

Kronik Hepatit-C Virüsü Enfeksiyonunda Ekstrahepatik Bulguların Prevalansının Değerlendirilmesi

THE EVALUATION OF THE PREVALENCE OF EXTRAHEPATIC FINDINGS IN CHRONIC HEPATITIS-C VIRUS INFECTION

Dr. Ali Kemal KADİROĞLU,^a Dr. Vedat GÖRAL,^b Dr. Dede ŞİT,^a
Dr. Murat ÇELİK,^c Dr. M. Emin YILMAZ^d

^aİç Hastalıkları AD, ^bGastroenteroloji BD, ^dNefroloji BD, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, DİYARBAKIR
^cİç Hastalıkları Kliniği, Nusaybin Devlet Hastanesi, MARDİN

Özet

Amaç: Kronik HCV enfeksiyonunun klinik ve biyolojik ekstrahepatik bulgularının prevalansını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Kırk anti-HCV (+) hasta ve 40 HbsAg (+) hasta değerlendirildi. Anti-HCV (+) grupta 40 hastanın 35 (%87.5)'i kronik karaciğer parankim hastası ve 5 (%12.5)'i karaciğer sirozlu idi. HbsAg (+) grubunda ise 40 hastanın 33 (%82.5)'ü kronik karaciğer parankim hastası ve 7 (%17.5)'si karaciğer sirozlu idi. HCV ve HBV enfeksiyonları ELISA ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile teyit edildi. Biyokimyasal, hematolojik ve immünojenetik testler hem anti-HCV (+) grubunda hem de HbsAg (+) grubunda çalışıldı. Hastalar romatolojik, dermatolojik, nörolojik ve psikiyatrik klinik bulgular yönünden değerlendirildi.

Bulgular: Anti-HCV (+) grubunun yaş ortalaması 49.0 ± 15.7 yıl, ortalama hastalık süresi 38.1 ± 51.8 ay ve HbsAg (+) grubun yaş ortalaması 36.4 ± 13.2 yıl, ortalama hastalık süresi 35.3 ± 42.1 ay olarak saptandı. Anti-HCV (+) grubuna karşılık HbsAg (+) grubunda ekstrahepatik klinik bulguların dağılımı şu şekilde idi. %25 artralji ve %5 artritise karşılık %5 artralji ($p=0.031$). %10 parestezi ve %12.5 periferik nöropatiye karşılık %5 parestezi ($p=0.041$). %10 pruritus ve %5 liken planusa karşılık %5 pruritus ($p=0.045$). %50 depresyon ve %2.5 anksiyeteye karşılık %7.5 depresyon ($p=0.000$). %25 ANA (+), %2.5 ASMA (+) ve %7.5 oranında [ANA + ASMA + AMA] (+)'liğine karşılık %5 oranında ANA (+)'liği saptandı ($p=0.006$). Anti-HCV (+) grubu ile HbsAg (+) grubunda klinik durum ile yaş arasında sırasıyla ($r=0.429$, $p=0.006$, $r=0.461$, $p=0.003$), klinik durum ile hastalık süresi arasında sırasıyla ($r=0.516$, $p=0.001$, $r=0.517$, $p=0.001$) ve albumin ile Htc arasında sırasıyla ($r=0.561$, $p=0.000$, $r=0.649$, $p=0.000$) pozitif korelasyon gözlemlendi. Her 2 grupta tespit edilen her bir ekstrahepatik klinik bulgu için rölatif risk değeri hesaplandı.

Sonuç: Romatolojik, nörolojik, psikiyatrik ve dermatolojik ekstrahepatik bulgular ile otoantikör pozitifliğini anti-HCV (+) grubunda daha sıklıkla saptadık. HCV kronik enfeksiyonu bu klinik dallardaki her bir bulguyu normal bireylere göre görülme sıklığını çeşitli oranlarda arttırdığı gözlemlendi.

Abstract

Objective: To evaluate the prevalence of clinical and biological extrahepatic findings in HCV infection.

