

Kronik Viral Hepatit C Enfeksiyonunda Ekstrahepatik Manifestasyonlar

Extrahepatic Manifestations in Chronic Viral Hepatitis C Infection

Yusuf KAYAR^a

^aİç Hastalıkları Kliniği,
Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bölümü,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Van

Received: 26.12.2017

Received in revised form: 02.02.2018

Accepted: 06.02.2018

Available online: 29.03.2018

Correspondence:

Yusuf KAYAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Van Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

İç Hastalıkları Kliniği,

Gastroenteroloji ve Hepatoloji Bölümü,

Van,

TÜRKİYE/TURKEY

ykayar@yahoo.com

ÖZET Kronik hepatit C enfeksiyonu ve komplikasyonları global bir sağlık sorunudur. Dünya Sağlık Örgütü tarafından, dünya nüfusunun %3 (150-200 milyon)'ünün hepatit C virüsü (HCV) ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Her yıl yaklaşık 3-4 milyon kişinin HCV ile enfekte olduğu ve yıllık 350.000 insanın HCV'ye bağlı komplikasyonlardan öldüğü bildirilmektedir. Kronik hepatitler karaciğerdeki hasara ilaveten; virüslerdeki antijen, nükleik asit ve proteinlere karşı oluşan immünitenin çapraz reaksiyonu sonrası kronik hepatit C hastalarının yaklaşık %40'ında ekstrahepatik tutulumlara neden olmaktadır. Bu ekstrahepatik tutulumlar ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Hepatit C'de son yıllarda neredeyse %95-100'lere varan kalıcı virolojik yanıt sağlanır iken, bu hastaların asemptomatik dönemde saptanarak tedavi edilmesi çok önem kazanmaktadır. Bu nedenle kronik viral enfeksiyonların tanınması ve tedavi edilmesi karaciğer ve ekstrahepatik tutulumlar açısından çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit C; ekstrahepatik manifestasyonlar; patogenezi

ABSTRACT Chronic hepatitis C infection and its complications are a global health problem. It is estimated by the World Health Organization that there are approximately 150-200 million (3% world's populations) hepatitis C patients in the world. It is reported that about 3-4 million people are infected with hepatitis C virus (HCV) each year and 350.000 people die annually from complications related to HCV. Chronic hepatitis C is a damage to the liver. Additionally multiple extrahepatic involvement occurs in about 40% of chronic hepatitis C patients due to the cross-reaction of immunity to viral antigens, nucleic acids and proteins. These extrahepatic manifestations cause serious morbidity and mortality. Hepatitis C treatment has achieved a sustained virological response of almost 95-100% in recent years. So it is very important to detect and treat patients in the asymptomatic period. Therefore, the identification and treatment of this chronic viral infections are very important in terms of liver and extrahepatic involvement.

Keywords: Chronic hepatitis C; extrahepatic manifestations; pathogenesis

Hepatit C virüsü (HCV), ilk kez 1989 yılında tanımlanmıştır.¹ Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, dünya nüfusunun %3 (150-200 milyon)'ünün HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir.² Her yıl yaklaşık 3-4 milyon kişinin HCV ile enfekte olduğu ve yıllık 350.000 insanın HCV'ye bağlı komplikasyonlardan öldüğü bildirilmektedir.³

Hastalığın çoğunlukla asemptomatik seyretmesi nedeni ile tanı konulamamakta veya geç kalınmaktadır. Genellikle yapılan taramalarda veya ileri düzey karaciğer hastalığının bulguları geliştiğinde tanı konulmaktadır.⁴

HCV enfeksiyonu bulaşından yaklaşık 20-30 yıl sonra, hastalarının %15-30'unda karaciğer sirozu gelişmektedir.⁵ DSÖ önerilerinin yaygın olarak uygulanması sonrası HCV ile enfekte olan birey sayısı azalmakla birlikte, yüksek morbidite ve mortalite nedeni ile hâlâ önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.^{4,6}

HCV; kronik karaciğer hastalıklarına yol açmasına karşın HCV ile enfekte hastaların yaklaşık %40'ında en az bir ekstrahepatik immünolojik manifestasyon meydana gelmektedir.⁷ 1990 yılında ilk HCV ile ekstrahepatik manifestasyonlar arasındaki ilişkinin ortaya konulmasından sonra HCV ile ilişkili çok sayıda sendrom tanımlanmıştır.⁸ Bu sendromları tanımak önemlidir, çünkü HCV ile enfekte hastaların çoğunda hiçbir hepatik semptom gelişmemektedir.⁴ HCV karaciğer dışında nörolojik, endokrin sistem, lenfatik sistem, romatolojik, renal, hematolojik ve kutanöz tutulum yapmakla birlikte; hâlsizlik, yaygın ağrı, fiziksel, emosyonel ve sosyal fonksiyonları da etkileyerek yaşam kalitesini azaltmaktadır.⁹

