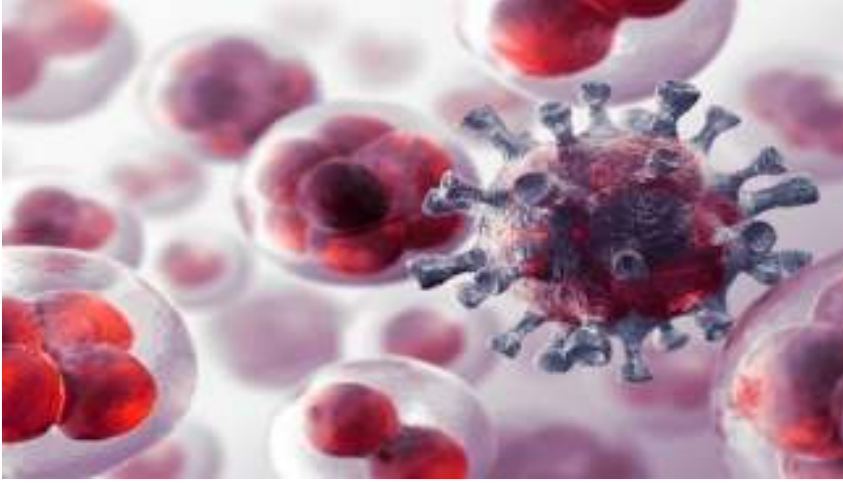
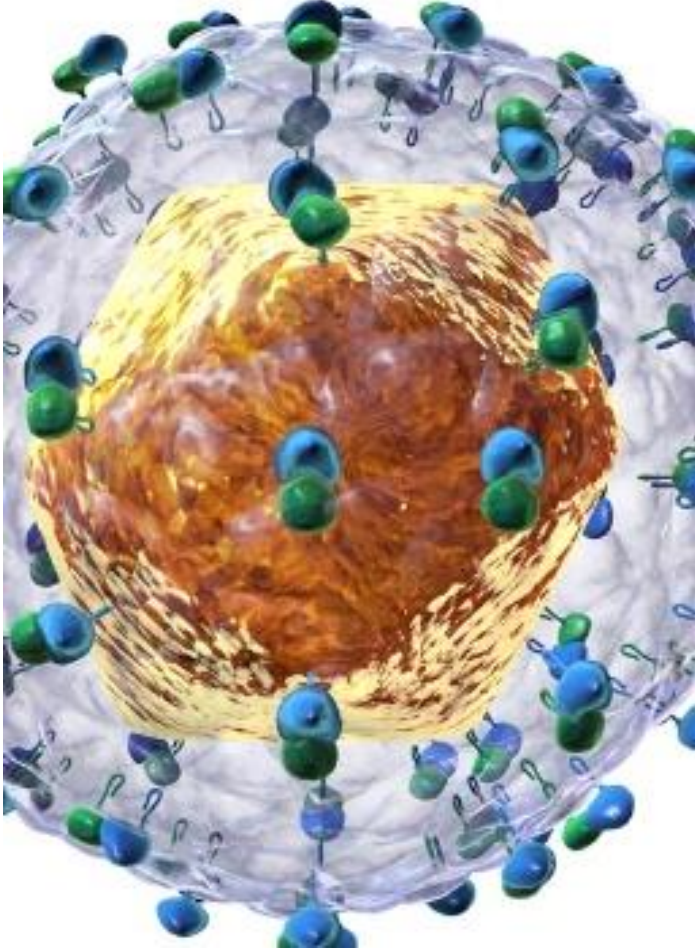




HEPATİT C TANISI ve REFLEX TEST STRATEJİSİ

Dr. Yeliz ÇETİNKOL
AFSÜ Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji AD

Hepatit C Virüs (HCV)



- Flaviviridea ailesi, Hepacivirüs cins
- 30-60 nm boyutunda
- Pozitif polariteli, zarflı, tek iplikli bir **RNA virüsü**
- Doğal konak insan
- **Bulaş yolu:** Kan ve enfekte salgılar, cinsel temas, transfüzyon
- Kuluçka süresi: 2–26 hafta
- Hastalık: Hepatit, siroz, HCC

HCV neden önemli ??



Dünya'da her yıl **3-4 milyon yeni olgu** ve **350 bin ölüm**

Hastalık **dünyada %3** oranında yaygın dağılım gösterir. **Ülkemizde oran %1**

%75–85 oranında kronikleşme özelliği

Hafif bir hastalıktan KC sirozu ve kansere.. akut ve kronik hepatite neden

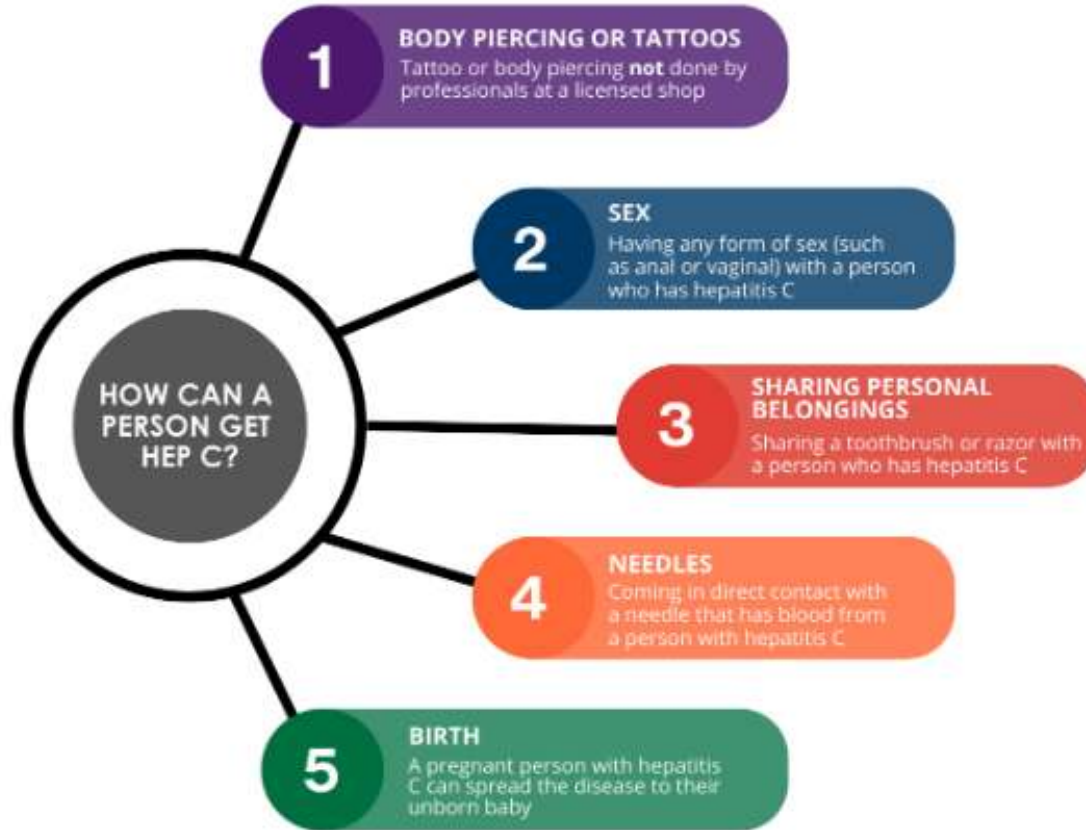
Virüse bağlı KC yetmezliği ABD ve Avrupa'da KC tx.nun başlıca endikasyonu

