

# Hepatit C Virus (HCV) Enfeksiyonunun Tanısında Anti-HCV Düzeyi (S/Co) ile HCV-RNA Arasındaki Korelasyonun Araştırılması

## Investigation of the Correlation Between Anti-HCV Levels (S/Co) with HCV-RNA in the Diagnosis of Hepatitis C Virus (HCV) Infection

Tamer ŞANLIDAĞ<sup>1,2</sup>, Sinem AKÇALI<sup>1</sup>, Talat ECEMİŞ<sup>1</sup>, Kaya SÜER<sup>3</sup>, Pınar ERBAY DÜNDAR<sup>4</sup>, Ayşe ARIKAN<sup>5</sup>, Meryem GÜVENİR<sup>6</sup>, Emrah GÜLER<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa.

<sup>1</sup> Celal Bayar University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Manisa, Turkey.

<sup>2</sup> Yakın Doğu Üniversitesi, Deneysel Sağlık Bilimleri Araştırma Merkezi, Lefkoşa, K.K.T.C.

<sup>2</sup> Near East University, Research Center of Experimental Health Sciences, Nicosia, T.R.N.C.

<sup>3</sup> Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Lefkoşa, K.K.T.C.

<sup>3</sup> Near East University Faculty of Medicine, Department of Infections Diseases and Clinical Microbiology, Nicosia, T.R.N.C.

<sup>4</sup> Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Manisa.

<sup>4</sup> Celal Bayar University Faculty of Medicine, Department of Puplic Health, Manisa, Turkey.

<sup>5</sup> Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Lefkoşa, K.K.T.C.

<sup>5</sup> Near East University Medical Faculty Hospital, Microbiology Laboratory, Nicosia, T.R.N.C.

<sup>6</sup> Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Lefkoşa, K.K.T.C.

<sup>6</sup> Near East University, Vocational School of Health Services, Nicosia, T.R.N.C.

Geliş Tarihi (Received): 24.02.2016 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 23.05.2016

### ABSTRACT

Detection of borderline and/or low positive anti-HCV results by enzyme immunoassay (EIA) leads to severe problems in routine laboratories and needs confirmation with nucleic acid amplification tests which can increase the cost. In EIA tests, if the ratio of sample to cut-off (S/Co) is  $\geq 1$ , the sample is accepted as positive according to the manufacturers' instructions. Although over the last decade the application of S/Co values have also applied to HCV-RNA readings, the current study aims to determine whether the S/Co value is adequate and applicable for the anti-HCV EIA test, and to determine whether a correlation exists between HCV-RNA and HCV infections. A total of 658 cases (402 female, 256 male; mean age:  $49.4 \pm 17.0$  years) who were found anti-HCV positive between January 2011-July 2013 were included in the study. Anti-HCV tests were performed by chemiluminescent EIA (Architect i2000SR, Abbott, USA and LiaisonXL Murex, DiaSorin, Italy) and HCV-RNA by real-time PCR (Cobas Ampliprep/

**İletişim (Correspondence):** M.Sc. Emrah Güler, Yakın Doğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Yakın Doğu Bulvarı, Lefkoşa, K.K.T.C. **Tel (Phone):** +90 392 675 1000/1023, **E-posta (E-mail):** emrahhg@hotmail.co.uk

Cobas TaqMan HCV, Roche, USA). The mean S/Co value of the cases was  $7.3 \pm 4.8$  (range: 1.00-17.59) and mean HCV-RNA value was  $2.3 \times 10^5 \pm 2.1 \times 10^6$  copies/ml. When the anti-HCV S/Co value of varying ranges was compared with HCV-RNA readings a particular trend was noted. In the anti-HCV S/Co values of 1.0-4.0; 4.1-7.0; 7.1-10.0; 10.1-13.0; 13.1-16.0 and  $\geq 16.1$ , HCV-RNA positivity rates were detected as 1.9%, 24.7%, 37.1%, 46.7%, 56.4% and 75%, respectively. Statistical analysis indicated an intermediate positive correlation ( $r= 0.454$ ) between anti-HCV ve HCV-RNA readings ( $p= 0.000$ ). An adequate S/Co value was accepted as 5.0 based on the ROC analysis, and this value gave a performance confidence level of 95.6% when determining whether a patient is HCV positive. Based on the data of this study it became evident that further EIA testing is not required if the S/Co value is  $\geq 5.0$ , however if the S/Co value is less than 5.0, then further clinical analysis and reevaluation of the patient is required.

