



Hepatit C Virusu

Klinik Bulgular ve Ekstrahepatik Tutulum

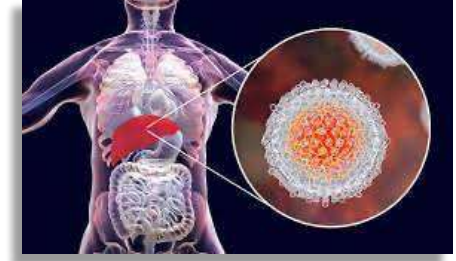
Doç. Dr. Güle ÇINAR

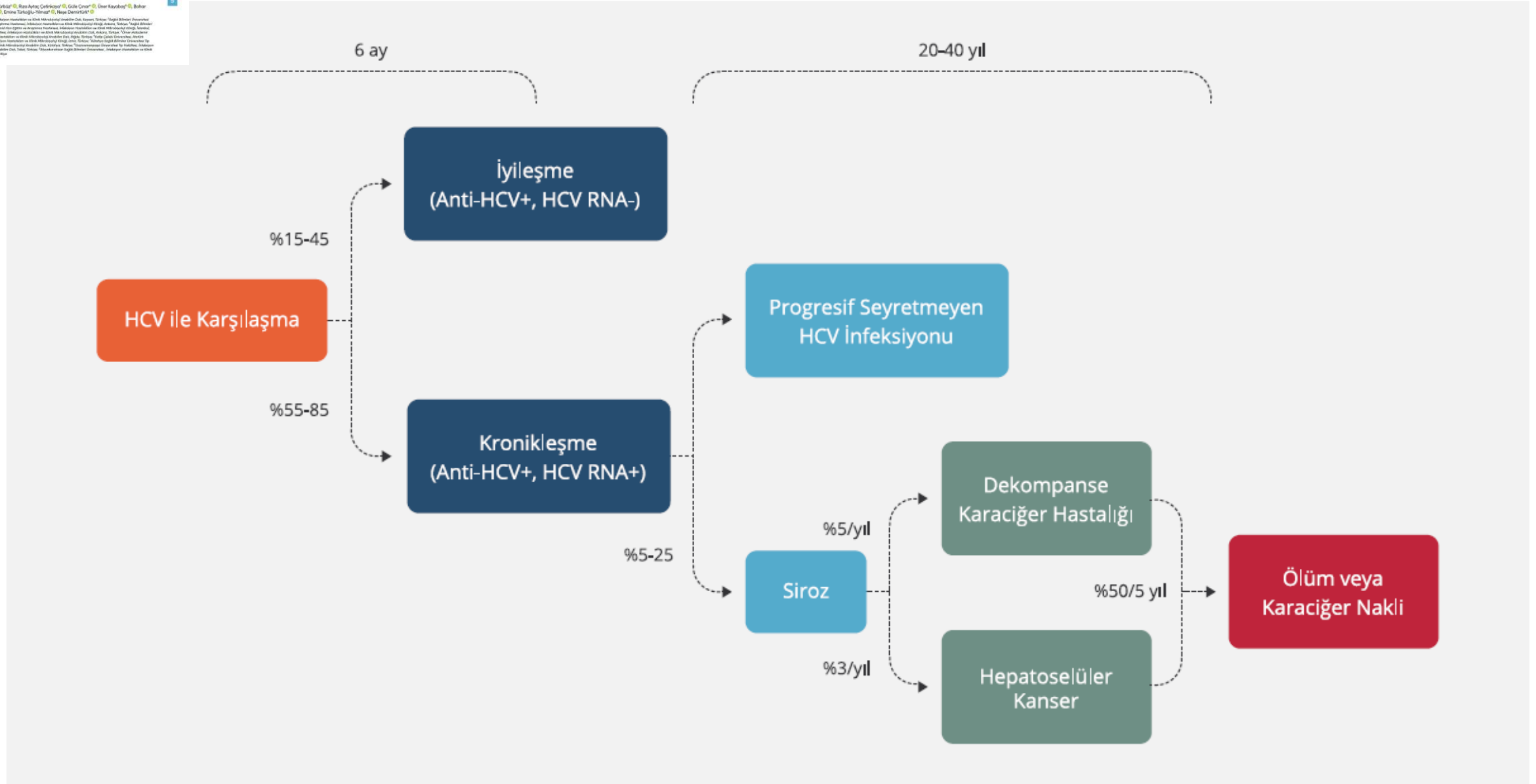
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

HCV

- Primer hedef organ: KC
- Başta lenfoid doku olmak üzere diğer birçok dokuda
- Hepatik
- Ekstrahepatik





Şekil 1. HCV enfeksiyonunun Doğal Seyri (Kaynak 20'den uyarlanmıştır.)

**Kronik Hepatit C Virüsü İnfeksiyonunun
Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon
Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu
Uzlaş Raporu-2023 Güncellemesi**

Management of Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Consensus Report
of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical
Microbiology and Infectious Diseases-2023 Update

Bilgin Aygün¹, Yasın Çelikkaya², Recep Arslan Çelikkaya³, Çelik Öner⁴, Ömer Karaboy⁵, Bahar
Ömer⁶, Pinar Karlıoğlu⁷, Emine Tokgözoğlu⁸, Nese Demirel^{9,10}

¹Tuzla Ünv. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, ²Kocaeli Ünv. Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ³Yıldırım Beyazıt Ünv. Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ⁴Yıldırım Beyazıt Ünv. Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ⁵Yıldırım Beyazıt Ünv. Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ⁶Yıldırım Beyazıt Ünv. Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ⁷Yıldırım Beyazıt Ünv. Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ⁸Yıldırım Beyazıt Ünv. Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ⁹Yıldırım Beyazıt Ünv. Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, ¹⁰Yıldırım Beyazıt Ünv. Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı

Klimik Dergisi 2023; 36(Özel Sayı 1): 43-75

Tablo 1. Hepatit C Virüsü İnfeksiyonunun Doğal Seyrini Etkileyen Faktörler (Kaynak 20'ten uyarlanmıştır.)

