

Okült Hepatit C İnfeksiyonu? Yeni Perspektifler

Dr. Bilgehan Aygen

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri

“Occult” C Hepatiti (OCH)

- ▶ Karaciğer enzim anormalliği olan hastaların %10’unda neden?
- ▶ OCH son yıllarda ortaya çıkmış bir kavram
- ▶ Etiyolojinin aydınlatılamadığı kronik karaciğer hastalarında tanımlanmıştır

Occult Hepatitis C Virus Infection in Patients in Whom the Etiology of Persistently Abnormal Results of Liver-Function Tests Is Unknown

Inmaculada Castillo,¹ Margarita Pardo,¹ Javier Bartolomé,¹ Nuria Ortiz-Movilla,¹ Elena Rodríguez-Iñigo,¹ Susana de Lucas,¹ Clara Salas,² Jose A. Jiménez-Heffernan,³ Arturo Pérez-Mota,⁴ Javier Graus,⁴ Juan Manuel López-Alcorocho,¹ and Vicente Carreño¹

¹Fundación para el Estudio de las Hepatitis Virales, ²Pathology Department, Clínica Puerta de Hierro, ³Pathology Department, Hospital La Zarzuela, and ⁴Digestive Department, Hospital Virgen de la Torre, Madrid, Spain

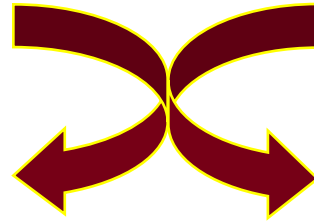
The Journal of Infectious Diseases 2004; 189:7–14

- ▶ Etiyolojisi saptanamayan sürekli karaciğer fonksiyon testleri bozukluğu olan 100 hasta
- ▶ Serumda;
 - ↪ Anti-HCV ve
 - ↪ HCV RNA negatif
- ▶ Hastaların %57'sinde KC biyopsisinde HCV RNA pozitif
 - ↪ Bu hastaların da %40'ında PKMNH'de HCV RNA pozitif

OHC



**Serumda HCV RNA negatif
+
KC'de ve PKMNH'de pozitif**



**Anti-HCV pozitif
KC enzimleri normal**

**Anti-HCV negatif
KC enzimleri süregen yüksek
Etyoloji?**



OCH



**Anti-HCV pozitif
+
HCV RNA negatif
+
KC enzimleri normal
(Asemptomatik HCV taşıyıcılığı)**



~%90 KC'de ve PKMNH'de viral RNA pozitif



Spontan veya antiviral tedavi ile iyileşme



**İyileşme veya kalıcı viral yanıtı rağmen KC'de
nekroinflamatuvar aktivitenin sürmesi**

Anti-HCV pozitif hastalarda OCH

Ülke	Prevalans	Genotip	Hasta grubu	Yıl
U.S./Polonya	11/11 (%100)	1a,1b	Asem. taşıyıcılar	2005
Küba/Meksika	17/18 (%94)	?	Asem. taşıyıcılar ve tedavi yanıtlılar	2005
İspanya	10/12 (%83)	1b	Asem. taşıyıcılar	2006
Kanada	16/16 (%100)	1a,1b,2a	Spontan iyileşenler ve tedavi yanıtlılar	2004
U.S./Polonya	15/17 (%88)	1a,1b,2a,3a	Tedavi yanıtlılar	2005
İspanya	19/20 (%95)	1b, 2,3	Tedavi yanıtlılar	2006
Kanada	24/24 (%100)	1,1a,3a	Tedavi yanıtlılar	2012
Mısır	7/62 (%11)	?	Tedavi yanıtlılar	2010

Anti-HCV negatif hastalarda OCH

Ülke	Prevalans	Genotip	Hasta grubu	Yıl
İspanya	57/100 (%57)	1b	Kriptojenik KH	2004
Japonya	Olgu	?	Kriptojenik S+Ca	2004
İtalya	2/5 (%40)	?	Kriptojenik S+Ca	2006
Mısır	4/40 (%10)	?	Kriptojenik KH	2010
Kolombiya	Olgu	1a	KC transplantasyonu	2010
Pakistan	23/31 (%74)	1a,3a,3b	Kriptojenik KH	2011
İran	7/69 (%10)	1a,1b,3a	Kriptojenik KH	2011
İtalya	9/276 (%3.3)	1a,1b,2a	KC hastalığı olmayan genel popülasyon	2009

Occult HCV Infection: An Unexpected Finding in a Population Unselected for Hepatic Disease

Laura De Marco^{1*}, Anna Gillio-Tos¹, Valentina Fiano¹, Guglielmo Ronco², Vittorio Krogh³, Domenico Palli⁴, Salvatore Panico⁵, Rosario Tumino⁶, Paolo Vineis⁷, Franco Merletti^{1,2}, Lorenzo Richiardi^{1,2}, Carlotta Sacerdote¹