Hepatit C ile enfekte anneden bebeğe bulaş riski **%2-8**

Erken tanı ve tedavi, ciddi KC hasarını önleyebilme ve uzun vadeli iyileşme

Hepatit C'ye karşı bir aşı yoktur, ancak antiviral ilaçlarla tedavi edilebilir

Bulaşma



WAYS THAT DON'T SPREAD HEPATITIS C



Coughing or Sneezing



Physical Contact including hugging and kissing



Breastfeeding unless nipples are cracked or bleeding



Sharing utensils or glasses

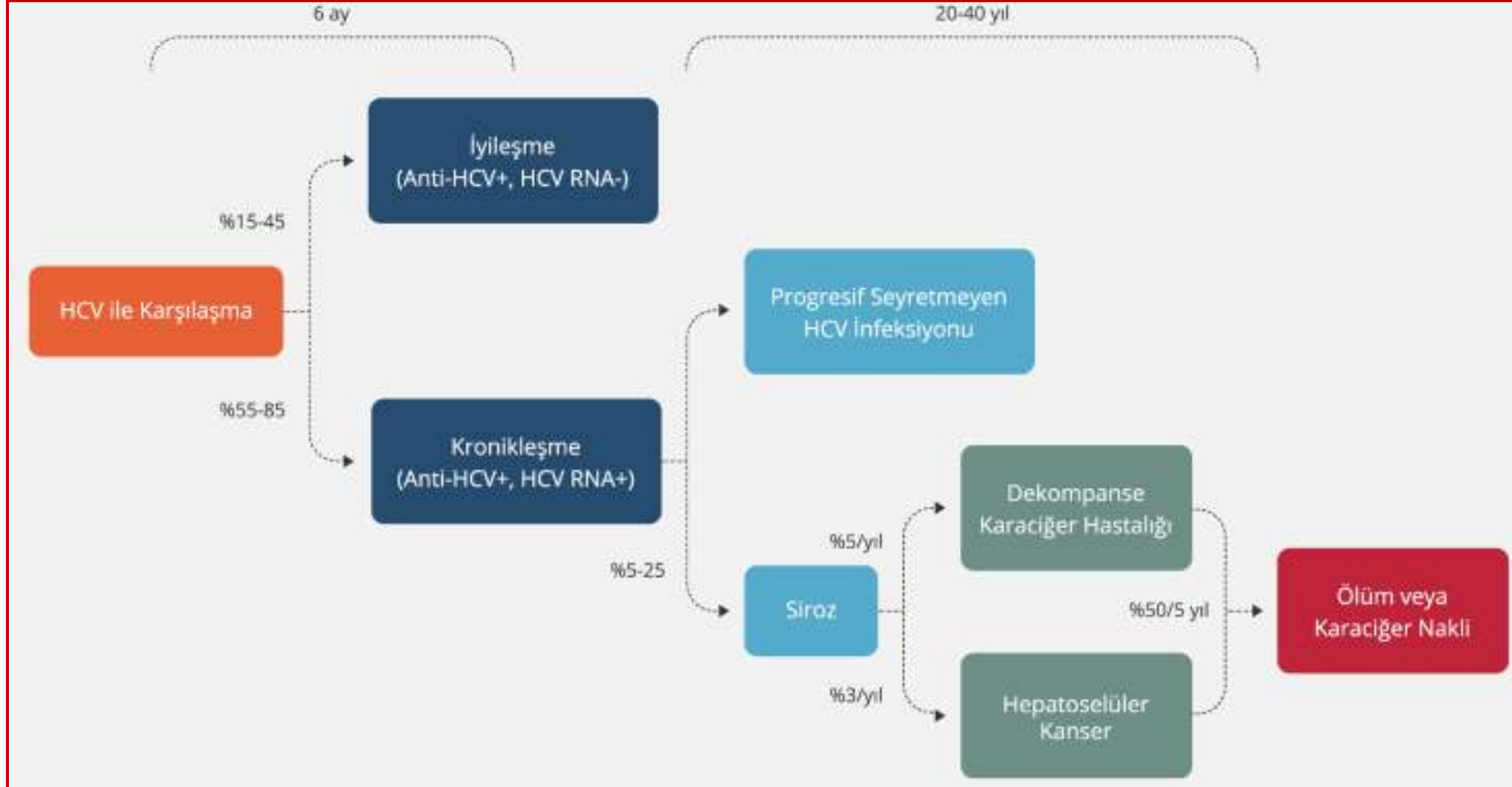


Sharing food or water

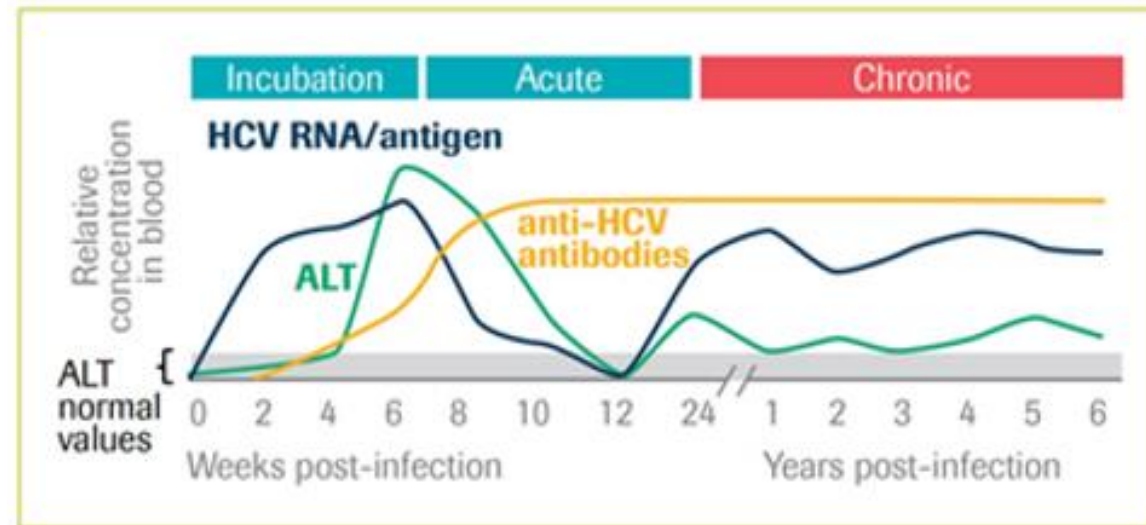
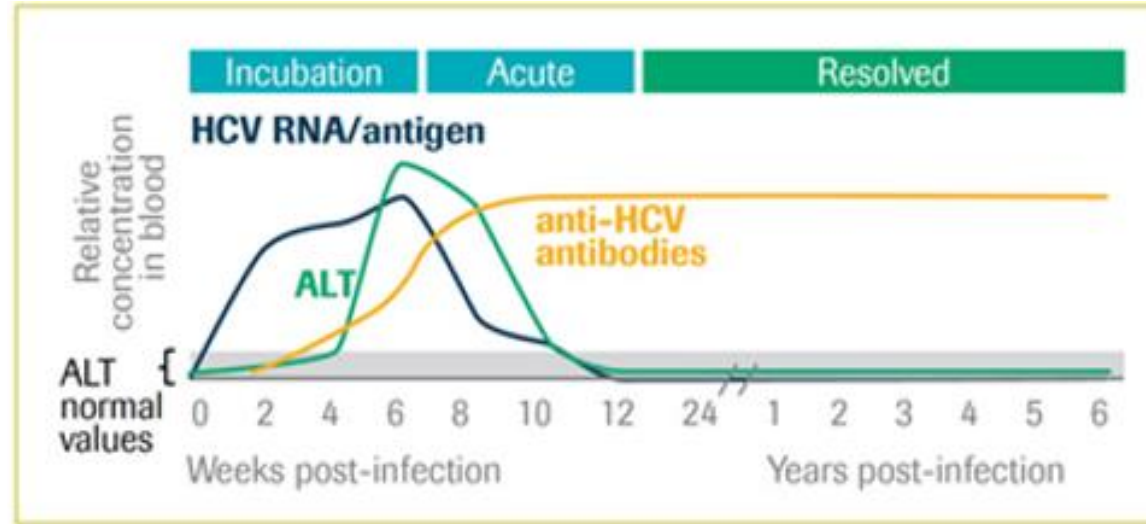