Konak Faktörleri	Viral Faktörler	Çevresel Faktörler
İnfekte Olunan Yaş	Viral Yük	Alkol Kullanımı
Cinsiyet	Viral Türümsüleri/ Genotip	Sigara Kullanımı
İrk	HIV Koinfeksiyonu	Esrar Kullanımı
Obezite	HBV Koinfeksiyonu	Kafein Tüketimi
Steatoz		
İnsülin Direnci / Diabetes Mellitus		
Genetik Faktörler		
ALT Düzeyi		
Egzersiz		

Yakın Zamanda Edinilmiş Hepatit C Doğal Seyir

- Anikterik seyir %70-80
- < %20-30 klinik olarak spesifik olmayan belirtiler
- Halsizlik
- Güçsüzlük
- İştahsızlık
- Sarılık sadece %15-20
- Maruziyetinden 2-26 hafta sonra semptomlar
- Akut hastalık süresi: 2-12 hafta
- 12 hafta içinde anti-HCV oluşumu

Klinik Dergisi 2023; 36(Özel Sayı 1): 43-75

Kronik Hepatit C Virusü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu-2023 Güncellemesi

Management of Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Consensus Report
of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical
Microbiology and Infectious Diseases-2023 Update

Bilgehan Aygen¹, Yunus Gürbüz², Rıza Aytaç Çefinkaya³, Güle Çınar⁴, Üner Kayabaşı⁵, Bahar
Çirmer⁶, Pınar Korkmaz⁷, Emine Türkoğlu-Yılmaz⁸, Neşe Demirtürk⁹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye; ²Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Diyadinin Halk Sağlığı Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye; ³Sağlık Bilimleri
Üniversitesi, İktisadi İdari Bilimler Fakültesi, İktisadi ve Sosyal Bilimler Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye; ⁴Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye; ⁵Ömer Halisdemir
Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye; ⁶Yıldırım Çelebi Üniversitesi, İktisadi
Eğitim ve Araştırma Enstitüsü, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye; ⁷Kocaeli Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp
Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye; ⁸Bozok Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, İnfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye; ⁹Marmara Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Fulminan hepatit <%1

- +Kronik HBV infeksiyonu
- HIV koinfeksiyonu
- +İmmünosüpresyon

Akut infeksiyonun ardından HCV klirensi ile ilişkili faktörler;

IFNL3 (önceden IL28B olarak adlandırılıyordu) olumlu genetik polimorfizmi

Kadın olmak

Yüksek ALT seviyesi

Sarılıkla giden hastalık

HCV RNA konsantrasyonlarında hızlı düşüş

HCV bulaşmasından 12 hafta sonra HCV RNA'nın saptanması, hastalığın kronikleştiğini ve yüksek riskli gruplarda devam eden bulaşmayı önlemek için tedavi gerekliliğini gösterir.

Kronik Hepatit C

- %55-85 kronikleşme
- KHC hastalığı %10-20'sinde 20-30 yıl içinde dekompanse siroz ve HSK gibi komplikasyonlar

Hızlı ilerleme; İnfeksiyonun ileri yaşta kazanılması

Erkek cinsiyet

Obezite

Fazla alkol tüketimi

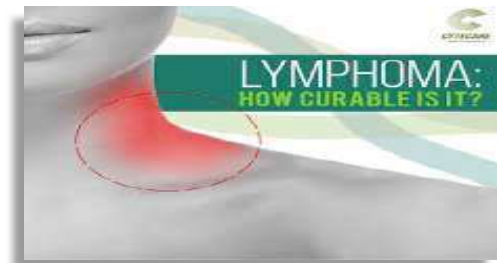
HIV koinfeksiyonu

İmmün baskılanma

- KC fibrozisi olmayanlarda HSK gelişimi %1/5 yıl
- Sirozu olanlarda HSK gelişimi %13/5 yıl
- HSK gelişme riski artışı:
 - HBV koinfeksiyonu
 - DM
 - Steatoz
 - HCV genotip 3
 - Fazla alkol tüketimi
 - İleri yaş
 - Düşük trombosit sayısı
 - Erkek cinsiyet

Ekstrahepatik Tutulumlar

- %75 kadarında ekstrahepatik belirtiler yanı sıra bağışıklık durumu veya inflamatuvar süreçlerle ilişkili durumlar
- Mikst kriyoglobülinemi vaskülit
- Lenfoproliferatif hastalık (Hodgkin dışı lenfoma, hepatosplenik T-hücreli lenfoma)
- Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık
- Böbrek hastalığı (tip 1 MPGN, FSGS, interstisyel nefrit)
- Tip 2 DM
- Deri hastalıkları (porfiriya kutanea tarda, liken planus)
- Tiroid hastalığı (Hashimoto tiroiditi, Graves hastalığı)
- Göz hastalığı (Mooren ülserleri, Sjögren sendromu)