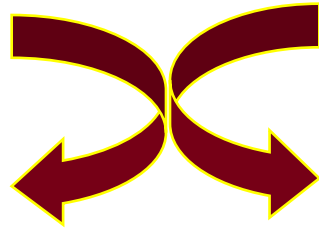
1 Unit of Cancer Epidemiology, C.E.R.M.S., University of Turin, Turin, Italy, 2 Center for Oncologic Prevention, University of Turin, Turin, Italy, 3 Epidemiology Unit, National Cancer Institute, Milan, Italy, 4 Molecular and Nutritional Epidemiology Unit, Cancer Research and Prevention Institute - ISPO, Florence, Italy, 5 Department of Clinical and Experimental Medicine, Federico II University, Naples, Italy, 6 Cancer Registry, "Civile M.P. Arezzo" Hospital, Ragusa, Italy, 7 Imperial College London, and University of Turin, Turin, Italy

- ▶ KC hastalığı olmayan 276 olgu, 40-65 yaş arası
 - ↳ Anti-HCV negatif
 - ↳ HCV RNA negatif
 - ↳ KC biyopsileri normal
- ▶ Dokuz (%3.3) hastada PKMNH'de HCV RNA pozitif

HCV infeksiyonu ve normal ALT düzeyi

- ▶ KHC infeksiyonlu olguların
 - ↳ Yaklaşık %30'unda ALT düzeyi normal
 - ↳ %40'ında ise yükseklik iki kattan az
- ▶ Karaciğer biyopsisinde %80'in üzerinde çeşitli düzeylerde hasar
 - ↳ Genellikle hafif kronik hepatit bulguları
 - ↳ Bazı hastalarda ileri fibrozis / siroz

