

Anti-HCV Pozitifliği Saptanan Örneklerin HCV-RNA Sonuçları Klinisyenler Tarafından Yeterince Değerlendiriliyor mu? On Yıllık Veri Analizi[§]

Do Clinicians Adequately Interpret HCV-RNA Results in Anti-HCV-Positive Samples? An Analysis of 10-Year Data

Reyhanyiş*[ⓧ], Selma Tosun**[ⓧ], Hilal Küpeli**[ⓧ], Fulya Demircan**[ⓧ]

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, İzmir, Türkiye

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Öz

Amaç: Hepatit C virüsü (HCV), karaciğer ile ilişkili morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden olan, küresel boyutlarda halk sağlığı sorunu oluşturan bir virüstür. Akut veya kronik HCV enfeksiyonundan kuşulanlığında, ulusal ve uluslararası kılavuzlar ilk basamak test olarak anti-HCV tarama testini önermektedir. HCV-RNA testi ise, viral RNA'yı doğrudan saptayarak, aktif ve eski HCV enfeksiyonunu birbirinden ayırma ve anti-HCV pozitifliğini doğrulama avantajına sahiptir. Çalışmamızın amacı, Anti-HCV pozitifliği saptanan serum örneklerinde, HCV-RNA pozitiflik oranlarının belirlenmesi, HCV-RNA test istem oranlarının, test istemi yapan ve yapmayan birimlerin değerlendirilmesidir.

Yöntem: 01.01.2008 ve 01.01.2018 tarihleri arasında Anti-HCV test istemi ile Mikrobiyoloji Laboratuvarına serumu gönderilen hastaların test sonuçları geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışmaya belirtilen tarihlerde çeşitli birimlerden laboratuvarımıza Anti-HCV test istemi ile gönderilen 46.964 hastanın test sonuçları dâhil edilmiştir. Anti-HCV testi sonuçları Sample/Cut-off (S/Co) indeksi değeri üzerinden değerlendirilmiştir. Hastaların HCV-RNA test istem durumu ve Enfeksiyon Hastalıkları Hepatit Polikliniği'ne başvurma durumu değerlendirilmiştir.

Bulgular: 01.01.2008 ve 01.01.2018 tarihleri arasında Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen 46.964 hastanın test sonuçlarına göre 618 (%1.24) hastada Anti-HCV pozitifliği saptanmıştır. HCV-RNA test istemi bu hastaların yalnızca 308 (%49.84)'inde yapılmış, 310 (%50.16) hastadan ise test istemi yapılmamıştır. HCV-RNA test istemi yapılan hastaların 218'inde (%70.78) negatiflik saptanmış, 90 (%29.22) hastada viral yük pozitif olarak bulunmuştur. HCV-RNA istemi yapılmamış olan hastaların anti-HCV istemlerinin yapıldığı birimler değerlendirildiğinde, 219'unun (%70.6) cerrahi birimler, 81'inin (%26.1) dahili birimler ve 10'unun (%3.3) Enfeksiyon Hastalıkları birimi tarafından istendiği saptanmıştır. HCV-RNA pozitifliği saptanan hastaların 72'si (%80), HCV-RNA negatif hastaların 170'i (%78) ve HCV-RNA istemi olmayan hastaların 31'i (%10) Enfeksiyon Hastalıkları Hepatit Polikliniği'ne başvurmuştur.

Sonuç: Sonuç olarak; hastaların yaklaşık olarak yarısı için HCV tanısını doğrulama işlemini şansa bırakmayacak uygulamalara gereksinim vardır. Bu amaçla Mikrobiyoloji Laboratuvarı hastane dinamiklerini de göz önünde bulundurularak tanisel algoritmalar oluşturmalıdır. Bunun yanında "Akıllı Laboratuvar Kullanımı Projesi"nde refleks test uygulamasına göre, anti-HCV pozitifliği saptanan hastalarda refleks test tanımlamasıyla HCV-RNA isteminin yapılması sağlanabilir. Anti-HCV pozitifliği saptanan hastalar, algoritma veya refleks test istemi kapsamında sonuçlara eklenecek yönlendirici notlar ile Enfeksiyon Hastalıkları Hepatit Polikliniği'ne yönlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: anti-HCV, HCV-RNA, tanisel algoritma, Akıllı Laboratuvar Kullanımı Projesi, refleks testi

ABSTRACT

Objective: Hepatitis C virus (HCV) is among the leading causes of liver-related morbidity and mortality and poses a global public health problem. When acute or chronic HCV infection is suspected, national and international guidelines recommend anti-HCV screening test as the first-line test. The HCV RNA test directly detects viral RNA and thus has the advantages of distinguishing between current and past HCV infection, and confirming anti-HCV positivity. The aim of our study was to determine the frequency of HCV RNA positivity in anti-HCV-positive serum samples and to evaluate the rate at which HCV RNA testing was ordered and also departments that did and did not request this test.

Method: We retrospectively analyzed the test results of patients whose serum samples were sent to microbiology laboratory between January 1, 2008 and January 1, 2018 for anti-HCV testing. The test results of 46,964 patients whose samples were sent from various departments to our laboratory for anti-HCV screening during the study period were included in the study. The results of the anti-HCV test were evaluated based on Sample/Cut-off (S/CO ratio) (index value). HCV RNA test request status and admission to the department of infectious disease were evaluated.