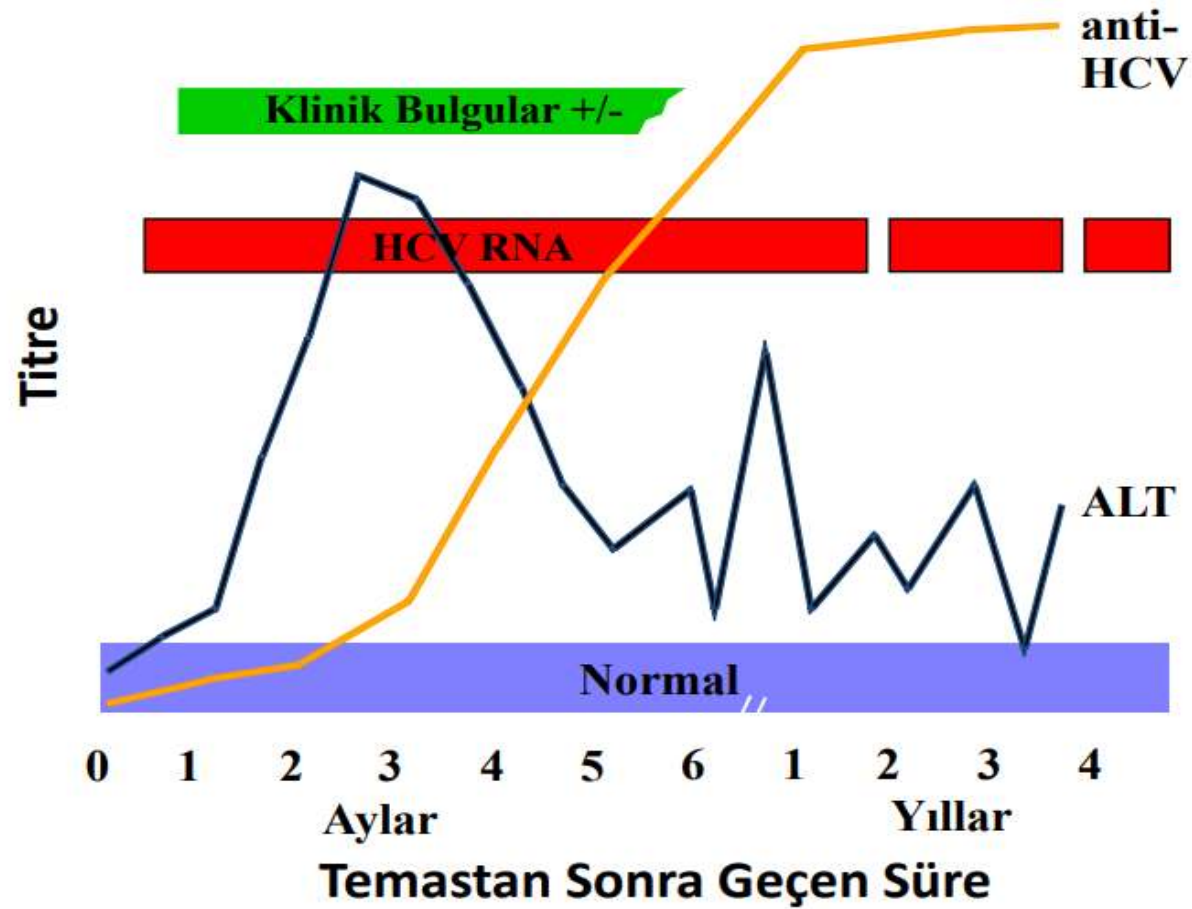
Mosquito or other insect bites

Klinik Seyir



HCV Enfeksiyonlarında Seroloji





İlk 2 yıl içinde intermittan viremi

Semptomlardan bağımsız olarak dalgalanmayla seyreder

Kronik İnfeksiyonla Sonuçlanan Akut HCV İnfeksiyonunun Serolojik Modeli

Epidemiyoloji

Dünya çapında;

- Yaklaşık **50 milyon** kişi **kronik HCV enfeksiyonuna** sahip
- Her yıl ~ **3-4 milyon** yeni enfeksiyon

2022 yılında dünya genelinde;

- **%36'sı tanısını biliyor**
- Kronik HCV enfeksiyonu **%20'sinin DAA'larla tedavi** alıyor
- Hepatit C ve komplikasyonları nedeniyle yaklaşık **242.000 kişinin öldüğü**

Doğrudan etkili antiviral ilaçlar (DAA'lar), **%95'den fazla iyileşme**

Tanı ve tedaviye erişimin düşük olması hastalık eliminasyonunu zorlaştırmakta...



Hepatit C İçin Klinik Tarama ve Tanı

ÖNEMLİ NOKTALAR

- CDC, 18 yaş ve üzeri tüm yetişkinler ve her gebelikte tüm hamile kadınlar için evrensel hepatit C taramasını önermektedir.
- CDC, belirli yüksek risk gruplarındaki kişilerin daha sık test edilmesini öneriyor.
- Test, tanı ve zamanında tedavi, Hepatit C komplikasyonlarını önleyebilir ve bulaşmayı kesebilir.





Tarama önemlidir?

- Hepatit C'li kişilerin;
 - Neredeyse **1/3**'ü enfeksiyon durumlarının **farkında değildir**
 - Yaklaşık **%85**'inde herhangi bir **semptom görülmez**
 - Test yapılmadığında, **virüs bulaşı devam eder**
 - Hepatit C'yi önleyecek bir **aşı yoktur**
 - Bu nedenle, enfeksiyonu önlemenin en iyi yolu virüsü bulaştırabilecek davranışlardan kaçınmaktır*



Klinisyenler evrensel olarak **taramalıdır!**

- HCV enfeksiyonunun yaygınlığının (HCV RNA pozitifliği) %0,1'in altında olduğu durumlar hariç;
 - **18 yaş ve üzeri tüm yetişkinler yaşamları boyunca en az bir kez**
 - **Her gebelikte tüm gebe kadınlar**



Bilinen risk faktörleri veya maruziyetleri olan kişiler için tek seferlik Hepatit C testi önermekte

- Halen veya daha önce uyuşturucu kullanım öyküsü
- İğne, şırınga veya diğer uyuşturucu hazırlama ekipmanlarını paylaşmış kişiler
- HIV pozitif kişiler
- Hemodiyaliz almış kişiler
- ALT seviyeleri sürekli anormal olan kişiler de dahil olmak üzere seçilmiş tıbbi rahatsızlıkları olanlar
- Daha önce kan nakli veya organ nakli yapılmış olanlar:
 - 1987 yılından önce üretilen pıhtılaşma faktörü konsantresi alan kişiler
 - Temmuz 1992'den önce kan veya kan bileşeni transfüzyonu yapılan kişiler
 - Temmuz 1992'den önce organ nakli yapılan kişiler
- Hepatit C virüsü olduğu bilinen kişilerin doğurduğu bebekler



Devam eden risk faktörleri olan hastalar için (yaygınlığından bağımsız olarak) rutin periyodik testler

- Şu anda uyuşturucu enjekte eden ve iğne, şırınga veya diğer uyuşturucu hazırlama ekipmanlarını paylaşan kişiler
- Hemodiyaliz alanlar da dahil olmak üzere, seçilmiş tıbbi rahatsızlıkları olan kişiler

Belirtilen risk faktörlerine bakılmaksızın;

Hepatit C testi isteyen herkes test edilmeli!