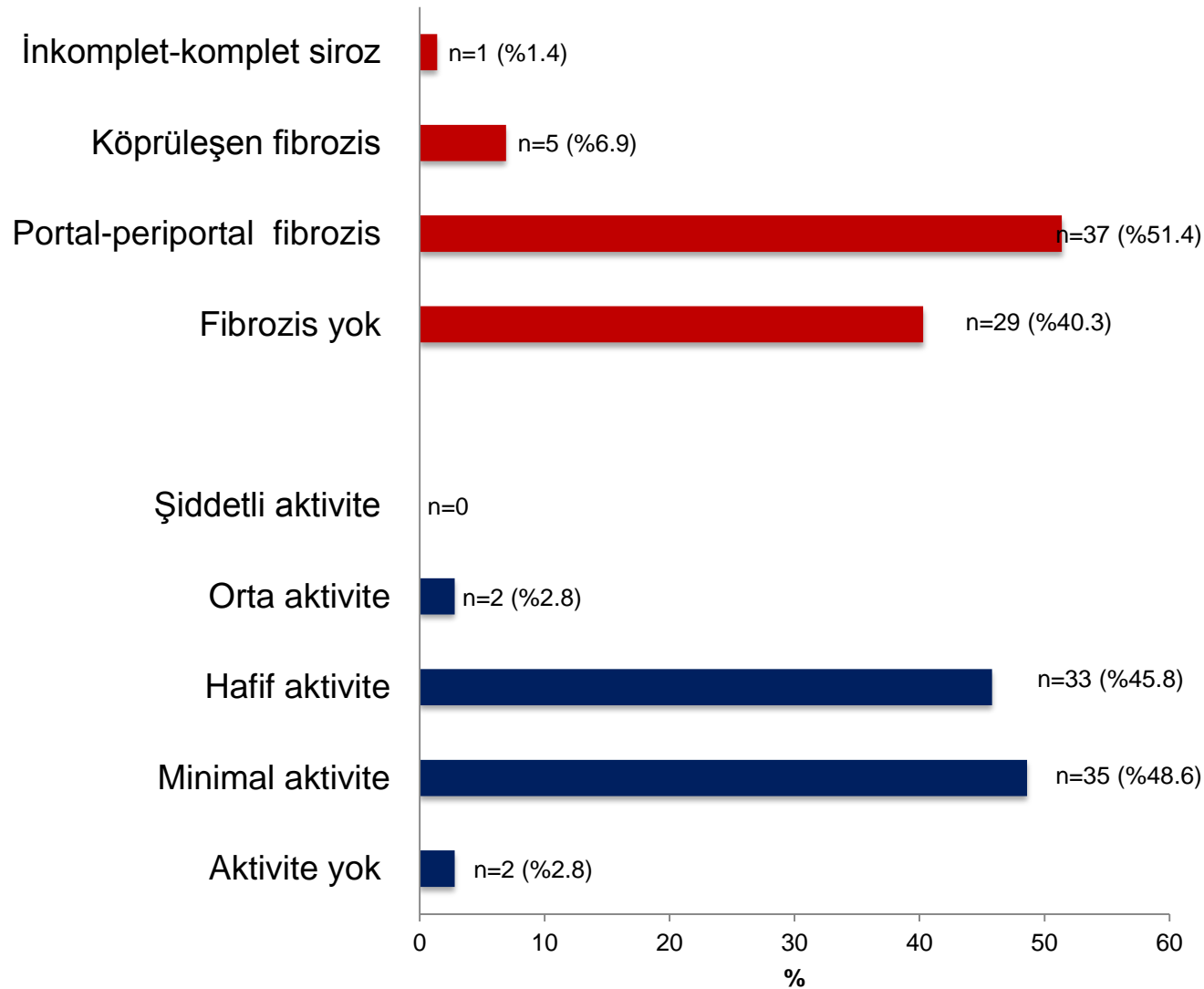
Normal ALT düzeyi



ALT düzeyi dalgalanmalar
gösteren HCV infeksiyonu

Biyokimyasal olarak sessiz
infeksiyon





Normal ALT düzeyi olan hastalarda karaciğer biyopsilerinde nekroinflamasyon derecesi ve fibrozis evresinin sınıflandırılması



OCH-Güncel tanım

- ▶ Karaciğer fonksiyon testleri normal veya yüksek olan hastalarda kanda;
 - ↳ Anti-HCV negatif
 - ↳ HCV RNA negatif
 - ve
 - ↳ Karaciğer veya PKMNH'de HCV RNA pozitifliğinin saptanmasıdır

OCH-Patogenez (1)

KC'de çoğalma

Mutasyon

Translasyon kapasitesi

Kapsül aşaması

Dolaşıma salınım aşaması

Viremi düzeyinin ve anti-HCV antikorlarının düşük seviyede olması

EIA ve PCR yöntemlerinin yeterli duyarlılıkta olmaması

???



OCH-Patogenez (2)

- ▶ OCH'de tanısal testlerin negatif olması tanımlanamamış viral ve konak faktörlere bağlıdır!

Cellular Immune Responses Associated with Occult Hepatitis C Virus Infection of the Liver

Juan A. Quiroga, Silvia Llorente, Inmaculada Castillo, Elena Rodríguez-Iñigo, Margarita Pardo, and Vicente Carreño*

Fundación para el Estudio de las Hepatitis Virales, Madrid, Spain

Received 26 April 2006/Accepted 5 August 2006

- ▶ 50 OCH, 141 KCH ve 21 kriptojenik hepatit (KH) hastası
- ▶ Özgül CD4+ T hücre yanıtı OCH'de %52, KCH' de %26.2 ve KH'de %4.8
- ▶ Özgül CD8+ T hücre yanıtı (HLA sınıf I, A2-NS3) OCH'de %95, KCH' de %40

► Bulgular

- ↪ OCH'de virusa özgül güçlü T hücre yanıtı olur
- ↪ Özgül CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtı HCV replikasyonunun sürdüğünü gösterir
- ↪ T hücre yanıtlarının büyüklüğü KC'deki infeksiyonun yaygınlığı ve ağırlığı ile korele değildir
- ↪ Kontrol grubunda tüm göstergeler negatif

► **SONUÇ:** HCV'ye özgül hücresel immün yanıtın varlığının saptanması OCH'nin önemli kanıtıdır!

OCH-Patogenez (3)

- ▶ OCH'de dolaşımda virusa özgül CD4+ ve CD8+ T hücre yanıtı devam eder
- ▶ Hücresel immün yanıtın varlığının saptanması OCH için önemli bir göstergedir
- ▶ OCH'de T hücre yanıtı KCH'ne göre daha sık ve güçlüdür



İnfeksiyonun yaygınlığının kontrolü sağlanır



HCV RNA'nın serumda saptanması engellenir

OCH-Patogenez (4)

- ▶ İmmünitesi sağlam kişilerde OCH



Düşük doz infeksiy virus ile sporadik temas



Anti-HCV reaktivitesi saptanamayabilir

 Quiroga JA, et al. *J Clin Microbiol* 2006;44:4559-60.

- ▶ İzole reaktivite “indeterminate” sonuç?

 Post JJ, et al. *J Infect Dis* 2004;189:1846-55.

- ▶ Seronegatif OCH’de iyi korunmuş “core” epitoplarına karşı antikor araştırılması?

Identification of serologically silent occult hepatitis C virus infection by detecting immunoglobulin G antibody to a dominant HCV core peptide epitope ☆,☆☆

Juan A. Quiroga¹, Inmaculada Castillo¹, Silvia Llorente¹, Javier Bartolomé¹,
Guillermina Barril^{1,2}, Vicente Carreño^{1,*}

¹Fundación para el Estudio de las Hepatitis Virales, Guzman el Bueno, 72 28015 Madrid, Spain

²Nephrology Dept., Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain

- ▶ OCH'li 145, KCH'li 145 ve 140 HCV dışı KC hastalığı olan hasta
- ▶ OCH'li hastaların %40.7'sinde, KCH'li hastaların %98.6'sında anti-HCV Ig G kor reaktivitesi pozitif, diğer kontrol hastalarında test negatif
 - ↳ OCH'li hastaların %10'unda başlangıçta test negatif
- ▶ **SONUÇ:** Anti-HCV kor testi viremisi olmayan, seronegatif HCV enfeksiyonunda tarama testi olarak kullanılabilir ve anti-HCV negatif hastaların izlenmesinde faydalı olabilir!