Extrahepatic manifestations associated with chronic Hepatitis C Virus infection

A Flores-Chávez^{1,2,3}, JA Carrion⁴, X Forns⁵, M Ramos-Casals^{1,6}

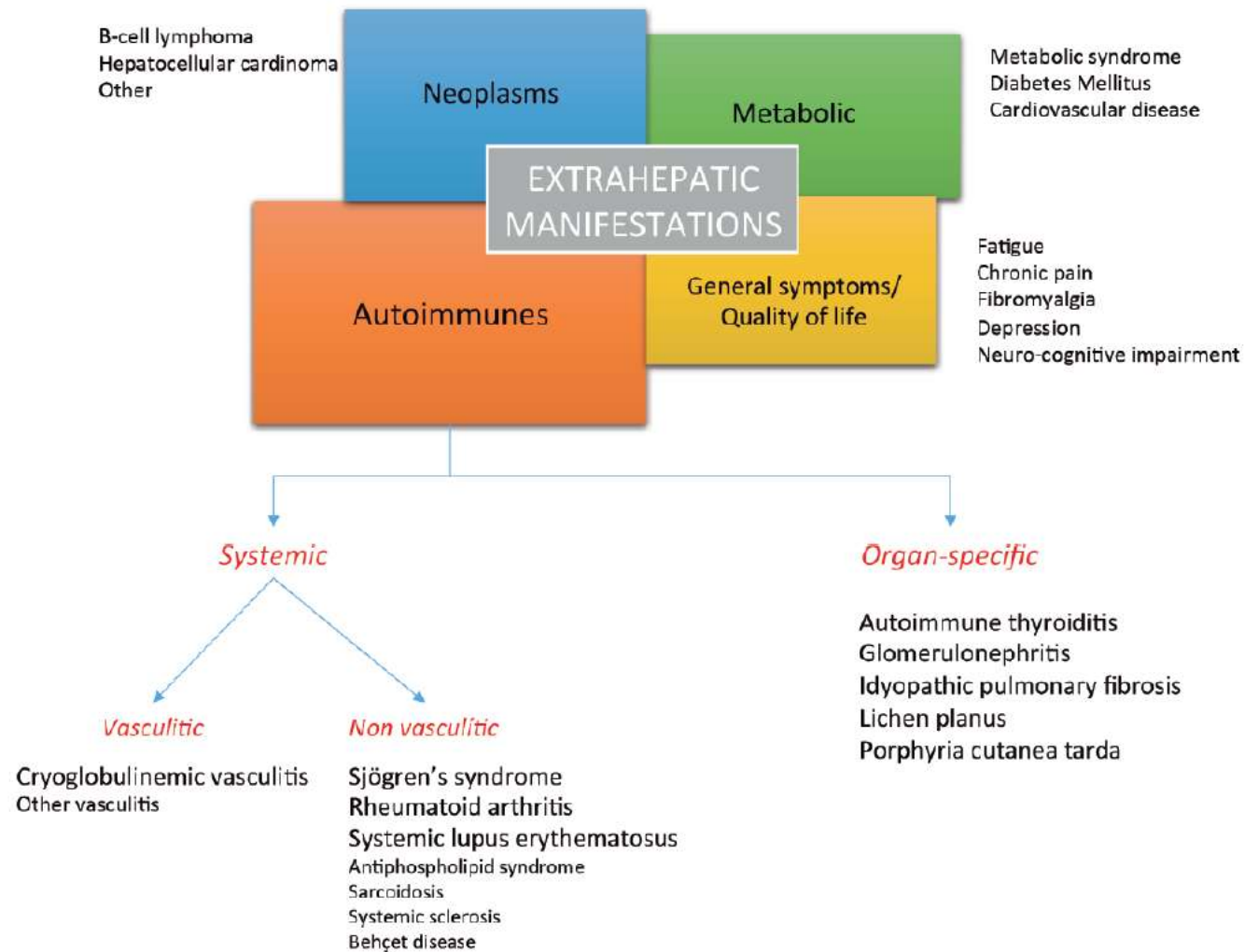


Figure 1. Classification of extrahepatic manifestations associated with chronic HCV infection.

Table 2. Organ-specific manifestations of HCV patients with extrahepatic manifestations according to severity.

a) Mild and Moderate Manifestations

- Purpura
- Sporadic cutaneous ulceration
- Arthralgia/Arthritis
- Non-inflammatory muscle pain
- General conditions (malaise, fever)
- Mild to moderate neuropathy (sensitive)

b) Severe manifestations

- Persisting, multiple cutaneous ulceration that does not heal
- Finger ischemia
- Severe neuropathy (Motor or motor-sensitive)
- Glomerulonephritis with / without renal disease / nephrotic syndrome
- Interstitial lung disease
- vascular gastrointestinal affectation (non-necrotizing)
- severe autoimmune cytopenias (symptomatic hemolytic anemia / thrombocytopenia)

c) potentially fatal manifestations

- Rapidly progressive glomerulonephritis
 - CNS affectation
 - Acute Necrotizing intestinal vasculitis
 - Alveolar hemorrhage
 - Coronary artery disease (other etiology excluded)
-

The International Study Group of Extrahepatic Manifestations Related to Hepatitis C Virus Infection (ISG-EHCV)