Material and Methods: Forty anti-HCV (+) patients and 40 HbsAg (+) patients were evaluated in the study. In the anti-HCV (+) group, 35 of 40 (87.5%) manifested chronic liver disease and 5 of 40 (12.5%) had liver cirrhosis. In the HbsAg (+) group, 33 of 40 (82.5%) were seen to have chronic liver disease and 7 of 40 (17.5%) liver cirrhosis. HCV and HBV infections were confirmed by ELISA and polymerase chain reaction (PCR). Biochemical, hematological and immunological tests were performed for both anti-HCV (+) and HbsAg (+) groups. They were as well evaluated for other clinical presentations, such as rheumatological, dermatological, neurological, and psychiatric symptoms.

Results: In the anti-HCV (+) group, the mean age was 49.0 ± 15.7 years, the mean duration of disease was 38.1 ± 51.8 months. In the HbsAg (+) group, they were, respectively, 36.4 ± 13.2 years and 35.3 ± 42.1 months. Extrahepatic clinical presentations in the anti-HCV (+) group versus HbsAg (+) group were as follows: 25% arthralgia and 5% arthritis versus 5% arthralgia ($p=0.031$); 10% paresthesia and 12.5% peripheral neuropathy versus 5% paresthesia ($p=0.041$); 10% pruritus versus 5% pruritus ($p=0.045$); 50% depression and 2.5% anxiety versus 7.5% depression ($p=0.000$); 25% ANA (+), 2.5% ASMA (+) and 7.5% [ANA + ASMA + AMA] (+) versus only 5% ANA (+). A positive correlation was found between clinic status and age ($r=0.429$, $p=0.006$, $r=0.461$, $p=0.003$), between clinic status and duration of disease ($r=0.516$, $p=0.001$, $r=0.517$, $p=0.001$) and between serum albumin and hct levels ($r=0.561$, $p=0.000$, $r=0.649$, $p=0.000$) in the anti-HCV (+) and HbsAg (+) groups, respectively. The relative risk values of each of the extrahepatic findings were established in both groups.

Conclusion: Extrahepatic findings such as rheumatological, neurological, psychiatric and dermatological clinical presentations, as well as autoantibody positivity, were more frequently observed in the anti-HCV (+) group. It was also observed that the prevalence of extrahepatic findings in this clinical setting was more increased in variable ratio in those with chronic HCV infection rather than in normal individuals.

Anahtar Kelimeler: Enfeksiyon, prevalans, hepatit

Key Words: Infection, prevalence, hepatitis

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25:621-626

Geliş Tarihi/Received: 25.01.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 23.06.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Vedat GÖRAL
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Gastroenteroloji BD, 21280, DİYARBAKIR
vgoral@dicle.edu.tr

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005, 25

Hepatit; karaciğerde nekroinflamasyonla karakterize histopatolojik bir hastalıktır. Etiyolojisinde bulunan virüsleri klasik olarak hepatotropik ve non-hepatotropik şeklinde

2'ye ayırabiliriz. Non-hepatotropik virüsler gibi viral hepatit virüsleri de farklı mekanizmalarla, ekstrahepatik semptom ve lezyonlara sebep olduğu bildirilmektedir. Bu virüslerin immünolojik mekanizmalarla dolaylı veya sitopatik etkiyle doğrudan ekstrahepatik semptom ve bulguların patogenezinde rol oynadığı kabul edilir. Hepatit-B virüsü (HBV) ve hepatit-C virüsü (HCV) immünolojik mekanizmalarla dolaylı olarak etki ederken, HCV ayrıca sitopatik etkisiyle doğrudan da etki etmektedir.

HBV ve HCV virüslerinin kronik enfeksiyonlarında oluşan ekstrahepatik sendromları kronik, sürekli ve kalıcıdır. Kronik hepatit-C (KHC) virüs enfeksiyonunda en çok görülen ekstrahepatik bulgular; esansiyel mikst kryoglobulinemi (EMK), membranöz glomerulonefrit (MNG) ve membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN), poliarteritis nodosa (PAN), porfiriya kutanea tarda (PKT), Sjögren's sendromu (SS), liken planus (LP), idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF), Mooren's korneal ülserasyon (MKÜ), otoimmün tiroidit (OT), tip-2 diabetes mellitus (DM), Behçet Hastalığı ve çeşitli otoantikör pozitifliğidir.¹