Results: According to the test results of 46,964 patients, anti-HCV positivity was detected in 618 (1.24%) patients. HCV RNA test was ordered for 308 (49.84%) of these patients, while HCV RNA testing was not requested from 310 patients. Anti HCV RNA negativity was detected in 218 (70.78%) patients, while 90 (29.22 %) patients tested positive for viral load. Of the for whom was not ordered, anti-HCV screening was requested from surgical departments for (n=219, 70.6%), inpatient departments (n=81, 26.1%), and the infectious diseases department for 10 patients (3.3%). Seventy-two (80%) of HCV-RNA positive patients, 170 (78%) of HCV-RNA negative patients and 31 (10%) of patients not ordered HCV-RNA were admitted to the Infectious Diseases department.

Conclusion: In summary, we need practices that will not leave the process of confirming HCV diagnosis to chance for over half of the patients. The microbiology laboratory should establish diagnostic algorithms for HCV infection. In addition, the implementation of reflex testing as part of the Rational Laboratory Use Project by the Turkish Ministry of Health enables HCV RNA testing requested automatically for patients with positive anti-HCV test. Anti-HCV-positive patients should be referred to infectious diseases outpatient clinic with guidance notes added to their results from the diagnostic algorithm or reflex testing.

Keywords: anti-HCV, HCV-RNA, diagnostic algorithm, Rational Laboratory Use Project, reflex testing

Alındığı tarih / Received:
05.11.2019 / 05.November.2019

Kabul tarihi / Accepted:
12.12.2019 / 12.November.2019

Yayın tarihi / Publication date:
31.06.2020 / 31.June.2020

ORCID Kayıtları

R. Yiş 0000-0001-5774-0315
S. Tosun 0000-0001-9844-9399
H. Küpeli 0000-0002-3225-8474
F. Demircan 0000-0002-1899-9014

✉ reyhanyis@yahoo.com

[§] Bu araştırma, 7.Türkiye EKMUD Bilimsel Platformu'nda (Susesi Kongre Merkezi Belek Antalya; 3- 7 Nisan 2019) sözel bildiri olarak sunulmuştur.

Atf: Yiş R, Tosun S, Küpeli H, Demircan F. Anti-HCV pozitifliği saptanan örneklerin HCV-RNA sonuçları klinisyenler tarafından yeterince değerlendiriliyor mu? 10 yıllık veri analizi. Turk Mikrobiyol Cemiyet Derg. 2020;50(2):78-85.

© Telif hakkı Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atf-Gayri Ticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Turkish Society of Microbiology. This journal published by Logos Medical Publishing. Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

GİRİŞ

Hepatit C virüsü (HCV), Flaviviridae ailesi içinde yer alan, 40-50 nm çapında, zarflı tek iplikli bir RNA virüsüdür. Virüs, hem akut, hem de kronik hepatite sebep olabilmektedir⁽¹⁾. HCV karaciğer ile ilişkili morbidite ve mortalitenin önde gelen nedeni olup küresel bir halk sağlığı sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre yılda yaklaşık 350 bin kişinin HCV enfeksiyonu nedeniyle yaşamını kaybettiği ve yaklaşık olarak 200 milyondan fazla (dünya nüfusunun yaklaşık %3'ü) insanın HCV ile enfekte olduğu sanılmaktadır⁽²⁾. DSÖ tarafından 2013 yılında yayınlanmış olan verilere göre, 1999-2005 yılları arasında ülkemizin içinde bulunduğu Ortadoğu/Kuzey Afrika ülkeleri grubunda prevalans %3.6 olarak bildirilmiştir⁽³⁾. Türkiye'de yapılan çeşitli çalışmalarda ise, HCV seroprevalansı ortalama %1 (%0.4-1.5) olarak rapor edilmiştir⁽⁴⁻⁶⁾.

Virüs vücuda genellikle kan ve kan ürünleri, kontamine tıbbi ve cerrahi aletler ile parenteral yoldan girmektedir. Ancak cinsel temas, damar içi ilaç kullanımı, organ transplantasyonu, nozokomiyal ve aile içi yakın ilişki yoluyla bulaş da bildirilmiştir. Alınan virüs, kan yolu ile karaciğere ulaşarak çoğalmakta ve spesifik belirtileri ortaya çıkarmaktadır^(7,8). Ender olarak akut hepatik yetmezliğe neden olabilese de akut hepatit genelde kendini sınırlamaktadır. Özellikle akut enfeksiyonu semptomatik olarak geçiren kişilerde daha güçlü bir immün yanıt gelişimi ortaya çıktığı için HCV'nin temizlenmesi daha yüksek olasıdır^(9,10). HCV'nin yapısal proteinlerine ve yapısal olmayan proteinlerine karşı antikolar enfeksiyondan aylar sonra bile kanda saptanmaya devam etmekte olsa da bu durum viral iyileşme ile korele değildir. Akut enfeksiyon sonrası hastaların yaklaşık %80'inde enfeksiyon kronikleşmektedir. Kronik enfeksiyon ise yıllar içinde siroz, hepatosellüler karsinom gibi bir süreci başlatarak süreç karaciğer transplantasyonu veya bazen ölüm ile sonuçlanabilmektedir^(9,10). Bu sürecin kırılabilmesi adına günümüzde tüm kronik HCV hastaları potansiyel tedavi adayı olarak kabul edilmektedirler.

Ulusal ve uluslararası kılavuzlar akut veya kronik HCV enfeksiyonuna sahip olduğundan kuşku edilen hastaların ilk önce yaygın olarak kullanılan tarama testleri ile (anti-HCV) test edilmesini önermektedirler⁽⁹⁾. Anti-HCV pozitif olan, immün sistemi baskılanmış veya akut HCV enfeksiyonu geçirdiğinden kuşku edilen hastalarda, HCV enfeksiyonunu doğrulamak için HCV-RNA testi yapılmalıdır⁽⁹⁾. HCV-RNA testi, viral RNA'yı doğrudan saptayarak, aktif HCV enfeksiyonu ile eski enfeksiyonu birbirinden ayırma ve anti-HCV pozitifliğini doğrulama avantajına sahiptir.

