



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Bilimle
Sağlıkla

33

.Yıl



VHÇG

OLGU SUNUMU

UZM. DR. ELİF M. SARICAOĞLU

**T.C. Sağlık Bakanlığı Bartın Devlet Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji**

- 70 yaş kadın hasta
- 2.5 yıl önce dış merkezde rutin tetkiklerinde
 - KCFT yüksekliği --- **Anti-HCV pozitifliği** saptanmış
 - Kan transfüzyonu: Yok
 - Dış hekimi başvurusu-tedavi hx +
- Takipsiz

- Bilinen ek hastalık: Hipertansiyon
- Sigara/Alkol: yok/yok
- Kullandığı ilaçlar: D3 efervesan tablet, losartan+hidroklorotiazid
- Geçirilmiş cerrahi hikayesi: TAH-BSO, tonsillektomi, appendektomi, kolesistektomi
- Soygeçmiş: Eşinde HbsAg +

Tedavi öncesi değerler	06/04/2017	21/06/2018
BUN/Kr (mg/dl)	14/0,57	13/0,52
AST/ALT (U/L)	101/136	77/102
ALP/GGT (U/L)	67/79	81/71
Total/direkt bil. (mg/dl)	1/0,3	0,85/0,17
Total protein/albumin (g/L)	68/3.7	65/3.6
BK/Nötrofil (%)	6940/3090	8710/3720
Hb (g/dl)	15,9	15,3
Plt (x10 ⁹ /L)	246,000	225,000
aPTT/INR (sn)	32/1,1	33,3/0,97
AFP	10,7	11,13
HCV-RNA (IU/mL) /Genotip	1.542.397/1b	612.189
HbsAg---negatif Anti-Hbs---144 mIU/MI pozitif Anti-HIV1-2---negatif Anti-HAV IgG---9,95 pozitif	Tot. kolesterol---195 HDL--- 50 LDL---112 VLDL---33 Tg---165 AKŞ --- 100	B12---342 Folik asit---15,03 Demir---143 ferritin---114,8 D vit --- 46 TFT--- normal

Hepatobiliyer USG

- Kronik KC parankimi ile uyumlu bulgular

DİNAMİK KARACİĞER BT

Karaciğer sağ lobu atrofiktir, sol lob ve kaudat lob hipertrofiktir. Karaciğer sınırları küntleşmiş olup konturleri nodülerdir. Parankim hafif heterojendir ve dansitesi steatoz ile uyumlu olarak azalmıştır. Görünüm kronik karaciğer parankim hastalığı lehine değerlendirilmiştir. Karaciğerde HCC ile uyumlu dinamik serilerde patolojik kontrastlanma saptanmamıştır

Sol gastrik, periçölyak ve periportal alanda büyüğünün kısa aksı 11 mm ölçülen hafif büyümüş sayıca artmış lenf nodları

Portal ve hepatik venler açıktır

İntrahepatik safra kanalları ve koledok normal genişliktedir

Pankreas boyutları normal, yoğunluğu homojen, pankreas kanalında genişleme saptanmamıştır

Dalak normal boyutlarda, parankimi homojendir. Dalak hilusunda 12 mm çağında aksesuar dalak izlenmektedir

Batında asit saptanmamıştır

Böbrekler fonksiyonu , normal boyutlarda ve konturları düzenlidir

Kolonda divertiküller izlenmektedir.

SONUÇ: Kronik Karaciğer parankimi hastalığı, hepatosteatoz, periportal, sol gastrik ve periçölyak hafif büyümüş lenf nodları, kolonda divertiküller



Karaciğer iğne biyopsi:

- Köprüleşme fibrozisleri ile karakterli kronik hepatit (ŞİDDETLİ KRONİK HEPATİT)
- İSHAK HAI

GRADE: 11

EVRE :4

Yorum : HCV nedeni ile takip edildiği bilinen olguda bulgular bu hastalıkta görülebilecek niteliktedir. Malignite lehine bulgu izlenmemiştir

AKŞ --- 100 mg/dl



Hba1c --- %5.8



Açlık insülin --- 19.3 µg/dl



HOMA skoru 4.76

İNSÜLİN RESİSTANSI

Tedavi

- Antiviral ajan:
 - Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir + Dasabuvir
- Tedavi süresi:
 - 12 hafta olarak planlanmıştır
- IR açısından;
 - Diyet regülasyonu ve metformin tedavisi başlanmıştır

