

# KRONİK VİRAL HEPATİT YÖNETİMİ HCV

Prof. Dr. Selma GÖKAHMETOĞLU

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD, Kayseri



Erciyes Üniversitesi Hastaneleri Nefroloji kliniğinde takip edilmekte olan 33 yaşında P.G adlı kadın hasta 2 yıldır hemodiyaliz hastasıdır. Yapılan tahlillerde Anti HCV (-) bulunmuştur. Kronik hepatit C enfeksiyonu açısından önerileriniz nedir?

- a) Anti HCV (-) olduğundan HCV açısından takip edilmesine gerek yoktur.
- b)HCV RNA çalışılmasını öneririm.
- c)Altı ay sonra tekrar Anti HCV araştırırım.



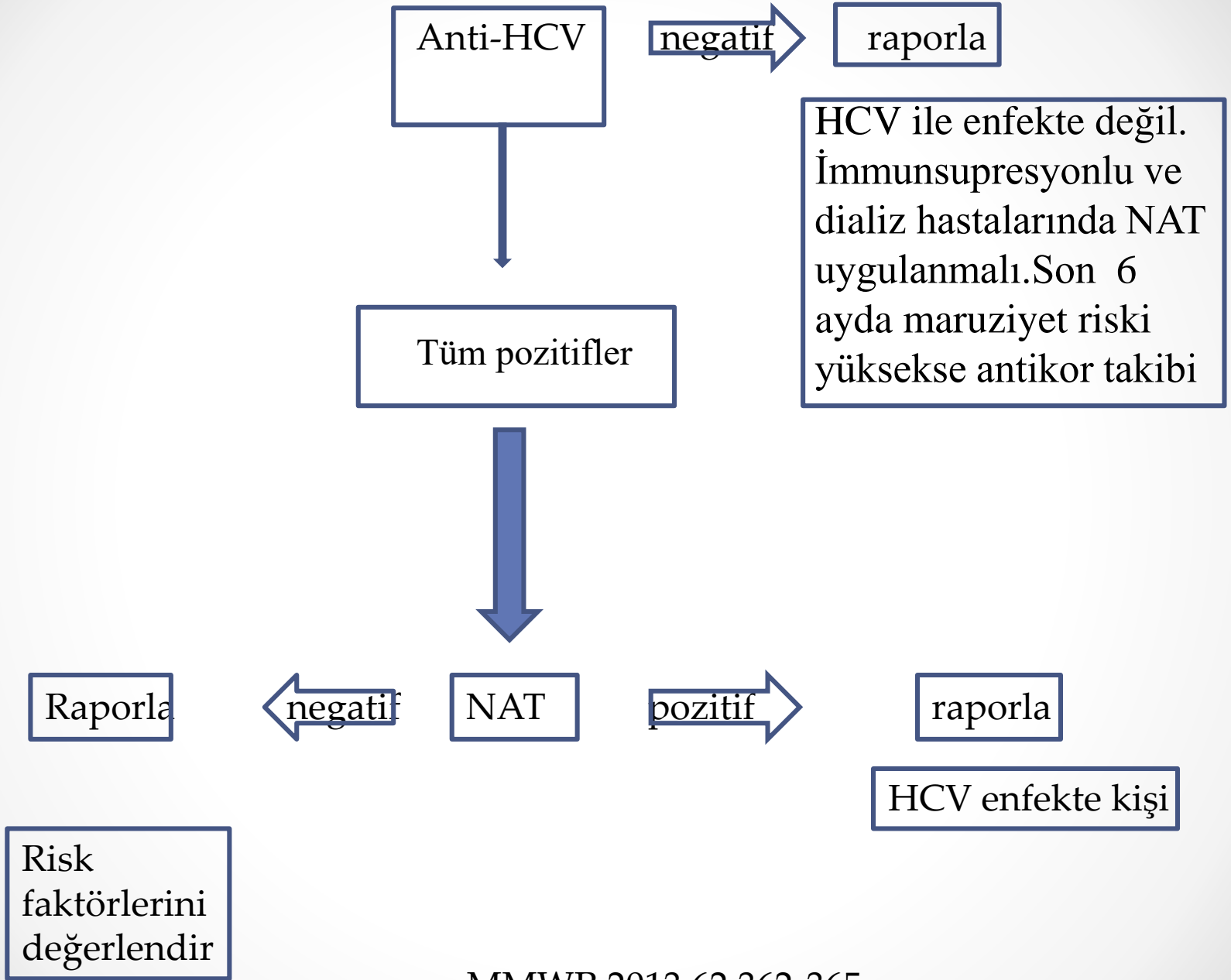
# Hepatitis C Virus (HCV) Infection among Seronegative Patients undergoing Haemodialysis in a Remotely Located Tertiary Care Hospital of Northern India: Value of HCV-RNA and Genotypes

Microbiology Section

NEERJA JINDAL<sup>1</sup>, DIVYA SOIN<sup>2</sup>, PRAGATI GROVER<sup>3</sup>, RENU BANSAL<sup>3</sup>, RUBINA MALHOTRA<sup>5</sup>, SEEMA SINGH<sup>6</sup>, CHARU SINGH<sup>7</sup>

100 hastanın 30 'unda anti HCV (+)  
Anti HCV (-) olanların 2'sinde HCV RNA (+)  
20'sinde HCV RNA (+)  
20 hastanın 14 'ü genotip 3