PATOGENEZ

Ekstrahepatik bulgular, virüs tarafından indüklenen otoimmünite ile oluşmaktadır. Organ spesifik antikorların ve organ spesifik olmayan antikorların üretiminden persistan HCV enfeksiyonu sorumlu tutulmaktadır. Viral poliproteindeki epitop ile insan proteinleri arasında olan çapraz immün reaksiyon sonrası otoimmün manifestasyonlar ortaya çıkmaktadır.¹⁰ Örneğin; sitokrom P450E1 ile HCV-NS5b proteini arasındaki benzerlikten dolayı, konakçı proteinleri hedef alan otoantikorların üretildiği gösterilmiştir. NS5 ile human protein nitrojen oksid sentaz, tirozinkinaz - Lck protoonkogen ve hepatik growth faktör aktivatörü arasında da benzerlik olması nedeniyle otoantikor üretimi olmaktadır.¹¹ Persistan kronik HCV'nin poliklonal B hücre aktivasyonu yapması otoantikor üretimini artıran diğer bir yoldur. Ayrıca, genetik predispozisyon ile otoantikorlar arasında güçlü bir ilişki olduğu bilinmektedir. Çünkü HCV enfeksiyonunda nonorgan spesifik otoantikorlar spesifik insan lökosit antijen [human leukocyte antigen (HLA)]'ler tarafından engellenmektedir.¹²

HEMATOLOJİK TUTULUM

İMMÜN TROMBOSİTOPENİK PURPURA

Yapılan çalışmalarda, kronik HCV hastalarında immün trombositopenik purpura (İTP) insidansının fazla olduğu gösterilmesine karşın mekanizma henüz netlik kazanmamıştır.¹¹ HCV ile enfekte 120.691 hastayla 454.905 HCV enfeksiyonu olmayan kontrol grubu kıyaslandığında, HCV grubunda İTP insidansının anlamlı olarak daha fazla olduğu gösterilmiştir (sırasıyla 100.000'de 30,2 ve 18,2, risk oranı: 1,8, %95 güven aralığı: 1,4-2,3, p<0,0001).¹³ Ancak, kronik HCV'li hastalardaki İTP ile enfekte olmayanlardaki İTP klinik ve laboratuvar olarak belirgin farklılıklar içermektedir. HCV ilişkili İTP'de daha az semptom ve daha yüksek trombosit sayısının olduğu bilinmektedir. Bu da HCV ilişkili İTP ile kronik İTP'nin aynı immünolojik yolak ile oluştuğunu ancak farklı iki antite olduğunu kanıtlamaktadır. Kronik İTP'de anti-platelet antikorların üretilmesiyle fagositoz veya kompleman ilişkili sitotoksisite sonucu plateletlerin destrüksiyona uğradığı düşünülmektedir. Ancak, HCV ilişkili İTP'de ise anti-nükleer antikor (ANA) ve kriyoglobulin gibi plateletlerdeki glikoprotein (GP)'leri hedef alan birçok antikor üretimine bağlı yıkım olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, GP spesifik antikor seviyesi ile trombosit düzeyinin korele olduğu gösterilmiştir. Ayrıca HCV ile ilişkili İTP'nin steroid ve intravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisine yanıt vermesi de immün aracılı bir yıkım olduğunu desteklemektedir.¹¹

OTOİMMÜN SİTOPENİ

İmmün trombositopeni gibi HCV'ye bağlı otoimmün nötropeni ve otoimmün hemolitik anemi (OHA) de gelişebilmektedir. HCV ilişkili OHA sıklıkla ANA ve mikst-kriyoglobulinemi (MK)'ye bağlı oluşmaktadır. Özellikle HCV ilişkili İTP'de daha çok immünolojik marker pozitifliği bildirilmiştir.¹²

RENAL TUTULUM

Hepatit C enfeksiyonu ile böbrek patolojileri arasında yakın ilişki bulunmaktadır. Kronik HCV en-

feksiyonu hem glomerüler hem de tubulointerstitial hastalığa neden olarak potansiyel kronik böbrek hastalığına yol açabilmektedir. Klinik bulgu olarak asemptomatik hematüri veya proteinüriden nefrotik sendrom ve son dönem böbrek yetmezliğine kadar geniş yelpazede tutulum yapabilmektedir. En sık MK'ye sekonder membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) yapmasına karşın, MK ilişkiz MPGN, membranöz glomerülonefrit (GN), fokal ve segmental GN, immünglobulin (Ig)A nefropatisi, minimal değişiklik hastalığı, trombotik mikroangiopati, fibriller veya immünotaktoid glomerülopati de yapabilmektedir.¹⁴ Ayrıca, HCV ile Tip 2 diyabet arasındaki ilişki nedeni ile; HCV enfeksiyonu, diyabetik nefropati progresyonunda hızlanmaya neden olmaktadır. HCV için uygulanan interferon ve diğer antiviral tedaviler de çeşitli glomerüler patolojilere yol açabilmektedir. HCV ile enfekte hastalarda %10-50 oranında MK bildirilmesine karşın, belirgin vaskülit ancak %2-3 oranında görülmektedir.⁷ Aşikâr böbrek hastalığı olmayan bireylerde, HCV enfeksiyonu ile mikroalbuminüri arasındaki ilişkinin varlığı bilinenden daha sık renal disfonksiyona neden olabileceği düşünülmektedir.^{7,14}