TEDAVİ TAKİBİ	1. ay	2.ay	3. ay
BUN/Kr (mg/dl)	12/0.55	15/0.63	14/0.57
AST/ALT (U/L)	29/29	22/17	24/19
ALP/GGT (U/L)	64/49	79/29	90/28
Total/direkt bil. (mg/dl)	0,85/0,17	0.75/0.2	0.89/0.18
Total protein/albumin (g/L)	75/42	76/43	75/42.9
BK/Nötrofil (%)	7260/47	8710/42.7	8130/48.2
Hb (g/dl)	15.5	15.3	14.6
Plt (x10 ⁹ /L)	240.000	225.000	219.000
aPTT/INR (sn)	32.7/0.98	33.3/0.97	32.7/0.98
AFP	7.66	-	4.47
HCV-RNA (IU/mL)	-	29	NEGATİF

TEDAVİ SONRASI	12. hafta	24. hafta
BUN/Kr (mg/dl)	83/0.55	85/0.59
AST/ALT (U/L)	32/30	34/33
ALP/GGT (U/L)	89/30	96/33
Total/direkt bil. (mg/dl)	1.4/0.2	1.19/0.17
Total protein/albumin (g/L)	75/43	74.2/42.7
BK/Nötrofil (%)	7000/41	6680/42
Hb (g/dl)	15.2	15.5
Plt (x10 ⁹ /L)	230.000	244.000
aPTT/INR (sn)	35/0.98	32/0.96
HCV-RNA (IU/mL)	NEGATİF	NEGATİF

ANTİVİRAL TEDAVİ ÖNCESİ

AKŞ --- 100 mg/dl
↓
Hba1c --- %5.8
↓
Açlık insülin --- 19.3 µg/dl
↓
HOMA skoru 4.76