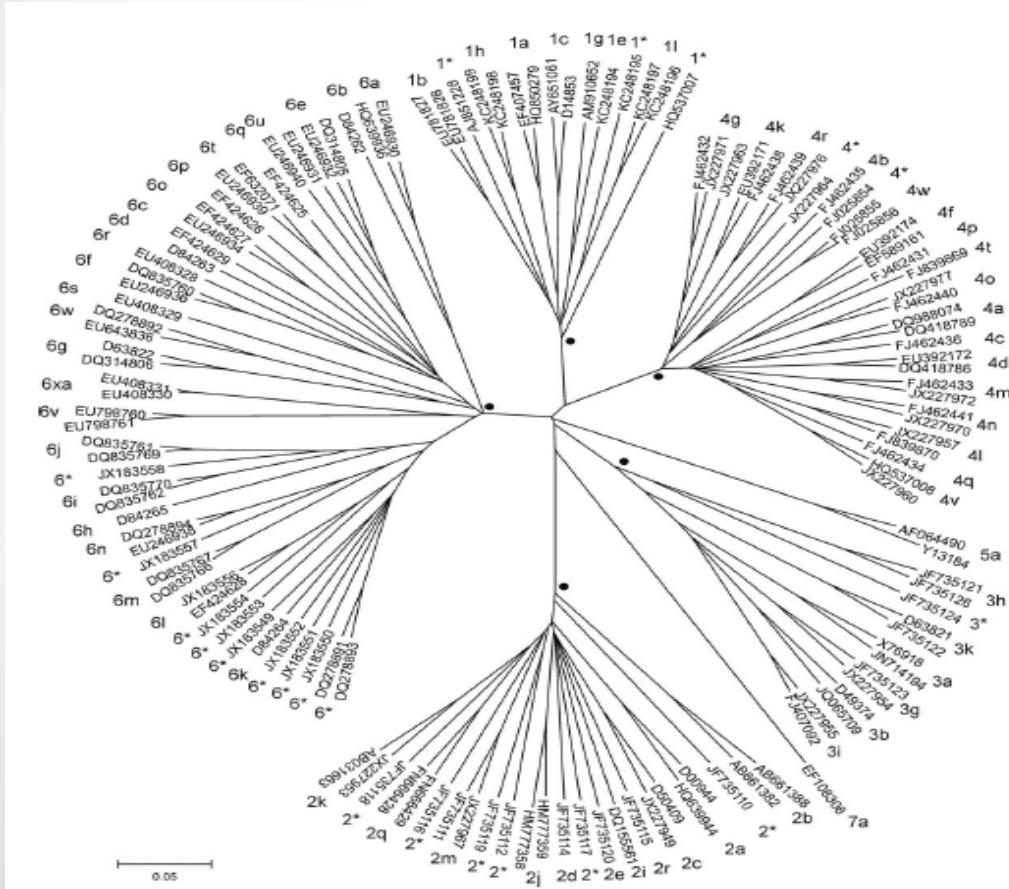


# Kantitatif HCV RNA testleri

Test	Amplifikasyon metodu	Ölçüm aralığı	Analitik hassasiyet
Cobas AmpliPrep/Cobas TaqMan v 2.0 (Roche)	Real time PCR	15-10 <sup>8</sup> IU/mL	15 IU/mL
RealTime HCV (Abbott)	Real time PCR	12-10 <sup>8</sup> IU/mL	12 IU/mL
Qiasymphony HCV RNA QS (Qiagen)	Real time PCR	35.0-1.77x10 <sup>7</sup> IU/mL	21 IU/mL
Versant HCV RNA 3.0 (Siemens)	bDNA	615 - 7.7 × 10 <sup>6</sup> IU/ml,	615 IU/mL