Günümüzde artan hasta popülasyonuna yanıt vermeye çalışan laboratuvarlarda maliyet etkinliği oldukça önem kazanmıştır. Sağlık harcamalarının azaltılması adına refleks test uygulamaları son yıllarda daha çok gündeme gelmeye başlamıştır⁽¹¹⁾. Laboratuvara gönderilen hasta örneğindeki ilk sonuçlara göre belli algoritmalar kapsamında yeni testin otomatik olarak eklenmesi işlemi refleks test uygulamasıdır. HCV enfeksiyonunun tanı algoritması, serum veya plazmada ilk basamak test olan anti-HCV'nin taranması ve HCV-RNA ile doğrulamanın yapılması olup, refleks test uygulaması bu algoritma içinde anti-HCV testi pozitif hastalarda kullanılacak bir uygulamadır⁽⁹⁾. HCV enfeksiyonunun tanısının doğrulanması, başarılı tedavinin ilk basamağını oluşturduğu için büyük önem taşımaktadır⁽¹²⁾.

Çalışmamızın amacı, Sağlık Bakanlığı Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen serum örneklerinde Anti-HCV pozitifliği saptanan örneklerin HCV RNA düzeylerinin, istem oranlarının ve istem yapan ve yapmayan kliniklerin değerlendirilerek konuya yönelik çözüm önerilerinin oluşturulmasıdır.

GEREK ve YÖNTEM

Sağlık Bakanlığı Üniversitesi, İzmir Bozyaka EAH Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na 01.01.2008 ve 01.01.2018 tarihleri arasında gönderilen serum örnekleri geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışmaya, belirtilen tarihlerde çeşitli birimlerden labora-

tuvarımıza anti-HCV çalışılmak üzere gönderilen 46.964 hastanın test sonuçları dâhil edilmiştir. Anti-HCV testi kemilüminesan enzim immunoassay tekniği (Architect i2000, Abbott, ABD) (ADVIA Centaur Immunoassay Systems, IMMULITE 2000 Immunoassay Systems, Siemens, ABD) ile çalışılmış ve test sonuçları Sample/Cut-off (S/Co) indeks değeri üzerinden değerlendirilmiş, S/Co değeri ≥ 1 ise reaktif olarak kabul edilmiştir. Kan örneklerinden viral nükleik asit izolasyonu Qiasymphony RGQ (QIAGEN, Almanya) cihazında üretici firmanın önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. HCV RNA kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) yöntemi ile, (Artus HCV QS-RGQ Kit, Qiagen, Almanya) gerçek zamanlı PCR cihazında (Rotor Gene Q, Corbett Research Pty Ltd., Avusturya) üretici firma önerilerine uygun olarak çalışılmıştır. Hastaların çoklu istemleri değerlendirilerek her hastanın tek sonucu çalışmaya dâhil edilmiştir.

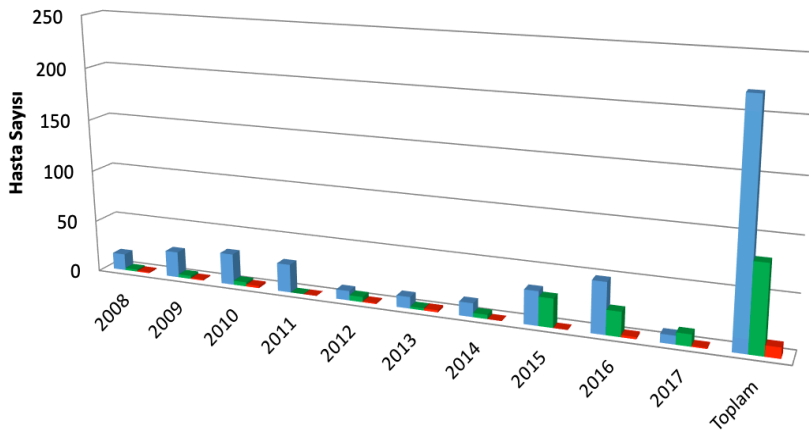
Veriler analiz edilirken anti-HCV testi pozitif olarak saptanmış hastalar, HCV-RNA istemi olan ve olmayanlar şeklinde ayrılarak, bu verilerde HCV-RNA istemi olmayanların antikor testinin hangi birimler tarafından istendiği değerlendirilmiştir. Ayrıca HCV-RNA istemi olan hastaların HCV-RNA pozitiflik oranları da belirlenmiştir.

Çalışma, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı ile gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