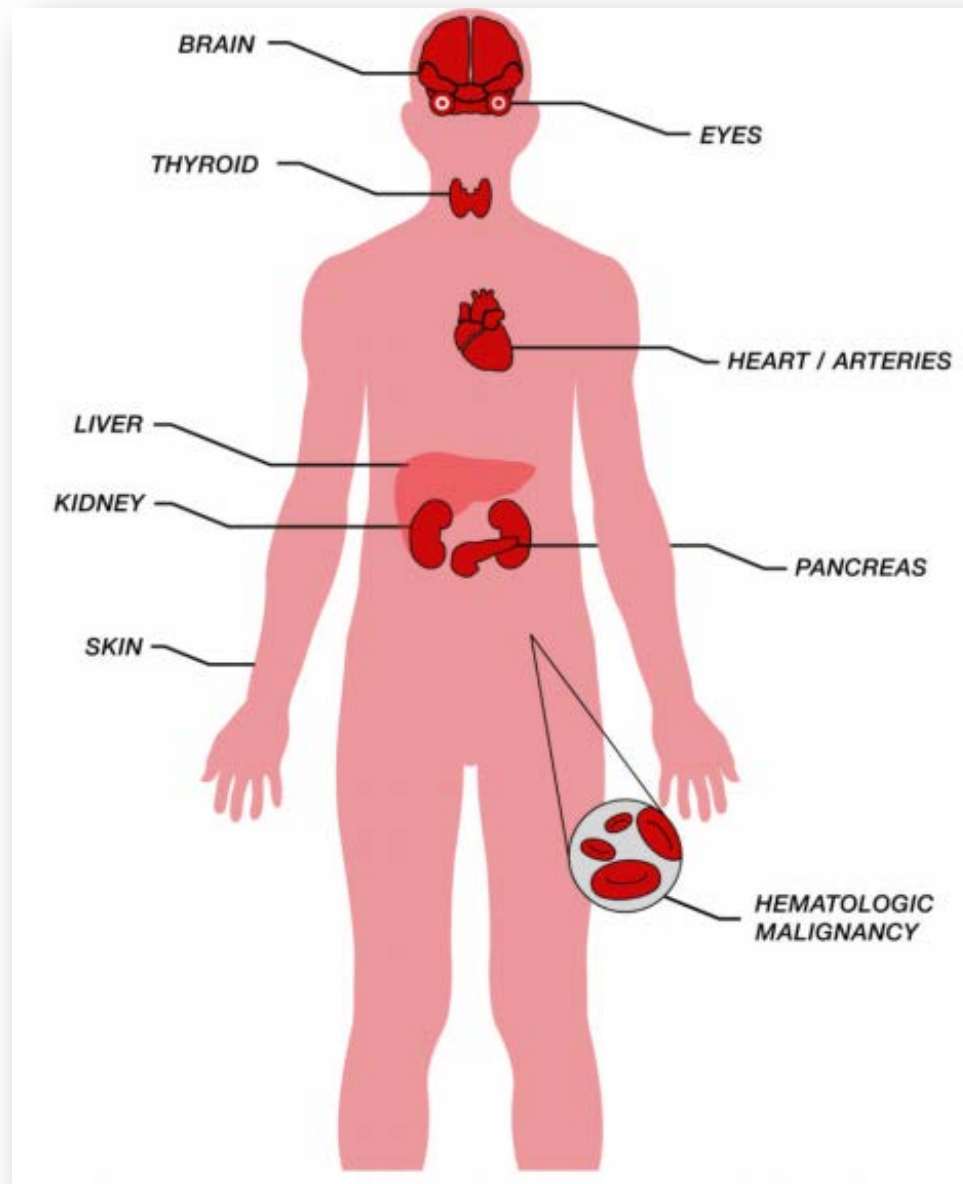


KALICI VİRAL YANIT SONRASI

AKŞ --- 85 mg/dl
↓
Hba1c --- %5.6
↓
Açlık insülin --- 9.5 µg/dl
↓
HOMA skoru 1.99

HCV ve EKSTRAHEPATİK TUTULUMLAR

- Ekstrahepatik tutulum tüm viral hepatitlerde görülebilir, HCV’de daha belirgin
- Kronik hepatit C’de ekstrahepatik tutulumların patogenezi
 - İmmunolojik: Virüsün kronik persistansına bağlı immunkomplekslerin sirkülasyonu
 - Virolojik: Virüsün diğer dokularla ekstrahepatik tropizmi
- KHC hastalarının %40-74’ünde hastalık seyrinde en az bir ekstrahepatik tutulum
- Bazı hastalarda ekstrahepatik sendrom ilk bulgu olabilir





Ekstrahepatik tutulumlar

Kardiyovasküler sistem	Mikst kryoglobulinemik vaskülit KAH Karotis ateroskleroza İskemik kalp hastalığı; koroner vaskülit mitral valvular hasar, perikardit ve KKY ile birlikte
Endokrin	IR Tip 1-2 DM
İmmunolojik	Mikst kryoglobulinemi B-hücreli lenfoproliferatif hastalık Otoantikörler Monoklonal gamopatiler
Dermatolojik	Purpura Raynaud sendromu, akrosiyanoz, livedo retikülaris Porfiriya kutanea tarda Liken planus Kaşıntı, psöriazis, PAN, HCV ilişkili Sicca sendromu

Ektrahepatik tutulumlar 2

Nörolojik	Bilişsel bozukluklar Deprosyon Sensoriyal, sensori-motor polinöropati,mononöropati
Renal	Mikst kryoglobulinemik glomerulonefir MPGN Membranöz nefropati
Pulmoner	Subklinik alveolitis Pulmoner intra-alveolar hemoraji
Kas-iskelet	Halsizlik, artralji, artit

Extra-Hepatic Manifestations of Hepatitis C—a Meta-Analysis of Prevalence, Quality of Life, and Economic Burden

DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.039

Zobair Younossi, Haesuk Park, Linda Henry, Ayoade Adeyemi, Maria Stepanova



Extra Hepatic Manifestation	Prevalence in HCV (95% CI)	Prevalence in non-HCV (95% CI)	Odds Ratio (95% CI)*	No. of studies included in HCV and non-HCV (sample size)
Mixed Cryoglobulinemia (MC):				21 studies (n=4,145); 7 studies (n=585)
- Any MC	30.1% (21.4%-38.9%)	1.9% (0.4-3.4%)	11.50 (4.56-29.00)	
- Symptomatic MC (vasculitis)	4.9%	0.0%		
Chronic renal disease (including end-stage)	10.1% (6.7%-13.4%)	7.6% (4.7%-10.5%)	Risk ratio: 1.23 (1.12-1.34)	14 studies (n=336,227 HCV; n=2,665,631 non-HCV)
Diabetes mellitus	15% (13%-18%)	10% (6%-15%)	1.58 (1.30-1.86)	31 studies (n=61,843); 19 studies (n=202,130)
Lymphoma	NA	NA	Risk ratio: 1.60 (1.34-1.86)	16 studies **
Lichen Planus	1.9% (1.2%-2.5%)	1.1% (0.3%-1.8%)	2.27 (1.41-5.66)	18 studies (n=40,063); 8 studies (n=138,811)
Sjogren's syndrome	11.9% (7.6%-16.2%)	0.7% (0.00%-3.3%)	2.29 (0.19-27.09)	11 studies (n=38,789); 2 studies (n=136,845)
Porphyria cutanea tarda	0.5% (0.1-0.8)	0.0% (0.0-0.1)	8.53 (4.15-17.52)	7 studies (n=970,315); 3 studies (n=18,763,644)
Rheumatoid arthritis	1.0% (0.0%-2.0%)	0.09% (0.00%-0.09%)	2.39 (1.52-3.77)	4 studies (n=10,970); 1 study (n=199,568)
Depression	24.5% (14.1%-34.9%)	17.2% (13.4%-21.0%)	2.30 (1.31-4.01)	12 studies (n=139,039); 3 studies (n=127,506)

Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis: possible associated complications must not be forgotten in daily clinical practice

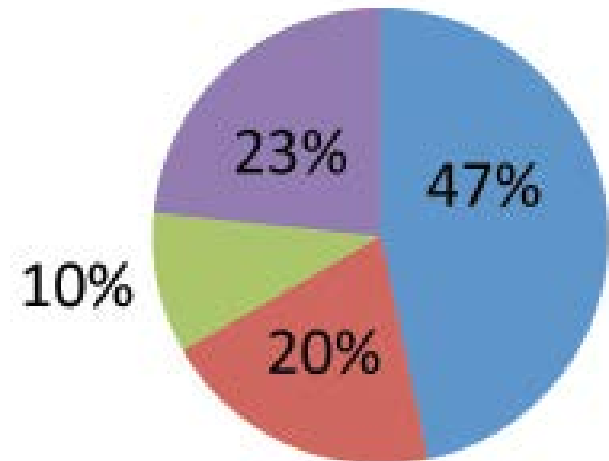
Kronik viral hepatitlerde ekstrahepatik bulgular: Günlük klinik pratikte unutulmaması gereken bir nokta

Akademik gastroenteroloji dergisi. 2012; 11 (3): 110-112

Fatih ERMIŞ¹, Ahmet UYANIKOĞLU², Filiz AKYÜZ³, Kadir DEMİR³, Sabahattin KAYMAKOĞLU³

**Extrahepatic
manifestations in HCV
(%)**

- Mixed cryoglobulinemia
- Hematologic disorders and malignancy
- Renal involvement
- Others



Distribution of viral genotypes and extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C in Eastern Turkey

Sibel İBA YILMAZ¹, Serpil EROL^{2*}, Ahmet ÖZBEK³, Mehmet PARLAK⁴

Background/aim: To investigate the distribution of viral genotypes, the extrahepatic manifestations, and the relationship between genotypes and extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C.

Materials and methods: The study included 62 treatment-naïve patients with chronic hepatitis C infection. Genotype determination was performed by DNA sequencing analysis. To investigate extrahepatic manifestations, the patients' data, recorded prospectively during the pretreatment period, were analyzed.

Results: Genotype determination was successful in 74.2% of the cases. All patients were infected with hepatitis C virus (HCV) genotype 1b. At least 1 extrahepatic manifestation was identified in 37.1% of the patients. The most frequent clinical manifestations were type II diabetes mellitus (8.1%) and arthralgia or arthritis (8.0%). There was no relationship between extrahepatic manifestations and fibrosis or transaminase levels, but female sex and advanced age were risk factors. Because all patients were infected with the same genotype, the relationship between extrahepatic manifestations and genotype could not be examined.