EASL 2016  
HCV RNA saptama  
sınırı:<15 IU/mL

# HCV GENOTİPLERİ



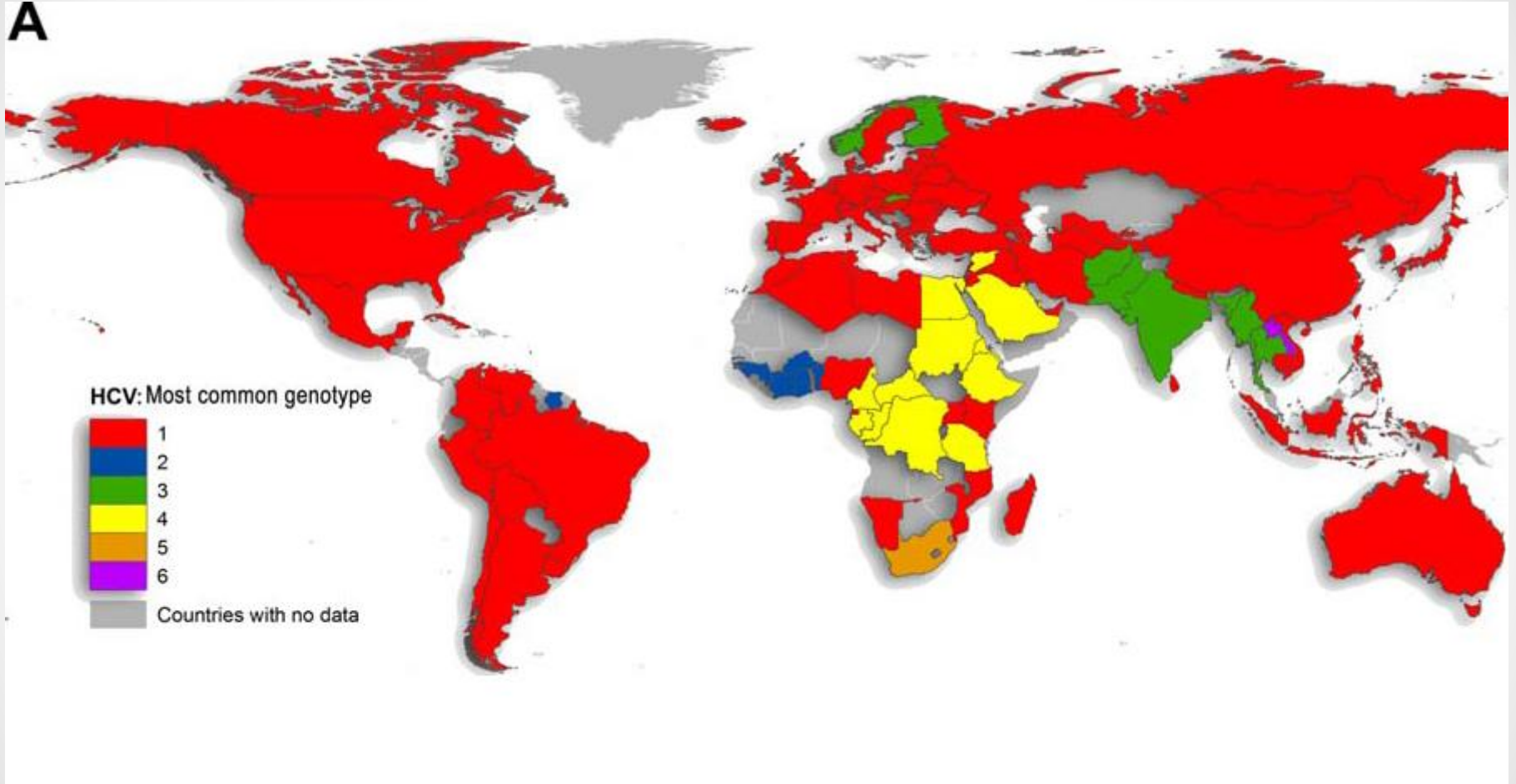
\*7 genotip

–Farklılık ~30%

\*>67 subtip

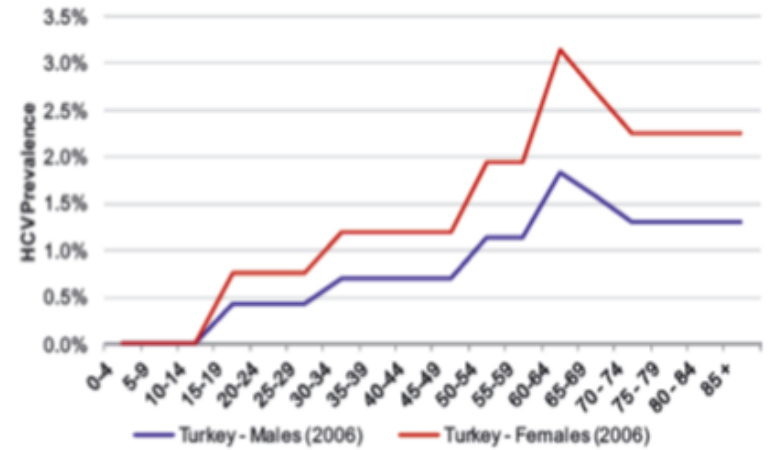
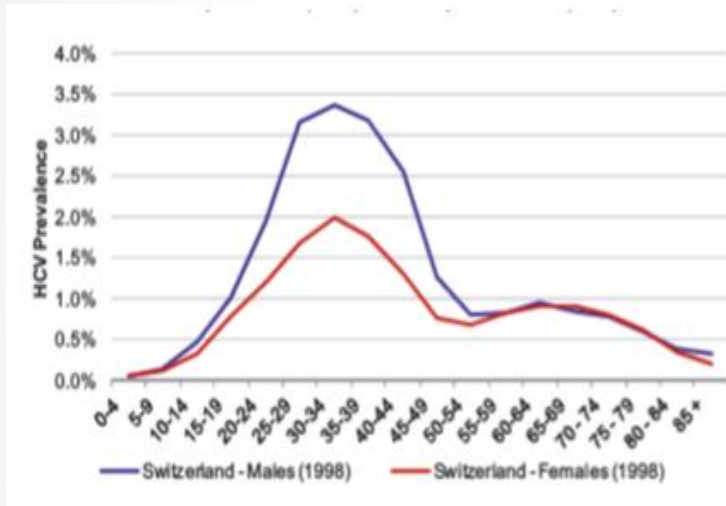
–Farklılık ~20%

# HCV GENOTİP DAĞILIMI



Messina ve ark. Hepatology 2015;61;77-87

## Subtipler ve yaş grupları riskleri yansıtır



DIU  
1a,3a,4a,4d

Güvenli olmayan tıbbi  
uygulamalar, kan tranfüzyonu  
1b,1

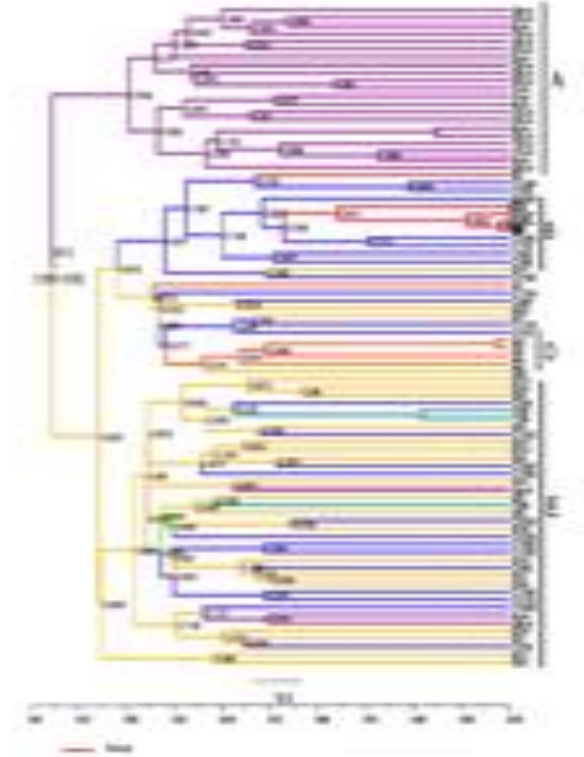
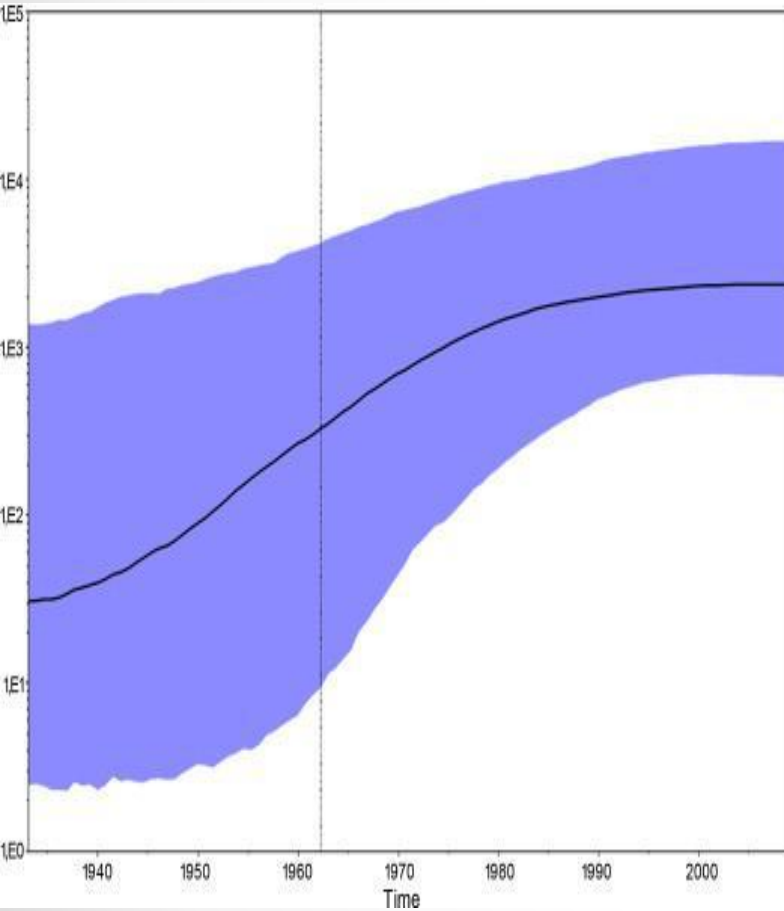


# TÜRKİYE ve HCV GENOTİP

HCV 1b Türkiye'de baskındır

- 1a 10%
- 1b 80%
- 2 2%
- 3 2%
- 4 3%
- Enfeksiyonların çoğu güvenli olmayan tıbbi uygulamalara bağlıdır!\*
- Operasyon kontrol %36.4; HCV'li %68.9\*
- Kan transfüzyonu kontrol %2;HCV'li %21.2\*

# HCV 1b Türkiye'ye 1920'lerde girmiştir



Infection, Genetics and Evolution 2011;11:863-868

- M.Ş.G adlı 50 yaşında erkek hasta 2010 yılı nisan ayında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri gastroenteroloji bölümüne başvuruyor.
- Anti HCV (+)
- HCV RNA:10<sup>6</sup> IU/mL
- HCV genotip: 4
- PegINF+RIB tedavisi alıyor.
- Takiplerde HCV RNA:negatif



# Kayseri'deki Gizem

- Türkiye'de HCV genotip 4 oranı %3 iken
- Kayseri bölgesinde HCV genotip 4 oranı %35\*



\* Gökahmetoğlu ve ark. *Erciyes Tıp Dergisi*, 33(2), 99-102, 2011.