OCH-Patogenez (5)

- ▶ OCH tanısı için başlangıçta anti-HCV kor testi negatif olan hastalarda seri alınan kan örneklerinde testin tekrarlanması önemlidir
- ▶ Anti-HCV kor;
 - ↳ Hemodiyaliz hastalarında
 - ↳ OCH tanısı konan hastaların yakınlarında
 - ↳ Özel risk gruplarında (damar içi ilaç kullanma alışkanlığı olanlar, tutuklular...)
 - ↳ Kan donörlerinde

tarama amaçlı kullanılabilir



Humoral immünitinin aydınlanması sağlanabilir!

OCH-Tanı neden önemli?

- ▶ Karaciğerde viral replikasyonun devamı;
 - ↳ Karaciğer hasarının sürmesi
 - ↳ Onkojenik transformasyonun olması
- ▶ PKMNH'de viral replikasyonun devamı;
 - ↳ Transfüzyon veya hemodiyaliz sırasında virusun yayılması
- ▶ İmmün sistemin baskılanması durumunda reaktivasyon riski

OCH-Tanı (1)

▶ Uzun dönem sessiz seyir

↪ Hepatositlerde

↪ İmmün sistem hücrelerinde viral replikasyonun sürmesi



Dolaşımda virion düzeyinin düşük olması duyarlı RT-PCR tekniklerini tanıda yetersiz kılar



Hepatositlerde ve PKMNH'de HCV RNA belirlenebilir

OCH-Tanı (2)

- ▶ Viral RNA'nın karaciğerde saptanması tanıda altın standarttır

- ↳ İnvaziv işlem

- ↳ Her hastada uygulanamayabilir



HCV lenfotropik bir virus



İmmün sistemin farklı hücreleri infekte olabilir



PKMNH'de genomik-antigenomik HCV RNA zincirleri belirlenebilir

OCH-Tanı (3)

▶ Alternatif yöntemler

- ↪ Ultrasantrifüj uygulanmış serum örneğinde HCV RNA araştırılması
- ↪ Ticari olmayan kitlerle “*in house*” EIA yöntemiyle anti-HCV kor araştırılması

veya

- ↪ Farklı yöntemlerin kombine kullanımı



Diagnosis of Occult Hepatitis C Without the Need for a Liver Biopsy

Inmaculada Castillo,¹ Javier Bartolomé,¹ Juan Antonio Quiroga,¹
Guillermina Barril,^{1,2} and Vicente Carreño^{1*}

¹Foundation for the Study of Viral Hepatitis, Madrid, Spain

²Department of Nephrology, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain

- ▶ Serumda anti-HCV, HCV RNA negatif ve KC'de HCV RNA pozitif 122 hasta
- ▶ Serumda anti-HCV, HCV RNA ve KC'de HCV RNA negatif 45 kriptojenik hepatitli kontrol grubu
- ▶ PKMNH'de HCV RNA, 2 ml ultrasentrifüj edilmiş serum örneğinde HCV RNA ve anti-HCV kor tayini

► Bulgular

- ↪ KC'de HCV RNA pozitif olguların %36'sında anti-HCV kor pozitif, %57'sinde ultrasantrifüj sonrası serumda HCV RNA pozitif ve %61'inde PKMNH'de HCV RNA pozitif
- ↪ Hastaların %91'inde en az bir gösterge pozitif
- ↪ Kontrol grubunda tüm göstergeler negatif
- ↪ Üç göstergenin de pozitif olduğu hastalarda intrahepatik HCV RNA yükü diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek
- ↪ KC'de HCV RNA replikasyonu üç gösterge pozitifken %93, iki gösterge pozitifken %82, bir gösterge pozitifken % 73 ve tüm göstergeler negatif olduğunda %27

- **SONUÇ:** Alternatif yöntemler kullanılarak KC biyopsisi yapmadan OCH tanısı konabilir!

OCH-Tanı-Özet

- ▶ Karaciğer biyopsi örneğinde HCV RNA (%0-83 pozitiflik oranı)

 Carreno V,. *World J Gastroenterol* 2006;12:2622-5.

- ▶ Alternatif Yöntemler:

- ↪ Duyarlılığı yüksek RT-PCR yöntemiyle PKMNH'de HCV RNA araştırılması (%60-70 pozitif sonuç)
- ↪ Ultrasantrifüj uygulanmış serum örneğinde HCV RNA araştırılması (%60 pozitif sonuç)
- ↪ EIA ile anti-HCV kor saptanması



Üç yöntemin kombinasyonu ile tanı koyma olasılığı %90'ın üstünde

 Carreno V, et al. *World J Gastroenterol* 2012;28:2887-94.