Hepatit C ile MK ilişkisi iyi bilinmesine karşın, HCV'nin MK'ye yol açma mekanizması açık değildir. Ancak, virüsün periferik lenfositlere tropizm gösterdiği ve burada replikasyona uğradığı bilinmektedir. B lenfositlerinin yüzeyinde yer alan tetraspanin CD81 ligandını E2 zarf proteini vasıtasıyla bağlayan HCV, lenfositlerde proliferasyona neden olmaktadır. B hücrelerin klonal çoğalmaları ve CD81-E2 interaksyonu antikor üretimi için gerekli olan antijen eşliğini düşürmekte ve kriyoglobulinleri meydana getirmektedir. İmmün sistemin kronik uyarılması immün komplekslerin üretimine neden olmaktadır.¹⁵ Çalışmalar HCV RNA konsantrasyonu ile MK arasında lineer bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca; uzun dönem enfeksiyon, HCV genotip 2a, siroz gibi ileri evre hastalık varlığı ve HLA DRB1*11 pozitifliğinin MK varlığı ile ilişkili olduğu, buna karşın HLA B27 pozitif olanlarda hiç MK görülmediği iddia edilmiştir. Hepatit C ile ilişkili MPGN oluşmasında immün kompleks mekanizma dışında diğer olası mekaniz-

malar immün komplekslerin hepatik klerenslerinin bozulmuş olması ve oluşan diğer antikorların direkt etki ile mezangium ve glomerülü tahrip etmesidir.¹⁵

ROMATOLOJİK TUTULUM

HCV enfekte hastalarda ekstrahepatik romatolojik manifestasyonlar %2-38 oranında görülmektedir. Artralji (%23), parestezi (%17), miyalji (%15) ve sikk sendromu (%11) sıklıkla gözükmektedir.¹⁶ HCV'nin lenfotropik bir virüs olması ve immün sisteminin kronik stimülasyonu nedeni ile romatoid artrit (RA) ve kriyoglobulin gibi birçok nonorgan spesifik otoantikor üretimi olmaktadır. Kriyoglobulinemi hastalarının %80'inde HCV pozitifliği bildirilmiştir. İnterlökin (IL)-6 kronik HCV ve RA'da yüksek düzeyde saptanır iken, anti siklik sitriline peptit (CCP) HCV'de yüksek olmasına karşın RA için daha anlamlı bir markerdir. Kronik HCV de görülebilecek diğer romatolojik hastalıklar içerisinde sistemik lupus eritematozus (SLE), Sjögren sendromu (SS), poliarteritis nodoza (PAN), sarkoidoz, antifosfolipit sendromu ve osteoskleroz sayılabilmektedir.¹⁶

ARTRİT

HCV enfeksiyonunun hangi mekanizma ile artrit yaptığı henüz net değildir. Ancak, virüsün sinovyal dokuya direkt invazyonu sonucu otoimmün yanıtın başlaması ve immün kompleks ve kriyoglobulinlerin depozisyonu sonrası sinovyumda lokal inflamasyona sekonder artrit olduğu düşünülmektedir. HCV hastalarında prezante olan artrit ve artralji iki farklı şekilde gözükmektedir. İlk olarak RA benzeri küçük eklemlerin de tutulduğu simetrik poliartrit şeklinde görülürken, diğer şekli ise MK ilişkili büyük eklemlerin tutulduğu mono-oligoartritir. RA benzeri tutulumunun olduğu tipte RA'dan farklı olarak eklem tutulumu noneroziv olarak seyretmektedir. RA'da önemli rol oynayan IL-6 seviyesinin bu hastalarda yüksek olduğu saptanmıştır. Romatoid faktör (RF) her iki hastalıkta pozitif olmakla birlikte; anti-CCP, HCV hastalarında %4-11 oranında pozitif iken, RA'da %75-83 oranında pozitif saptanmaktadır. Bu da HCV'de RA benzeri tutulumun RA'dan ayrı bir antite olduğunu desteklemektedir.

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS

Altta yatan mekanizma henüz net olmamakla birlikte, HCV'nin SLE gelişimini tetiklediği bildirilmektedir. Yapılan çalışmalarda, SLE hastalarında HCV prevalansının yaklaşık %10 olduğu ve genel popülasyondan fazla olduğu bildirilmiştir. SLE'yi taklit eden HCV tutulumunda artralji, miyalji, sıkka sendromu ve ANA pozitifliği olmaktadır. Ancak, SLE'den farklı olarak; anti-Smith antikoru, anti-dsDNA ve anti-nükleozom antikorumun negatif olduğu gösterilmiştir.¹⁶