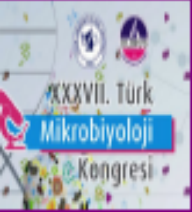


# Kayseri Bölgesinde Saptanan HCV Genotip 4 İzolatlarının

## Moleküler Epidemiyolojisi

Selma GÖKAHMETOĞLU<sup>1</sup>, Ceylan POLAT<sup>2</sup>, M. Altay ATALAY<sup>1</sup>, Gülten CAN SEZGİN<sup>3</sup>, Gül ELGÖR<sup>4</sup>,

Bilgehan AYGÜN<sup>5</sup>, Şebnem GÜRSOY<sup>6</sup>, Hakan ABACIOĞLU<sup>7</sup>



<sup>1</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri <sup>2</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

<sup>3</sup> Kilis Devlet Hastanesi, Kilis <sup>4</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, İzmir

<sup>5</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

<sup>6</sup> Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Kayseri, <sup>7</sup> İzmir Ekonomi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir



61 hasta

50 hasta NS5B

60 hasta Kor/E1

gen bölge

Dizi analizi

Hemodiyaliz

Dövme

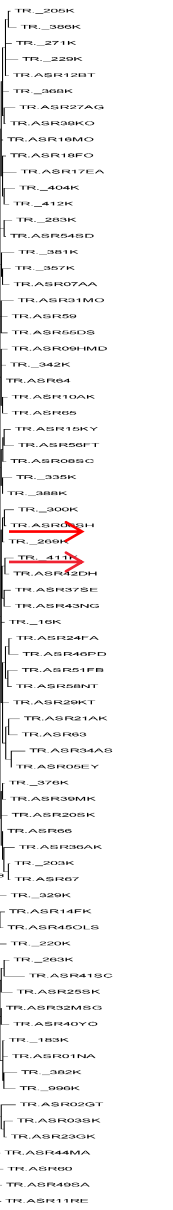
Akupunktur

Manikür

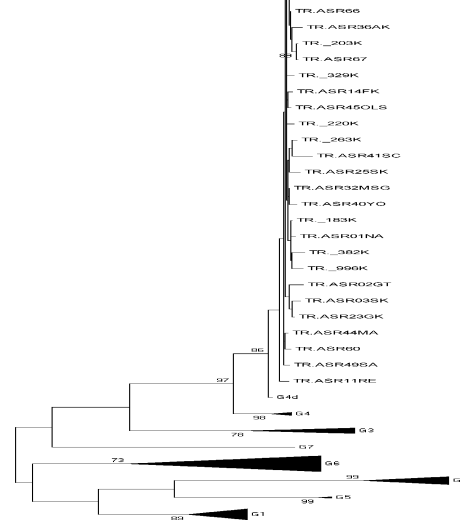
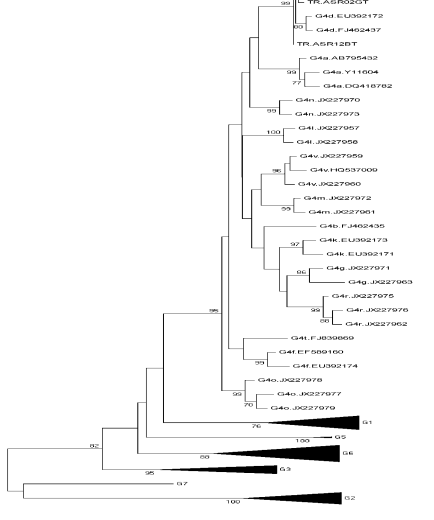
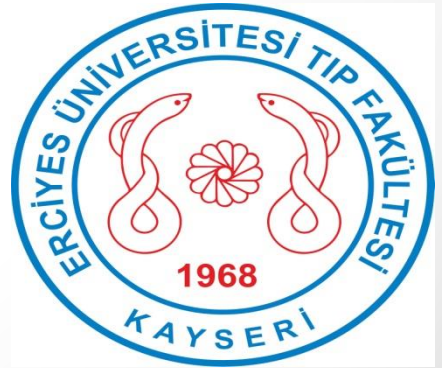
Pedikür

Ø

Cinsiyet K/E	37/24
Yaş (ortalama)	56.7 yıl
HCV RNA (ortalama)	6.28 log10
Hastaneye yatış öyküsü	%73.9
Biyopsi, endoskopi	%86.9
Kan transfüzyonu	%39.3
Diş tedavisi	%93.4
Cerrahi girişim	%75.4
Enjeksiyon	%37.7
Sağlık kuruluşunda doğum/kürtaj (kadın)	%97.3
Yurt dışında yaşama	%16.4
Yurt dışı seyahat	%32.8
Eş yurt dışı yaşama	%19.7
Eş yurt dışı seyahat	%24.6
Cinsel eş sayısı (tek eş)	%80.3
Prezervatif kullanmadan ilişki	%59
Cinsel yolla geçen hastalık	%8.2
Berberde sakal traş (erkek)	%70.8



Kayseri'ye  
genotip 4d  
izolatları 36-50  
yıl önce girmiş



E1Core

NS5B

## Characterization of HCV genotype 4d infections in Kayseri, Turkey\*

Tuba KAYMAN<sup>1\*\*\*</sup>, Ceylan POLAT<sup>2\*\*\*</sup>, Gül ERGÖR<sup>3</sup>, Yusuf Hakan ABACIOĞLU<sup>2\*\*\*\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Microbiology, Kayseri Training and Research Hospital, Kayseri, Turkey

<sup>2</sup>Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

<sup>3</sup>Department of Public Health, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