Bu çalışmada amacımız, KHC enfeksiyonlu hastalarda görülen klinik ve biyolojik ekstrahepatik bulguların prevalansını tespit etmek ve bunu kronik HBV enfeksiyonlu hastalarda görülen ekstrahepatik bulgularla karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Gastroenteroloji Kliniği ile İç Hastalıkları Polikliniği'ne müracaat eden anti-HCV (+) hastalar ile HbsAg (+) hastaları kapsamaktadır. Çalışmaya KHC enfeksiyonlu 40 hasta ve kronik hepatit-B (KHB) enfeksiyonlu 40 hasta dahil edildi. Yeni tanılı akut viral hepatitli olgular, diğer etiyolojik nedenli hepatitli olgular, terminal dönem karaciğer siroz (KC/S)'lu olgular çalışma dışı bırakıldı. Anti-HCV (+) grubuna 35 (%87.5) kronik karaciğer parankim hastası ve 5 (%12.5) KC/S olan hasta alındı. Bu hastaların 18 (%45)'i erkek, 22 (%55)'si kadındı. HbsAg (+) grubuna ise 33 (%82.5) kronik karaciğer parankim hastası ve 7 (%17.5) KC/S olan hasta

alındı. Bu hastaların 28 (%70)'i erkek, 12 (%30)'si kadındı. Tüm hastaların sosyodemografik özellikleri saptandı. Anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Laboratuvar bulgularında; tam idrar tetkiki, tam kan sayımı Cell-dyn 3500R Abbott cihazıyla, tüm biyokimyasal parametreler Aeroset Toshiba cihazında, hepatit paneli Organon Technica cihazında ELISA yöntemiyle, tiroid paneli Roche firmasına ait E170 cihazında Chemiluminescent yöntemiyle, otoantikörler Euroimmün marka indirekt immün floresans yöntemiyle, kompleman C3-C4 ve serolojik veriler Behring Nefelometer 100 Analyzer cihazında nefelometrik yöntemle, PTZ Dade Behring cihazında kromotojenik yöntemle çalışıldı. Ayrıca gereğinde immünelektroforez, direkt ve indirekt coombs testleri çalışıldı, periferik yaymaları yapıldı ve kaydedildi. Kryoglobulin araştırması için 20 mL tam kan örneği 37°C'de sıcaklıkta 2 saat bekletildi. Serum 4000 rpm'de 20 dk. oda sıcaklığında santrifüj edildi ve 4°C'de 3 gün bekletildi. Üç gün sonra kryopresipitat varlığı pozitif kabul edildi. Tüm hastaların batın ultrasonografisi yapıldı ve bulgular kaydedildi. Ekstrahepatik bulgulara ait saptanan bulgular ilgili kliniklerce konsülte edilerek teyit edildi ve kaydedildi. Trombositopeni tanısı; hemogramda trombosit sayısı 140.000'den az, diğer hematopoetik serileri normal, periferik yaymada hafifçe büyük trombositlerden başka anormal bulgusu olmayan, sadece troublesi kapalı olup başkaca fizik muayenede ve laboratuvar testlerinde anormal bulgu saptanmamasıyla kondu. Hasta grubundaki hastalarda HCV RNA ve kontrol grubundaki hastalarda ise HBV DNA, PCR yöntemiyle çalışıldı. İstatistiksel analizler SPSS 10.0 bilgisayar programında student's-t testi, Pearson's korelasyon ve χ^2 testi kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama \pm SD olarak gösterildi. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Anti-HCV (+) grubunun yaş ortalaması 49.0 ± 15.7 yıl, ortalama hastalık süresi 38.1 ± 51.8 ay ve HbsAg (+) grubun yaş ortalaması 36.4 ± 13.2 yıl, ortalama hastalık süresi 35.3 ± 42.1 ay olarak saptandı. Gruplar arasında yaş parametresinde istatis-

tiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p= 0.000$). Tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1’de özetlendi. Grupların hematolojik, biyokimyasal, serolojik ve hormonal değerleri karşılaştırıldığında; hematolojik parametrelerden PTZ HbsAg (+) grubunda anti-HCV (+) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.041$). Diğer hematolojik parametreler arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Biyokimyasal parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Serolojik göstergelerden yüksek RF seviyesi anti-HCV (+) grubunda HbsAg (+) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.014$). Hormonal parametrelerden serbest tiroksin HbsAg (+) grubunda anti-HCV (+) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.025$). Veriler Tablo 2’de özetlendi. Anti-HCV (+) grubuna karşılık HbsAg (+) grubunda ekstrahepatik klinik bulguların dağılımı şu şekilde tespit edildi. %25 artralji ve %5 artritise karşılık %5 artralji ($p= 0.031$). %10 parestezi ve %12.5 periferik nöropatiye karşılık %5 parestezi ($p= 0.041$). %10 pruritus ve %5 LP’ye karşılık %2.5 pruritus ($p= 0.045$). %50 depresyon ve %2.5 anksiyeteye karşılık %7.5 depresyon ($p= 0.000$). %25 ANA (+), %2.5 ASMA (+) ve %7.5 oranında [ANA + ASMA + AMA] (+)’lığına karşılık %5 oranında ANA (+)’lığı saptandı ($p= 0.006$). İki gruba ait ekstrahepatik bulgular Tablo 3’te gösterildi. Anti-HCV (+) grubu ile HbsAg (+) grubunda klinik durum ile yaş arasında sırasıyla ($r= 0.429$, $p= 0.006$, $r= 0.461$, $p= 0.003$), klinik durum ile hastalık süresi arasında sırasıyla ($r= 0.516$, $p= 0.001$,

Tablo 1. Anti-HCV (+) grubu ile HbsAg (+) grubunun demografik ve klinik özellikleri.

Parametreler	Anti-HCV (+) grup n= 40	HbsAg (+) grup n= 40	p
Cins (K/E)	22/18	12/28	$p= 0.022$
Yaş (yıl)	49.0 ± 15.7	36.4 ± 13.2	$p=0.000$
Süre (ay)	38.1 ± 51.8	35.3 ± 42.1	$p= 0.796$
Klinik durum			
Kr. KC. Hst.	35 (%87.5)	33 (%82.5)	$p= 0.761$
KC/S	5 (%12.5)	7 (%17.5)	
Tedavi			
Almayan	36 (%90)	38 (%95)	$p= 0.402$
Alan	4 (%10)	2 (%5)	

Tablo 2. Anti-HCV (+) grubu ile HbsAg (+) grubunun hematolojik, biyokimyasal, serolojik ve hormonal özellikleri.

Parametreler	Anti-HCV (+) grup n= 40	HbsAg (+) grup n= 40	p
Lökosit	8110 ± 5174	6456 ± 2010	$p= 0.063$
Hemoglobin	12.7 ± 2.0	15.1 ± 13.2	$p= 0.252$
Hematokrit	37.5 ± 6.5	36.5 ± 7.1	$p= 0.537$
Trombosit	222550 ± 108937	204942.5 ± 85529.5	$p= 0.424$
Glukoz	128.3 ± 53	110 ± 42.1	$p= 0.092$
ALT	88.5 ± 153.4	58.1 ± 42.8	$p= 0.232$
AST	72.6 ± 120.1	50.9 ± 30.6	$p= 0.272$
Albumin	3.79 ± 0.94	4.03 ± 1.28	$p= 0.338$
T. Bilirubin	0.81 ± 0.76	0.94 ± 1.11	$p= 0.560$
D. Bilirubin	0.31 ± 0.28	0.37 ± 0.49	$p= 0.476$
Kolesterol	156.8 ± 49.8	160.5 ± 54.4	$p= 0.754$
Trigliserit	126.3 ± 78.4	126.8 ± 85.1	$p= 0.979$
TSH	1.68 ± 1.61	1.64 ± 0.78	$p= 0.894$
fT4	10.2 ± 5.5	8.0 ± 2.5	$p= 0.025$
C3	96.7 ± 27.8	95.0 ± 29.2	$p= 0.787$
C4	27.9 ± 20.1	24.9 ± 17.0	$p= 0.469$
RF	17.8 ± 13.6	11.6 ± 8.8	$p= 0.019$
PTZ	13.7 ± 1.8	15.2 ± 4.1	$p= 0.041$

Tablo 3. Grupların ekstrahepatik bulgularının karşılaştırılması.