**« Hastalar damgalayıcı riskleri paylaşma konusunda çekingen
davranabilirler! »**

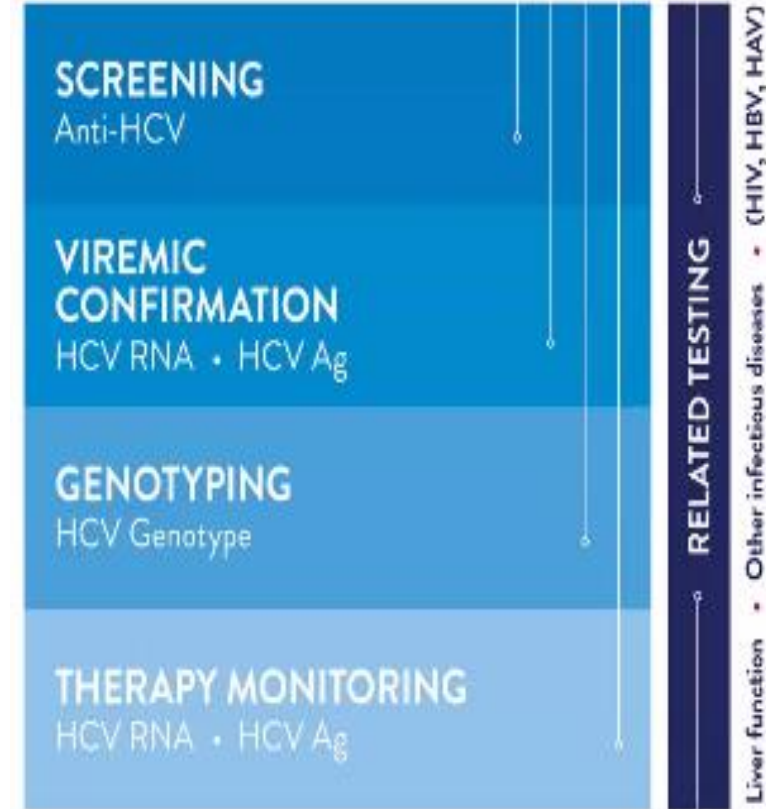
HCV Tanı Testleri



HCV enfeksiyonunun tanısı 2 aşamada yapılır:

- **Serolojik testler**
 - Anti HCV
 - HCV Ag
- **Moleküler testler**
 - HCV RNA

***Genotip tayini**

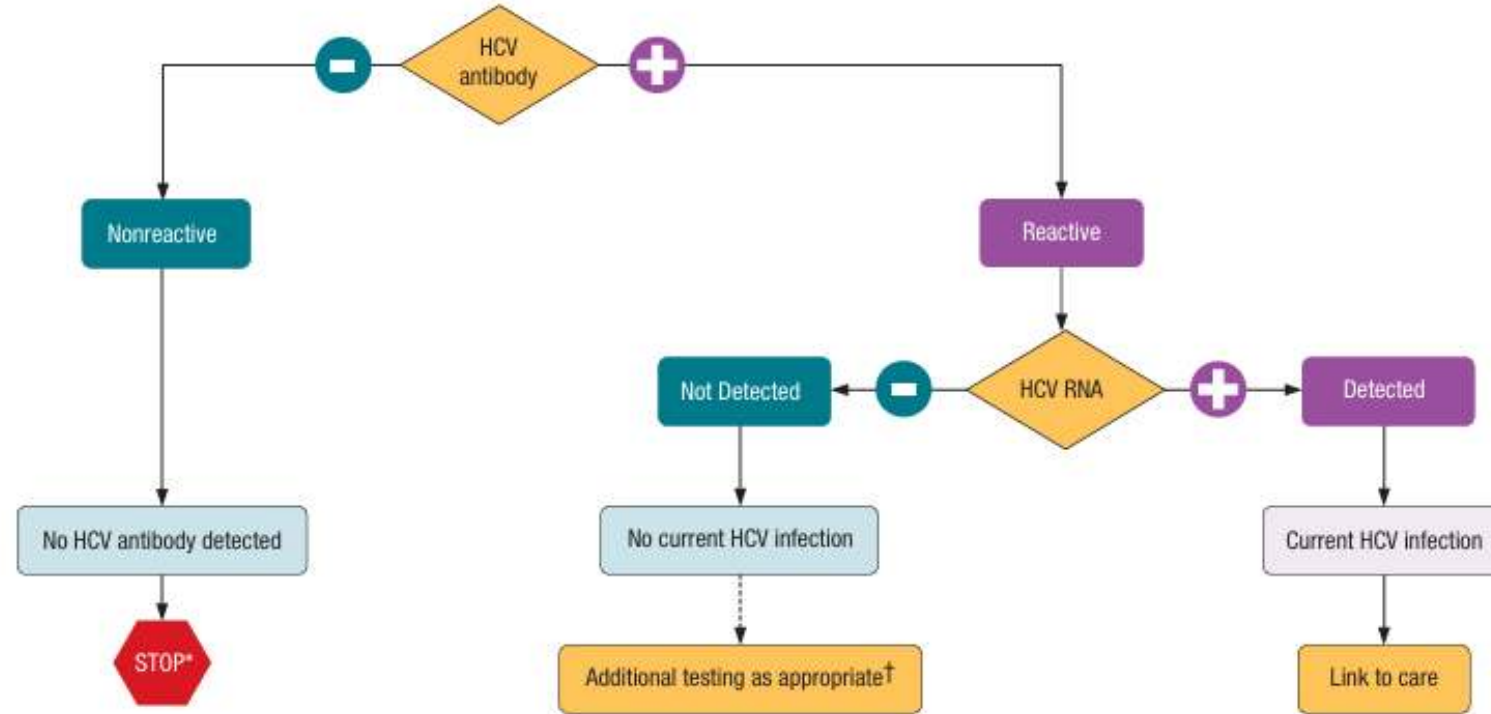


Tarama ve test yönergeleri

Recommended Testing Sequence for Identifying Current Hepatitis C Virus (HCV) Infection



U.S. Department of
Health and Human Services
Centers for Disease
Control and Prevention



* For persons who might have been exposed to HCV within the past 6 months, testing for HCV RNA or follow-up testing for HCV antibody is recommended. For persons who are immunocompromised, testing for HCV RNA can be considered.

† To differentiate past, resolved HCV infection from biologic false positivity for HCV antibody, testing with another HCV antibody assay can be considered. Repeat HCV RNA testing if the person tested is suspected to have had HCV exposure within the past 6 months or has clinical evidence of HCV disease, or if there is concern regarding the handling or storage of the test specimen.

Source: CDC. Testing for HCV infection: An update of guidance for clinicians and laboratories. MMWR 2013;62(18).

Antikor testi pozitif/reaktif ise



Tespit edilebilir HCV RNA



DAA TEDAVİ

Tanı, değerlendirme ve tedavi başlatma süresini kısaltmak önemlidir

- HCV enfeksiyonunun tanısı için iki adımlı test dizisi
- HCV antikor testi reaktif ve HCV RNA testi yapılmadı ise;
 - Test **eksik** kabul edilir
- Tarihsel olarak, hastaların yaklaşık **üçte biri** **eksik teste sahiptir**



Sadece HCV RNA bakılması?