OCH- Genotipler

- ▶ Tüm genotipler OCH'ne yol açabilir

OCH-Geçici infeksiyon? Süregen infeksiyon

- ▶ OCH süregen bir infeksiyondur

CLINICAL STUDIES

Long-term virological follow up of patients with occult hepatitis C virus infection

Inmaculada Castillo¹, Javier Bartolomé¹, Juan A. Quiroga¹, Guillermina Barril^{1,2} and Vicente Carreño¹

1 Fundación para el Estudio de las Hepatitis Virales, Madrid, Spain

2 Department of Nephrology, Hospital U. La Princesa, Madrid, Spain

- ▶ Kanda anti-HCV, HCV RNA negatif ve KC'de HCV RNA pozitif 37 olgu
- ▶ Periyodik olarak 55.7±20.3 ay süresince PKMH'de ve ultrasantrifüj yapılan serum örneklerinde HCV RNA araştırılması
- ▶ Bir olgu dışında tüm hastalarda aralıklı veya sürekli HCV RNA pozitifliği
- ▶ **SONUÇ:** OCH uzun yıllar dalgalanmalarla birlikte süregen viremi yapar, bu viral proteinlere karşı özgül T hücre yanıtının indüksiyonunu ve devamlılığını gösterir!

OCH-Risk grupları

- ▶ Etyolojisi aydınlatılmamış karaciğer fonksiyon testi bozukluğu olanlar;
 - ↳ Kriptojenik hepatit
 - ↳ Damar içi ilaç kullanma alışkanlığı olanlar
 - ↳ Hemofilik hastalar
 - ↳ Hemodiyaliz hastaları

- ▶ Diğer?
 - ↳ Sağlıklı popülasyon
 - ↳ Diğer ekstrahepatik hastalıklar (membranöz-membranoproliferatif glomerülonefrit...)

J Am Soc Nephrol 2008; 19 (12):2288-92.

Occult Hepatitis C Virus Infection among Hemodialysis Patients

Guillermina Barril,* Inmaculada Castillo,[†] María Dolores Arenas,[‡] Mario Espinosa,[§] Juan Garcia-Valdecasas,^{||} Nuria Garcia-Fernández,[¶] Emilio González-Parra,^{**} José María Alcazar,^{††} Carmen Sánchez,^{‡‡} José Carlos Diez-Baylón,^{§§} Pilar Martínez,^{|||} Javier Bartolomé,[†] and Vicente Carreño[†]

- ▶ Karaciğer fonksiyon testleri bozuk 109 hasta
- ▶ PKMNH'de genomik ve antigenomik RNA tesbiti için RT-PCR *in situ* hibridizasyon yöntemleri
- ▶ Hastaların %45'inde genomik, %53'ünde antigenomik (HCV replikasyonu) HCV RNA pozitifliği
- ▶ ALT düzeyi belirgin yüksek ve hemodiyaliz süresi uzun olanlarda OCH oranı yüksek
- ▶ **SONUÇ:** Hemodiyaliz hastalarında OCH oranı yüksektir ve OCH olanlarda da mortalite oranı yüksektir!

J Med Virol. 2008 May;80(5):808-15.

Occult hepatitis C virus infection during an outbreak in a hemodialysis unit in Thailand

Thongsawat S, Maneekarn N, Kuniholm MH, Pantip C, Thungsuputi A,
Lumlertkul D, Bannachak D, Nelson KE

- ▶ Hemodiyalize giren 231 hasta
- ▶ Üç yıl süreyle altı ayda bir alınan kan örneğinde anti HCV , HCV RNA ve PKMNH'de HCV RNA
- ▶ Anti-HCV negatif 51 hastada serokonversiyon
- ▶ Bu hastaların 11'inde serumda geçici HCV RNA negatifleşmesi, ikisinde OCH
- ▶ **SONUÇ:** Hemodiyaliz hastalarında OCH oranı yüksektir ve tanı için uygun araştırmalar yapılmalıdır!

Hepatitis C Virus Infection in the Family Setting of Patients With Occult Hepatitis C

Inmaculada Castillo,¹ Javier Bartolomé,¹ Juan Antonio Quiroga,¹
Guillermina Barril,² and Vicente Carreño^{1*}

¹Fundación para el Estudio de las Hepatitis Virales, Madrid, Spain

²Department of Nephrology, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain

- ▶ 50 OCH'li hastanın 102 aile üyesinde ve 59 KCH'li hastanın ise 118 aile üyesinde tarama
- ▶ OCH'li hastaların yakınlarında **%9.8**, KCH'li hastaların yakınlarında ise **%3.4** oranında anti-HCV ve/veya HCV RNA pozitifliği
- ▶ OCH'li hasta yakınlarından karaciğer fonksiyon testleri bozuk, serolojik olarak HCV infeksiyonu olmayan iki hastada KC'de HCV RNA pozitifliği
- ▶ **SONUÇ:** OCH'de aile içi bulaş önemlidir ve KHC'nin bulaş oranına benzerdir!