Ekstrahepatik manifestasyonlar	Anti-HCV (+) grup n= 40	HbsAg (+) grup n= 40	p
Romatolojik Bulgular	%	%	
Artralji	25	5	$p= 0.031$
Artrit	5	0	
Nörolojik Bulgular			
Parestezi	10	5	$p= 0.041$
Periferik nöropati	12.5	0	
Psikiyatrik Bulgular			
Depresyon	50	7.5	$p= 0.000$
Anksiyete	2.5	0	
Otoantikör Pozitifliği			
ANA (+)	25	5	
ASMA (+)	2.5	0	$p= 0.006$
ANA+ASMA+AMA (+)	7.5	0	
Dermatolojik Bulgular			
Pruritus	10	2.5	
Liken planus	5	0	$p= 0.045$

$r= 0.517$, $p= 0.001$) ve albumin ile Htc arasında sırasıyla ($r= 0.561$, $p= 0.000$, $r= 0.649$, $p= 0.000$) pozitif korelasyon gözlemlendi. Albumin ile glukoz arasında ise sırasıyla ($r= -0.415$, $p= 0.008$, $r= -0.459$, $p= 0.003$) negatif korelasyon gözlemlendi. Anti-HCV (+) grubunda ALT ile dermatolojik bulgular arasında ($r= 0.484$, $p= 0.002$) pozitif korelasyon, HbsAg (+) grubunda otoantikör pozitifliği ile dermatolojik bulgular arasında ($r= -0.698$, $p= 0.000$) negatif korelasyon saptandı.

Her 2 grupta tespit edilen her bir ekstrahepatik klinik bulgu için rölatif risk değeri hesaplandı ve Tablo 4'te gösterildi.

Tartışma

Dünya nüfusunun yaklaşık %3'ü KHC hastasıdır. Ülkemizde ise anti-HCV sero-prevalansı %1.8'dir.¹ KHC enfeksiyonu çeşitli ekstrahepatik semptom ve bulgularla beraberdir. Gordon, bu ekstrahepatik bulguların büyük çoğunluğuna HCV'nin ya otoimmünitenin bir mediatörü olarak veya immün kompleks formasyonu ile neden olduğunu bildirmiştir.² Pellicano ve ark. ise HCV'nin CD-8 reseptör taşıyan hücreleri enfekte ettiğini ve hepatositlere, kemik iliğindeki staminal hücrelere ve dolaşımdaki lenfomonositlere belirgin tropizm gösterdiğini yayınlamışlardır.³ El-Serag ve ark. HCV ile enfekte hastaların anlamlı olarak büyük oranda PKT, vitiligo, LP ve EMK'e sahip olduklarını görmüşlerdir. Bunun yanında OT, SS, Hodgkin's veya NHL prevalansında anlamlı bir farklılık olmadığını, DM'i ise kontrol grubunda daha baskın saptamışlardır.⁴ Ignatova ve ark. başta EMK olmak üzere yüksek oranda RF aktivitesi, hipokomplementemi, ANA pozitifliği ile diğer lezyonları saptamışlardır.⁵ Çalışmamızda RF aktivitesi anti-HCV (+) grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p= 0.019). Bu arada Mehta ve ark. KHC enfeksiyonunun çağdaş tedavisinde kullanılan IFN- α ve ribavirinin özellikle OT, deri döküntüleri ve hemolitik anemi gibi

ekstrahepatik bulguları tetikleyebileceğini veya alevlendirebileceğini bildirmişlerdir.⁶ Bu konuyla ilgili olarak Kristiansen ve ark. otoimmün hastalık tanısı konulan hastalarda hepatit C ko-enfeksiyonunun test edilmesinin anlamlı bir şekilde tavsiye edildiğini bildirmişlerdir.⁷ Bunlara karşılık Cohen, makalesinde birlikteliği kabul edilenler olarak; EMK, MPGN \pm kryoglobulinemi (KGB), sporadik PKT, lenfosit siyaladenit \pm kuru ağız, birlikteliği muhtemel olanları; belli tip NHL, periarteritis nodosa, periferik nöropati + lenfosit vaskülit, birlikteliği ispatlanmamış olanları ise; LP, tip-2 DM, antifosfolipid sendrom ve otoimmün distiroidizm olarak bildirmiştir.⁸