**Keywords:** Hepatitis C; anti-HCV; S/Co; HCV-RNA; EIA.

## Sayın Editör,

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, günümüzde, 185 milyondan fazla kişiyle dünya nüfusunun yaklaşık %3'ü hepatit C virusu (HCV) ile enfektedir ve her yıl yaklaşık 500.000 kişi HCV'ye bağlı karaciğer hastalıklarından hayatını kaybetmektedir<sup>1,2</sup>. Türkiye'de yaklaşık 600.000 HCV hastası olup, enfeksiyonun görülme sıklığı %0.3-1.8 arasında değişmektedir<sup>3,4</sup>. Kuzey Kıbrıs'ta HCV ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmalarda prevalans en yüksek %0.9 olarak bulunmuştur<sup>5</sup>. HCV enfeksiyonunun tanısında, anti-HCV taraması amacıyla, 1990 yılından itibaren EIA (enzyme immunoassay) yöntemi yaygın bir şekilde kullanılmaktadır<sup>6</sup>. Ancak bu testler, HCV prevalansının düşük ( $< \%3$ ) olduğu toplumlarda yalancı pozitif sonuçlar verebilmektedir. Anti-HCV testlerinde sınır değerine (cut-off) yakın pozitif sonuçların elde edilmesi, rutin tanı laboratuvarları için ciddi sorunlar doğurmakta ve test tekrarı ve/veya doğrulama testi gerektiği için maliyeti artırmaktadır<sup>7,8</sup>. Düşük pozitif anti-HCV sonuçlarının doğrulanmasında, viremiyi gösteren HCV-RNA'nın polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile araştırılması önerilmektedir<sup>4</sup>. HCV-RNA varlığı, aktif HCV tanısı için gerekli iken, sınırdan/düşük anti-HCV pozitifliklerine çoğu zaman eşlik etmemektedir<sup>7</sup>. Anti-HCV EIA testlerinde reaktivite eşığı olarak, test örneği (Sample) optik dansitesinin eşik değere (cut-off; Co) oranıyla elde edilen S/Co değeri kullanılmakta ve  $S/Co \geq 1$  olması üretici firmaların önerisiyle pozitif olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, S/Co değerinin viremiyi kestirmede önemli olduğu ve yüksek S/Co değerlerinin HCV-RNA ile daha uyumlu olduğu belirtilmekte, HCV enfeksiyonu tanısında kullanılabilecek en uygun S/Co değerleri önerilmektedir<sup>4</sup>.

Bu çalışmada, anti-HCV ile HCV-RNA pozitiflikleri arasındaki ilişki retrospektif olarak incelenmiş ve anti-HCV EIA testi için enfeksiyonun belirlenmesindeki en uygun S/Co değerinin saptanması amaçlanmıştır. Çalışmaya, Ocak 2011-Temmuz 2013 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi ve Yakın Doğu Üniversitesi Hastanesine tarama testleri için başvuran anti-HCV sonucu pozitif 658 kişi (402 kadın, 256 erkek; yaş ortalaması:  $49.4 \pm 17.0$  yıl) alınmıştır. Anti-HCV testleri kemilüminesans EIA yöntemiyle (Architect i2000SR, Abbott, ABD ve LiaisonXL Murex, DiaSorin, İtalya) üretici firmaların önerileri doğrultusunda çalışılmış; S/Co değeri  $\geq 1$  olan sonuçlar pozitif kabul edilmiştir. Pozitif bulunan hastaların HCV-RNA kantitasyonları gerçek zamanlı

PCR yöntemiyle (Cobas Ampliprep/Cobas TaqMan HCV, Roche, ABD) üretici firmanın önerileri doğrultusunda araştırılmıştır. Verilerin analizi için SPSS ver. 15 paket programı, Spearman&Apos korelasyon testi ve ROC (Receiver Operating Characteristic) eğri analizi kullanılmıştır.