KRİYOGLOBULİNEMİ

Mikst kriyoglobulinemik vaskülit (MKV), küçük damarları etkileyen immün kompleks aracılı bir vaskülitir. Klinik triadı purpura, artralji ve güçsüzlüktür. Üç ayrı tipi bulunmaktadır. Tip 1 kriyoglobulinemi izole monoklonal IgM içermekle birlikte, genellikle lenfoproliferatif hastalıklarda görülmektedir. Tip 2 kriyoglobulinemi poliklonal IgM, IgG içermekte ve özellikle enfeksiyon ve inflamatuvar hastalıklarda görülmektedir. HCV hastalarında %50-60 sıklıkla Tip 2 görülmektedir. Tip 3 kriyoglobulinemi ise poliklonal IgM içermekle birlikte; bazı araştırmacılar Tip 1 ve 2'den geçiş sonucu olduğunu belirtmektedirler. HCV'ye bağlı MKV patogenezinde B hücre proliferasyonu sonrası CD5+ stimülasyonu ve bunun da IgM RF üretiminin tetiklenmesinin ve B hücre apoptozunun inhibe edilmesinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, HCV ilişkili kriyoglobulinemide NS3 ve NS4 epitoplarının varlığı da gösterilmiştir. MK ilişkili bulgulardan küçük damarların duvarında immün komplekslerin birikimi sorumlu tutulmaktadır. Bu kompleks C1q proteinini bağlayarak kompleman kaskadını ve inflamatuvar reaksiyonları başlatmaktadır. Bu hastalık birçok organı etkilemekte ve ciddi komplikasyonlara yol açmaktadır. Özellikle purpura, artrit, periferik nöropati ve böbrek tutulumunu sıklıkla yapmaktadır. HCV hastalarının %40-60'ında kriyoglobulin pozitifliği mevcut iken, %5-10'unda bulgular ortaya çıkmaktadır. Laboratuvar olarak RF pozitifliği ve kompleman seviyesinde düşüklük görülmektedir. Tedavinin en önemli ayağı, HCV eradikasyonu olmakla birlikte; dirençli hastalarda kortikosteroid,

sitotoksik ajanlar, ritüksimab verilebilmekte ve plazmaferez uygulanabilmektedir.^{11,15,16}

SJÖGREN SENDROMU

Yapılan birçok çalışmada, HCV ile SS arasında yakın bir ilişki ortaya konmasına rağmen SS gelişiminde HCV'nin rolü net değildir. HCV'nin SS benzeri semptomlara mı yol açtığı, yoksa SS etiopatogenezinde mi rol oynadığı bilinmemektedir. Primer SS hastalarında %2-26 oranında HCV pozitifliği saptanmıştır. Klinik olarak benzerlik çok olsa da primer SS ile HCV ilişkili sekonder SS'de bazı farklılıklar göze çarpmaktadır. HCV-SS'nin sıklıkla erkeklerde olması, daha yaşlı olanlarda olması ve anti Ro/La negatifliği, karaciğer fonksiyon testlerinin bozuk olması ve daha sık malignite gelişmesi önemli farklılıklar arasında yer almaktadır.¹⁶

POLIARTERİTİS NODOZA

PAN küçük ve orta çaplı arterleri tutan sistemik nekrotizan bir vaskülitir. Öncelikle PAN'nin hepatit B ile ilişkisi gösterilmiş iken, sonrasında HCV ile de ilişkili olduğu saptanmıştır. Kronik HCV hastalarında %5-12 oranında PAN gelişmektedir. HCV ilişkili PAN klinik olarak daha gürültülü iken, klinik remisyona girme ihtimali de daha yüksektir. HCV ilişkili PAN'de hipokomplemanemi önemli bir diagnostik marker olmakla birlikte; kutanöz manifestasyonlar, C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon oranı daha yüksek olmaktadır. Yüzde doksan mononöropati gözükmekle birlikte; serebral vaskülit, dirençli hipertansiyon, iskemik abdominal ağrı da görülebilmektedir. HCV ilişkili PAN'de öncelikle antiviral tedavi ve kortikosteroidler kullanılmaktadır. Ancak, dirençli hastalarda siklofosamid, ritüksimab ve plazma değişimi yapılmaktadır.¹⁶

SARKOİDOZ

Sarkoidoz, organlarda nonkazeifiye granülatöz lezyonlarla karakterize sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. İlk kez 1993 yılında HCV'ye bağlı sarkoidoz bildirilmiştir. HCV direkt sarkoidoz yapabilmekle birlikte kronik HCV tedavisinde kullanılan interferon (IFN) tedavisine sekonder de gelişebilmektedir. IFN tedavisi altındaki HCV has-

alarında %0,09-0,2 oranında sarkoidoz gelişmektedir. Genellikle sarkoidoz bulguları hafif seyretmekle birlikte, kortikosteroid ve hidroklorokin tedavisine dirençli hastalarda IFN tedavisinin ke-silmesi gerekmektedir.¹⁶