Received: 13.05.2014



Accepted/Published Online: 30.06.2014



Printed: 30.06.2015

\*NS5B gen bölgesinin dizi analizi sonucunda HCV genotip 4d,

\*İzolatların Kayseri'ye 30-75 yıl önce girdiği

\*İki çalışma sonuçları benzer



# Phylogenetic Analysis of HCV-4d in Turkey: The Curious Case of Kayseri Province

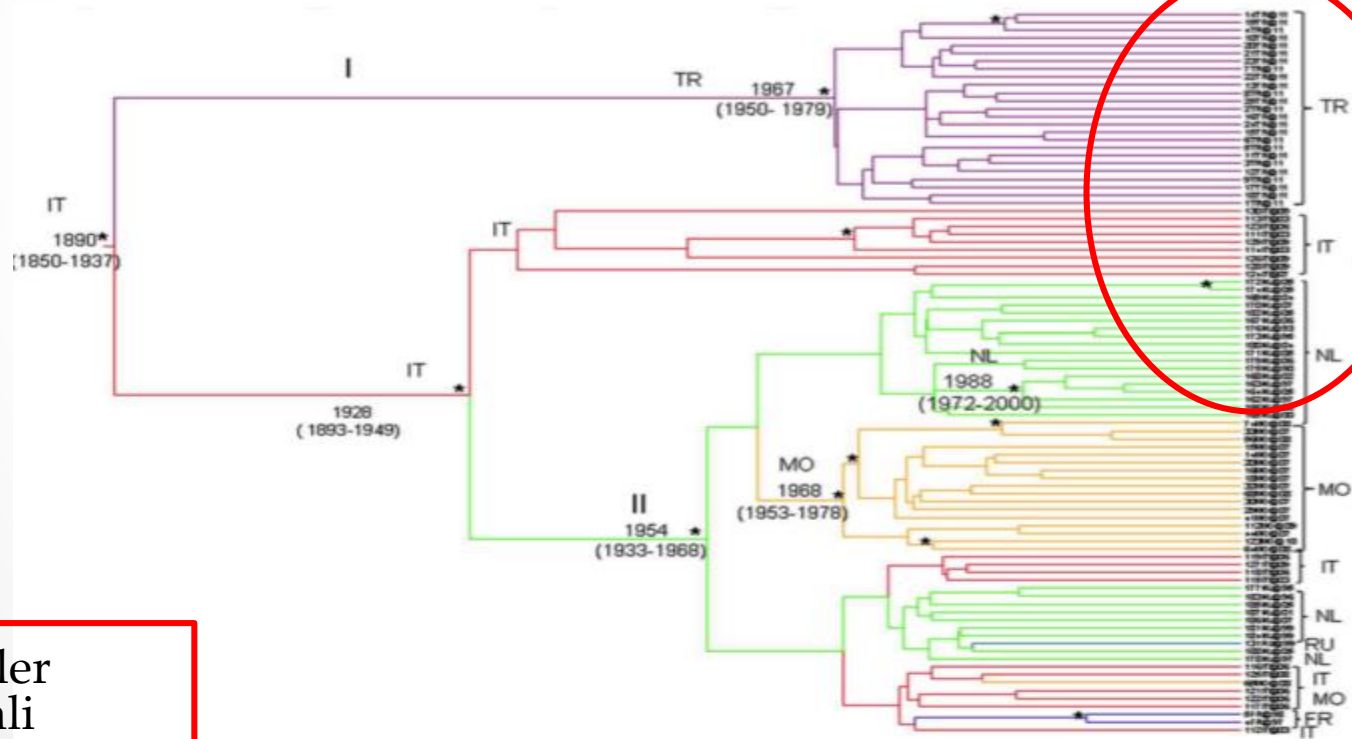
Massimo Ciccozzi,<sup>1\*</sup> Gianguglielmo Zehender,<sup>2</sup> Ceylan Polat,<sup>3</sup> Alessia Lai,<sup>2</sup> Tuba Kayman,<sup>4</sup> Chiara Sorrentino,<sup>2</sup> Erika Ebranati,<sup>2</sup> Eleonora Cella,<sup>1</sup> Alessandra Lo Presti,<sup>1</sup> and Hakan Abacioglu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Infectious, Parasitic and Immunomediated Diseases, National Institute of Health, Rome, Italy

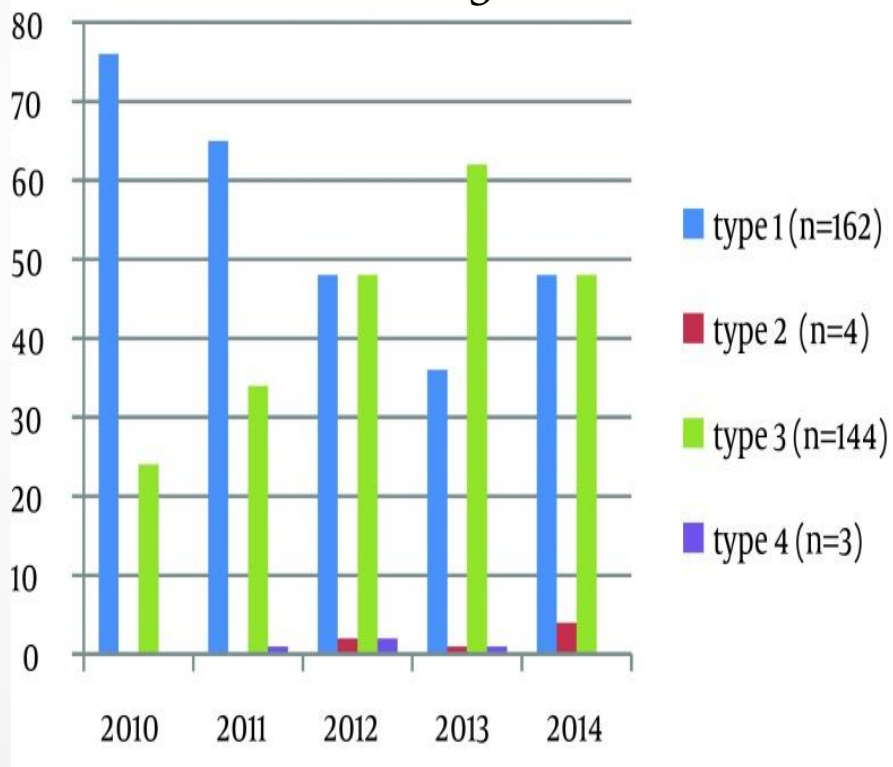
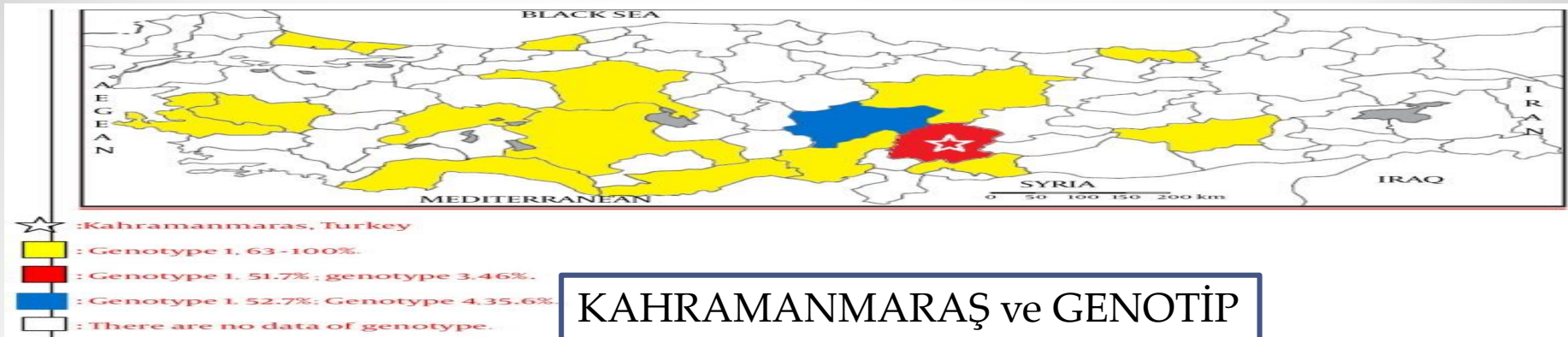
<sup>2</sup>Department of Biomedical and Clinical Sciences "L. Sacco", University of Milan, Milan, Italy

