

Kronik Hepatit C Enfeksiyonunda Elektrofizyolojik Anormallikler İçin Tarama: Periferik Nöropati ve Optik Nöropati

Screening for Electrophysiological Abnormalities in Chronic Hepatitis C Infection: Peripheral Neuropathy and Optic Neuropathy

Aslı KÖŞKDERELİOĞLU¹, Pınar ORTAN¹, Alpaz ARI², Muhteşem GEDİZLİOĞLU¹

¹İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Kronik hepatit C enfeksiyonu olan asemptomatik bireylerde periferik nöropati ve optik nöropati varlığını araştırmak.

Yöntem: Kronik hepatit C enfeksiyonu nedeniyle enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde takipli ardışık 30 hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 30 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Tüm hastaların sinir iletim çalışmaları ile görsel uyanılmış potansiyelleri (VEP) kaydedildi. Hastaların ayrıntılı nörolojik ve oftalmolojik muayenesi yapıldı ve Hepatit C enfeksiyonuna ilişkin hastalık süresi ve interferon kullanımı bilgileri kaydedildi. Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Hepatit C enfeksiyonu olan hastaların 16'sı kadın ve 14'ü erkekti. Ortalama yaş 57,5, ortalama hastalık süresi ise 6,43 yıldır. Hastaların P100 latansları normal sınırlarda iken, amplitüdüleri normal kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşüktü. On beş hastanın sinir iletim çalışmalarında anormallik saptandı. İki hastada sensoriyel nöropati, 4 hastada sensorimotor polinöropati, 7 hastada karpal tünel sendromu, 2 hastada

ise karpal tünel sendromu ve sensorimotor polinöropati birlikteliği vardı. Kontrol grubunda periferik sinir iletim çalışmaları ile VEP latans ve amplitüd değerleri normal sınırlardaydı.

Sonuç: Hepatit C virüsü periferik nöropatiden kognitif yıkıma kadar farklı yelpazede nörolojik hastalıklara sebep olabilir. Mononöritis multipleks, duysal aksonal periferik nöropatiler; multipl motor mononöropatiler görülebilir. C hepatitinin vaskülitik tutuluş ile periferik sinirleri etkilediği, interferon tedavisinin de optik nöropatiye neden olabileceği bilinmektedir. Patogenezi otoantikolar, sitokinler, kemokinler ve kriyoglobulinler suçlanmaktadır. Biz de hepatit C enfeksiyonu olan hasta grubumuzda periferik sinir etkilenmesi ve optik nöropati varlığını araştırdık. Sonuç olarak hasta grubumuzun yarısında çeşitli tipte periferik nöropatiler ve aksonal tipte optik trakt etkilenmesi izledik.

Anahtar kelimeler: Hepatit C, periferik nöropati, karpal tünel sendromu, optik nöropati

ABSTRACT

Introduction: To investigate the existence of peripheral and optic neuropathies in asymptomatic individuals with hepatitis C infection.

Methods: Thirty consecutive patients who were followed in a hepatitis C outpatient clinic were recruited for electrophysiological evaluation together with 30 age- and gender-compatible healthy controls. All patients had a detailed neurological examination. The information regarding the disease duration and management with interferons were collected. Nerve conduction studies and visual evoked potentials (VEP) were recorded in all subjects. The results of the patient and control groups were statistically compared.

Results: Of the patients with hepatitis C infection, 16 were females and 14 males. The mean age was 57.5 years, and the average disease duration was 6.43 years. The P100 latencies in the patient group were within normal limits, while the amplitudes were meaningfully small by comparison with the controls. There were some abnormalities in the nerve conduction studies of 15 patients. Sensorial neuropathy was detected in two patients, sensorimotor polyneuropathy in four, carpal

tunnel syndrome in seven, and carpal tunnel syndrome and sensorimotor polyneuropathy as comorbid states in another two patients. The nerve conduction studies and VEP parameters were entirely normal in the control group.

Conclusion: Hepatitis C-related neurological abnormalities may occur both in the central and peripheral nervous system. Mononeuritis multiplex, sensorial axonal neuropathy, and multiple mononeuropathies are some of the presentations of the peripheral nervous system involvement. The mode of infection is considered to be via vasculitic mechanisms. In addition, optic neuropathy is a known complication of interferon treatment. Autoantibodies, cytokines, chemokines, and cryoglobulins are accused to play roles in the pathogenesis. In this study, we investigated the involvement of the peripheral nervous system and optic nerves in a group of patients with hepatitis C. The results were in favor of peripheral nerve injury of various types and optic neuropathy of the axonal type.