CREST SENDROMU

Kronik HCV'de çok nadir görülen bir hastalıktır. HCV ilişkili CREST sendromunda antisentromer antikorların (ASA) rol oynadığı düşünülmekte ve HCV hastalarında %1 civarında gözük-mektedir. Ancak, ASA pozitif tüm hastalarda CREST sendromu görülmemektedir. HCV enfeksiyonunun ASA induksiyonu ile ilgili net bilgi olmamakla bir-likte, HCV kor antijeninde majör sentromer pro-teinine benzer moleküllerin olduğu gösterilmiştir.¹⁷

KUTANÖZ TUTULUM

HCV enfeksiyonu palpabl purpura, liken planus, psöriyazis, porphyria cutanea tarda ve diğer der-matolojik bulgularla ilişkilidir. Sıklıkla yapılan cilt biyopsilerinin histolojik değerlendirmelerinde löko-sitoklastik vaskülit saptanmaktadır. HCV'ye bağlı cilt lezyonları iki farklı mekanizma ile oluşmaktadır. Bi-rincisi; viral partiküllerin keratinosit, dendritik hücre ve endotel hücreleri infiltre etmesi sonucu T-lenfositler proliferere olmakta ve deriyi infiltre et-mektedir. İkincisi; endotelde MK ilişkili immün komplekslerin depolanmasına sekonder kriyoglobulinemik vaskülit bulguları gelişmektedir. MKV hastalarında cilt biyopsilerinde yapılan immünohis-tokimyasal ve immüno Floresan incelemelerde; kera-tinosit, duktal epitel hücreleri, vasküler endotel hücreleri, perivasküler ve subjunctional alanlarda HCV saptanmıştır.¹⁸ Ayrıca, semptomların şiddeti ile viremi düzeyi arasında ilişki bulunmaktadır.

Liken planus; HCV'ye bağlı dermatolojik has-talıklar içerisinde ilk olarak tanımlanan, cilt ve mu-kozayı tutan inflamatuvar bir hastalıktır. Liken planuslu hastaların cilt biyopsilerinde HCV RNA saptanmıştır. HCV hastalarında %1-6 oranında gö-rülmektedir. Altta yatan mekanizma tam olarak bi-linmemekle birlikte, antikardiyolipin antikorları-nın sorumlu olabileceğine dair görüşler bildiril-miştir. Ayrıca MK pozitif hastalarda liken planu-sun daha sık olduğu belirtilmiştir.^{12,19} Hem HCV'ye

bağlı hem de IFN tedavisine sekonder psöriyazis görülebilmektedir. İmmünolojik reaksiyonların cildi etkilemesi sonucu oluşan eritema nodozum ve eritema multiforme de HCV hastalarında göröl-mektedir, ancak altta yatan mekanizma henüz bi-linmemektedir.¹⁹ Ayrıca, çok nadir olarak akral bölgede ortaya çıkan anüler hiperkeratotik, plak ve vezikülobüllöz karakterde döküntüler yapabilen nekrotik akral eritem ile HCV arasında da ilişki olduğu bilinmektedir.²⁰

NÖROLOJİK TUTULUM

Kronik HCV enfeksiyonu; santral sinir sistemi (SSS), periferik sinir sistemi ve kasların tutulumu ile giden nörolojik manifestasyonlara neden olmaktadır. Sık-lıkla nörolojik bulgular küçük damar vaskülitine neden olan MK varlığıyla ilişkilidir. Altta yatan me-kanizma net olarak bilinmemektedir. Ancak, MKV'de IFN-gama ve tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) gibi T helper-1 sitokinler artarken, T hel-per-2 sitokin üretimi azalmıştır. Th-1'in dominant hâle gelmesi sitotoksik CD8+ T-hücreleri ve mono-sitlerin aktive olarak dokuyu infiltre etmelerine ve böylece sinir dokusunda inflamasyona neden ol-maktadır. Ayrıca, MK negatif HCV hastalarında alı-nan kas ve sinir biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde, HCV RNA'nın saptanması HCV'nin direkt etkisiyle de nörolojik tutulumun olabilece-ğini desteklemektedir.^{11,21}

HCV periferik nöropatiyle de ilişkidir. Mo-nonöropati, multipl nöropati, polinöropati veya duysal nöropati yapabilmektedir. Özellikle semp-tomların şiddetiyle, kriyoglobulinemi şiddeti ara-sında yakın bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, MK negatif hastalarda da periferik nöropati geli-şimi gösterilmiştir. MK negatif ve MK pozitif HCV hastalarında nöropatolojik karakteristik bulgular açısından önemli bir farklılık bulunmaz iken, MK pozitif hastalarda sinir dokusu yapısında daha ciddi değişiklikler olmaktadır.²¹

Ayrıca HCV, SSS tutulumu yaparak klinik semptomlara neden olmaktadır. Serebral vaskülit iskemik inme ve laküner infarkt gibi serebrovas-küler olaylara neden olmaktadır. İlâveten MKV'nin etki ettiği SSS'de ensefalopati ve komorbid bozuk-luklar olmaktadır. Ayrıca, MK negatif HCV hasta-

larında demiyelinatif hastalıklar gibi nörolojik tutulumlar bildirilmiştir. Patogenezde kriyoglobulin dışında oluşan birçok otoantikör sorumlu tutulmaktadır. Yapılan çalışmalarda, anti-nötrofil stoplazmik antikör %58 oranda pozitif bulunmuştur. HCV ile sinir sistemi arasındaki ilişkinin mekanizması net olarak bilinmemesine karşın, HCV'nin antiviral tedaviyle başarılı eradikasyonu sonrası nörolojik bulguların gerilediği gösterilmiştir.^{11,21}