- Hasta yaşı
- Hastalık yaşı
- Kadın cinsiyet
- Karaciğer fibrozisi



Autoimmunity Reviews

Volume 15, Issue 12, December 2016, Pages 1145-1160



Review

International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement



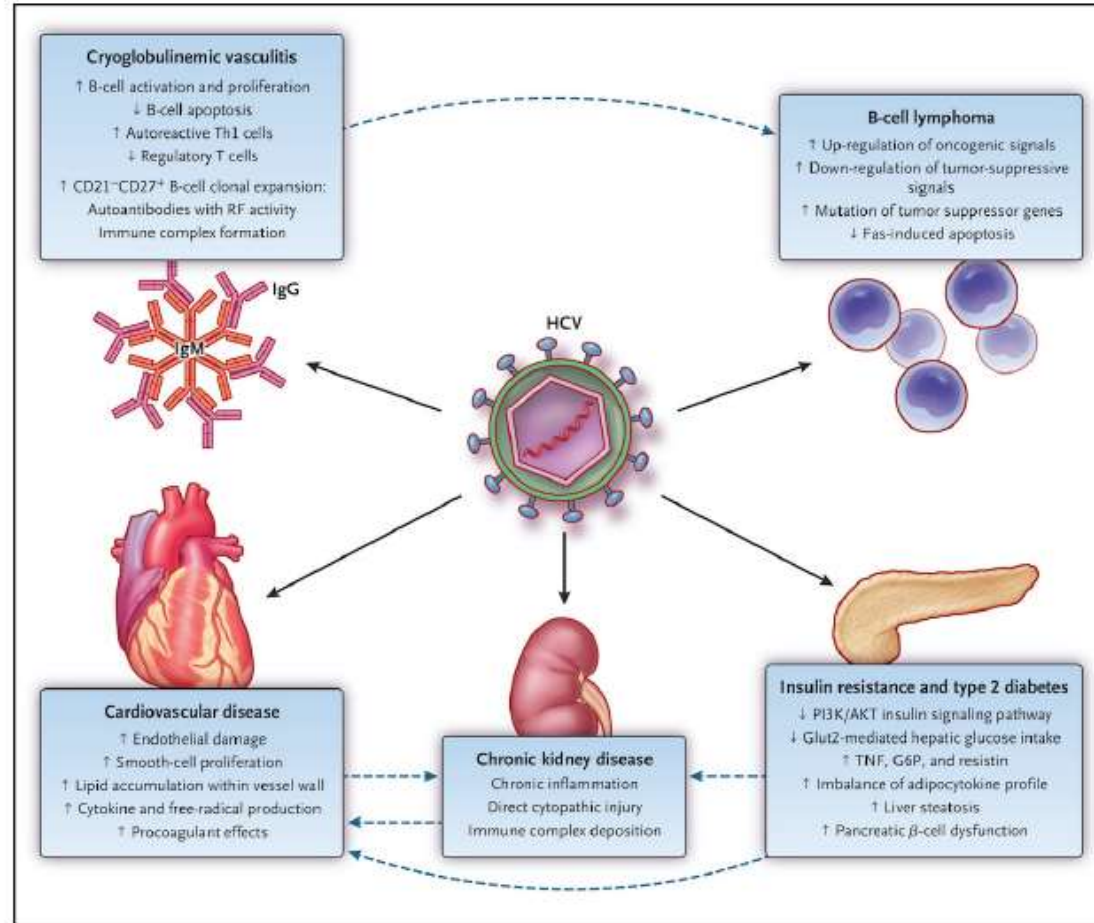
[Clodoveo Ferri](#)^a  , [Manuel Ramos-Casals](#)^b, [Anna Linda Zignego](#)^c,
[Luca Arcaini](#)^{d,e}, [Dario Roccatello](#)^f, [Alessandro Antonelli](#)^g, [David Saadoun](#)^{m,n,o,p},
[Anne Claire Desbois](#)^{m,n,o,p}, [Marco Sebastiani](#)^q, [Milvia Casato](#)^h ,
[Peter Lamprecht](#)^l , [Alessandra Mangia](#)^j , [Athanasios G Tzioufas](#)^k ,
[Zobair M Younossi](#)^l, [Patrice Cacoub](#)^{m,n,o,p}, on behalf of the ISG-EHCV coauthors¹

Figure 1 Major Pathophysiological Mechanisms Implicated in Extrahepatic Manifestations of HCV Infection.

Source: Cacoub P, Saadoun D. Extrahepatic Manifestations of Chronic HCV Infection. *N Engl J Med.* 2021;384:1038-52. Reproduced with permission from the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.



Esansiyel miks kriyoglobulinemi

- Tip II kriyoglobulinemi
- Serumda bir (monoklonal) veya daha fazla (miks veya poliklonal) kan proteininin varlığı; bu proteinler, normal vücut sıcaklığının altındaki sıcaklıklarda (37°C'nin altında) in vitro olarak geri dönüşümlü olarak çöker.
- Çöken kan proteinlerine kriyoglobülinler denir ve serum yeniden ısıtıldığında tekrar çözülürler.
- Kriyoglobulinler ya saf immünoglobulinlerden ya da immünoglobulinler ve kompleman karışımından oluşur.

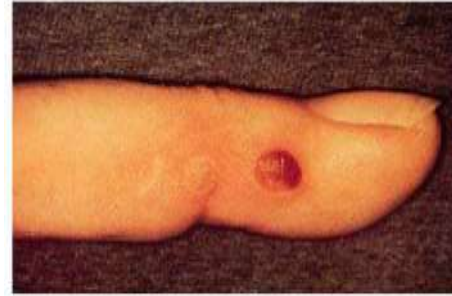
- % 50-100 HCV
- Küçük - orta büyük damar duvarlarında HCV partiküllerini içeren immün kompleksler birikimi
- Endotelyal aktivasyon, kemotaktik peptidlerin uyarılması
- Lökositoklastik vaskülit

Extrahepatic Conditions Related to HCV infection

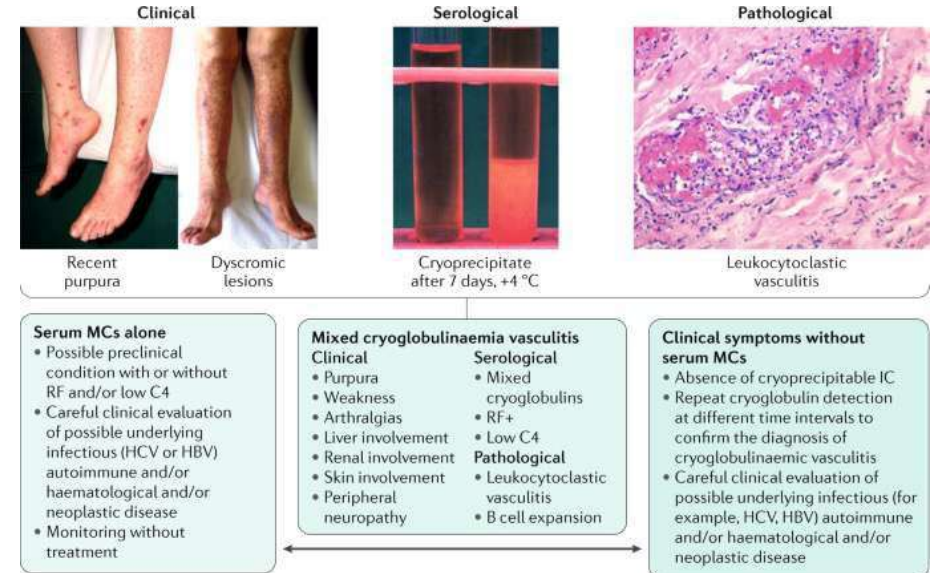
This is a PDF version of the following document:
Module 2: [Evaluation, Staging, and Monitoring of Chronic Hepatitis C](#)
Lesson 7: [Extrahepatic Conditions Related to HCV Infection](#)