Occult HCV Infection: An Unexpected Finding in a Population Unselected for Hepatic Disease

Laura De Marco^{1*}, Anna Gillio-Tos¹, Valentina Fiano¹, Guglielmo Ronco², Vittorio Krogh³, Domenico Palli⁴, Salvatore Panico⁵, Rosario Tumino⁶, Paolo Vineis⁷, Franco Merletti^{1,2}, Lorenzo Richiardi^{1,2}, Carlotta Sacerdote¹

1 Unit of Cancer Epidemiology, C.E.R.M.S., University of Turin, Turin, Italy, 2 Center for Oncologic Prevention, University of Turin, Turin, Italy, 3 Epidemiology Unit, National Cancer Institute, Milan, Italy, 4 Molecular and Nutritional Epidemiology Unit, Cancer Research and Prevention Institute - ISPO, Florence, Italy, 5 Department of Clinical and Experimental Medicine, Federico II University, Naples, Italy, 6 Cancer Registry, "Civile M.P. Arezzo" Hospital, Ragusa, Italy, 7 Imperial College London, and University of Turin, Turin, Italy

- ▶ KC hastalığı olmayan 276 olgu, 40-65 yaş arası
 - ↳ Anti-HCV negatif
 - ↳ HCV RNA negatif
 - ↳ KC biyopsileri normal
- ▶ Dokuz (%3.3) hastada PKMNH'de HCV RNA pozitif

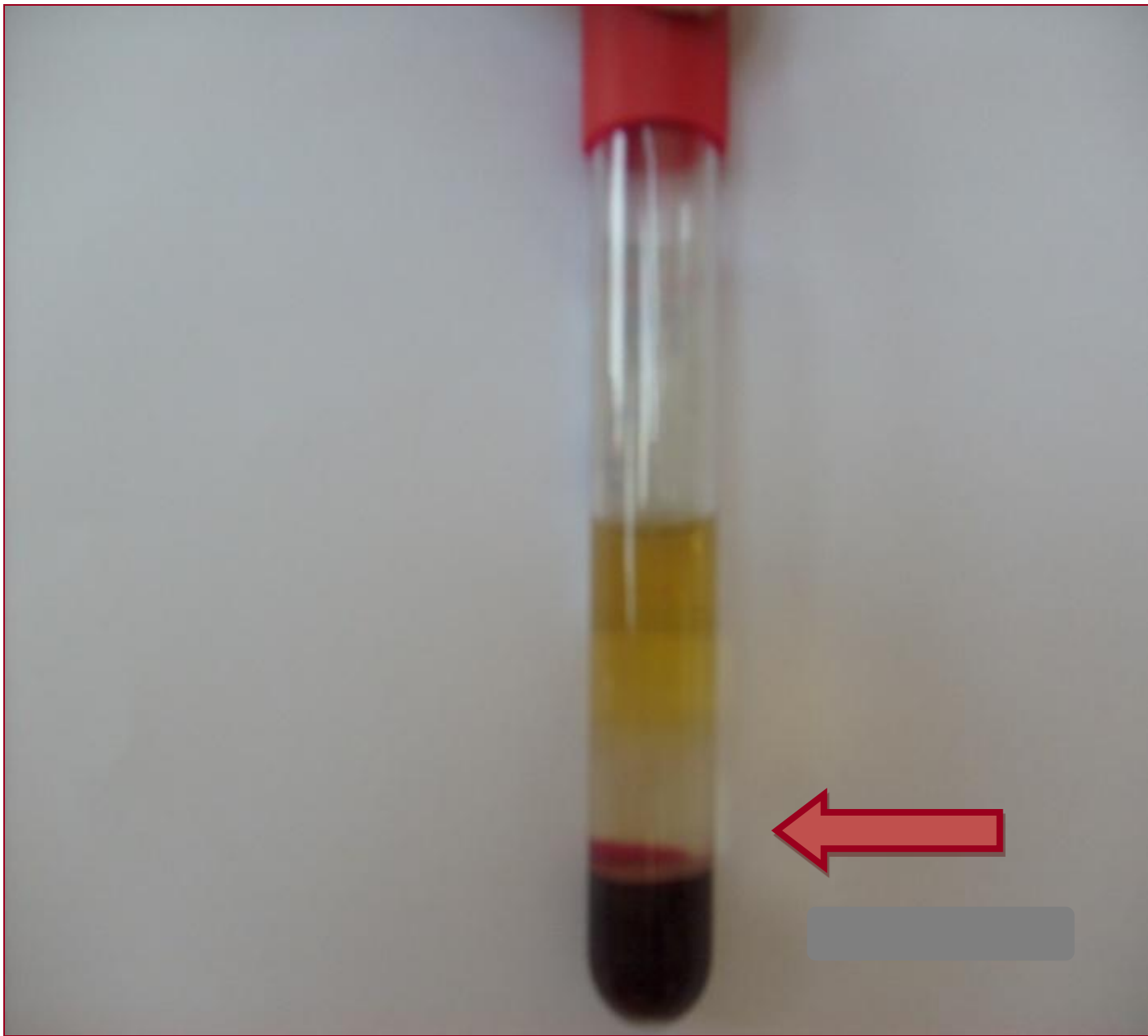
Occult HCV infections in hemodialysis patients