Liakina ve ark. ve Donada ve ark. KGB prevalansının KHC enfeksiyonlu hastalarda fibrozisin evresiyle açık birlikteliğinin olduğunu bildirmişlerdir.^{9,10} HCV enfeksiyonunda KGB'i prevalansı ise %13-54 arasında değişmektedir.¹¹ KGB prevalansını anti-HCV (+) grubunda %2.5 oranında saptadık. Bunun nedeni yayınlarda belirtildiği gibi KGB'nin fibrozisin evresiyle ve hastalığın kliniğiyle ilişkili olmasıdır. Yani anti-HCV (+) grubumuzu oluşturan hastalarımızın büyük çoğunluğunu kronik karaciğer hastası oluşturmaktaydı. Sirozlu hasta sayımız oldukça azdı. Bu nedenle KGB prevalansını düşük oranda saptadık. Ancak 5 KC/S hastasından 1'inde saptanan KGB'i göz önüne alındığında, totalde %20'lik bir oran buluruz ki, ülke ve dünya değerleriyle aynı sonuca

Tablo 4. Ekstrahepatik bulguların rölatif risk yönünden değerlendirilmesi.

Ekstrahepatik bulgular	Anti-HCV (+) (%)	NP (%)	RR	HbsAg (+) (%)	NP (%)	RR
Artralji	25	0.8	31.2	5	0.8	6.2
Artrit	5	0.8	6.2	0	0.8	-
Parestazi	10	0	10	5	0	5
Periferik nöropati	12.5	0	12.5	0	0	-
Depresyon	50	10	5	7.5	10	-
Anksiyete	2.5	3	-	0	3	-
ANA	25	5	5	5	5	-
ASMA	2.5	0	2.5	0	0	-
ANA + ASMA + AMA	7.5	0	7.5	0	0	-
Pruritus	10	0	10	2.5	0	2.5
Liken planus	5	0	5	0	0	-

NP= Normal popülasyon, RR= Rölatif risk.

varmış oluruz. Bu manada yeterli hasta sayısı, daha doğru netice almamıza yardım edecektir.

Pellicano ve ark. 6 KC/S ve 4 KHC'li toplam 10 hastanın 4'ünde lezyonun deriye sınırlı, 5 hastada mukoz membranda ve 1 hastada ise mukokutanöz tabiatında LP olduğunu saptamışlardır.¹² Cacoub ve ark. 1614 KHC'li hasta kohortunda %15 oranında pruritus saptadıklarını rapor etmişlerdir.¹³ Biz çalışmamızda anti-HCV (+) grubunda %10 oranında pruritus ve %5 (n= 2) oranında LP saptadık. LP saptanan 2 hastada lezyonlar deriye sınırlıydı. HbsAg (+) grubunda ise %2.5 oranında pruritus bulduk. KHC enfeksiyonu normal kişilere göre pruritus görülme sıklığını 10 kat, HbsAg (+) kişilere göre 4 kat ve LP prevalansını 5 kat arttırmaktadır.

Cacoub ve ark. KHC enfeksiyonlu hasta kohortunda %10 oranında düşük tiroksin seviyesi saptamışlardır.¹³ Çalışmamızda HbsAg (+) grubunda %17.5 ve anti-HCV (+) grubunda ise %12.5 oranında düşük tiroksin seviyesi bulduk (p= 0.025). Bulgularımız dünya verileri ile paralellik göstermektedir.

Tip-2 DM, HCV'nin ekstrahepatik bulguları içinde yer aldığı ifade edilmesine karşılık, Mangia ve ark. ise çalışmalarında HCV'nin DM'yi tetikleyen bir faktör olarak ispatlamadığını bildirmişlerdir.¹⁴ Çalışmamızda anti-HCV (+) grubunda %12.5 ve HbsAg (+) grubunda ise %7.5 oranında tip-2 DM saptadık. Ancak 2 grup arasında istatistiksel farklılık bulunmadı (p= 0.288)