<sup>3</sup>Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Dokuz Eylul University, Izmir, Turkey

<sup>4</sup>Department of Medical Microbiology, Kayseri Training and Research Hospital, Kayseri, Turkey



Tıbbi girişimler bulaşta önemli



\*Toplam 313 hasta  
\*İdrar ilaç testi  
olan hastaların  
%93.8'i genotip 3

Genotip 3 olanların  
%95.8'i erkek,  
yaş ortalaması 25

# Genotip 2

Yıl	Bölge veya şehir	HCV genotip 2 %
2015	Nevşehir	14.5
2014	Adana	6.2
2014	Adana / Antakya	14.6 / 9.26
2011	Antep	7.8

Ankem Derg 2015 29 36-40.  
Viral Hepatitis Journal 2014 20 15-18.  
Turk J Med Sci 2014 44 661-665.  
Balkan Med J 2011 28 232-236.



# GAZİANTEP DR. ERSİN ARSLAN DEVLET HASTANESİ HCV GENOTİP VERİLERİ: TÜRKİYE'DE İLK GENOTİP 5 TESPİTİ Mİ?

**Mehmet Sait Yıldırım, Buket Yayla, Osman Sezer Cirit**

*Dr. Ersin Arslan Devlet Hastanesi, Gaziantep*

	Genotip Sayı (%)	Kadın sayı (%)	Erkek Sayı (%)	Yaş ortalaması	Yaş aralığı
Genotip 1	443 (85.2)	291 (65.7)	152 (34.3)	55	10-87
Genotip 2	7(1.4)	4(57.1)	3(42.9)	53	37-66
Genotip 3	50(9.6)	5(10)	45(90)	33	19-60
Genotip 4	17(3.3)	14(82.4)	3(17.6)	48	32-65
Genotip 5	3(0.6)	1(33.3)	2(66.7)	48	27-61

# Mersin İlinde Hepatit C Virusü Genotip Dağılımının Belirlenmesi\*

Seda TEZCAN<sup>1</sup>, Mahmut ÜLGER<sup>1</sup>, Gönül ASLAN<sup>1</sup>, Serkan YARAŞ<sup>2</sup>, Engin ALTINTAŞ<sup>2</sup>, Orhan SEZGİN<sup>2</sup>, Gürol EMEKDAŞ<sup>1</sup>, Burcu GÜRER GİRAY<sup>1</sup>, Mehmet Ali SUNGUR<sup>3</sup>

Tablo 1. HCV Genotip ve Alt Tiplerinin Dağılımı

Cinsiyet	Genotip 1				Genotip 2			Genotip 3a	Genotip 4a	Genotip 6	Toplam n (%)
	1	1a	1b	1a/1b	2	2b	2a/2c				
Erkek	6	3	74	3	1	3	0	8	0	1	99
n (%)	(66.7)	(75)	(37)	(60)	(100)	(100)		(80)		(100)	(41.9)
Kadın	3	1	126	2	0	0	1	2	2	0	137
n (%)	(33.3)	(25)	(63)	(40)			(100)	(20)	(100)		(58.1)
Toplam	9	4	200	5	1	3	1	10	2	1	236
n (%)	(3.8)	(1.7)	(84.7)	(2.1)	(0.4)	(1.3)	(0.4)	(4.2)	(0.8)	(0.4)	236
	218 (92.3)				5 (2.1)			10 (4.2)	2 (0.8)	1 (0.4)	(100)

HCV: Hepatit C virusu.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanelerinde Enfeksiyon kliniğinde takip edilen E.A adlı 61 yaşında erkek hastanın HCVRNA:10<sup>6</sup>IU/mL ve HCV genotip:1 bulundu. Direkt etkili antiviral tedavi başlanması planlanıyor. Hastanın takibi ve tedavisi açısından öneriniz nedir?

- a)HCV genotip 1'in subtipi (1a/1b) belirlenmelidir ve ona göre tedavi planlanmalıdır.
- b)Türkiye'de HCV genotiplerinin çoğunluğu 1b olduğu için bunu 1b kabul edip tedavi başlarım.
- c)Sağlık uygulama tebliğinde ne belirtildi ise onu uygularım.

# SUT 2016

## "4.2.13.3-2 - Kronik Hepatit C tedavisi

### 4.2.13.3.2.A-Erişkin hastalarda Kronik Hepatit C tedavisi

(1) HCV RNA'sı pozitif hastalarda genotip tayini yapılır. Genotip ve subtipi (Laboratuvar tetkikinde genotip 1 subtipi belirlenemediği olgular genotip 1a olarak kabul edilir) raporda belirtilir.

#### 4.2.13.3.2.A.1 - Daha önce Kronik Hepatit C tedavisi almamış hastalarda tedavi

(1) Genotip 1 hastalarda tedavi;

a) Sofosbuvir+Ledipasvir ile tedavi; kompanse sirotik ve dekompanse sirotik hastalar (Child Pugh B ve C) için tedavi süresi ribavirin ile birlikte toplam 12 hafta veya ribavirinsiz toplam 24 haftadır.

b) Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir+Dasabuvir ile tedavi;

1) Genotip 1 b non sirotik ve kompanse sirotik Child Pugh A hastalar için tedavi süresi toplam 12 haftadır.

2) Genotip 1a non sirotik hastalar için tedavi süresi ribavirin ile birlikte toplam 12 haftadır.

**SONUÇ:**1 subtipi belirlenmeyen hasta eğer subtipi 1b ise gereksiz olarak ribavirin tedavisi alacaktır.

# HCV GENOTİP 1a ve 1b AYIRIMI YAPALIM MI?

- a) Yapılmasına gerek yok.
- b) Ayırım yapılmalı!!!