Keywords: Hepatitis C, peripheral neuropathy, carpal tunnel syndrome, optic neuropathy

GİRİŞ

Hepatit C virus (HCV) enfeksiyonu, karaciğer dışı organ tutulumuna neden olabilen, kronik bir enfeksiyondur. Nörolojik komplikasyonlar çok çeşitlidir ve periferik nöropatiden bilinç değişikliğine kadar geniş bir yelpazede ortaya çıkmaktadır. Hepatit C virus, mikst kriyoglobulineminin en iyi bilinen nedenidir. Ayrıca, hepatit C virus ilişkili mikst kriyoglobulinemide periferik sinir sistemi (PSS) tutuluşu oldukça sık görülmektedir (1,2,3). Mikst kriyoglobulinemi varlığında en sık subakut distal simetrik sensorimotor polinöropati şeklinde tutuluş izlenmesine rağmen, serum kriyoglo-



Yazışma Adresi/Correspondence Address: Aslı Köşkdereoğlu, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İzmir, Türkiye E-posta: copura@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 07.02.2015 **Kabul Tarihi/Accepted:** 11.03.2015

©Copyright 2016 by Turkish Association of Neuropsychiatry - Available online at www.noropskiyatrisivi.com

©Telif Hakkı 2016 Türk Nöropsikiyatri Derneği - Makale metnine www.noropskiyatrisivi.com web sayfasından ulaşılabilir.

bulini negatif olan bireylerde de periferik nöropati (PN) saptanabilmektedir (4,5). Bu hastalarda sıklıkla duysal ve aksonal ağırlıklı polinöropati izlenirken, nadiren fulminan gidişli bir vaskülitte bağlı mononöritis multipleks tablosu da gelişebilmektedir (6).

Hepatit C virus ilişkili periferik nöropatinin patofizyolojisi tartışmalı bir konu olmakla birlikte, HCV ilişkili vaskülit patogenezinde, HCV RNA ve kriyoglobulin birikimi, doğrudan viral invazyon veya perivasküler mononükleer inflamatuvar hücreler sorumlu tutulmaktadır (7,8,9,10). Periferik nöropatisi olan HCV enfeksiyonlu hastaların kas ve sinir biyopsilerinde HCV partikülleri izlenmesi nedeniyle, daha çok virus ile tetiklenen immün aracılı mekanizmalar üzerinde durulmaktadır (11). Serumda kriyoglobulinlerin varlığı, daha yaygın ve şiddetli bir nöropatik tutuluşun göstergesi olsa da, vaskülit sürecinde kriyoglobulinlerin tek faktör olmadığı düşünülmektedir (12).

Literatürde, kronik HCV enfeksiyonu ve periferik nöropati birlikteliğine ilişkin çeşitli klinik, elektrofizyolojik ve patolojik çalışmalar yer almaktadır. HCV ilişkili periferik nöropati oldukça sık bildirilmesine rağmen, santral sinir sistemi tutuluşu oldukça nadir görülmektedir. Hepatit C virus enfeksiyonu ile keratokonjunktivitis sikka, iskemik retinopati, maküler ödem ve iskemik nöropati gibi çeşitli oftalmik tutuluşlar bildirilmiştir (13). Cappelari ve ark. (14), HCV ilişkili mixt kriyoglobulinemi varlığında santral sinir sistemi tutuluşunu, uyartılmış potansiyeller ile göstermiştir. Ayrıca, düşük doz interferon alfa tedavisi ile subklinik optik nöropati görülebilmektedir (15,16,17).

Bu çalışmanın amacı, kronik HCV enfeksiyonu olan nörolojik açıdan asemptomatik bireylerde subklinik periferik nöropati birlikteliğini ortaya koymak ve oftalmolojik muayeneleri olağan olan bu hasta grubunda, görsel uyartılmış potansiyeller (VEP) ile olası optik sinir tutuluşunu incelemektir.