Çalışmaya alınan anti-HCV pozitif 658 olgunun S/Co ortalamaları  $7.3 \pm 4.8$  (aralık: 1.00-17.59); HCV-RNA ortalamaları ise  $2.3 \times 10^5 \pm 2.1 \times 10^6$  kopya/ml olarak bulunmuştur. Anti-HCV S/Co değerleri farklı aralıklarda HCV-RNA sonuçları ile karşılaştırıldığında pozitiflik oranı; S/Co= 1.0-4.0 alındığında %1.9, S/Co= 4.1-7.0 arasında %24.7, S/Co= 7.1-10 arasında %37.1, S/Co= 10.1-13.0 arasında %46.7, S/Co= 13.1-16.0 arasında %56.4, S/Co  $\geq 16.1$  ise %75 olarak belirlenmiştir. Anti-HCV ve HCV-RNA arasında yapılan korelasyon analizinde, orta derecede ( $r= 0.454$ ) pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur ( $p= 0.000$ ). Çalışmamızda eşik değerinin en iyi noktasını tespit edebilen yöntem olan ROC analizi kullanılmış; buna göre en uygun S/Co değeri 5.0 olarak bulunmuş ve duyarlılık %95.6, özgüllük %52.7; pozitif ve negatif prediktif değerleri ise sırasıyla %43.2 ve %96.9 olarak hesaplanmıştır. Sonuç olarak, anti-HCV sonucu eşik değere yakın ve/veya düşük pozitif olgularda doğrulama amacıyla direkt olarak HCV-RNA bakılmadan önce, yeni örnek ile (en az 2 hafta sonra), testin aynı yöntemle çalışan farklı bir cihazda yeniden araştırılmasının ve/veya klinik bulgular ile birlikte değerlendirilmesinin daha doğru ve ekonomik olacağı kanısına varılmıştır. EIA yöntemiyle anti-HCV S/Co değeri  $< 5.0$  olan olgularda HCV-RNA pozitifliğinin saptanmaması, düşük seviyedeki anti-HCV değerlerinin, HCV enfeksiyonu tanısına kesin olarak ışık tutmadığını göstermektedir.

**Anahtar sözcükler:** Hepatit C; anti-HCV; S/Co; HCV-RNA; EIA.

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Hepatitis C. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
2. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2015; 61(1): 77-87.
3. Köse Ş, Ece G, Şamlıoğlu P, Topaloğlu S. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde düşük düzeyde anti-hepatit C pozitifliği saptanan örneklerin HCV RNA düzeylerinin değerlendirilmesi. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2011; 68(4): 191-6.
4. Ececi T, Akçalı S, Erbay Dündar P, Şanlıdağ T. HCV enfeksiyonu tanısında anti-HCV testi ve eşik değeri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012; 32(6): 1648-52.
5. Güler E, Güvenir M, Ankan A, Uncu M, Aykaç A, Süer K. KKTC'deki HBV, HCV ve HIV seroprevalansının 3 yıllık değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dünyası Çalıştayı, 20-23 Mart 2014. Çalıştayı Kitabı, s: 182, P141.* Erişim: [http://calistay.infeksiyondunyasi.org/global/book/Infeksiyon\\_Dunyasi\\_Calistayi\\_Kongre\\_Kitabi.pdf](http://calistay.infeksiyondunyasi.org/global/book/Infeksiyon_Dunyasi_Calistayi_Kongre_Kitabi.pdf)
6. Sayan M, Meriç M, Mutlu B, Çelebi S, Willke A. Mikropartikül enzim immunoassay ile düşük titrede saptanan anti-HCV pozitifliği hepatit C enfeksiyonunun tanısında kullanılabilir mi? *Mikrobiyol Bul* 2006; 40(1-2):81-4.
7. Uzun B, Er H, Güngör S, Şener AG, Kaya S. The evaluation of recombinant immunoblot assay (RIBA) and HCV-RNA test results in patients with low titer anti-HCV positivity. *J Clin Exp Invest* 2014; 5(4): 553-6.
8. Yakup G, Toyran A, Aksoy A, Coşkun FA, Sezer A. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran hastaların ve kan donörlerinin hepatit ve HIV seroprevalansının belirlenmesi ve anti-HCV pozitif hastaların HCV RNA seviyelerinin değerlendirilmesi. *Viral Hepatit Derg* 2013; 19(3): 131-5.