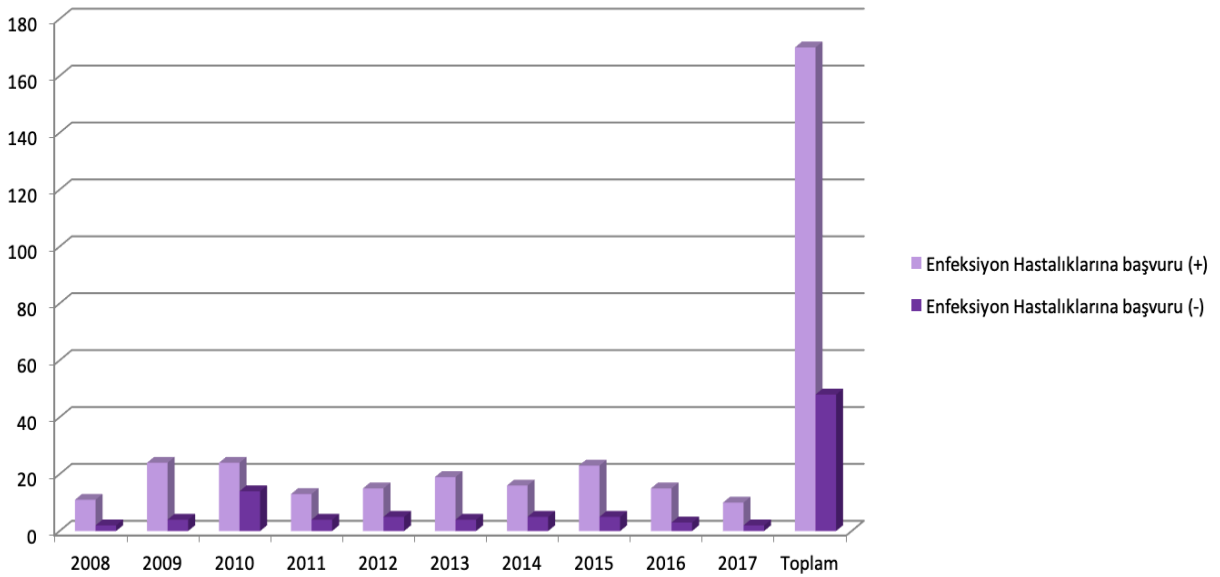
01.01.2008 ve 01.01.2018 tarihleri arasında Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na gönderilen 46.964 hastanın test sonuçlarına göre 618 (%1.24) hastada Anti-HCV pozitifliği saptanmıştır.

Çalışmada yer alan anti-HCV pozitif 618 hastanın 329 (%53.24)'u erkek, 289 (%46.76)'su kadın hasta olup, yaş ortalaması 57.9 ± 18.15 olarak saptanmıştır. HCV-RNA pozitif saptanmış, hastaların %50'sinin erkek, %50'sinin kadın olduğu gözlenmiştir. HCV-RNA pozitif hastaların yaş ortalaması 60.5 ± 15.42 , HCV-RNA negatif hastaların yaş ortalaması 52.9 ± 17.58 ve HCV-RNA bakılmamış hastaların yaş ortalaması 60.6 ± 18.64 olarak hesaplanmıştır. Anti-HCV pozitifliği saptanmış olan hastalardan yalnızca 308 (%49.84) hastanın serumunda HCV-RNA düzeyleri incelenmesi amacıyla istem yapılmış, 310 (%50.16) hastadan istem yapılmamıştır.



	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Toplam
■ Cerrahi birim	16	25	30	27	9	11	13	32	48	8	219
■ Dahili birim	2	3	4	0	5	2	4	27	23	11	81
■ Enfeksiyon Hastalıkları	1	1	2	0	1	2	0	0	2	1	10

Şekil 1. HCV-RNA istemi olmayan anti-HCV pozitif hastaların antikor test istemini yapan birimler.



Şekil 2. HCV RNA pozitif hastaların Enfeksiyon Hastalıkları Hepatit Polikliniği'ne başvuru durumları.

HCV-RNA istemi olmayan hastaların anti-HCV istemlerinin yapıldığı birimler değerlendirildiğinde 219'unun (%70.6) cerrahi birimler, 81'inin (%26.1) dâhili birimler ve 10'unun (%3.3) Enfeksiyon Hastalıkları birimleri tarafından istendiği görülmüştür (Şekil 1).

HCV-RNA istemi yapılan 308 hastanın 218 (%70.78)'inde negatiflik saptanmış, 90 (%29.22) hastada viral yük pozitif olarak bulunmuştur.

HCV-RNA pozitifliği saptanan hastaların 72'si (%80), HCV-RNA negatif hastaların 170'i (%78) ve HCV-RNA istemi olmayan hastaların 31'inin (%10) Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'ne başvurmuş olduğu gözlenmiştir (Şekil 2). Enfeksiyon Hastalıkları polikliniğine başvurmamış olanlarda HCV-RNA Polikliniği'ne 18'inde (%20), HCV-RNA negatifliği 48'inde (%22) ve HCV-RNA istemi olmama durumu 279'unda (%90) görülmüştür.

TARTIŞMA

HCV enfeksiyonu, dünyadaki kronik karaciğer hastalığının ana nedenlerinden biridir⁽¹³⁾. HCV enfeksiyonunun doğal seyri değişken olup, karaciğer hasarı ve minimal histolojik bulgulardan, geniş fibroz ve hepatoselüler karsinom (HCC) veya siroza kadar değişken olabilir. Coğrafi bölgelere göre önemli farklılıklar gös-

teren, çoğu enfeksiyonundan haberdar olmayan, dünya çapında yaklaşık 71 milyon kronik enfekte birey bulunmaktadır^(13,14). Hastalığın patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması, tanı, tedavi ve korunma yöntemlerindeki gelişmeler nedeniyle, HCV ile ilişkili karaciğer hastalığı olan hastalar için klinik bakım son yirmi yılda önemli ölçüde gelişmiştir. Doğrudan etkili antivirallerin (DEA) kullanıma girmesi, tedavi edilen bireylerin %90'ından fazlasında kalıcı virolojik yanıt (KVY) yolaçmıştır^(15,16). DEA'lar günümüzde DSÖ ve diğer birçok HCV tedavi rehberi tarafından önerilmektedir⁽¹⁷⁾. DEA'ların yalnızca KVY oranlarını iyileştirmekle kalmayacağı, aynı zamanda HCV yönetimi algoritmalarını basitleştirebileceği ve daha küçük sağlık tesislerinde HCV tanı ve tedavi yönetiminin yapılabilmesine olanak sağlayacağı öngörülmektedir⁽¹⁸⁾. Günümüzde etkin tedavi stratejileri varlığına rağmen, HCV ile enfekte olmuş bireylerin çoğu tanı ve tedavi almamış olarak yaşamaya devam etmektedir⁽¹⁹⁾. Tedavi edilmeden bırakıldığında, kronik HCV enfeksiyonu olan bireylerin yaklaşık %15-30'u siroza ilerlemekte, bu da son dönem karaciğer hastalığına ve HCC'ye yol açmaktadır^(17,20).