- **HCV RNA negatif, anti HCV pozitif olanlar belirlenemez!!**
 - Geçirilmiş HCV enfeksiyonu veya spontan viral temizlenme
 - Öyküde riskli davranış ihtimali..
- **HCV enfeksiyonu sırasında bazı dönemlerde geçici olarak HCV RNA negatif olabilir!!**
 - Pozitif bir antikor sonucu tekrarlayan HCV RNA testi yapılmasını teşvik edecektir

Yanlış negatif olasılığı



- **Akut HCV enfeksiyonunda antikor 8-11. haftalarda tespit edilebilir**
 - Yakın zamanda maruziyet; antikor seviyeleri pozitif HCV antikor testi için yeterince yüksek olmayabilir
 - Bazı kişilerde bu zaman aralığında tespit edilebilir antikorlar geliştirmek için gerekli bağışıklık tepkisi olmayabilir
- **Bu gibi durumlarda, klinisyenler virolojik test yapmayı düşünmelidir**
 - HCV RNA, HCV enfeksiyonundan yaklaşık 1 - 2 hafta sonra tespit edilebilir

Updated Operational Guidance for Implementing CDC's Recommendations on Testing for Hepatitis C Virus Infection

Emily J. Cartwright, MD^{1,2,3}; Priti Patel, MD¹; Saleem Kamili, PhD¹; Carolyn Wester, MD¹

- Tek ziyarette numune toplayan operasyonel stratejiler
- Tüm HCV antikor reaktif numunelerde otomatik HCV RNA test uygulaması
- Numune toplamak için birden fazla ziyaret gerektiren stratejilerin kullanımı durdurulmalıdır

REFLEX TEST

Tüm HCV antikor reaktif örneklerinde otomatik HCV RNA testi yapılması, HCV enfeksiyonu tanısını ve antiviral tedavi alan hastaların yüzdesini artıracaktır*

Antikor testi pozitif/reaktif ise

BOŞLUK OLUŞMAMALI

Tespit edilebilir HCV RNA

DEA TEDAVİ



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü



TC Sağlık Bakanlığı

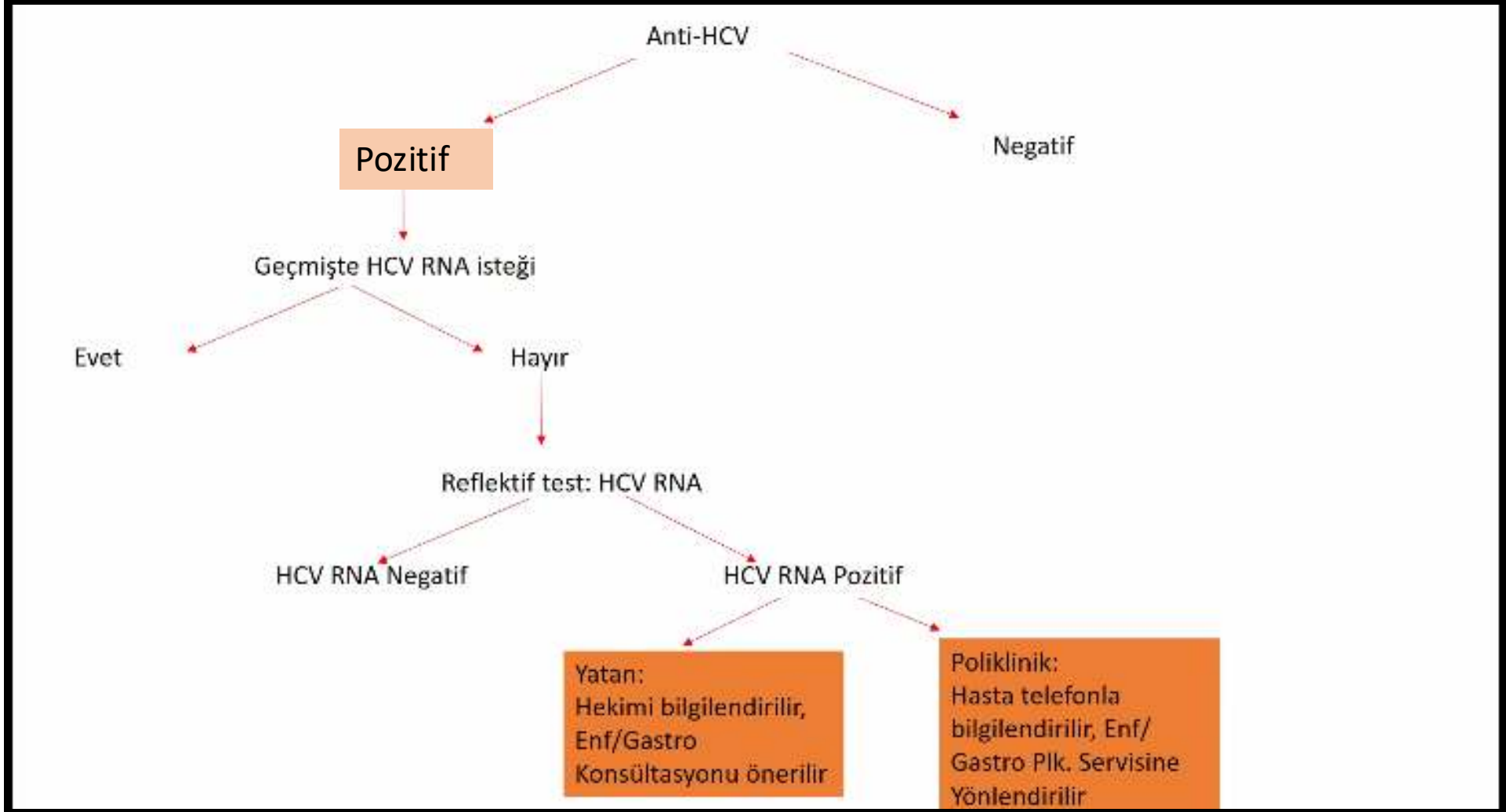
Sayı : 95966346/
Konu : Akılcı Laboratuvar Kullanımı
Refleks Test ve Reflektif Test
Uygulamaları Hakkında

Bakanlığımızca 09.10.2013 tarih ve 28790 sayılı Resmî 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 testleri ile devlet üniversitesi bünyesindeki tıbbi laboratuvarlar tarafından ilave testlerin yapılmasının sağlanması ve da



HCV testinin uygulanabileceği ortamların çeşitliliği göz önüne alındığında, herkese uyan tek bir çözüm yoktur!

