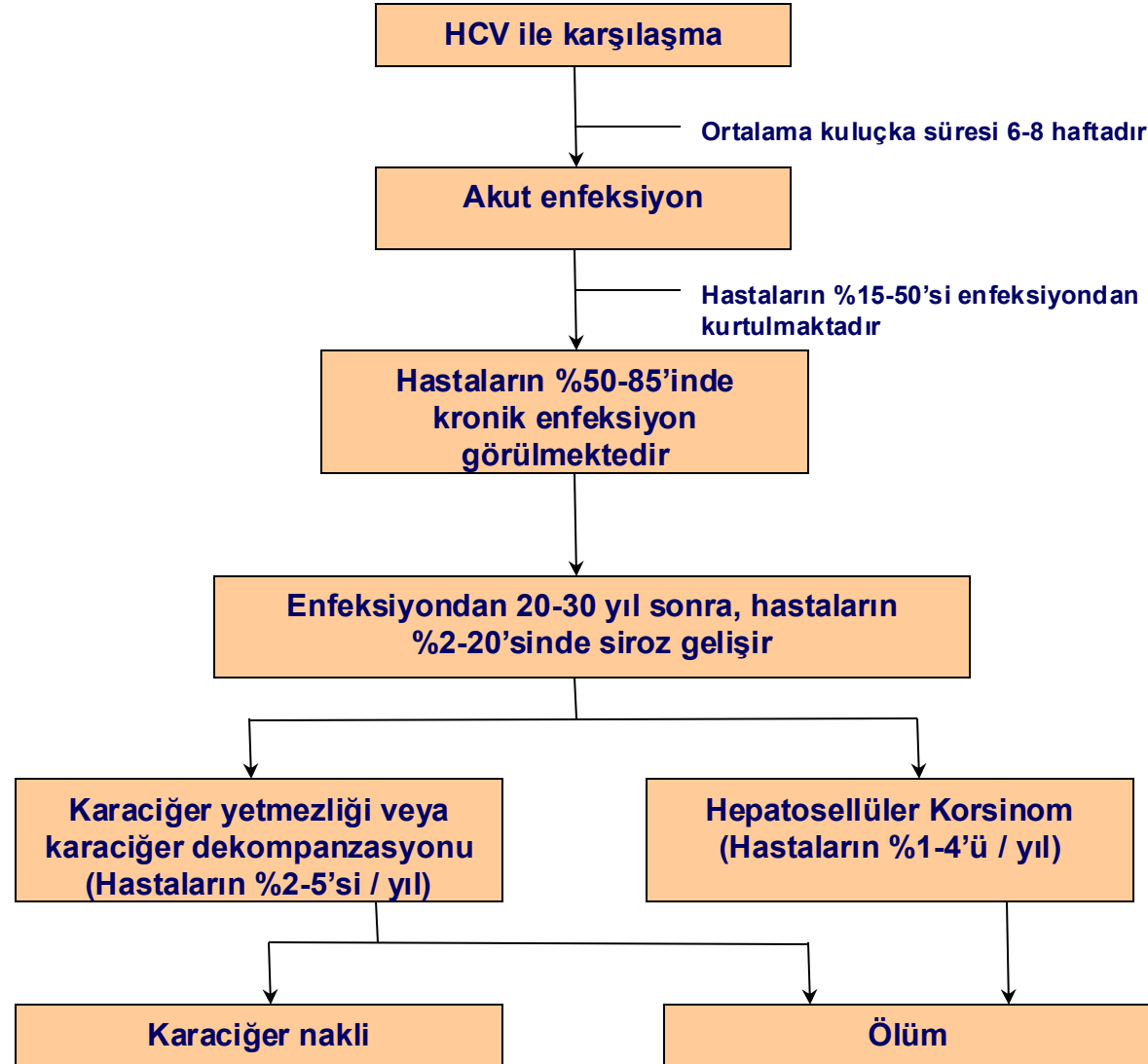
- Flaviviridae ailesi, Hepacivirus cinsi
- Pozitif polariteli RNA virüsü