Conclusion: HCV genotype 1b is predominant in patients with chronic hepatitis C in the Eastern Anatolian Region of Turkey. In total, 37.1% of the patients had at least 1 extrahepatic manifestation. Female sex and advanced age were risk factors for having extrahepatic manifestations.

Kronik HCV enfeksiyonu ve DM

1. HCV enfeksiyonu DM seyri esnasında kazanılan bir hastalıktır.
2. HCV enfeksiyonu DM için bir tetikleyicidir



- KHC enfeksiyonunun; insülin direnci, Tip 2 DM ve takibinde steatoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir

Gill K. Hepatol Int (2016) 10:415–423

- KHC hastalarının %28'inde Tip 2 DM görülür

Cheng C. Chin Med J (Engl) 2014;127:1206–1210

- KHC hastalarında diyabet gelişim riski 11 kat daha fazladır

Mehta SH. Hepatology. 2003;38:50–56

- KHC diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür
 - Özellikle genç ve VKİ'i yüksek olan hastalarda

Younossi ZM. Aliment Pharmacol Ther. 2013;37:647–652

Wang CS. Am J Epidemiol. 2007;166:196–203

Türkiye...

- Kronik hepatit C enfeksiyonu DM için bir risk faktörüdür

Özyılkan E. Diabetes Research 1997; 32:265-71

Balık İ. Flora 1996;3:167-171

- DM olan ve olmayan hastalarda HCV enfeksiyonu varlığı karşılaştırıldığında;
 - DM hastalarının %7.7'sinde, DM olmayan hastaların %2'sinde anti-HCV antikoru daha yüksek saptanmış (p= 0.003)