- HCV antikoru ve HCV RNA için hem laboratuvar testleri, hem de POC testleri mevcut
- Test stratejisi seçerken
 - Hepatit C prevalansı
 - Hasta etkileşiminin süresi
 - Kan alma ve laboratuvar testlerinin mevcudiyeti
 - Hasta hacmi gibi..

Hizmet verilen tesislerin ve nüfusların özellikleri dikkate alınmalıdır

POC (Point-of-care) testler

«Bakım Noktasında Test»

- **POC anti-HCV testleri**, bir cihaz platformu gerektirmeyen tek kullanımlık lateral akış testleridir
- Laboratuvarın dışında, minimum veya hiç ekipman olmadan ve kapsamlı operatör eğitimi olmadan gerçekleştirilebilir
- İdeal olarak, bu tür testler hasta beklerken sonuç verir



POC (Point-of-care) testler

«Bakım Noktasında Test»

- **POC HCV RNA testleri**, çeşitli ortamlara kurulabilen bir cihaz üzerinde gerçekleştirilir
- POC anti-HCV ve HCV RNA testleri, laboratuvar bazlı testlerle karşılaştırılabilir mükemmel performansa sahiptir
- Toplum ve sosyal yardım ortamları da dahil olmak üzere klinik olmayan test alanlarında kullanılabilir

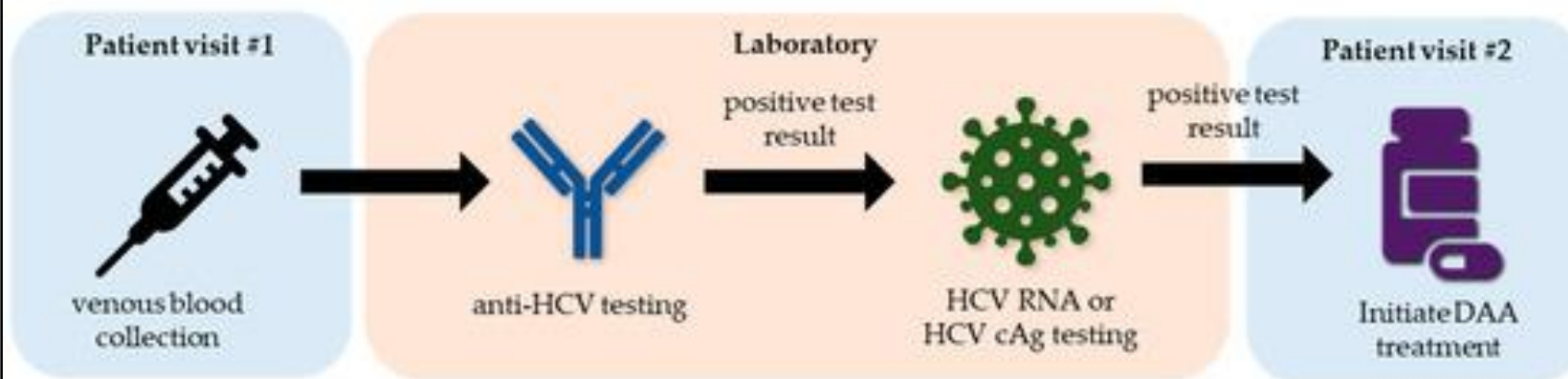


Review

Point-of-Care Testing for Hepatitis Viruses: A Growing Need

Matthew D. Pauly and Lilia Ganova-Raeva * 

A. Traditional HCV testing



B. Point-of-care HCV test and treat

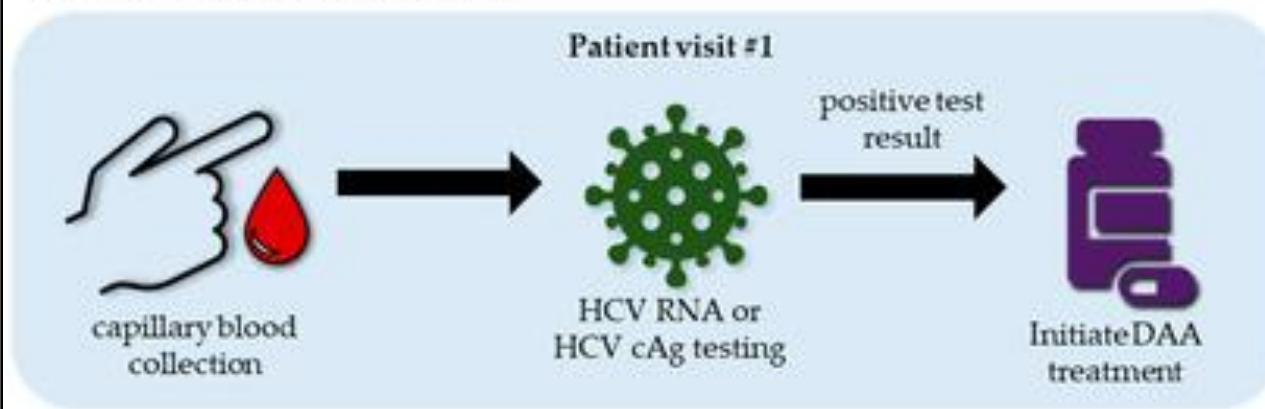


Table 2. WHO-prequalified point-of-care tests for hepatitis virus markers.