Akut HCV infeksiyonu

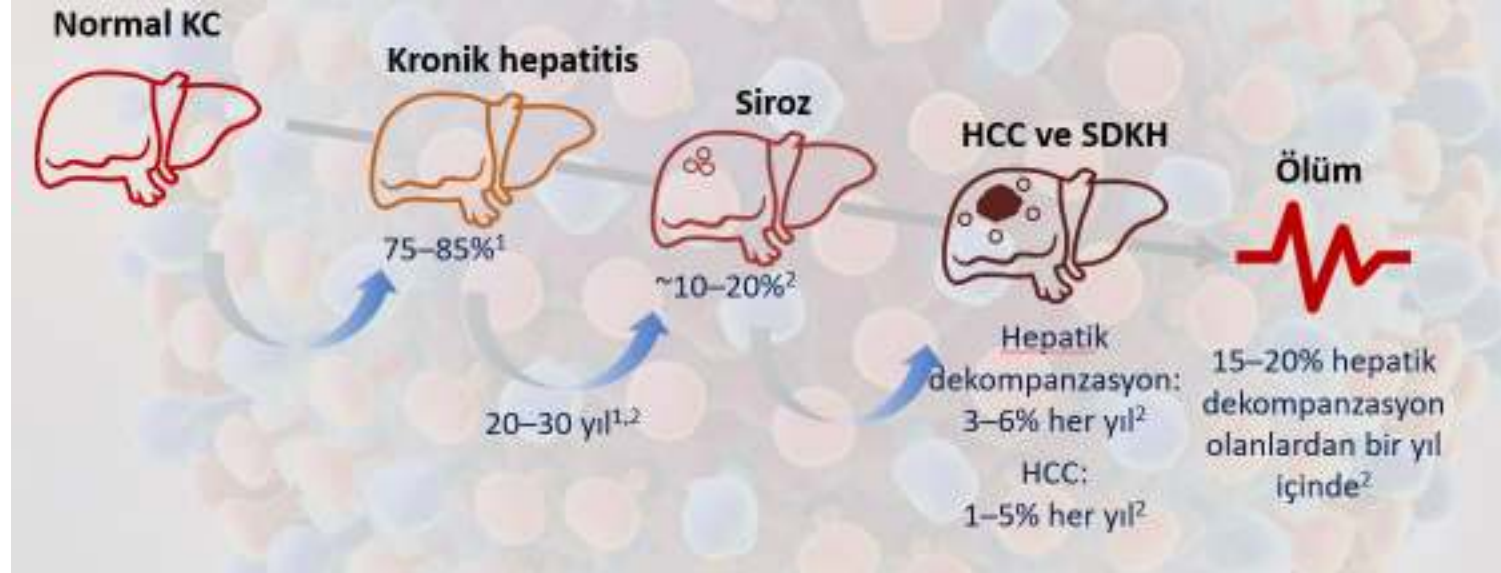
- HCV %60-75 asemptomatik
- Semptomatik hastalarda; yorgunluk, iştah kaybı, karın ağrısı, sarılık, hafif hepatosplenomegali, makulopapüler döküntü, eklem ağrısı gibi spesifik olmayan bulgu ve belirtilere rastlanabilir.

HCV Enfeksiyonunun Doğal Seyri



Kronik HCV infeksiyonu

- Çoğunlukla asemptomatik
- Yıllar içerisinde siroz
- HCC



HCV Risk Grupları(I)

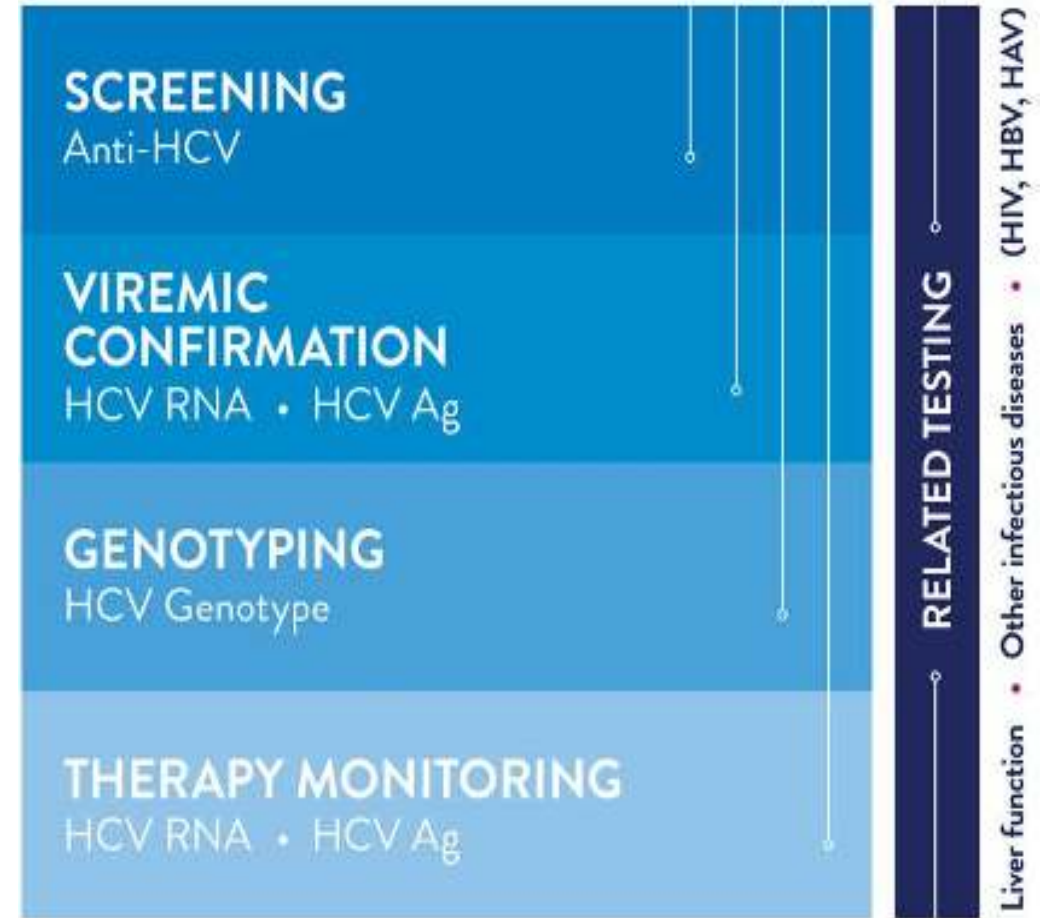
- Uyuşturucu kullanım öyküsü
- 1990 öncesi kan ve kan ürünleri transfüzyonu veya organ transplantasyonu yapılmış olanlar
- Steril olmayan aletlerle dövme, piercing, manikür-pedikür yaptırmış olanlar
- Hemodiyaliz hastaları
- HCV hastasının kanı ile kontamine kişisel eşyalarının kullanımı (diş fırçası, jilet gibi)