Kronik HCV enfeksiyonunun tanısı genellikle reaktif bir HCV antikor testi ve HCV-RNA'nın varlığını belirleyen pozitif bir moleküler test sonucu ile konur⁽¹⁴⁾.

Kronik HCV için başlangıç tanısı değerlendirme tipik olarak bir antikor testiyle başlar. Reaktif antikor testi HCV-RNA testi ile takip edilmelidir. Anti-HCV antikorları, HCV enfeksiyonu olan hastaların çoğunda, enzim immunoassay (EIA) ile serum veya plazmada saptanabilir, ancak EIA sonuçları erken akut hepatit C, hemodiyaliz hastaları ve ciddi şekilde immün sistemi baskılanmış hastalarda yanlış negatif olabilir. Bu hasta gruplarında anti-HCV antikor testi ile birlikte HCV-RNA isteminin yapılması gerekmektedir. Bunun yanında, spontan veya tedaviye bağlı viral klirensi takiben, anti-HCV antikor pozitifliği, HCV-RNA'nın yokluğunda devam eder, ancak bazı bireylerde azalarak sonunda kaybolabilir. Yani HCV enfeksiyonu tanısı HCV-RNA pozitifliği ile doğrulanır. Ancak, reaktif bir antikor pozitifliğine rağmen, HCV-RNA negatif olarak saptanmış ise, bu durum olası eski bir HCV enfeksiyonunu veya yanlış pozitif bir antikor testini göstermektedir⁽¹⁴⁾.

Çalışmamızda, 10 yıllık süre içerisinde anti-HCV istemi ile laboratuvarımıza gönderilen 46.964 hastanın test sonuçlarına göre 618 (%1.24) hastada antikor pozitifliği saptanmıştır. İstem sayılarının oldukça yüksek olmasının yanında pozitiflik oranlarının çok düşük olması rutin istem sisteminin kullanıldığını, olasılıkla operasyon öncesi rutin test istemlerinin varlığını, yani anti-HCV testinin genellikle HCV enfeksiyonu şüpheli kişilerden istenmediğini göstermektedir. Bunun yanında, yalnızca 308 (%50) hastanın serumunda HCV-RNA düzeyleri incelenmesi amacıyla istem yapılmış, 310 (%50) hastadan istem yapılmıştır. Anti-HCV pozitif saptanmış hastaların yarısında HCV-RNA isteminin yapılmamış olması klinisyenlerin, test istemlerini yaptıktan sonra test sonuçlarını takip etmediğinin göstergesi olarak kabul edilebilir. Özellikle cerrahi operasyon planlanan tüm hastalarda, olası bulaşların önlenmesi amacıyla HBsAg, anti-HCV ve anti-HIV 1/2 taramasının yapılması, bu konuda evrensel olarak kabul görmüş kurallar bulunmasa da, ülkemizde hala sıklıkla uygulanmaktadır. Her hastanın potansiyel olarak enfektif kabul edilmesi gerektiği ve tüm hastalara karşı aynı koruyucu önlemlerin alınması gerektiği vurgulanmakta, ancak operasyon

öncesi tarama testlerinin yapılmasını savunan çalışmalar da bulunmaktadır⁽²¹⁻²³⁾. Bazı çalışmalar ise tarama yapmaya gerek olmadığını, genel enfeksiyon kontrol önlemlerinin alınmasının yeterli olacağını savunmaktadır⁽²⁴⁾. Çalışmamız verilerine göre, cerrahi birimlerde, anti-HCV pozitifliği saptanmış olmasına rağmen, %70.6 oranında HCV-RNA istemi yapılmamıştır. Bu veri bize, cerrahi birimlerin rutin bir alışkanlık ile operasyon öncesinde tetkikleri istediğini, operasyon sonrasında da sonuçları kontrol etmediğini düşündürmektedir. Antikor pozitifliğine rağmen, HCV-RNA isteminin yapılmama oranı dahili birimlerde %26.1 olarak saptanmıştır. On hastada (%3.3) ise anti-HCV istemi enfeksiyon hastalıkları tarafından yapılan istem ile pozitif saptanmış ancak bu hastalardan HCV-RNA istemi yapılmamıştır. Bu olguların durumu ve HCV-RNA tetkiki istenmeme nedenleri araştırıldığında, bu kişilerin heyet raporu, işe giriş tetkiki vb. gibi nedenlerle başvurmuş ve bu nedenle de daha sonra kontrole gelmemiş olabilecekleri düşünülmüştür.