# HCV genotiplemede uygulananan metodlardan hangisi 'gold' standarttır?

- a) Ters hibridizasyon
- b) Real time PCR
- c) Restriction fragment length polymorphism (RFLP)
- d) DNA dizi analizi

# Hepatitis C virus RNA

9600 nt bases

Gene encoding precursor polyprotein

5' NTR

3' NTR

Structural proteins

non-structural proteins

p22

gp35

gp70

p7

p23

p70

p8

p27

p56/58

p68

C

E1

E2

NS1

NS2

NS3

NS4A

NS4B

NS5A

NS5B

Envelope  
glycoproteins

nucleocapsid

transmembrane  
protein

proteases  
RNA helicase

co-factors

interferon  
resisting  
protein

RNA polymerase

# HCV genotip gen bölgeleri

- Genotip tayini..1,2,3,..4 → 5'UTR
- Subtip tayini..1a.1b.2a → NS5B, kor ve/veya Kor/E1



## Evaluation of the Abbott Real Time HCV genotype II assay for Hepatitis C virus genotyping

*Fatma Mutlu Sariguzel<sup>1</sup>, Elife Berk<sup>2</sup>, Selma Gokahmetoglu<sup>3</sup>,  
Baris Derya Ercal<sup>4</sup>, Ilhami Celik<sup>5</sup>*

Genotip	sekans	Real time HCV genotip II
1a	9	4
1b	61	66
2		4
2a	2	
2b	2	
3		2
3a	2	
4		24
4d	24	
Toplam	100	100



# Using NS5B Sequencing for Hepatitis C Virus Genotyping Reveals Discordances with Commercial Platforms

Natalia Chueca<sup>1</sup>, Isidro Rivadulla<sup>2</sup>, Rubén Lovatti<sup>3</sup>, Gabriel Reina<sup>4</sup>, Ana Blanco<sup>5</sup>, Jose Angel Fernandez-Caballero<sup>1</sup>, Laura Cardenoso<sup>5</sup>, Javier Rodriguez-Granjer<sup>6</sup>, Miriam Fernandez-Alonso<sup>4</sup>, Antonio Aguilera<sup>2</sup>, Marta Alvarez<sup>1</sup>, Juan Carlos Galán<sup>3</sup>, Federico García<sup>1\*</sup>

Ticari kit sonucu	NS5B sekans	Trugene n(%)	Versant n(%)	Abbott n(%)
1b	1a	13(%10)	5(%5)	-
1a	1b	5(%4)	-	-
1b	3a	1(%0.7)	-	-
3a	1b	1(%0.7)	-	-
1	4d	-	1(%1)	-
4c	1b	1(%0.7)	-	-
		21(%16)	6(%6)	0



Browse Early View Articles  
Online Version of Record  
published before inclusion  
in an issue

# Comparison of Three Different Hepatitis C Virus Genotyping Methods: 5'NCR PCR-RFLP, Core Type-Specific PCR, and NS5b Sequencing in a Tertiary Care Hospital in South India

Hubert D.-J. Daniel, Joel David, Sukanya Raghuraman, Manu Gnanamony, George M. Chandy, Gopalan Sridharan, Priya Abraham ✉

First published: August 2016 Full publication history

DOI: 10.1002/jcla.22045 View/save citation

HCV genotipleri	NS5B sekans	5'NCR PCR RFLP	Kor spesifik PCR
1	15	15	14
3	71	67	71
4	7	7	7
6	7	1	4

Metodlar arasında %89 korelasyon

5'NCR PCR RFLP ve NS5B sekans arasında korelasyon %90

Kor spesifik PCR ve NS5B sekans arasında korelasyon %96

- Uyumsuz sonuçlar genotip 6'da mevcut

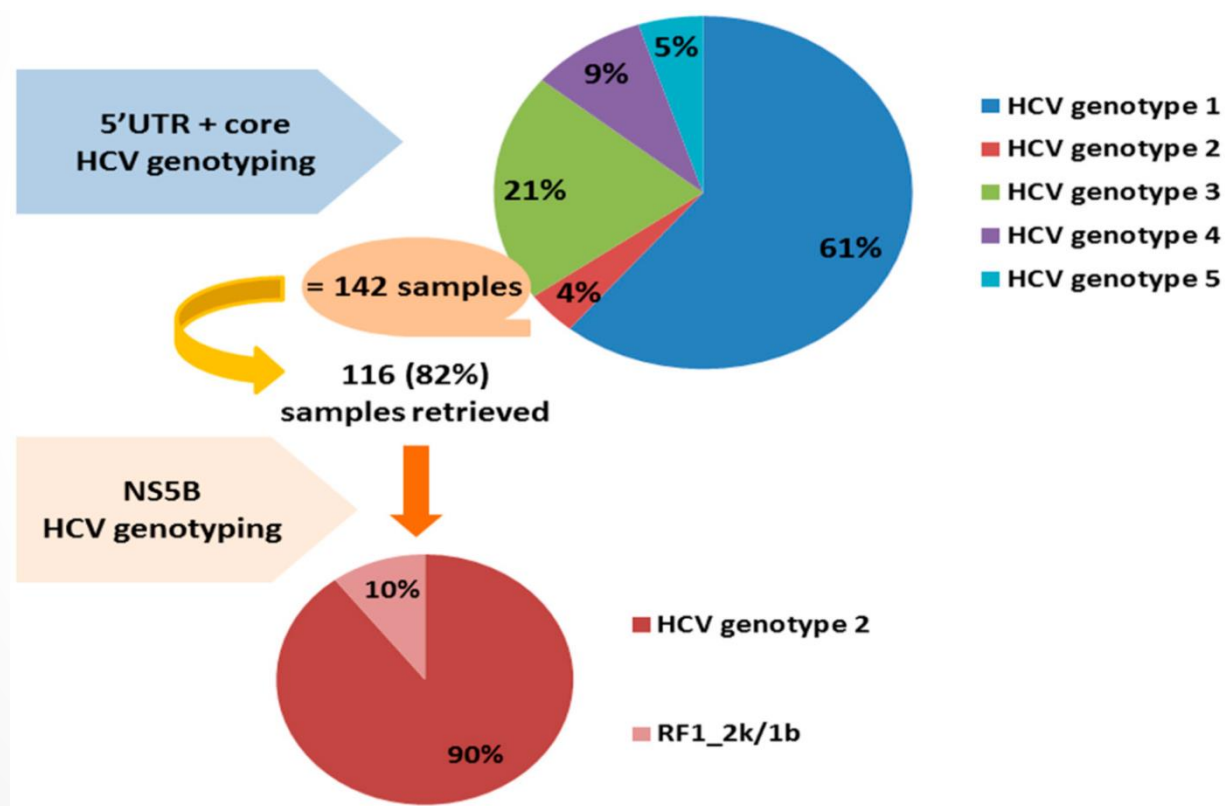
# ÇOKLU HCV GENOTİPLERİNİN TANIMLANMASI

İmre Altuđlu<sup>1</sup>, Sami Eren<sup>1</sup>, Rūçhan Sertöz<sup>1</sup>, Selma Gökahmetođlu<sup>2</sup>, Selda Erensoy<sup>1</sup>