Ferri ve ark. HCV'nin NHL'ye neden olabileceğini, buna karşılık ise Ellenrieder ve ark. NHL patogeneğinde HCV'nin bir anlamı olmadığını bildirmişlerdir.^{15,16} Biz de araştırmamızda, NHL olgusuna rastlamadık. Şüphesiz, bu konuda büyük serili prospektif veya retrospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Poliartrit ve poliartralji KHC enfeksiyonuna eşlik eden ekstrahepatik bulgulardandır.¹⁷ Cacoub ve ark. KHC hastalarında ekstrahepatik klinik bulguların primer olarak deri ve eklemleri tuttuğunu bulmuşlardır.¹⁸ Al-awadhi ve ark. 40 KHC'li hastada en sık ekstrahepatik bulgu olarak %35 oranında poliartralji veya poliartritis saptamışlardır.¹⁹

Cacoub ve ark. %23 oranında artralji ve %15 oranında miyalji saptadıklarını bildirmişlerdir.¹³ Toplumumuzda artrit ve artralji görülme sıklığı %0.1'den az olduğu bildirilmiştir.²⁰ Anti-HCV (+) grubunda %25 artralji, %5 artrit, HbsAg (+) grubunda ise %5 oranında artralji saptadık. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu (p= 0.031). HCV kronik enfeksiyonu artralji görülme sıklığını normal bireylere göre 31 kat ve artrit görülme sıklığını ise 6 kat arttırmaktadır.

Hartmann, KHC enfeksiyonu olan hastaların pek çoğunun ANA ve anti-LKM-1 gibi otoimmüitenin serolojik göstergelerine sahip olduklarını göstermişlerdir.²¹ Montes Santiago ve ark. 28 KHC hastasının, 9'unda ANA, 17'de ASMA ve 2'de ANA + ASMA pozitifliği saptamışlardır. Ancak bu göstergelerin özellikli olmayışından dolayı her bireyin dikkatli değerlendirilmesi gerekliliğini bildirmişlerdir.²² Biz de %25 oranında ANA, %2.5 oranında ASMA ve %7.5 oranında [ANA + ASMA + AMA] pozitifliği saptadık. Sağlıklı bireylerde ANA pozitifliği %5-10 oranında görüldüğü bildirilmiştir.²³ HCV kronik enfeksiyonu ANA görülme sıklığını normal bireylere göre 5 kat, ASMA görülme sıklığını 2.5 kat ve [ANA + ASMA + AMA] görülme sıklığını ise 7.5 kat arttırmaktadır.

Cacoub ve ark. 1614 hastanın %17'sinde parestezi saptamışlardır.¹³ Çalışmamızda, anti-HCV (+) grubunda %10 oranında parestezi ve %12.5 oranında periferik nöropati ve HbsAg (+) grupta ise %5 oranında parestezi saptadık (p= 0.041). HCV kronik enfeksiyonu parestezi görülme sıklığını normal bireylere göre 10 kat ve periferik nöropati görülme sıklığını ise 12.5 kat arttırmaktadır.

Singh ve ark. prospektif çalışmalarında; HCV'li hastaların anlamlı olarak daha depresif olduğunu bildirmişlerdir.²⁴ Anti-HCV (+) grubunda %50 depresyon %17.5 insomnia ve %2.5 oranında anksiyete ve HbsAg (+) grubunda ise %7.5 oranında depresyon (p= 0.000) saptadık. Ülkemizde yapılan çalışmalarda depresyonun yaygınlığı %10 oranında olduğu belirtilmiştir.²⁵ HCV kronik enfeksiyonu depresyon görülme sıklığını normal bireylere göre 5 kat arttırmaktadır.

Sonuç olarak, çalışmamızda romatolojik, nörolojik, psikiyatrik ve dermatolojik ekstrahepatik bulgular ile otoantikör pozitifliğini anti-HCV (+) grubunda daha sıklıkla saptadık. HCV kronik enfeksiyonu bu klinik dallara ait her bir bulguyu normal bireylere göre görülme sıklığını çeşitli oranlarda arttırdığı gözlemlendi.