Çalışmamızda, anti-HCV istemi ile laboratuvarımıza gönderilen ve antikor pozitifliği saptanarak HCV-RNA istemi yapılan 308 hastanın 218 (%70.8)'inde negatif sonuç alınmış, 90 (%29.2) hastada viral yük pozitif olarak bulunmuştur. Güneydoğu Anadolu bölgesinde Yalçın ve ark.⁽²⁵⁾ tarafından yapılan bir çalışmada, anti-HCV pozitif hastaların %56'sında HCV-RNA testi pozitif olarak bulunmuştur. Çelik ve ark.⁽²⁶⁾ tarafından yapılan bir çalışmada, anti-HCV pozitif saptanan 347 hastanın %79'unda HCV-RNA pozitif, %21'inde HCV-RNA negatif olarak bulunmuştur. Bu çalışmada, HCV ön tanılı hastalarda çalışıldığı için HCV-RNA pozitiflik oranı oldukça yüksektir. Kayman ve ark.⁽²⁷⁾ tarafından Kayseri'de yapılan bir diğer çalışmada, antikor pozitifliği saptanan hastaların %52.7'sinde HCV-RNA pozitifliği saptanmış, ancak çalışmaya HCV tanılı ve ön tanılı hastalar dâhil edilmiş olduğu için oranın yanlış olarak yüksek saptanmış olabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda tüm anti-HCV pozitif hastalardan HCV-RNA istemi yapılmamış olduğu için sıklığın karşılaştırılması olası olmamıştır.

Lee ve ark.⁽²⁸⁾ tarafından 2013 yılında Kore’de yapılan bir çalışmada, altı yıllık bir sürede 1.143 hastada anti-HCV pozitifliği saptanmış, ancak 653 hasta HCV-RNA istemi olmadığı için bu hastalar “HCV enfeksiyonu doğrulanması yapılmamış” olarak kabul edilerek çalışma dışı bırakılmıştır. HCV-RNA istemi yapılmış olan ve çalışmaya dâhil edilen 490 hastanın %46.5’inde HCV-RNA pozitif, %53.5’inde HCV-RNA negatif olarak bulunmuştur. Çalışmamızda da benzer mantıkla değerlendirme yaptığımızda, anti-HCV pozitifliği saptanmış 618 hastanın HCV-RNA istemi olmayan 310’u “HCV tanı algoritmasını tamamlamamış hastalar” olarak kabul edilerek değerlendirme dışı bırakıldığında, değerlendirmeye alınan 308 hastada HCV-RNA pozitiflik oranı %29.22, negatiflik oranı %70.78 olarak belirlenmiştir.

Çalışmada yer alan anti-HCV pozitif 618 hastanın 329 (%53.24)’u erkek, 289 (%46.76)’u kadın olarak saptanmıştır. Antikor pozitifliği erkek cinsiyette daha yüksek gibi görünse de tüm hastalardan HCV-RNA istemi yapılmamış olduğu için HCV enfeksiyonu olan hastalarda cinsiyet dağılımı değerlendirilememiştir.

Çalışmamız verilerine göre, anti-HCV pozitifliği saptanmış hastaların Enfeksiyon Hastalıkları Hepatit Polikliniği’ne başvurup başvurmadıkları değerlendirildiğinde, HCV-RNA pozitif olarak saptanan hastaların 72’sinin (%80) poliklinik takibinin olduğu, 18’inin (%20) poliklinik başvurusunun olmadığı gözlenmiştir. Aynı oranlar HCV-RNA negatif hastalar için sırasıyla 170 (%78) ve 48 (%22) olarak saptanmıştır. HCV-RNA istemi olmayan hastalar değerlendirildiğinde 31 hastanın (%10) Enfeksiyon Hastalıkları Hepatit Polikliniği’ne başvurduğu, 279 hastanın (%90) Enfeksiyon Hastalıkları Hepatit Polikliniği başvurusunun olmadığı görülmüştür. Anti-HCV pozitifliği saptanan hastaların kesinlikle Enfeksiyon Hastalıkları Hepatit Polikliniği’ne yönlendirilmesi, HCV-RNA istemlerinin yapılmasını sağlayarak hastaların tanı ve tedavi şansını arttıracak en önemli etken gibi görünmektedir.

Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Tetkik ve Teşhis Hizmetleri Daire Başkanlığı tarafın-

dan Aralık 2016’da yürütülmeye başlanan “Akılcı Laboratuvar Kullanımı Projesi” kapsamında “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” şeklinde test istem yaklaşımları yer almaktadır⁽¹¹⁾. Bu çerçevede, hastadan invaziv veya invaziv olmayan yöntemler ile yeniden örnek alınmadan yapılacak ek test istemi, refleks test uygulamaları şeklinde tanımlanmıştır. Hastanın ilk test sonuçlarına göre belli algoritmalar kapsamında yeni testlerin isteminin otomatik olarak eklenmesi işlemi refleks test uygulamasının temelini oluşturmaktadır. Refleks test uygulaması ile, ilk anda istemi yapılmayan ve algoritmalara göre gereksinim durumunda istemi yapılan testler yoluyla gereksiz test istemlerinin önüne geçilebilecektir. Bunun yanında, hastadan yeni bir örnek alınmasına gereksinim duyulmayacağı için hastanın daha erken tanı almasına yardımcı olabilecek bir araçtır⁽²⁹⁾. Çalışmamızda yer alan hasta popülasyonu düşünüldüğünde anti-HCV pozitifliği saptanan hastalarda refleks test tanımlamasıyla HCV-RNA isteminin otomatik olarak yapılması, çeşitli nedenlerle istem havuzundan kaçmış olan hastaların tanı almasını sağlayarak tedavi olasılıklarının gözden geçirilmesini sağlayabilir.