TİROİD TUTULUMU

Hashimoto tiroiditi başta olmak üzere; tiroid hastalıklarının IFN tedavisi ile olan ilişkisi bilinmekle birlikte, tedavi almayan HCV hastalarında da tiroid hastalıkları artmaktadır. HCV hastalarında normal popülasyondan daha yüksek olarak; hipotiroidizm %13 oranında görülürken anti-tiroglobulin antikoru (TG) %17 ve anti-tiroperoksidaz antikoru (TPO) %21 oranında gözükmektedir. HCV hastalarında tiroid hastalıklarının daha sık görülmesi anti-TPO ve anti-TG'nin daha yüksek oranda pozitif olmasına bağlı olmakla birlikte, IFN-gama ve IFN-gama ile indüklenebilen kemokin (CXCL 10) düzeyinin yüksek olmasıyla ilişkilidir. HCV ile enfekte olan hepatositler tarafından üretilen CXCL 10, Th1 üzerinden inflamasyon gelişiminde anahtar rol oynamaktadır. Hipotiroidizm başta olmak üzere, Graves hastalığı ve Graves oftalmopatisi gibi otoimmün tiroid hastalıklarında CXCL 10 düzeyinin belirgin olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. HCV'de NS5A protein ve core proteinin, IFN-gama ve TNF- α gibi CXCL 10 ve CXCL 9 üretimini artırdıkları gösterilmiştir.²² Ayrıca, tiroid hücrelerinde bulunan CD 81 reseptörünün HCV E2 proteini için hedef reseptör olduğu ve bağlandıktan sonra IL-8 üretimini artırarak güçlü bir inflammatuar reaksiyon başlattığı gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda, HCV'nin ekstra hepatik olarak tiroidde replike olup üretildiği saptanmıştır. Altta yatan patogenez kesin olmamakla birlikte, yukarıda saydığımız mekanizmalara sekonder otoimmün tiroid hastalıklarının oluştuğu düşünülmektedir.¹¹

DİABETES MELLİTUS VE İNSÜLİN DİRENCİ

İnsülin direnci, metabolik sendrom ve Tip 2 diabetes mellitus (DM) kronik HCV'de sıklıkla görül-

mektedir. HCV hastalarında insülin direnci %32-70, metabolik sendrom %26-51, tip 2 DM %14-50 oranında görülmektedir. Beden kitle indeksinin yüksek olması, yaş, erkek cinsiyet ve ailede diyabet öyküsü HCV'de DM gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Yapılan prospektif çalışmalarda, HCV'nin DM gelişiminde bağımsız prediktör olduğu gösterilmiştir. Kronik HCV'de insülin direnci gelişiminde üç ayrı mekanizma suçlanmaktadır. Birincisinde; HCV'ye bağlı oluşan karaciğer fibrozu ve sirozuna sekonder insülin direnci gelişmektedir. İkincisinde; HCV direkt olarak insülin sensitivitesini etkilemektedir. Özellikle spesifik proinflammatuar sitokinleri artırarak insülin sinyalizasyonunu bozmaktadır. Ayrıca; insülin reseptörlerinin down regülasyonu, lipoliz stimülasyonu ve serbest yağ asitlerinin artması da insülin direncini artırmaktadır. Üçüncüsü; Kronik HCV'ye eşlik eden obezitenin insülin sinyalizasyonunda defekte yol açtığı ve insülin direncine neden olduğu bilinmektedir. Beyaz adipoz doku adiponektin, leptin, resistin, visfatin, vaspin, TNF- α , IL-6, IL-8 üretimini artırarak insülin direncine neden olmaktadır. Yapılan çalışmalarda, HCV tedavisi sonrası kalıcı virolojik yanıt sağlanan hastalarda insülin direnci, glukoz düzeyi ve Tip 2 DM'nin iyileştiği gösterilmiştir.²³

Ateroskleroz HCV enfeksiyonuna sekonder gelişen metabolik bozukluklardandır. Oksidize düşük yoğunluklu lipoprotein [oxidized low density lipoprotein (ox-LDL)] antikoru ateroskleroz için önemli bir markerdir. Yapılan çalışmalarda, hepatik steatozun şiddetiyle anti ox-LDL arasında yakın bir ilişki olduğu gösterilmiştir. HCV'nin bu mekanizma ile ateroskleroza neden olduğu düşünülmektedir.^{12,23}