You can always find the most up-to-date version of this document at
<https://www.hepatitisC.uw.edu/go/evaluation-staging-monitoring/extrahepatic-conditions/concept/all/>

- Purpura, miyalji ve artralji üçlüsü (Meltzer üçlüsü) en sık görülen tablo
- %30'unda böbrek hastalığı: Membranoproliferatif glomerülonefrit
- Palpable purpura
- Kronik bacak ülserleri
- Artralji
- Güçsüzlük
- Miyalji
- Periferik nöropati



Leukocytoclastic vasculitis appearing as raised purpura. This lesion can occur with any vasculitic syndrome and in the collagen vascular diseases.



Extrahepatic Conditions Related to HCV infection

This is a PDF version of the following document:

Module 2: [Evaluation, Staging, and Monitoring of Chronic Hepatitis C](#)
Lesson 7: [Extrahepatic Conditions Related to HCV infection](#)

You can always find the most up-to-date version of this document at:
<https://www.hepatitisC.uw.edu/go/evaluation-staging-monitoring/extrahepatic-conditions/core-concept/all>

HCV antijenleri, B hücresi klonal genişlemesini ve antikor üretimini indüklediği düşünülen B lenfositlerinin kronik stimülasyonunu tetikler ve B hücreli Hodgkin dışı lenfoma gelişme potansiyeli taşır.

Lenfomalar

B hücreli Hodgkin dışı lenfoma:

Primer hepatik lenfoma

Diffüz büyük B hücreli lenfoma

Marjinal zon lenfoması

Lenfoplazmasitik lenfoma

Villöz lenfositli dalak lenfoması

Ekstranodal marjinal zon B hücreli lenfoması

(Mukoza ile ilişkili lenfoid doku)

Extrahepatic Conditions Related to HCV infection

This is a PDF version of the following document:

Module 2: [Evaluation, Staging, and Monitoring of Chronic Hepatitis C](#)

Lesson 7: [Extrahepatic Conditions Related to HCV Infection](#)

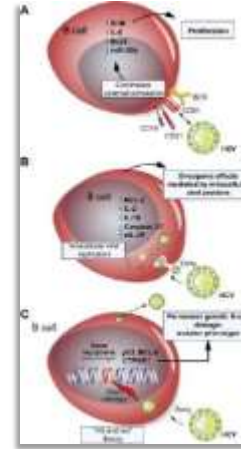
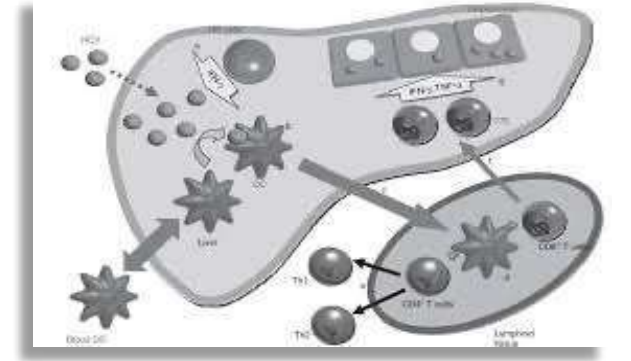
You can always find the most up-to-date version of this document at

<https://www.hepatitisC.uw.edu/go/evaluation-staging-monitoring/extrahepatic-conditions/core-concept/all>

- **Kronik Antijen Stimülasyonu:** Bu modelde, HCV antijenleri external B hücresi lenfosit reseptörlerini (CD19, CD21, CD81) sürekli olarak uyarır ve bu, hücre içi onkogenik sinyallerin up regülasyonuna ve tümör baskılayıcı sinyallerin down regülasyonuna yol açar ve sonuçta B hücrelerinde çoğalma artar.
- **Viral Proteinler Yoluyla Doğrudan Transfer:** HCV'nin B lenfositleri içinde replikasyonu, onkogenik sinyallerin indüklenmesine yol açabilen ve dolayısıyla dönüştürücü onkogenik etkilere neden olabilen bir dizi HCV proteini üretir. HCV çekirdeği ve NS3 proteinleri en güçlü ilişkiye sahiptir.
- **"Vur ve Kaç" Teorisi:** Bu modelde HCV, B lenfositlerini geçici olarak infekte eder ve bu işlem sırasında virus, sitidin deaminaz ve hataya açık polimerazları indükleyen çift sarmallı DNA kırılmalarına neden olabilir.
Bu değişiklikler, p53, BCL-6 ve beta-katenin dahil olmak üzere tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonları içerebilir.