HCV İnfeksiyonunun Laboratuvar Tanısı

Mikrobiyoloji Uzmanının HCV Eliminasyonunda Rolü

- **Serolojik göstergeler**
 - Anti-HCV (ELISA, CLIA)
 - HCV Kor Antijeni testi (ELISA, kantitatif ölçüm)
- **Moleküler tanı yöntemleri**
 - HCV-RNA RT-PCR (Kantitatif ölçüm)
 - HCV Genotip (RT-PCR, LIPA, Dizi analizi)
- **Biyokimyasal göstergeler**
 - Karaciğer enzimlerinde artış (ALT, AST)
- **Karaciğer biyopsisi**



HCV DSÖ Stratejisi

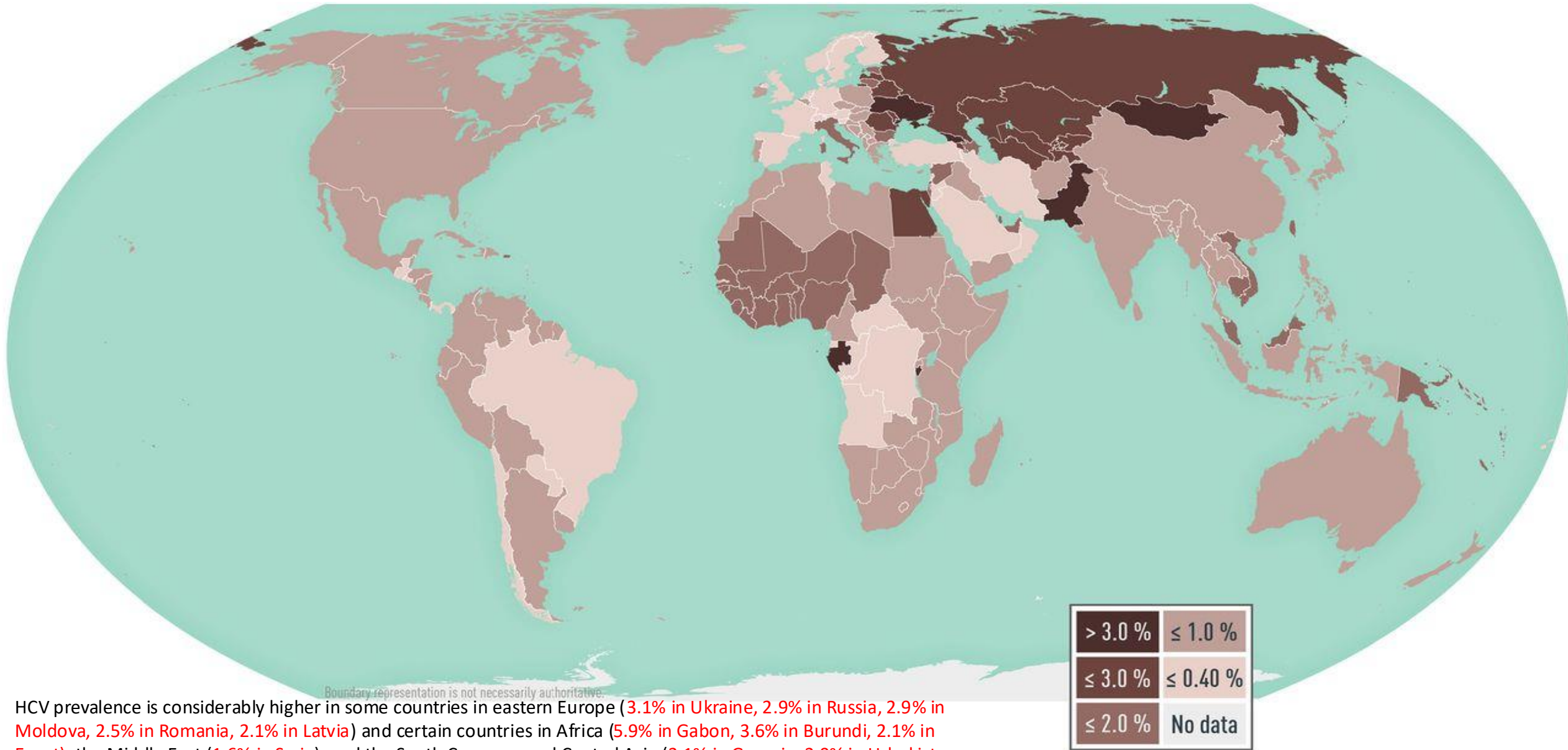
- DSÖ ye göre hepatit nedenli ölümlerin %96' sı HBV ve HCV
- 2019 yılı verilerine göre dünyada %21 i hastalığının farkında
- 2019 yılına kadar bu hastaların %62 si tedaviye ulaştı
- DSÖ 2030 hedefi; HCV hastalarının
 - %90 ına tanı
 - %80 i tedavi
 - %65 ölümlerin önlenmesi

HCV testi Kimlere Yapılmalı?

- Açıklanamayan **anormal ALT düzeyi** olan kişilerde
- Daha önce uyuşturucu kullanmış kişiler
- 1992 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
- **Refleks test**

Korunma ve Kontrol

- Aşı yok
- Genel önlemler
 - Parenteral bulaşı engellemek
 - Nozokomiyal bulaşı engellemek
 - Diğer (Dövme, piercing, uyuşturucu vs.)
- Tedavi
 - Direk etkili antiviral tedavi (DAAT)
 - WHO recommends therapy with pan-genotypic direct-acting antivirals (DAAs) for all adults, adolescents and children down to 3 years of age with chronic hepatitis C infection



HCV prevalence is considerably higher in some countries in eastern Europe (3.1% in Ukraine, 2.9% in Russia, 2.9% in Moldova, 2.5% in Romania, 2.1% in Latvia) and certain countries in Africa (5.9% in Gabon, 3.6% in Burundi, 2.1% in Egypt), the Middle East (1.6% in Syria), and the South Caucasus and Central Asia (3.1% in Georgia, 3.0% in Uzbekistan, 2.7% in Tajikistan, 2.7% in Turkmenistan).