- Ticari kit ile %5.1 oranında çoklu HCV genotipi saptanmıştır. İkinci bir yöntem olarak uygulanan NS5B ve kor/E1 dizi analizi ile bu örneklerin çoklu genotip içerdiği doğrulanmamış ancak 1a/1b alt tip sonuçları doğrulanmıştır.
- Nükleik asit dizi analizi ile NS5B ve kor/E1 dizilerinin kullanılması genotip belirlemede referans kabul edilmekle birlikte, virüs havuzundaki daha düşük orandaki tipleri saptama duyarlılığı daha düşüktür. Tipleme yöntemlerinde, genellikle daha baskın olarak bulunan genotip saptanabileceğinden bu örneklerdeki HCV genotiplerinin kesinleştirilmesi için duyarlılığı daha yüksek nükleik asit dizileme yöntemleri- yeni nesil dizi analizi gibi- kullanılarak genotipleme işlemi tekrarlanacaktır.

# Heads or Tails: Genotyping of Hepatitis C Virus Concerning the 2k/1b Circulating Recombinant Form

Wim Schuermans <sup>1,†</sup>, Hans Orlent <sup>2,†</sup>, Isabelle Desombere <sup>3</sup>, Patrick Descheemaeker <sup>4</sup>, Hans Van Vlierberghe <sup>5</sup>, Anja Geerts <sup>5</sup>, Xavier Verhelst <sup>5</sup>, Marijke Reynders <sup>4,\*</sup>, † and Elizaveta Padalko <sup>1,6,‡</sup>

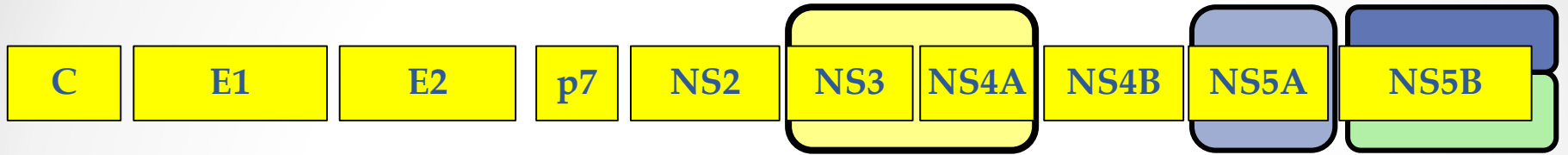




# HCV tedavisinde köşe taşları

- FDA Onayları
- 1991 IFN alfa-2b
- 1996 IFN alfa-2a
- 1997 “consensus” IFN
- 1998 IFN alfa-2b ve Ribavirin
- 2001 PegIFN alfa-2b ve Ribavirin
- 2002 PegIFN alfa-2a ve Ribavirin
- 2011 DAA I (Boceprevir ve Telaprevir)
- 2013 DAA II (SOFOSBUVIR ve Simeprevir)
- 2014 SOFOSBUVIR+Ledipasvir
- 2014 PARITAPREVIR+ritonavir+OMBITASVIR ve DASABUVIR (PrOD)
- 2015 SOFOSBUVIR+DACLATASVIR
- 2015+ IFN’suz TEDAVİLER; DAHA ETKİLİ, DAHA KISA SÜRELİ

# Doğrudan etkili antiviral ajanlar



## NS3/4A Proteaz inhibitörleri (PI)

Yüksek potens

Sınırlı genotipik kapsam

Düşük direnç bariyeri

Telaprevir  
Boceprevir  
Simeprevir  
Danoprevir  
Faldaprevir  
Asunaprevir  
Paritaprevir  
Grazoprevir  
Vaniprevir  
Sovaprevir

## NS5B Nükleoz(t)id inhibitörleri (NI)

Orta ve yüksek potens

Pangenotipik kapsam

Yüksek direnç bariyeri

Sofosbuvir  
Mericitabine  
IDX-184  
ALS-2200

## NS5A inhibitörleri

Yüksek potens

Multigenotipik kapsam

Düşük direnç bariyeri

Daklatasvir  
Ledipasvir  
Ombitasvir  
Elbasvir  
Samatasvir  
GS-5885  
GS-5816  
PPI-668  
GSK2336805  
ACH-3102  
MK-8742

## NS5B "Non"- nükleozid inhibitörleri (NNI)

Orta potens

Sınırlı genotipik kapsam

Düşük direnç bariyeri

ABT-072  
ABT-333  
BI-207127  
BMS-791325  
GS-9669  
Setrobuvir  
Tegobuvir  
Dasabuvir  
Deleobuvir  
14. PPI-383  
VX222

# Doğrudan etkili antivirallerin etkinlik/yan etki profilleri

Özellik	Proteaz inhibitörü*	Proteaz inhibitörü**	NS5A inhibitörü	Nük. polimeraz inhibitörü	"Non"-nük. polimeraz inhibitörü
Direnç profili	●	●	●	●	●
Tüm genotiplere etkinlik	●	●	●	●	●
Antiviral potens	●	●	●	●	●
Yan etkiler	●	●	●	●	●

● İyi profil

● Orta profil

● Kötü profil

\*Birinci jenerasyon

\*\*İkinci jenerasyon

# HCV'de Antiviral direnç araştırılmalı mı? Ne zaman?

- HCV direnç testinin tedavi başlangıcında araştırılmasına gerek yok.
- Dirençle ilişkili varyanta sahip olan ve olmayan hastalarda kalıcı virolojik yanıt oranları yüksek bulunmuş.
- Genotip 1a olup pegIFn+ Ribavirin ve simeprevir alanlar hariç!!!!

EASL Journal of Hepatology 2015 63:199

# Özet

- HCV genotiplerinde subtipler ve yaş grupları riskleri yansıtmaktadır
- Kayseri bölgesinde genotip 4d izolatları,
- Güney ve Güneydoğu Anadolu'da ilaç alışkanlığına bağlı olarak genotip 3 artışı,
- Gaziantep bölgesinde Suriyelilerle birlikte genotip 5 görülmesi, Mersin'de genotip 6 bildirilmiştir.
- HCV genotip tayininde 1a ve 1b ayrımı önemli!!
- HCV'de tedavi öncesinde antiviral direnç testi çalışılmasına gerek yok
- HCV genotip 1a olup pegIFN+ Ribavirin ve simeprevir alanlarda antiviral direnç çalışılmalı



TEŞEKKÜRLER