Ilkay Bozkurt, Bilgehan Aygen, Selma Gokahmetoglu, Orhan Yildiz

18th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses

8-12 September, 2011, Seattle, Washington

- ▶ 16 yaş ve üzerinde 100 hasta
- ▶ Tanım: KC enzimleri yüksek veya normal olan, serumda anti-HCV ve plazmada HCV RNA negatif saptanan hastalarda PKMNH'de HCV RNA'nın pozitif bulunması
- ▶ Moleküler testler:
 - ↳ PKMNH'in ayrıştırılması
 - ↳ Plazma örneklerinden RNA izolasyonu
 - ↳ PKMNH'den RNA izolasyonu
- ▶ Plazma ve PKMNH'de HCV RNA tesbiti RT-PCR (ölçüm aralığı 25-3.91x10⁸ İÜ/ml, duyarlılığı ise 25 İÜ/ml)



Tüpün ortasında bulut görünümündeki hücreler (PKMNH)

► Bulgular

- ↪ On hastada anti-HCV, 11 hastada plazma HCV RNA, yedi hastada PKMNH'de HCV RNA pozitif
- ↪ Anti-HCV pozitif olan dört hastada, plazma ve PKMNH'de HCV RNA pozitif
- ↪ Anti-HCV pozitif 10 hastanın beşinde plazma, dördünde PKMNH'de HCV RNA pozitif
- ↪ Hem anti-HCV hem de plazma HCV RNA negatif olan 84 hastanın üçünde (%3.6) PKMNH'de HCV RNA pozitif → “occult” infeksiyon

Tanısal testleri karşılaştırılması (1)

Plazma HCV RNA	PKMNH'de HCV RNA		p değeri	
		Negatif	Pozitif	0.508
	Negatif	86 (%97)	3 (%3)	
	Pozitif	7 (%64)	4 (%36)	

Tanısal testleri karşılaştırılması (2)

Plazma HCV RNA	Anti-HCV		p değeri
		Negatif	Pozitif
Negatif	84 (%94)	5 (%6)	
Pozitif	6 (%55)	5 (%45)	

Tanısal testleri karşılaştırılması (3)

PKMNH'de HCV RNA	Anti-HCV		p değeri	
		Negatif	Pozitif	0.508
	Negatif	87 (%94)	6 (%6)	
Pozitif	3 (%43)	4 (%57)		

► SONUÇLAR:

- ↪ Virus ile yeni temas durumunda ve anti-HCV antikoru gelişmeyen kronik, ancak teması devam eden hemodiyaliz hastalarında HCV enfeksiyonunun tanısında tek başına antikor saptayan testlerin kullanılması yeterli değildir!
- ↪ Hemodiyaliz hastalarında OCH tanısı koymak için hem plazmada hem de PKMNH'de HCV RNA testinin yapılması gereklidir!

► SONUÇLAR:

↪ OCH'nin gerçek sıklığının saptanması HCV bulaşının kontrolü, hastalığın progresyonunu ve tedavi kararını değerlendirmek

ve

↪ Moleküler testlerin rutin kullanıma girmesi

↪ Diyaliz makinelerinin ortak kullanımı konusundaki tartışmalara yol göstermek

açılarından önemlidir!

OCH-Laboratuvar bulguları

▶ OCH;

↪ Kolesterol

↪ Trigliserit

düzeyleri KCH'den yüksek!

↪ Alfa-fetoprotein

↪ Demir

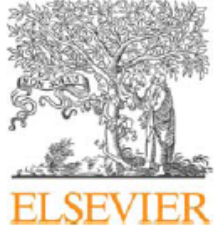
↪ ALT

↪ GGT

düzeyleri KCH'den düşük!

OCH-Karaciğer bulguları (1)

- ▶ KCH'de nekroinflamatuvar aktivite ve fibrozis OCH'den daha belirgindir
 - ↳ Nekroinflamatuvar aktivite KCH'li hastaların %96'sında, OCH'li hastaların %31'inde
 - ↳ Fibrozis KCH'li hastaların %75'inde, OCH'li hastaların %15'inde
 - ↳ Siroz KCH'li hastaların %7.2'sinde, OCH'li hastaların %4.4'ünde
 - ↳ İnfekte hepatosit oranı KCH'li hastaların %10.1'inde, OCH'li hastaların %5.3'ünde
- ▶ Gruplar arasında hepatosteatoz açısından anlamlı fark yok
- ▶ **SONUÇ:** OCH KCH'den daha az karaciğer hasarına yol açan ılımlı bir hastalıktır!