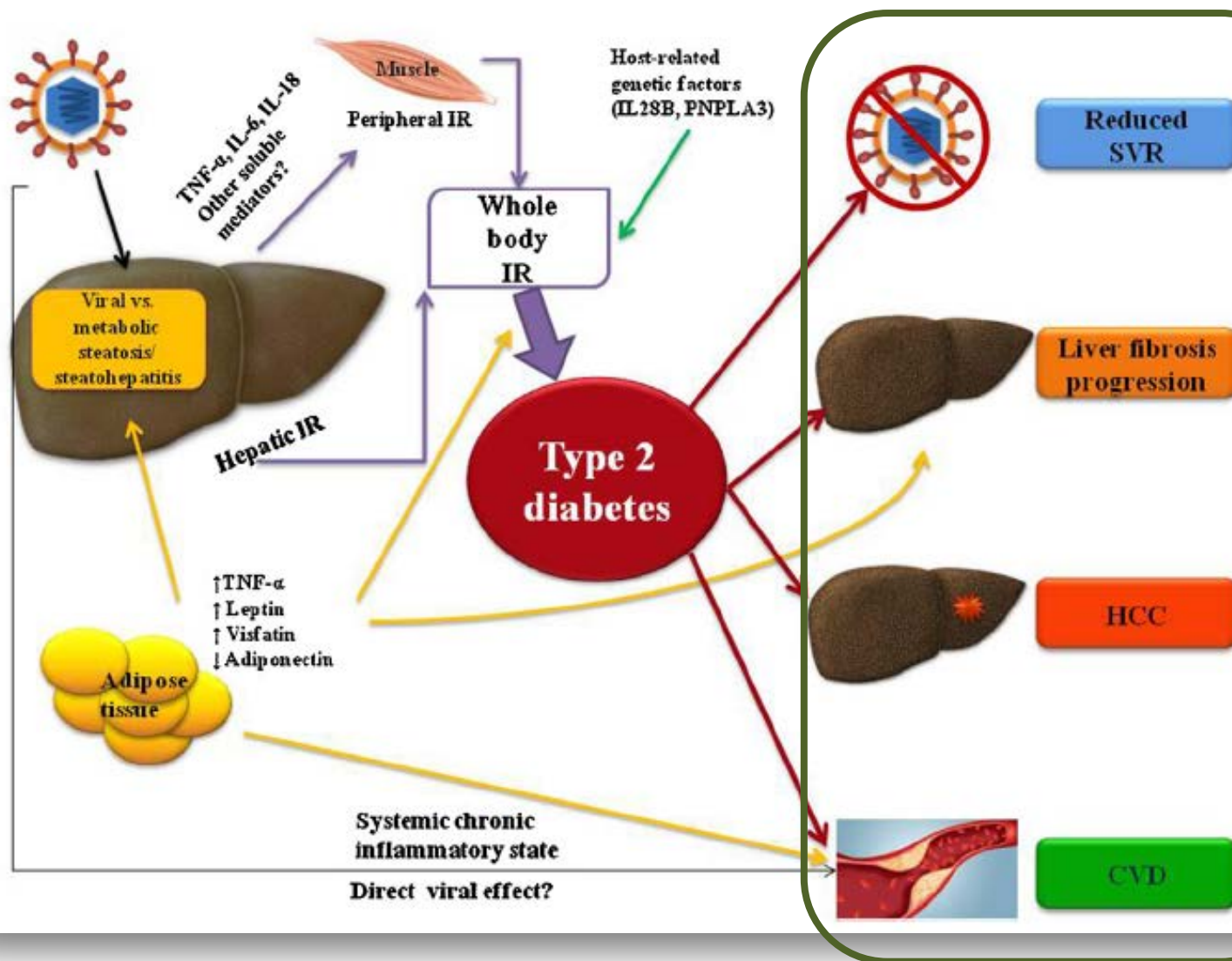
Erol S. Flora 2003;8(4):297-301

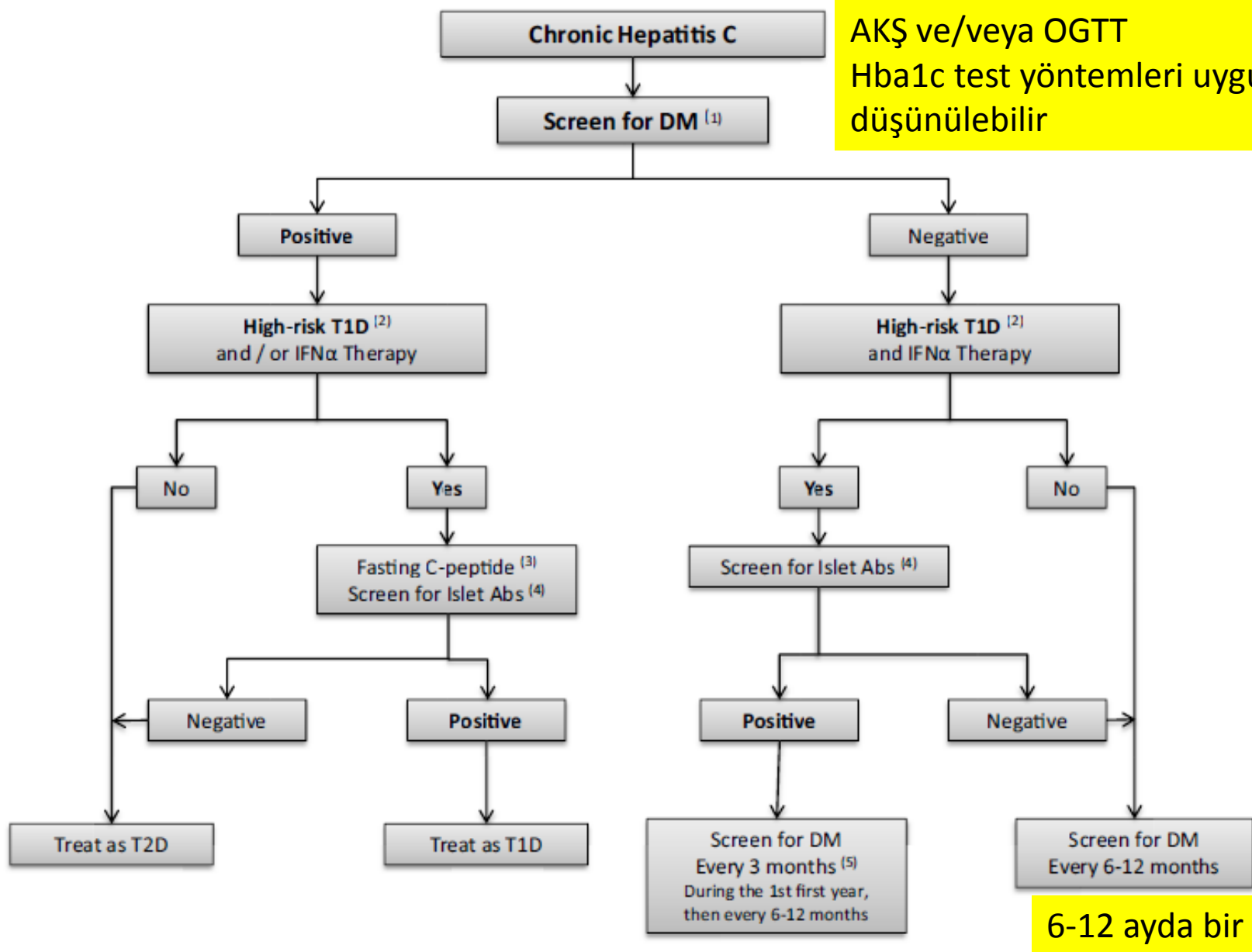


- HCV ilişkili tip 2 DM; **insülin direnci (IR), steatoz ve inflamatuvar süreçler** arasındaki ilişki sonucu ortaya çıkmakta
 - Ciddi KC fibrozisi ve siroz glukoz metabolizma bozukluklarını indükler
 - Özellikle genotip3 te belirgin olmak üzere HCV enfeksiyonunda steatozun indüklenmesi sonucunda
 - HCV --- PGC-1 α $\uparrow$ ---glukoz-6-fosfataz---glukoz üretimi $\uparrow$
 - HCV enfekte hücrelerde GLUT1 ve 2 supresyonu nedeni ile glukoz uptake bozulması
 - HCV---TNF- α $\uparrow$ ---- ISR-1 $\downarrow$ --- IR---DM
 -

Desbois AC. World J Gastroenterol 2017 March 7; 23(9): 1697-1711

Sherman AC. Curr HIV/AIDS rep. 2015;12(3):353-61





AKŞ ve/veya OGTT
Hba1c test yöntemleri uygun ise
düşünülebilir

KVY oranlarını arttırmak için glukoz anormalliklerinin düzeltilmesi gerekli midir ?

- IR ya da Tip 2 DM olan hastalarda metformin bir seçenek olabilir
- Metformin ile tedavinin KVY arttırdığına dair kanıt yok ancak, HCC ve KC-ilişkili ölüm/transplantasyon riskini azalttığı gösterilmiş
- İleri düzey KC hastalığından laktik asidoz riski nedeni ile metformin kullanımı önerilmez
- Diğer ajanlar ile ilgili ileri çalışma gerekliliği

Antiviral tedavinin ekstrahepatik tutulumlar üzerine etkileri