HCV

Yaşa Göre Dağılım

Türkiye

Yaş	Anti-HCV pozitiflik oranı %
0-9 yaş	0.3
10-19 yaş	0.3
20-29 yaş	0.4
30-39 yaş	0.4
40-49 yaş	0.8
>50 yaş	2.1

Hepatit C Virüsü Genotiplerinin Retrospektif İncelenmesi

Retrospective Evaluation of Hepatitis C Virus Genotypes

Harun Ağca*[©], Beyza Ener*[©], İmran Sağlık *[©], Emel Yılmaz**[©], Esra Kazak**[©]

* Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

** Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Abf/Cite as: Ağca H, Ener B, Sağlık İ, Yılmaz E, Kazak E. Hepatit C virüsü genotiplerinin retrospektif incelenmesi. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Derg. 2021;51(3):303-8.

Öz

Amaç: Hepatit C virüsü (HCV), dünyada ve ülkemizde hepatit, hepatik steatoz, siroz ve hepatosellüler karsinomun önemli bir nedenidir. HCV, yedi genotip ve 67 alt tipte sınıflandırılmaktadır. Bu çalışmada, Bursa Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen örneklerde HCV genotiplerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu çalışmada, Ocak 2016 ile Aralık 2020 yılları arasında gelen, kronik HCV enfeksiyonlu hastalara ait HCV-RNA pozitif plazma örnekleri genotipleri açısından retrospektif olarak analiz edildi. Abbott RealTime HCV Genotype II (Abbott Molecular, ABD) testi kullanılarak genotip 1a, 1b, 2, 3, 4, 5, 6 ayırt edildi.

Bulgular: Çalışmaya dâhil edilen hastalardan 322'si (%43.5) erkek, 418'i (%56.5) kadındı. Hastaların yaş aralığı 9 ile 95 arasında olup, yaş ortalaması 57.8 olarak bulundu. Baskın olan genotipin 1b olduğu, ancak genotip 1b'nin oransal olarak yıllar içinde azalarak 2016 yılında %74'ten, 2020 yılında %63'e gerilediği saptandı. Genotip 1a ve 3'ün ise yıllar içinde oransal olarak arttığı gözlemlendi. Genotip 3 ise 2016 yılında %6 oranında görülürken, 2020 yılında %17'ye yükseldi. Genotip 3 ve 4 teki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastalardan 48'i (%6.5) yabancı uyruklu idi. Yabancı uyruklularda en sık görülen genotip 3, hastalardan 18'inde (%38), genotip 1b 17'sinde (%35), genotip 4 ise beşinde (%10) belirlendi.

Sonuç: HCV genotiplerinin turizm ve kitlesel göç hareketlerinden etkilendiği için verilerin periyodik olarak güncellenmesi, epidemiyolojik açıdan önemli olmakla birlikte, tedavide kullanılacak direkt etkili antiviral ilaçların seçiminde de rol oynadığı için çok önemlidir.