- 48 çalışma metaanaliz - 5542 hasta
 - > %15 HCV
 - Genel popülasyon %1,5

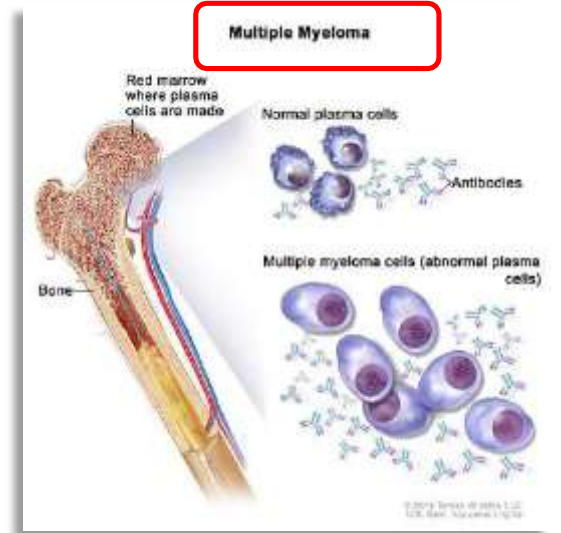
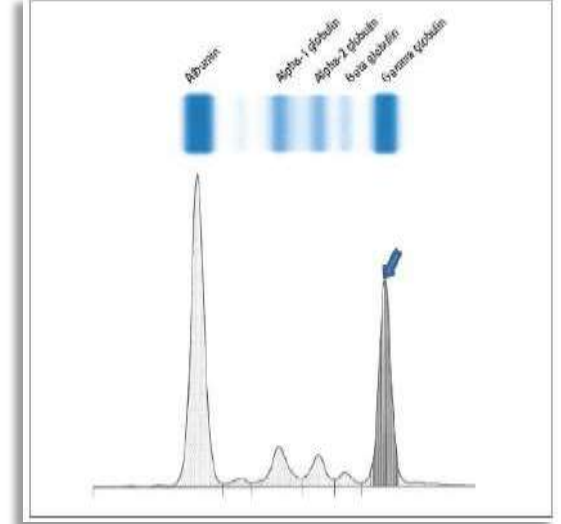
- Geniş kapsamlı 146,394 kohort çalışma
 - 7 yıl
 - 1,28 risk
 - 28 kat artış



doi: 10.1053/j.gastro.2003.09.025.
doi: 10.1001/jama.297.18.2010.

Monoklonal gammopatiler

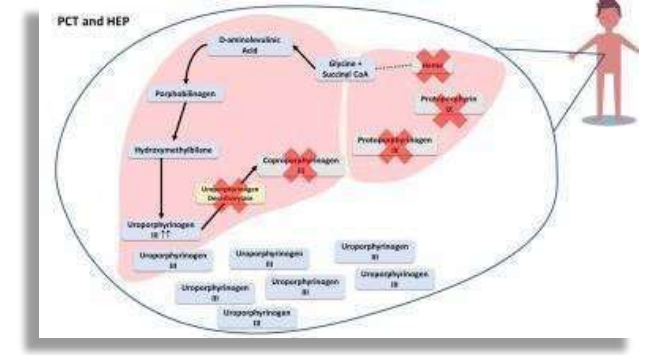
- HCV - B lenfosit – plazma hücresi
- 2 merkez vaka-kontrol
 - 239 HCV infeksiyonu
 - 98 HCV negatif (kontrol)
 - 26 monoklonal gammopati
 - Multiple myelom 9
 - %11-1



Dermatolojik Hastalıklar

Porfiriya kutanea tarda

- Hepatik üroporfirinojen dekarboksilaz
- Karaciğerde, kan ve idrarda **üroporfirinlerin birikmesi**
- **Veziküler**
- **Ciltte eroze lezyon**
- Işığa duyarlı
- Güneşe maruz kalma ve/veya minör travma hemorajik
- 2167 hasta 50 çalışmanın sistematik incelemesi
- HCV prevalansı yüzde 50
- **Antiviral tedavi; HCV viremisi kaybolması**



Liken planus

- Düz tepeli, morumsu, kaşıntılı papüller
- Mukoza, tırnak
- Sistematik inceleme,
Oral liken planus hastaları-kontrol grup
Reaktif anti-HCV x2, x6
- Japonya 261 Kronik HCV infeksiyonu
71 oral mukoza liken planus
x10



Otoimmün Bozukluklar

- Sublinik (ANA, AMA, RF, Antitiroglobulin, ASMA, Antikardiyolipin, LKM..)
- Tiroid hastalıkları
- Sialadenit
- Otoimmün trombositopenik purpura
- Sjögren sendromu (%48)
- SLE (%13)
- Poliartris Nodosa (%6)

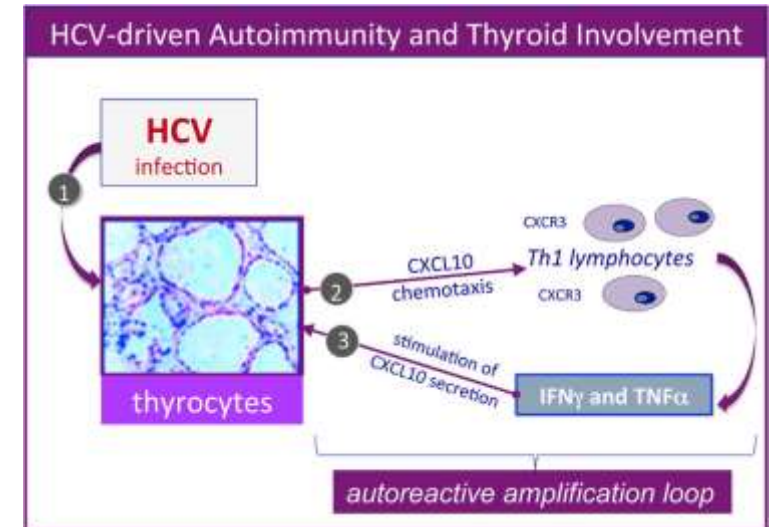
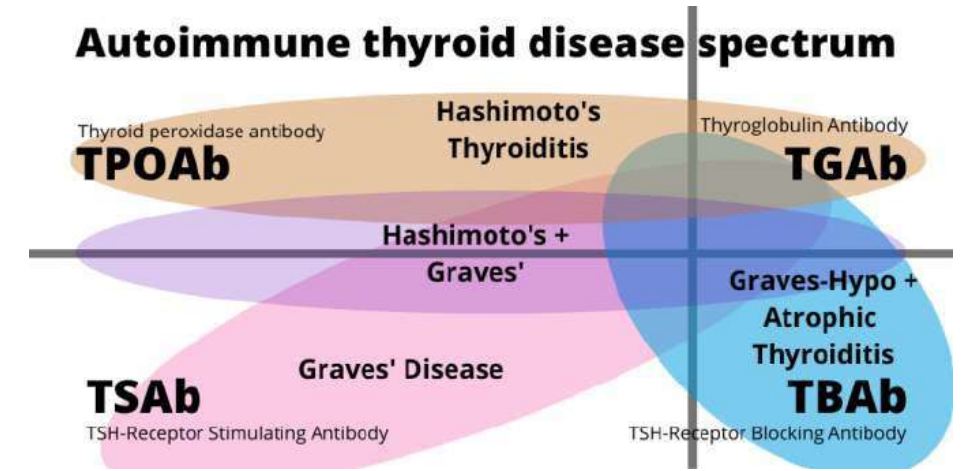
Sjögren sendromu / Sicca semptomları