Author	Year	Extrahepatic manifestation	No. Patients	METAVIR	Treatment	Results % (n/study population)	Ref. no.
Gragnani	2016	MC	44	F >3: 21/44 (48%)	SOF based regimens, ± RBV	HCV infection: 100% SVR MC response: 36% (16/44) full complete CR 41% (18/44) complete CR 23% (10/44) partial CR	[67]
Bonacci	2017	MC	64 29 (45%) ACC 35 (55%) CV	All, F4: 37/64 (57%) ACC, F4: 20/29 (69%) CV, F4: 15/35 (44%)	Peg IFN + DAA, SOF based regimens ± RBV, OBV/DSV/PTV/r ± RBV	HCV infection: ACC: 93% (27/29) CV: 94% (33/35) MC response: ACC: 62% (17) Disappearance MC CV: 71% (25/35) complete CR	[66]
Saadoun	2017	MC	41	F >3: 26/41 (63%)	SOF/DCV	HCV infection: 100% SVR MC response: 90,2% (37/41) complete CR 9,8% (4/41) partial CR	[68]
Arcaïni	2016	B-cell indolent LPD	46 37 (84%) MZL 9 (16%) others	F4: 7/46 (15%)	SOF based regimens ± RBV	HCV infection: 98% SVR LPD response: 26% (12/46) complete CR 41% (19/46) partial CR 23% (11/46) stable disease	[83]
Alric	2016	Marginal zone lymphomas, Diffuse large B- cell lymphomas	10	>F3: 7/10 (70%)	SOF based regimens	HCV infection: 90% SVR LPD response: 90% (9/10) complete CR 10% (1/10) partial CR	[82]
Rossotti	2015	Splenic marginal zone lymphoma	1		Faldaprevir, deleobuvir, and ribavirin	SVR and clinical response	[78]
Sultanik	2015	Extranodal marginal zone lymphoma	1		SOF/RBV	SVR and clinical response	[81]
Carrier	2015	B-NHL	5		SOF based regimens	100% SVR, 100% clinical response	[80]