Test Analyte	Test Name (Company)	Sample Types	Time (min.)
HBsAg	Determine HBsAg 2 (Alere Medical, Waltham, MA, USA)	venous or capillary blood, plasma, or serum	15–30
HBsAg	Bioline HBsAg (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA)	venous blood, plasma, or serum	20
anti-HCV	Rapid Anti-HCV Test (InTec Products, Xiamen, China)	venous or capillary blood, plasma, or serum	15–20
anti-HCV	Standard Q HCV Ab Test (SD Biosensor, Suwan, Republic of Korea)	venous or capillary blood, plasma, or serum	5–20
anti-HCV	OraQuick HCV Rapid Antibody Test (OraSure Technologies, Bethlehem, PA, USA)	venous or capillary blood, plasma, serum, or oral fluids	20–40
anti-HCV	Bioline HCV (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL, USA)	venous or capillary blood, plasma, or serum	5–20
HCV RNA	Genedrive HCV ID kit (Genedrive, Manchester, United Kingdom)	plasma and serum	90
HCV RNA	Xpert HCV Viral Load (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA)	plasma or serum	105
HCV RNA	Xpert HCV VL Fingerstick (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA)	venous or capillary blood	60–75

Table 1. Advantages and Disadvantages of Different HCV Testing Approaches

Lab Based		
Two-step Anti-HCV with Reflex to HCV RNA	Two-Step Lab-Based Anti-HCV with Reflex to Lab-Based HCV RNA*	
	Advantages	Disadvantages
	- Widely available in most clinical settings - Easily integrated with other laboratory-based testing - May be least expensive option	- Misses early HCV infections - Requires phlebotomy and access to laboratory testing - Longer time to diagnosis - Potential for loss to follow up
Single-Step HCV RNA	Single-Step Lab-Based HCV RNA	
	Advantages	Disadvantages
	Detects early HCV infections	- Requires phlebotomy and access to laboratory testing - Longer time to diagnosis - Potential for loss to follow up - Laboratories may not allow off label use. - May be most expensive option
Point-of-Care		
Two-step Anti-HCV with Reflex to HCV RNA	Two-Step POC Anti-HCV Paired with POC HCV RNA	
	Advantages	Disadvantages
	- Ease of fingerstick testing for anti-HCV and HCV RNA - Does not require access to phlebotomy and laboratory testing - Test results during same encounter (same encounter treatment possible) - POC anti-HCV tests result faster than POC HCV RNA tests - Can run multiple POC anti-HCV tests in parallel for high-intensity screening campaigns - Generally less expensive than single-step POC HCV RNA testing	- Misses early HCV infections - POC HCV RNA testing platform requires additional training and maintenance - Risk of incomplete testing
Single-Step HCV RNA	Single-Step POC HCV RNA	
	Advantages	Disadvantages
	- Detects early HCV infections - Ease of fingerstick testing for HCV RNA - Does not require access to phlebotomy and laboratory testing - Test results during same encounter (same encounter treatment possible)	- POC HCV RNA testing platform requires additional training and maintenance - Limited capacity for high volume POC testing (testing rate limited by number of HCV RNA tests that can be run simultaneously) - Generally more expensive than two-step testing

* In lieu of a lab-based anti-HCV test, a POC anti-HCV test paired with a lab-based HCV RNA test when anti-HCV is reactive can be used to reduce the number of blood draws needed for complete testing. 6

Table 5. Potential Strategies for Hepatitis C Testing and Treatment in Specific Settings

Setting	Hepatitis C Prevalence	Encounter Type	Phlebotomy and Laboratory Access	Client Volume	Potential Testing Strategy*	Co-located Treatment Capacity	Potential Treatment Strategy*
Syringe Services Programs	Highest	Brief encounters and ongoing follow up	None or limited	Low to moderate	Single-step POC HCV RNA [†]	None or limited	Mobile or telehealth treatment
Opioid Treatment Programs [‡]	Highest	Ongoing follow up	None or limited	Low to moderate	Single-step POC HCV RNA [†]	None or limited	Mobile or telehealth treatment
Outpatient Medication Assisted Treatment Clinics [§]	Highest	Ongoing follow up	Available	Low to moderate	Single-step POC or laboratory HCV RNA ^{†,***,††}	Feasible	Co-located or telehealth treatment
Large Jails ^{¶¶}	Moderate to high	Brief encounter	Available	High	Single-step or two-step POC or lab testing on intake based on prevalence ^{†,***,††}	Feasible	Co-located treatment
Prisons	Moderate to high	Ongoing follow up	Available	High	Single-step or two-step laboratory testing on intake based on prevalence ^{†,††}	Feasible	Co-located treatment
Mobile Unit/ Community Outreach	Moderate to high	Brief encounter	Partially or not available	Low to moderate	Single-step POC HCV RNA for high risk populations [†] POC anti-HCV to POC HCV RNA for lower risk populations ^{¶¶}	Feasible	Co-located treatment, same encounter if possible
Emergency Departments/ Urgent Care	Low to moderate	Brief encounter	Available	High	Two-step POC anti-HCV to POC HCV RNA ^{¶¶}	Feasible	Co-located or telehealth treatment, same encounter if possible
STI Clinics	Low to moderate	Brief encounter	Available	Moderate	Two-step POC anti-HCV to POC HCV RNA ^{¶¶} Consider single-step HCV RNA testing in men who have sex with men.	Feasible	Co-located treatment, same encounter if possible
Primary Care Settings	Low to moderate	Ongoing follow up	Available	Moderate to high	Two-step laboratory anti-HCV reflex to HCV RNA ^{***,¶¶}	Feasible	Co-located or telehealth treatment
Rural Clinics/ Remote Settings	Low to moderate	Brief encounters or ongoing follow up	Limited laboratory testing access	Low to moderate	Two-step POC anti-HCV to POC HCV RNA ^{¶¶}	None or limited	Telehealth treatment
Retail Pharmacies	Low	Brief encounter	Not available	Moderate to high	Two-step POC anti-HCV to POC HCV RNA ^{¶¶}	None or limited	Telehealth treatment

Özetle...

- Akut HCV enfeksiyonu hastaların çoğunda asemptomatik
- Kronikleşme eğilimi yüksek
- Uzun dönemde komplikasyonlar; **Siroz, HCC,..**
- Tanıda yönetim önemli
 - **Refleks test**, akut HCV enfeksiyonunu gözden kaçırabilir...
- DAA tedavi başarısı yüksek
- Hastalığın kontrolünde tanı, tedaviye erken başlanması ve tedavi takibi önemli





Teşekkür ederim...