MALİGNİTELER

Kronik HCV, onkogenik rol oynamakta ve özellikle hepatoselüler karsinom (HCC), B hücreli non-Hodgkin lenfoma (NHL), multipl miyelom ve tiroid kanseri riskini artırmaktadır. B hücreli lenfoproliferatif hastalıklarda HCV prevalansının artmış olduğu bildirilmiştir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, HCV hastalarında NHL gelişiminin 2,5 kat artmış olduğu saptanmıştır. Özellikle

MKV olan HCV hastalarında risk 3,5 kat artmıştır. Patogeneizde MK'nin B hücrelerinde klonal proliferasyona neden olarak NHL gelişimine yol açtığı düşünülmektedir. Ancak, MK negatif HCV hastalarında da NHL gelişimi artmıştır. Bunda özellikle t(14:18) translokasyonu sonucu bcl-2 anti apoptotik proteinin over ekspresyonu, c-myc ve p-53 onkogenlerinde meydana gelen mutasyonlar rol oynamaktadır. Ayrıca HCV ile enfekte hücrelerin sürekli HCV stimülasyonuna sekonder büyüme disregülasyonu ve multistep süreçler sonucunda malign lenfoproliferatif hastalıklar gelişmektedir.²⁴

Monoklonal gammopati, MK pozitif HCV hastalarında bildirilen bir lenfoproliferatif hastalıktır. Bu hastaların multipl miyelom gelişimi açısından yakından izlenmeleri gerekmektedir.²⁵ Yapılan çalışmalarda, HCV hastalarında papiller tiroid kanser (PTK) sıklığında artma bildirilmiştir. Otoimmün tiroid hastalıkları ve kronik tiroidit PTK gelişiminde predispozan faktörlerdir. Ayrıca HCV hastalarında, PTK'nin %15-30 oranında agresif seyrettiği bildirilmiştir.²² HCV siroza neden olarak veya olmaksızın HCC gelişimini artırmaktadır. HCV-RNA'sı konak genomuna entegre olmadığından onkojenik etkisini indirekt mekanizmalarla yapmaktadır. HCV ilişkili HCC'de P-53, insülin benzeri büyüme faktörü-2, mRNA binding protein, survivin ve c-myc'ye karşı gelişen otoantikörler rol oynamaktadır. Ayrıca, RA ve SLE'de de görülen golgi otoantikörlerinin da HCV ilişkili HCC'de rol oynadığı düşünülmektedir.^{12,26}

■ DİĞERLERİ

EREKTİL DİSFONKSİYON

HCV hastalarında erektil disfonksiyon (ED) belirgin olarak daha fazla görülmektedir. Yapılan çalışmalarda, HCV pozitif hastalarda ED sıklığı %39 oranında iken kontrol grubunda %14 olarak saptanmıştır. Özellikle MKV hastalarında daha fazla görülmektedir. Genel olarak HCV hastalarında testosteron düzeyi düşük iken, ED olanlarda daha da düşük saptanmıştır. Ancak HCV'nin etkili tedavisi ile bazı hastalarda ED'de düzelme görülmektedir.²⁰

MOOREN KORNEAL ÜLSER

HCV hastalarında Mooren tip periferik ülseratif keratit görülebilmektedir. HCV envelop proteini ile kornea arasında olan çapraz reaksiyon sonucu oluşmaktadır. Tedavi sonrası bazı hastalarda düzelme olmaktadır.²⁰ Ayrıca; HCV enfeksiyonu ile kuru göz, trikomegali, retinopati, kistoid maküler ödem, nonarteriyel optik nörit ve Vogt-Koyanagi-Harada arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir.²⁰

KARDİYOMİYOPATİ

Yapılan birçok çalışmada, HCV enfeksiyonu ile dilate ve hipertrofik kardiyomyopati arasında ilişki saptanmıştır. İdiyopatik kardiyomyopati olan hastalardan; hipertrofik olanların %10,6'sında dilate olanlarında %6,3'ünde HCV pozitifliği saptanmıştır. HCV'nin diğer virüsler gibi miyokardit yaptığı, sitotoksik immünitenin uyarılmasıyla anatomik ve fonksiyonel yapıda değişiklik olduğu sonucu remodeling ile kardiyomyopati geliştiği düşünülmektedir. Miyokardiyal disfonksiyonda antiviral tedavi kontrendike iken, HCV ilişkili kardiyomyopatide antiviral tedavi sonrası miyokard disfonksiyonun düzeldiği gösterilmiştir.²⁰

■ SONUÇ

Ülkemizde ve dünyada azımsanmayacak düzeyde kronik HCV ile enfekte hasta bulunmaktadır. Bu hastaların çoğunluğu asemptomatik seyretmekte ve siroz, son dönem karaciğer hastalığı ve hepatoselüler kanser ile başvurmaktadırlar. Kronik hepatitler karaciğerdeki hasara ilaveten; virüslerdeki antijen, nükleik asit ve proteinlere karşı oluşan immünitenin çapraz reaksiyonu sonrası multipl ekstrahepatik tutulumlara neden olmaktadır. Bu ekstrahepatik tutulumlar ciddi morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Hepatit C'de son yıllarda neredeyse %95-100'lere varan kalıcı virolojik yanıt sağlanır iken, bu hastaların asemptomatik dönemde saptanarak tedavi edilmesi çok önem kazanmaktadır. Böylece olabilecek ekstrahepatik tutulumların da önüne geçilmiş olacaktır. Ayrıca ekstrahepatik manifestasyonların tanınması ve kronik viral hepatit tanısının konulması da erken tedavi açısından önemlidir.