MC: Mixed cryoglobulinemia; ACC: Asymptomatic circulating cryoglobulins; CV: Cryoglobulinemic vasculitis; MZL: Marginal zone lymphoma; SVR: Sustained virological response; CR: Complete response

- ✓ Bütün hastalarda virolojik yanıt elde edilmiş
- ✓ %23'ünde antidiyabetik ilaç dozlarında azaltılmaya gidilmiş
- ✓ %80'ninde Hba1c değerleri gerilemiş
- ✓ %67'sinde AKŞ değerlerinde azalma saptanmış

Author	Year	Manifestation			
Pavone	2016	T2D	29	SOF based regimens and OBV/DSV/PTV/r	Virologic response, 80% reduction of glycated hemoglobin, 67% reduced fasting glycaemia
Nagao	2016	Oral lichen	7	DCV/ASV	100% SVR, 100% CR
Hatch	2016	PCT	1	SOF/LDV	SVR and CR
Tong	2016	PCT	1	SOF/LDV	SVR and CR
Combalia	2017	PCT (HIV coinfection)	16	Not reported	94% SVR, 100% clinical and laboratory response

Polo ML. *Expert Review of Anti-infective Therap.* 2017. DOI: 10.1080/14787210.2017.1354697y

Case Report

Treatment of Chronic Hepatitis C Can Improve Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes

Nalan Okuroglu , Meltem Sertbas, and Ali Ozdemir

University of Health Sciences, Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital, Department of Internal Medicine, Istanbul, Turkey

Hindawi

Case Reports in Hepatology

Volume 2018, Article ID 5260510, 2 pages

<https://doi.org/10.1155/2018/5260510>

- 73 yaş kadın-Tip 2 DM (7 yıldır insülin tedavisi)
- HCV genotip 1b- Son dönem KC yetmezliği- KC tx (20 ay önce)
- Sofosbuvir-ledipasvir + ribavirin, 24 hafta
- İnsülin tedavisinde düzenlemelere rağmen devam eden hipoglisemik episodlar nedeni ile başvuru
- AKŞ --- 105 mg/dl, TKŞ --- 200 mg/dl, Hba1c --- 4.8
- DEA tedavisi sonrası etkin virolojik yanıt ve insülin tedavisi kesilerek sadece diyet kontrolü ile öglisemik olarak izlenmekte

- EASL 2018

- Kronik HCV ilişkili mikst kryoglobulinemi ve renal hastalıkların tedavisinde mutlaka IFN'suz, ribavirinsiz DEA temelli kombinasyonlar kullanılmalıdır. Yan etki gelişimi açısından dikkatli izlem
- HCV-ilişkili renal hastalıklarda rituksimab endikasyonuna multidispliner olarak karar verilmelidir
- HCV-ilişkili lenfoma tedavisinde spesifik KT ile kombine olarak IFN'suz, ribavirinsiz rejimler kullanılmalıdır (ilaç-ilaç etkileşimlerine dikkat edilerek)

Sonuç olarak...

- HCV kronik enfeksiyonu sıklıkla ve birçok ekstrahepatik tutulumla ilişkili olabilir
- Antiviral tedavinin HCV ye bağlı ekstrahepatik tutulumlar üzerindeki olumlu etkisi ile; KC-dışı komplikasyonlar ve tüm nedenlere bağlı mortalite önlenir
- Yüksek virolojik etkinliği olan IFN'suz tedavi rejimleri ile; düşük yan etki, HCV-ekstrahepatik tutulumların tedavisi ve kür
- KVV sağlanan hastalarda; IR gelişimi engellenerek Tip 2 DM açısından koruma sağlanabilir

TEŞEKKÜRLER