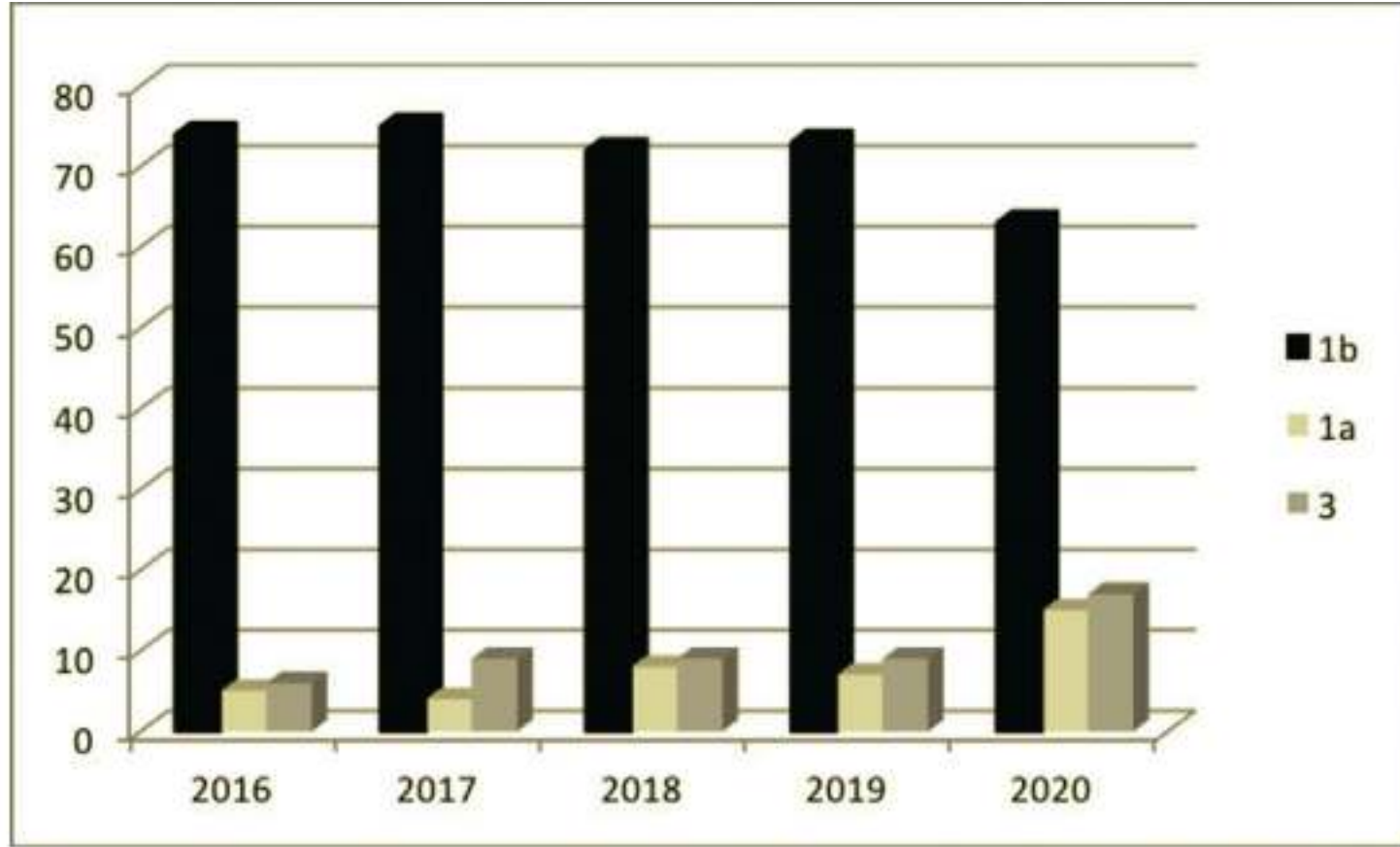
Anahtar kelimeler: HCV, genotip, PZR

ABSTRACT

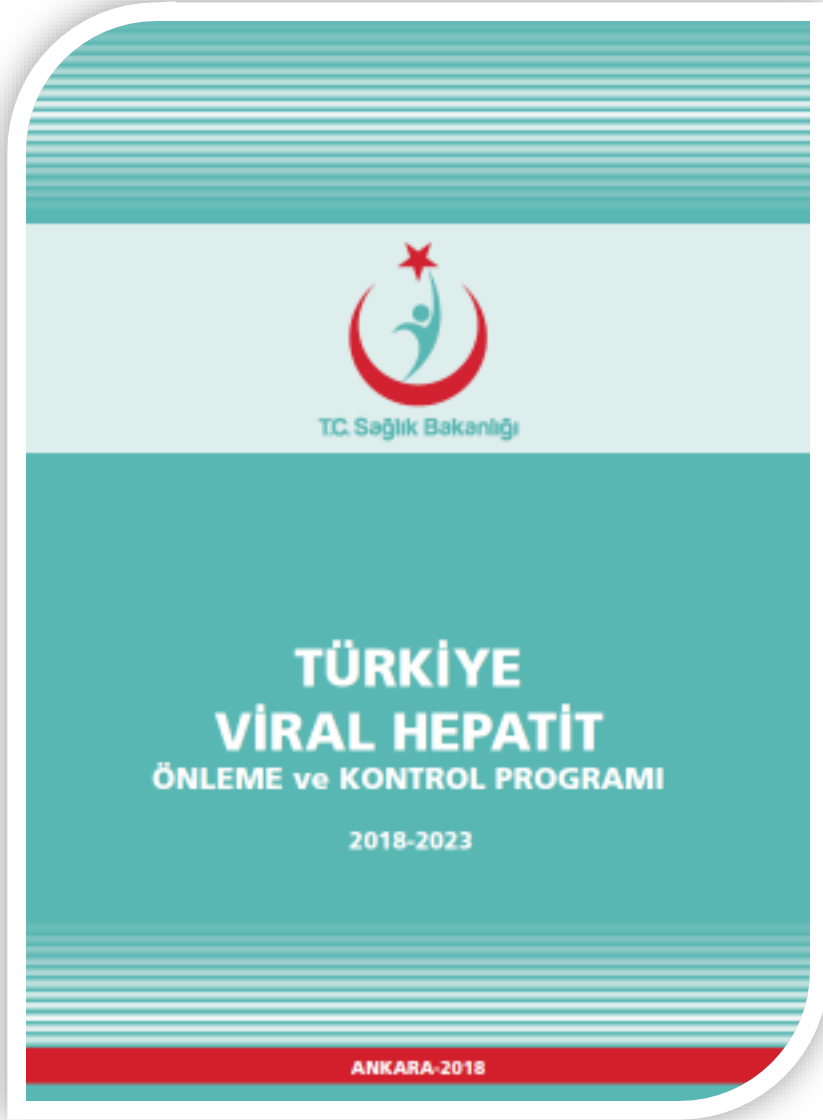
Objective: Hepatitis C virus (HCV) is an important cause of hepatitis, hepatic steatosis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in the world and in our country. HCV is classified into seven genotypes and 67 subtypes. We aimed to determine HCV genotypes from the samples sent to Microbiology Laboratory of Bursa Uludağ University Health Sciences Research and Application Center.