Contents lists available at ScienceDirect

Infection, Genetics and Evolution

journal homepage: www.elsevier.com/locate/meegid



Occult hepatitis C virus infection and associated predictive factors: The Pakistan experience

Muhammad Idrees^{a,*}, Amreek Lal^b, Fayyaz Ahmed Malik^c, Abrar Hussain^a, Irshad ur Rehman^a,
Haji Akbar^a, Sadia Butt^a, Muhammad Ali^a, Liaqat Ali^a, Fayyaz Ahmed Malik^c

^aDivision of Molecular Virology & Molecular Diagnostics, National Centre of Excellence in Molecular Biology, University of the Punjab, Lahore 53700, Pakistan

^bDepartment of Pathology, Sidu Medical College Sidu Sharif Swat, NWFP, Pakistan

^cDepartment of Pathology, Independent Medical College, Faisalabad, Pakistan

- ▶ Bir yıldır KC fonksiyon testleri bozuk 31 hasta
- ▶ 23 (%74.2) hastanın KC biyopsisinde HCV RNA pozitif ve bu hastaların %25.8'inde HCV hepatosit içinde replike
- ▶ Biyopside hastaların %56.5'inde KC'de değişiklik yok, %43.5'inde minimal özgül olmayan değişiklikler

OCH-Karaciğer bulguları (2)

- ▶ İnterferon tedavisi alan 3626 hastadan KVY alınan 1197 hastanın %2.7'sinde HSK

 *Makiyama A, et al. Cancer 2004;101:1616-22.*

- ▶ İnterferon tedavisi ile KVY alınan 1124 hastanın %3.5'inde HSK

 *Kobayashi S, et al. Liver Int 2007;27:186-91.*

- ▶ Serumda anti-HCV ve HCV RNA negatif olan HSK'lı hastaların tümörlü ve tümörsüz karaciğer dokusunda HCV RNA saptanmıştır

 *Esaki T, et al. Intern Med 2004;43:279-82.*
 *Comar M, et al. J clin Pathol 2006;59:526-9.*

OCH-Karaciğer bulguları-Özet

- ▶ Histolojik olarak karaciğer hasarına neden olur (~%35 olguda nekroinflamasyon, ~%5 olguda fibrozis)
- ▶ Ekstrahepatik alanda viral replikasyonun varlığı hastalığın ilerlemesine yol açar
- ▶ KCH'ne göre daha az agresif bir hastalık olsa da siroz ve HSK gelişmesinde rol oynar



OCH'nin tanımlanması tedavi açısından önem taşır!

OCH-Tedavi

- ▶ KCH gibi pegile interferon ve ribavirin kombinasyon tedavisi verilmesi uygun bir seçenektir
 - ↳ Viral yükte azalma
 - ↳ Histolojik iyileşme
- ▶ Yeterli veri?
- ▶ Tam viral eradikasyon?



Effect of anti-viral therapy for occult hepatitis C virus infection

M. PARDO*, J. M. LÓPEZ-ALCOROCHO*, I. CASTILLO*, E. RODRÍGUEZ-IÑIGO*, A. PEREZ-MOTA†
& V. CARREÑO*

- ▶ PKMNH'de HCV RNA pozitif, genotip 1b ile infekte, bir yıl süreyle KCFT bozuk 10 hasta
- ▶ Altı ay peg-İFN+ribavirin tedavisi
- ▶ 24 hafta izlem
- ▶ Tedavi sonunda sekiz (%80) hastada ALT normal, PKMNH'de RNA negatif

- ▶ Tedavi sonu takipte üç hastada ALT normal, PKMNH'de RNA negatif
- ▶ Beş hastanın (ikisi tedaviye tam yanıt veren hastalar) ikinci biyopsisinde KC'de HCV RNA pozitif
- ▶ Tedavi öncesi biyopsiye göre viral yükte anlamlı azalma
- ▶ Üç hastada belirgin histolojik iyileşme
- ▶ **SONUÇ:** OCH'de biyokimyasal, virolojik ve histolojik yanıt alınmıştır!

OCH-Karaciğer transplantasyonu

- ▶ Anti-HCV pozitif OCH'li hastalarda immünyetmezlik durumlarında reaktivasyon görülebilir
- ▶ Anti-HCV negatif OCH'de?
 - ↳ Yeterli veri yok
 - ↳ Olgu sunumları
 - ↳ Transplant hastalarında karaciğer yetmezliği görülebilir

SONUÇLAR

- ▶ OCH dünyada yaygındır
- ▶ Tüm HCV genotipleri OCH'ye yol açabilir
- ▶ OCH KCH'ne göre daha ılımlı seyir gösterse de siroz ve HSK'ye yol açabilir
- ▶ Sağlıklı insanlarda saptanması klinik yelpazenin geniş olduğunu gösterir

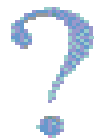
GELECEK

- ▶ Global prevalans
- ▶ Doğal seyir
- ▶ Klinik önemi
- ▶ İnfektivite
- ▶ Ekstahepatik hastalığın neden ortaya çıktığı



GELECEK

- ▶ Özel durumlardaki (immünyetmezlikli hastalar v.b.) uzun dönem komplikasyonları
- ▶ Mevcut tedavi protokollerinin yeterliliđi
- ▶ Kan ve organ bağışı yapılan hastaların tedavi edilme gerekliliği





Teşekkürler...