- Göz kuruluğu
- Dil kuruluğu
- Artrit
- Kuru cilt-Döküntü
- Sindirim problemleri
- Kuru öksürük
- 102 çalışma içeren metaanaliz
HCV – Sjögren %15
Kontrol <%1



Tiroid hastalıkları

- HCV infeksiyonu
- Anti-tiroid antikor %5-17
- Hashimato
- Graves hastalığı
- Tiroid hastalığı %2-13



Trombositopeniler immun Trombositopenik Purpura

Rawi S. *et al*: TCP in chronic HCV: Mechanisms and treatment

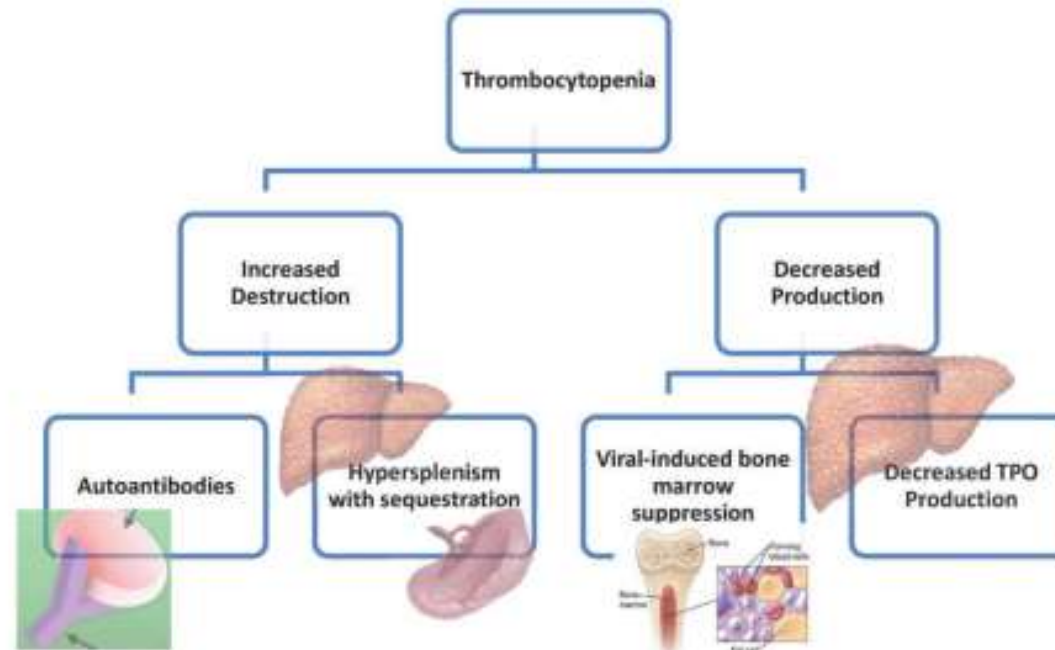
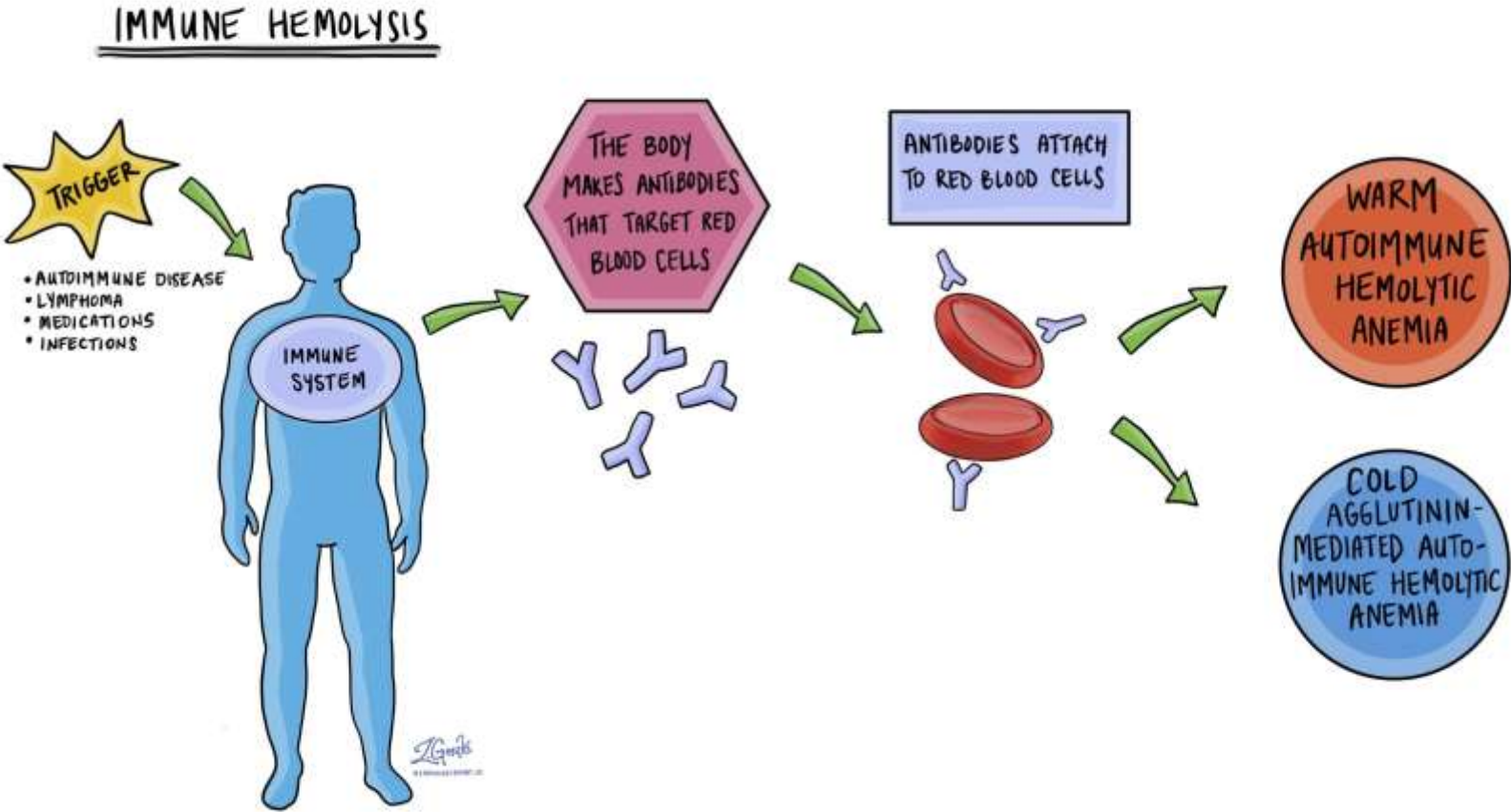