Method: In this study, HCV-RNA positive plasma samples from patients with chronic HCV

BUÜ Genotip Dağılımı



Şekil 1. Yıllara göre en sık görülen üç genotipin yüzde dağılımı



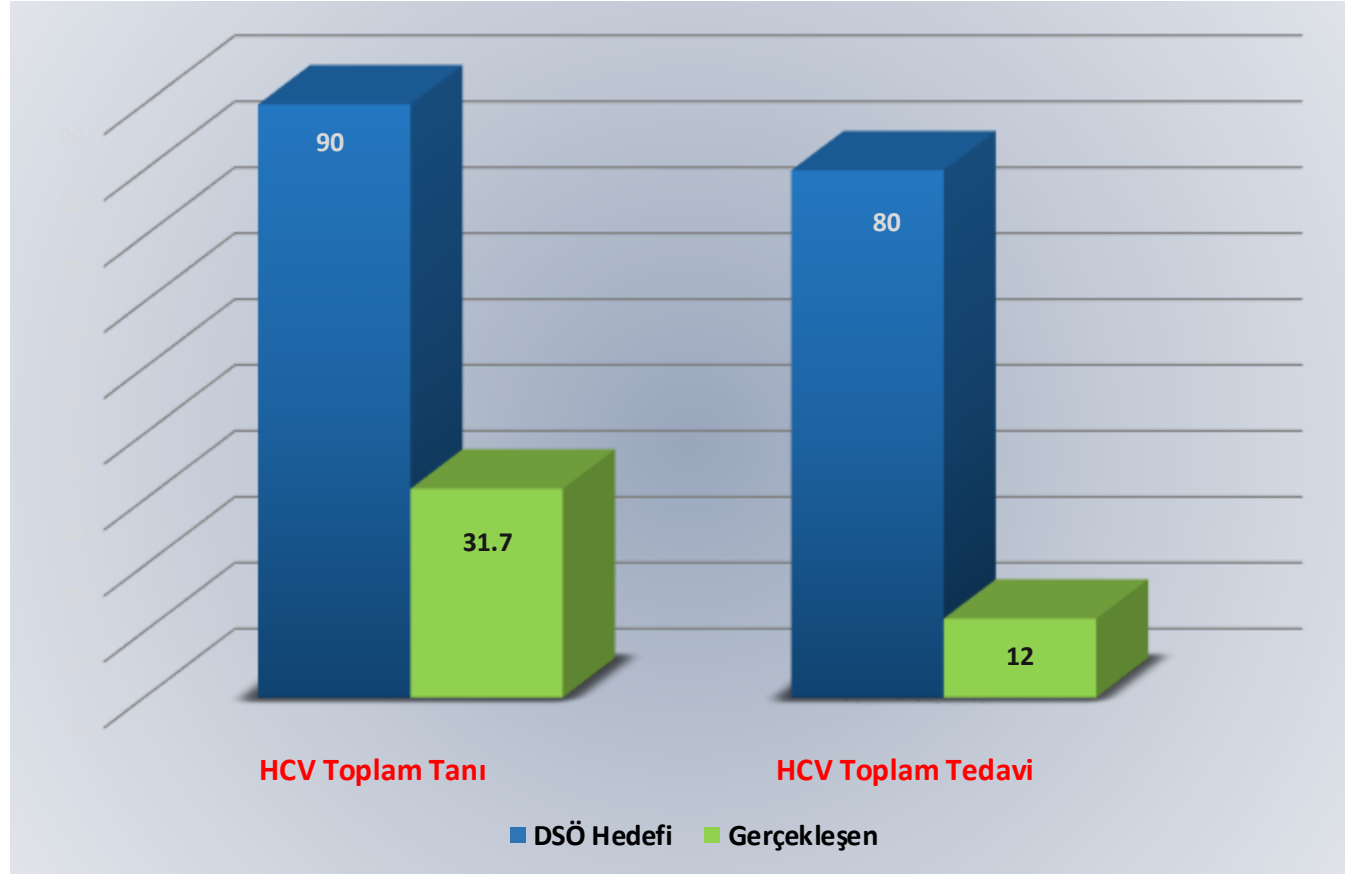
AMAÇ

Uygun halk sağlığı yaklaşımları kullanılarak

- Viral hepatit yeni vaka sayısını azaltmak ve gelişen komplikasyonların önüne geçilerek ölümleri azaltmak ve viral hepatit hastalarının bakımını iyileştirmek,
- Viral hepatitlerin toplumsal alanlarda oluşturduğu sosyo-ekonomik olumsuz etkiyi azaltmaktır.

- **Strateji 1.** Farkındalığın artırılması
- **Strateji 2.** Bağışıklamanın artırılması
- **Strateji 3.** Viral hepatit sürveyansının güçlendirilmesi
- **Strateji 4.** Anneden bebeğe geçişin azaltılması
- **Strateji 5.** Tedaviye erişimin artırılması
- **Strateji 6.** Güvenli kan ürünleri sağlanması
- **Strateji 7.** Damar içi madde kullananlarda viral hepatit bulaşının önlenmesi
- **Strateji 8.** Sağlık hizmeti ilişkili hepatitlerin önlenmesi

Ülkemizde tanı ve tedavi oranları



<https://cdafound.org/polaris-countries-dashboard/> (erişim tarihi 31.08.2023)

EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018[†]

European Association for the Study of the Liver*

Summary

Hepatitis C virus (HCV) infection is a major cause of chronic liver disease, with approximately 71 million chronically infected individuals worldwide. Clinical care for patients with HCV-related liver disease has advanced considerably thanks to an enhanced understanding of the pathophysiology of the disease, and because of developments in diagnostic procedures and improvements in therapy and prevention. These European Association for the Study of the Liver Recommendations on Treatment of Hepatitis C describe the optimal management of patients with acute and chronic HCV infections in 2018 and onwards.