McGibbon ve ark.⁽³⁰⁾ tarafından yapılan bir çalışmada, HIV pozitifliği saptanan hastalarda, refleks test olarak doğrulama testlerinin yapılmasına benzerlik gösterecek şekilde HCV antikor pozitifliği saptanmış tüm hastalarda refleks test olarak HCV-RNA isteminin yapılmasının erken tanı ve tedavi avantajı sağlayacağı vurgulanmıştır. Benzer şekilde 2014 yılında yapılmış bir başka çalışmada da, pozitif bir HCV antikor testini takiben refleks test olarak HCV-RNA çalışmasının pek çok hasta için potansiyel olarak mevcut olan küratif farmakoterapi şansının kullanılabilmesi adına, HCV enfeksiyonunun en kısa sürede belirlenmesi için kritik öneme sahip olduğu belirtilmiştir. Ancak, araştırmacılar refleks test kullanımına yönelik analizlerin klinik olarak doğrulanması yoluyla, gelecekteki HCV-RNA test istem eğilimlerinin

yeniden değerlendirilmesini ve refleks testin hangi hastalarda ne dereceye kadar uygulanacağına belirlenmesini önermişlerdir⁽³¹⁾. HCV tanısı için kullanılan geleneksel iki aşamalı algoritmaya göre ilk aşamada serumda HCV antikorunun saptanmasını takiben ikinci aşamada yeni bir serum örneğinde HCV-RNA çalışmakta iken, CDC tarafından 2013 yılında yayınlanan raporda ABD’nde bu iki aşamalı algoritmanın ulusal bir değerlendirmesi yapılmış ve yeni HCV antikor pozitifliği saptanan hastaların %50’sinde HCV-RNA test isteminin yapılmamış olduğu saptanmıştır⁽³²⁾. Bu nedenle, HCV antikor pozitif olarak saptanmış serumda refleks test olarak HCV-RNA’nın çalışılması önerilmektedir⁽³³⁻³⁵⁾. Ancak ülkemiz şartlarına göre düşünüldüğünde tek basamaklı algoritmanın uygulamasında bazı olası olumsuzluklar göze çarpmaktadır. HCV antikor pozitifliklerinin bir kısmının yalancı pozitiflikler olması ve HCV-RNA testinin yüksek maliyetli bir test olması, algoritmaya mutlaka Enfeksiyon Hastalıkları Hepatit Polikliniği’nde takip seçeneğinin eklenmesini zorunlu kılmaktadır. Çalışmamıza göre, HCV-RNA pozitifliği saptanan hastaların 72’si (%80), HCV-RNA negatif hastaların 170’i (%78) ve HCV-RNA istemi olmayan hastaların 31’inin (%10) Enfeksiyon Hastalıkları Hepatit Polikliniği’ne başvurmuş olduğu gözlenmiştir.

Anti-HCV testi sonucu pozitif olduğu hâlde, HCV-RNA istemi bulunmayan hastaların HCV-RNA sonuçlarının dış merkezlerde bakılmış olması veya başka bir sağlık kuruluşunda takip edilmiş olma olasılığının çalışmamızda değerlendirilememiş olması, çalışmamızın kısıtlılıklarından biri olup, daha geniş bir çalışma ile bu hastalara ulaşılarak durumlarının belirlenmesi sağlanabilir.

Çalışma geriye dönük verilerle elde edilmiş bir çalışma olduğu için HCV-RNA sonuçlarına göre hangi birimden HCV-RNA istemlerinin yapıldığına ve enfeksiyon hastalıkları dışındaki birimlerden HCV-RNA istemi yapılmış olması durumunda, hastanın Enfeksiyon Hastalıkları Hepatit Polikliniği’ne yönlendirildiğine dair elde bir veri bulunmamaktadır. Bu verilerin elde edilememesi çalışmanın diğer kısıtlılıklarıdır. Sonuç olarak, hastaların yaklaşık olarak yarısı

için HCV tanısını doğrulama işlemini şansa bırakmayacak uygulamalara ihtiyaç vardır. Bu amaçla, mikrobiyoloji laboratuvarı hastane dinamiklerini de göz önünde bulundurarak tanısız algoritmalar oluşturmalı ve anti-HCV pozitifliği saptanan hastalar, algoritma dâhilinde Enfeksiyon Hastalıkları Polikliniği’ne yönlendirilmelidir. Bunun yanında, “Akılcı Laboratuvar Kullanımı Projesi”nde refleks test uygulamasına göre, anti-HCV pozitifliği saptanan hastalarda refleks test tanımlamasıyla HCV-RNA isteminin yapılması sağlanabilir. Anti-HCV pozitifliği saptanan hastalar, algoritma veya refleks test istemi kapsamında sonuçlara eklenecek yönlendirici notlar ile enfeksiyon hastalıkları polikliniğine yönlendirilmelidir. Bu tür bir algoritmanın veya refleks test istem sisteminin işler hâle getirilebilmesi için mikrobiyoloji, enfeksiyon hastalıkları, diğer klinikler ve bilgi işlem biriminin işbirliğine ve birlikte çalışmasına gereksinim bulunmaktadır. Bu sayede anti-HCV pozitif olduğu halde eksik istem nedeniyle tanı alamamış hastaların tanı ve tedavisi sağlanabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Post J, Rtanarajah S, Lloyd AR. Immunological determinants of the out comes from primary hepatitis C infection. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66(5):733-56. <https://doi.org/10.1007/s00018-008-8270-4>
2. Papatheodoridis G, Hatzakis A. Public health issues of hepatitis C virus infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26(4):371-80. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2012.09.012>
3. MohdHanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57(4):1333-42. <https://doi.org/10.1002/hep.26141>
4. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y, et al. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(11):1020-6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.028>
5. Tosun S. Dünyada ve Türkiye’de viral hepatit B Epidemiyolojisi. Rahmet Güner, Tabak F (Editörler) *Viral Hepatit 2018*. Viral Hepatit Savaşım Derneği Yayını. İstanbul: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık; 2018:13-48.
6. Aygen B, Demirturk N, Turker N, ve ark. Kronik hepatit C virusu infeksiyonunun yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu-2017