Sonuç olarak, genellikle çapraz reaksiyon sonucu başlayan inflamatuvar olayla birçok sistem etkilenmektedir. Bunlardan bazıları dirençli olabilmekle birlikte bazıları antiviral tedavi ile tamamen düzelebilmektedir. Bu nedenle kronik viral enfeksiyonların tanınması ve tedavi edilmesi karaciğer ve ekstrahepatik tutulumlar açısından çok önemlidir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde,

çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244(4902):359-62.
- Houghton M. The long and winding road leading to the identification of the hepatitis C virus. *J Hepatol* 2009;51(5):939-48.
- Latt N, Alachkar N, Gurakar A. Hepatitis C virus and its renal manifestations: a review and update. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2012;8(7):434-45.
- Cacoub P, Gragnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis* 2014;46 Suppl 5:S165-73.
- Hagan LM, Schinazi RF. Best strategies for global HCV eradication. *Liver Int* 2013;33 Suppl 1:68-79.
- Ramos-Casals M, Zignego AL, Ferri C, Brito-Zerón P, Retamozo S, Casato M, et al. Evidence-based recommendations on the management of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2017;66(6):1282-99.
- Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007;13(17): 2436-41.
- Ali A, Zein NN. Hepatitis C infection: a systemic disease with extrahepatic manifestations. *Cleve Clin J Med* 2005;72(11): 1005-8.
- Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 2005; 41(4):790-800.
- Koskinas J, McFarlane BM, Nouri-Aria KT, Tibbs CJ, Mizokami M, Donaldson PT, et al. Cellular and humoral immune reactions against autoantigens and hepatitis C viral antigens in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1994;107(5):1436-42.
- Tampaki M, Koskinas J. Extrahepatic immune related manifestations in chronic hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2014;20(35): 12372-80.
- Himoto T, Masaki T. Extrahepatic manifestations and autoantibodies in patients with hepatitis C virus infection. *Clin Dev Immunol* 2012;2012: 871401.
- Chiao EY, Engels EA, Kramer JR, Pietz K, Henderson L, Giordano TP, et al. Risk of immune thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia among 120,908 US veterans with hepatitis C virus. *Arch Intern Med* 2009;169(4): 357-63.
- Kasuno K, Ono T, Matsumori A, Nogaki F, Kusano H, Watanabe H, et al. Hepatitis C virus-associated tubulointerstitial injury. *Am J Kidney Dis* 2003;41(4):767-75.
- Sit D, Esen B, Yilmaz ME. [Glomerular diseases as extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection]. *Bezmialem Science* 2013;1(6):5-15.
- Sayiner ZA, Haque U, Malik MU, Gurakar A. Hepatitis C virus infection and its rheumatologic implications. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2014;10(5):287-93.
- Himoto T, Nakai S, Kinekawa F, Yoneyama H, Deguchi A, Kurokouchi K, et al. Clinical characteristics of patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease seropositive for anti centromere antibody. *Dig Dis Sci* 2009;54(2):360-8.
- Paoletti V, Mammarella A, Basili S, Paradiso M, Di Franco M, De Matteis A, et al. Prevalence and clinical features of skin diseases in chronic HCV infection. A prospective study in 96 patients. *Panminerva Med* 2002;44(4):349-52.
- Fachinelli LR, Silva EC, Figueiredo MG, Possa MS, Pelegrinelli FF, Molina RJ. Hepatitis C and cutaneous alterations. *Rev Soc Bras Med Trop* 2012;45(6):770-3.
- Soliman AM, El-hawari SA, Refaey MM, Ahmed NA, Emara MH. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus: an extending list. *Afro-Egypt J Infect Endem Dis* 2012;2(1):36-53.
- Nemni R, Sanvito L, Quattrini A, Santuccio G, Camerlingo M, Canal N. Peripheral neuropathy in hepatitis C virus infection with and without cryoglobulinaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(9):1267-71.
- Fallahi P, Ferrari SM, Giuggioli D, Manfredi A, Mancusi C, Fabiani S, et al. Thyroid involvement in hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia. *Hormones (Athens)* 2014;13(1):16-23.
- Jacobson IM, Cacoub P, Dal Maso L, Harrison SA, Younossi ZM. Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8(12):1017-29.
- Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2003;125(6):1723-32.
- Idilman R, Colantoni A, De Maria N, Alkan S, Nand S, Van Thiel DH. Lymphoproliferative disorders in chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2004;11(4):302-9.
- Yagihashi A, Asanuma K, Kobayashi D, Tsuji N, Torigoe T, Sato N, et al. Autoantibodies to survivin in patients with chronic hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Autoimmunity* 2005;38(6): 445-8.