© 2018 European Association for the Study of the Liver. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

Introduction

Hepatitis C virus (HCV) infection is one of the main causes of chronic liver disease worldwide.¹ The long-term natural history of HCV infection is highly variable. The hepatic injury can range from minimal histological changes to extensive fibrosis and cir-

rhrosis and portal hypertension is reduced after an SVR. Recent data suggest that the risk of HCC and liver-related mortality is significantly reduced, but not eliminated, in patients with cirrhosis who clear HCV compared to untreated patients and non-sustained virological responders, especially in the presence of cofactors of liver morbidity, such as the metabolic syndrome, harmful alcohol consumption and/or concurrent hepatitis B virus (HBV) infection.¹⁻⁴ HCV is also associated with a number of extra-hepatic manifestations and viral elimination induces reversal of most of them with reduction of all-cause mortality.⁵⁻¹⁰

These EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C are intended to assist physicians and other healthcare providers, as well as patients and other interested individuals, in the clinical decision-making process, by describing the current optimal management of patients with acute and chronic HCV infections. These recommendations apply to therapies that have been approved by the European Medicines Agency and other national European agencies at the time of their publication.

If anti-HCV antibodies are detected, the presence of HCV RNA (or alternatively HCV core antigen if HCV RNA assays are not available and/or not affordable) should be determined to identify patients with ongoing infection. Currently, most laboratories use a two-step approach that includes phlebotomy and an antibody test in step 1, and phlebotomy and a test for HCV RNA in step 2. As a result, a substantial fraction of patients with anti-HCV antibodies never receive confirmatory HCV RNA testing. Therefore, reflex testing for HCV RNA should be applied whenever possible when anti-HCV antibodies are detected.

- Anti-HCV antikorları tespit edilirse, devam eden enfeksiyonu olan hastaları tanımlamak için HCV RNA testi (veya alternatif olarak HCV RNA analizleri mevcut değilse ve/veya uygun fiyatlı değilse HCV core Ag) belirlenmelidir.
- Şu anda çoğu laboratuvar,
 - 1. adımda flebotomi ve antikor testini,
 - 2. adımda ise flebotomi ve HCV RNA testini içeren iki aşamalı bir yaklaşım kullanıyor.
- Sonuç olarak, anti-HCV antikorları olan hastaların önemli bir kısmı hiçbir zaman doğrulama almıyor. **Bu nedenle anti-HCV antikorları tespit edildiğinde mümkün olduğunca HCV RNA için refleks testi uygulanmalıdır.**

<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827818319688>)



00063928091

Sayı : 95966346/

Konu : Akılcı Laboratuvar Kullanımı
Refleks Test ve Reflektif Test
Uygulamaları Hakkında

.....

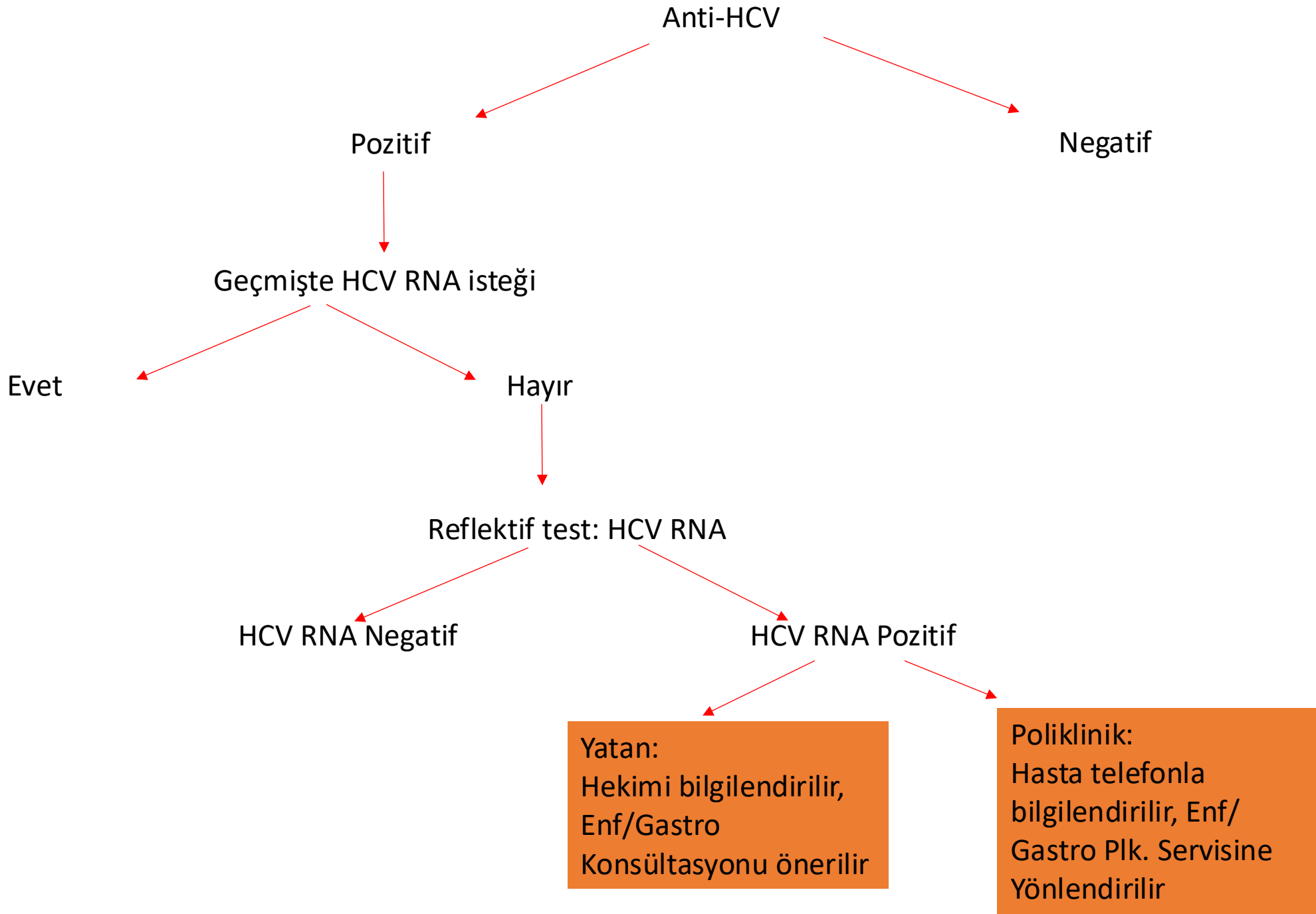
Bakanlığımızca 09.10.2013 tarih ve 28790 sayılı Resmi Gazete’de yayımlanan Tıbbi Laboratuvarlar Yönetmeliğinin 4 üncü maddesinin birinci fıkrasının (r) bendinde “Tıbbi laboratuvar: İnsanlarda, sağlığın değerlendirilmesi, hastalıkların önlenmesi, tanısı, takibi, tedavinin izlenmesi ve prognoz öngörüsü amacı ile insana ait biyolojik numunelerin veya dolaylı olarak ilişkili olduğu numunelerin incelendiği, sonuçların raporlandığı, gerektiğinde yorumlandığı ve ileri incelemeler için önerileri de içeren hizmetlerin sunulduğu laboratuvarlar” olarak tanımlanmaktadır. Bu kapsamda, klinik süreçte hekim ile hasta gereksinimlerine yanıt verebilecek, “hekim tarafından istemi yapılan ilk test sonucu elde edildikten sonra son tanıya yardımcı olabilecek ilave testlerin yapılmasının sağlanması ya da ilk test sonucu negatif olduğu durumda, gereksiz ek test yapılmasının önlenmesi” tıbbi laboratuvarların test istem yaklaşımları arasında yer almaktadır.