KAYNAKLAR

1. Uzunalimoğlu Ö. Viral hepatitlerde ekstrahepatik sendromlar. In: Tekeli E, Balık İ, eds. Viral Hepatit 2003. 2. Baskı. Ankara: Viral Hepatitle Savaşım Derneği; 2003. p.310-4.
2. Gordon SC. Extrahepatik manifestations of hepatitis C. *Dig Dis* 1996;14:157-68.
3. Pellicano R, Leone N, Maiocco IA, et al. Chronic HCV hepatopathy and cryoglobulinemia. The associated clinical spectrum. *Minerva Med* 1999;90:1-5.
4. El-Serag HB, Hampel H, Yeh C, Rabeneck L. Extrahepatik manifestations of hepatitis C among United States male veterans. *Hepatology* 2002;36:1439-45.
5. Ignatova TM, Aprosina ZG, Serov VV, et al. Extrahepatik manifestations of chronic hepatitis C. *Ter Arkh* 1998;70:9-16.
6. Mehta S, Levey JM, Bonkovsky HL. Extrahepatik manifestations of infection with hepatitis C virus. *Clin Liver Dis* 2001;5:979-1008.
7. Kristiansen MG, Florholmen J. Extrahepatik manifestations in hepatitis C. Are they overlooked? *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001;121:446-9.
8. Cohen P. Extrahepatik manifestations of hepatitis C virus. *Presse Med* 2000;29:209-14.
9. Liakina V, Speiciene D, Irnius A, Naraskeviciene J, Barauskiene A, Semuchiniene T. Prevalence of cryoglobulinemia in patients with chronic HCV infection. *Med Sci Monit* 2002;8:CR31-6.
10. Donada C, Crucitti A, Donadon V, et al. Systemic manifestations and liver disease in patients with chronic hepatitis C and type-2 or type-3 mixed cryoglobulinaemia. *J Viral Hepat* 1998;5:179-85.
11. Cacoub P, Lunel F, Musset L, Opolon P, Piette JC. Hepatitis C virus and cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1993;328:1121-2.
12. Pellicano R, Palmas F, Leone N, et al. Previous tuberculosis, hepatitis C virus and lichen planus. A report of 10 cases, a causal or casual link? *Panminerva Med* 2000;42:77-81.
13. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatik manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. *Arthritis Rheum* 1999;42:2204-12.
14. Mangia A, Schiavone G, Lezzi G, et al. HCV and diabetes mellitus: Evidence for a negative association. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2363-7.
15. Ferri C, La Civita L, Zignego AL, Pasero G. Viruses and cancers: Possible role of hepatitis C virus. *Eur J Clin Invest* 1997;27:711-8.
16. Ellenrieder V, Weidenbach H, Frickhofen N, et al. HCV and HGV in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Hepatol* 1998;28:34-9.
17. Goodman ZD, Ishak KG. Histopathology of hepatitis C virus infection. *Semin Liver Dis* 1995;15:70-81.
18. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatik manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medicine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:47-56.
19. Al-awadhi A, Al-Jarallah K, Hasan F, et al. Rheumatic manifestations and immunological abnormalities in patients with chronic hepatitis C. A study in the Middle East. *Rev Rhum Engl Ed* 1998;65:372-7.
20. Yazıcı H. Romatizmal hastalıkların önemi ve sıklığı. In: İliçin G, Biberöglü K, Süleymanlar G, Ünal S, eds. İç Hastalıkları. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003. p.2689-54.
21. Hartmann H. Extrahepatik manifestations of HBV and HCV infection. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1997;86:1163-6.
22. Montes Santiago J, Gambon Deza F, Garcia Garcia MJ, Ganzalez Vazquez L, Hermo Brion JA, Perez Alvarez R. Usefulness of autoantibodies in the study of autoimmune liver diseases and prevalence of autoimmune extrahepatik manifestations. *An Med Interna* 2000;17:343-6.
23. Çakır N. Romatizmal hastalıklarda laboratuvar. In: İliçin G, Biberöglü K, Süleymanlar G, Ünal S, eds. İç Hastalıkları. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003. p.2689-854.
24. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Vulnerability to psychologic distress and depression in patients with end-stage liver disease due to hepatitis C virus. *Clin Transplant* 1997;11:406-11.
25. Kuruoğlu A. Psikiyatri. In: İliçin G, Biberöglü K, Süleymanlar G, Ünal S, eds. İç Hastalıkları. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003. p.3945-4002.