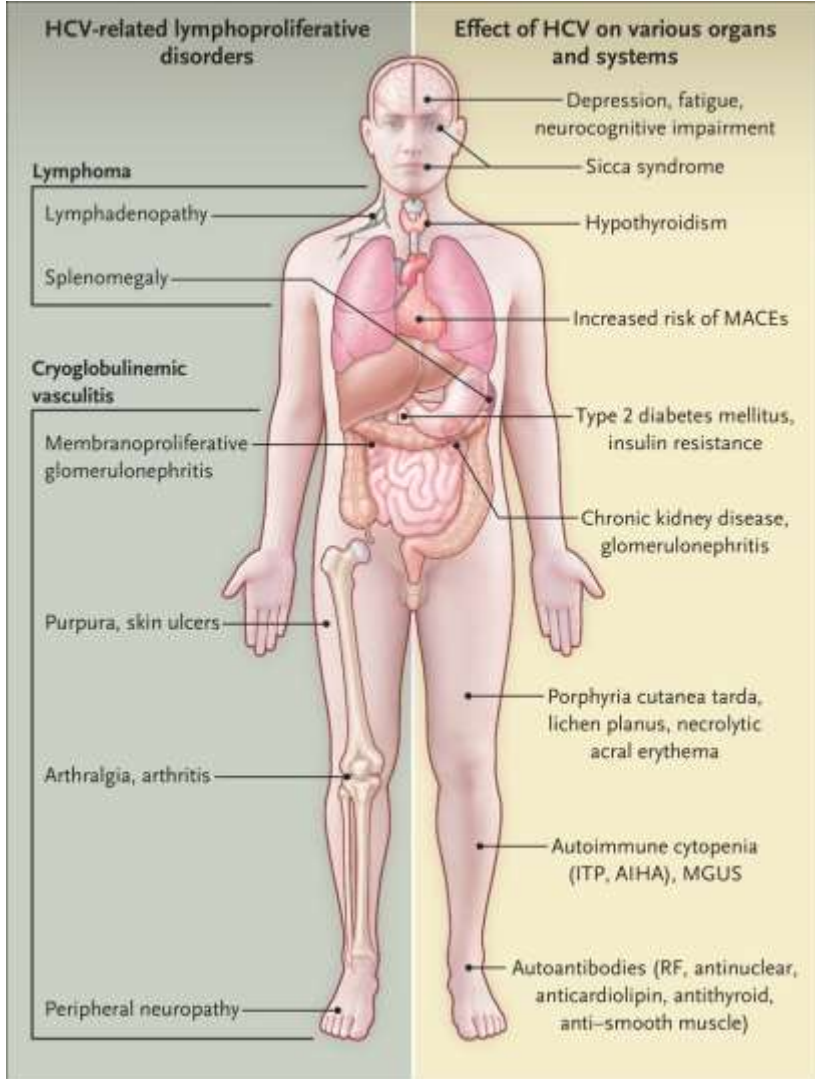


Fig. 1. Pathophysiologic mechanisms of thrombocytopenia.

Otoimmün Hemolitik Anemi





HCV ile infekte olan çoğu hasta durumdan habersiz olduğu için, ekstrahepatik bulgular saptanan hastalarda HCV enfeksiyonunun, HCV enfeksiyonu saptanan kişilerde ise sık görülen ve güçlü ilişkisi olduğu kanıtlanmış ekstrahepatik hastalıkların varlığı araştırılmalıdır.

Urfa'yı seveceksen řu tablo için seveceksin!!!...