Bu çerçevede hastadan invaziv veya invaziv olmayan yöntemler ile yeniden numune alınmadan yapılacak ek test istemi; refleks test ve reflektif test uygulamaları olarak iki şekilde gerçekleştirilmektedir;

- **Refleks Test:** Hasta numunesindeki ilk sonuçlara göre belli algoritmalar kapsamında yeni test(ler)in otomatik olarak eklenmesi işlemi refleks test uygulamasıdır. Refleks test, ilgili kurum/kuruluş yönetiminin bilgisi dâhilinde uygulanır.

- **Reflektif Test:** Hasta numunesindeki sonuçlara göre, hastanın diğer klinik ve laboratuvar bilgileri de değerlendirilerek, klinisyenin bilgisi dâhilinde, aynı hasta numunesinde yeni testlerin çalışılması işlemi reflektif test uygulamasıdır.

Ülkemizde sağlık hizmeti veren Bakanlığımıza bağlı kamu sağlık tesisleri ile devlet üniversitesi bünyesindeki tıbbi laboratuvarlar tarafından, ilave testlerin yapılmasının sağlanması ya da



HCV 2023 YILI VERİLERİ

• Anti-HCV:	36749 test
• Anti-HCV Pozitif:	614
• HCV RNA:	810
• Reflektif HCV RNA:	22
• HCV RNA Pozitif:	55
• Reflektif HCV RNA Pozitif:	12

HCV 2024 YILI VERİLERİ

• Anti-HCV:	38707 test
• Anti-HCV Pozitif:	446
• HCV RNA:	761
• Reflektif HCV RNA:	21
• HCV RNA Pozitif:	48
• Reflektif HCV RNA Pozitif:	10

Reflektif Test Pozitif Hastalar

- Toplam 22 hasta
- 11 E, 11 K
- Yaş aralığı 31-87
- 2 hasta 31-40, 3 h 41-50, 4 h 51-60, 4 h 61-70, 5 h 71-80, 4 h 81-87
- 9 hasta Cerrahi Klinik/Plk
- 6 hasta Gastroenteroloji Klinik/ Plk
- 7 hasta Diğer Dahili Klinik/ Plk (2 Genel Dahiliye, 2 Kardiyoloji, 1 Nefroloji, 1 Endokrinoloji, 1 Rad. Onkoloji)
- HCV RNA 61-30.057.645 IU/mL

AASLD-Basitleştirilmiş tedavi

Kronik HCV'si olan (tüm genotipler) daha önce HCV tedavisi almamış sirotik olmayan yada kompanse sirotik (Child-Pugh A) hastalar bu tedavi şeması için uygundur

Önerilen Rejim	Açıklama
8 hafta Glekaprevir (300mg)/ Pibrentasvir (120mg)	GT 1-6 hastalarda
12 hafta Sofosbuvir (400mg)/Velpatasvir(100mg)	GT 1,2,4,5,6 hastalarda (GT3 için RAS testi gereklidir, RAS Y93H olmayanlar 12 hafta tedavi edilebilir)

RAS: Direnç ilişkili dizilim

<https://www.hcvguidelines.org/> (erişim tarihi 21.01.22)

Sonuç

- HCV yaygın
- Sıklıkla kronikleşir
- Uzun dönemde siroz ve HCC
- Mikrobiyoloji uzmanları laboratuvar tanısı ve Reflektif test ile tanı koyarak HCV eliminasyonunda önemli rol oynar; Tanı yöntemleri/ refleks test giderek yaygınlaşıyor
- DAAT başarılı
- Hastalığın kontrolü için hastaların tanı alması, tedaviye yönlendirilmesi, tedavinin takibi
- Eliminasyon için yeni stratejiler