- güncellemesi. *Klinik Derg.* 2017;30(Suppl.1):S2-S36.
7. Naggie S. Management of hepatitis C virus infection: the basics. *Top Antivir Med* 2012;20(5):154-61.
 8. Sirmatel F. Viral hepatitler ve korunma. *Clinical Medicine.* 2007;3:5-9.
 9. Pfaller MA. Molecular Biology. In: Isenberg HD (Editor) Washington. *Essential Procedures for Clinical Microbiology.* Washington, DC: ASM Press; 1998:579-668.
 10. Akhan S. Virus Enfeksiyonları. Hepatit C virusu. Topcu AW, Soyletir G, Doğanay M (Editörler) "Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi" kitabında, 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008:1911-27.
 11. <https://tetkikteshis.saglik.gov.tr/TR,32919/akilci-laboratuvar-kullanimi-projesi.html> (Erişim Tarihi: Eylül.2019)
 12. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018;69(2):461-511. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.026>
 13. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology.* 2009;49(4):1335-74. <https://doi.org/10.1002/hep.22759>
 14. European Union HCV Collaborators. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modeling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(5):325-36. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30045-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30045-6)
 15. Feeney ER, Chung RT. Antiviral treatment of hepatitis C. *BMJ.* 2014;348:g3308. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3308>
 16. Pawlotsky JM. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology.* 2014;146(5):1176-92. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.03.003>
 17. World Health Organization. New recommendations in the updated WHO guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Geneva: WHO; 2016. <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/> (Erişim tarihi: Eylül.2019)
 18. Soriano V, Labarga P, Fernández-Montero JV, et al. The changing face of hepatitis C in the new era of direct-acting antivirals. *Antivir Res.* 2013;97(1):36-40. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2012.10.011>
 19. Papatheodoridis G, Tsochatzis E, Hardke S, Wedemeyer H. Barriers to care and treatment for patients with chronic viral hepatitis in Europe: a systematic review. *Liver Int.* 2014;34(10):1452-63. <https://doi.org/10.1111/liv.12565>
 20. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.* 2009;29(S1):S74-S81. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01934.x>
 21. Masood Z, Jawaid M, Khan RA, Rehman S. Screening for Hepatitis B and C: A routine preoperative investigation? *Pak J Med Sci.* 2005;21(4):455-9.
 22. Ahmad I, Khan SB, Rehman H, et al. Frequency of hepatitis B and Hepatitis C among cataract patients. *Gomal J Med Science.* 2006;4(2):61-4.
 23. Ganiczak M, Szych Z. Rationale for the implementation of preoperative testing for HCV in the light of HCV and HBsAg tests results in surgical patients from a teaching hospital. *Przeegl Epidemiol.* 2009;63(3):387-92.
 24. Montecalvo MA, Lee MS, De Palma H, et al. Seroprevalence of human immunodeficiency virus-1, hepatitis B virus, and hepatitis C virus in patients having major surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1995;16(11):627-32. <https://doi.org/10.2307/30141113>
 25. Yalçın K, Değertekin H, Akkız H. HCV genotypes in HCV related chronic hepatitis in Southeast Anatolia. *Turk J Gastroenterol.* 1999;10(3):249-52.
 26. Çelik C, Gözel MG, Dayı F, Kaygusuz R, Bakıcı MZ. Anti HCV seropozitif kişilerde moleküler HCV RNA test sonuçlarının değerlendirilmesi. *Turk Aile Hek Derg.* 2013;17(2):56-59. <https://doi.org/10.2399/tahd.13.66376>
 27. Kayman T, Karakükçü Ç, Gödekmerdan A. Anti-HCV pozitif hastaların HCV RNA, serum transaminaz ve AST/ALT oranlarının değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Derg.* 2013;19(3):99-102. <https://doi.org/10.4274/Vhd.69885>
 28. LeeCH, ShinHP, LeeJI, et al. Predicting factors of present hepatitis C virus infection among patients positive for the hepatitis C virus antibody. *Clin Mol Hepatol.* 2013;19(4):376-81. <https://doi.org/10.3350/cmh.2013.19.4.376>
 29. Janssens PMW, Wasser G. Managing laboratory test ordering through test frequency filtering. *Clin Chem Lab Med.* 2013;51(6):1207-15. <https://doi.org/10.1515/cclm-2012-0841>
 30. McGibbon E, Bornschlegel K, Balter S. Half a diagnosis: gap in confirming infection among hepatitis C antibody-positive patients. *Am J Med.* 2013;126(8):718-22. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.01.031>
 31. Spradling PR, Tong X, Rupp LB, et al. Trends in HCV RNA testing among HCV antibody-positive persons in care, 2003-2010. *Clin Infect Dis.* 2014;59(7):976-81. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu509>
 32. Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: evaluation of hepatitis C virus infection testing and reporting -eight U.S. Sites, 2005-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(18):357-61.
 33. Centers for Disease Control and Prevention. Testing for HCV infection: an update of guidance for clinicians and laboratorians. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(18):362-5.
 34. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hepatitis B and C testing: people at risk of infection. NICE guideline (PH43). London, 2012.
 35. Public Health England. Investigation of hepatitis C infection by antibody testing or combined antigen/antibody assay. UK Standards for Microbiology Investigations (SMI). 2014; 5(7).