YÖNTEM

Enfeksiyon hastalıkları polikliniğinde kronik hepatit C virus enfeksiyonu tanısı ile izlenmekte olan asemptomatik 30 ardışık hasta çalışmaya alındı. Kronik hastalıkları olan (diabetes mellitus, malignite, otoimmün hastalık, kronik böbrek hastalığı ve kronik enfeksiyon), toksin maruziyeti bulunan, kalıtsal nöropati veya miyopatisi olan ve bilinen oftalmolojik hastalığı olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi. HCV enfeksiyonu olan hastaların interferon kullanım bilgileri ve hastalık süreleri not edildi. Kontrol grubu olarak, yaş ve cinsiyet uyumlu otuz sağlıklı birey çalışmaya alındı. Hasta ve kontrol grubundaki tüm olguların ayrıntılı nörolojik muayeneleri bir nöroloji uzmanı tarafından yapıldı. Tüm olguların sinir iletim çalışmaları ve VEP'leri kaydedildi. Kontrol grubu ile HCV hasta grubunun sinir iletimleri ile VEP değerleri kıyaslandı. Sinir iletim çalışmaları ile HCV enfeksiyonlu bireylerde saptanan periferik nöropatiler kaydedildi. HCV hastaları, interferon kullanımlarına göre iki gruba ayrılarak elektrofizyolojik açıdan kıyaslandı. Çalışma için etik kurul onayı İzmir 2 no'lu Etik Kurulu tarafından alındı. Tüm hastalar ve kontrol grubu çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı olarak bilgilendirilmiş onamları alındı.

Elektrofizyolojik İnceleme

Motor ve duysal sinir iletim çalışmaları

Elektrofizyolojik incelemeler İzmir Bozaya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Elektromiyografi Laboratuvarında, aynı araştırmacılar tarafından, aynı cihazla (Medelec Synergy, Oxford Instruments, Old Woking, İngiltere) ve aynı uyarım, kayıt elektrodları kullanılarak yapıldı. Sinir iletim çalışmaları standart teknikler ile 4 motor, 3 duysal sinir iletimi içerecek şekilde yapıldı. Motor ileti çalışmalarında median, ulnar, peroneal ve tibial motor sinir ileti hızları (MİH), distal latansları (DL) ve bileşik kas aksiyon potansiyelleri (BKAP), duysal ileti çalışmalarında median, ulnar ve sural

sinir duysal ileti hızları (DİH), DL ve duysal aksiyon potansiyelleri (DAP) incelendi. Her bir elektrot arası mesafe 3 cm olan bipolar yüzeysel elektrot kullanılarak, medyan sinir BKAP'ı için bilekten ve dirsekten verilen uyarı abduktör pollicis brevis kasından, ulnar sinir BKAP'ı için bilekten ve dirsekten verilen uyarı abduktör digiti minimi kasından, posterior tibial sinir BKAP'ı için ayak bileği ve popliteadan verilen uyarı abduktör hallucis kasından ve peroneal sinir BKAP'ı için ayak bileği ve fibula başı seviyesinden verilen uyarı vererek ekstensör digitorum brevis kasından belly-tendon yöntemi ile kayıt yapıldı. Duyusal iletim çalışmalarında medyan ve ulnar sinir antrodmik DAP amplitüdüleri, bilekten uyarı verilerek sırasıyla 1. ve 5. parmaktan kaydedildi. Sural sinir duyu iletim çalışmasında DAP, ayakta lateral malleolün arka kısmına disk elektrotlar yerleştirilerek yaklaşık 14 cm proksimalden baldır ortasından uyarı verilerek kaydedildi. Filtre ayarları, duyu sinir çalışmalarında 20-2000 Hz, motor sinir çalışmalarında ise 2-10000 Hz aralığında ayarlandı. Duyusal sinir kayıtlamasında averajlama yapılarak, averaj sayısı 8-10 potansiyel olarak belirlendi. Ekstremitte sıcaklıkları aralıklı olarak ölçülerek el sırtı >33°C ve krural bölge >32°C düzeyinde olmasına dikkat edildi, eğer düşüğe ekstremitte ısıtıldı. Polinöropati düşündürülen olgularda, polinöropati olup olmadığı, elektrofizyolojik olarak incelenen sinirlerden birden fazlasının tutulması ve tutulan sinirlere ait patolojik bulguların (DAP amplitüdünde azalma, DİH'da yavaşlama, motor sinir DL'de uzama, BKAP amplitüdünde azalma, MİH'da yavaşlama) en az bir tanesinin karşılanması durumuna göre değerlendirildi (18).

Görsel uyartılmış potansiyeller (VEP)

Desen VEP kayıtları, hem hasta hem de kontrol grubu için, Medelec Synergy EMG/EP (Oxford Instruments, Old Woking, İngiltere) cihazı ile kliniğimiz elektrofizyoloji laboratuvarında yapıldı. Kayıt için kullanılan gümüş elektrotlardan aktif olanı eksterna protuberentia occipitalisin 2 cm üzerine, referans elektrot vertekse, toprak elektrot ise alına yerleştirildi. Desen uyaran olarak, her bir karenin kenarı 7 mm olan dönüşümlü dama tahtası deseni kullanıldı ve göze geliş açısı 30 dk olarak ayarlandı. Patern uyaranlar 15 inçlik bir monitor aracılığıyla hastalara gösterildi ve hastalar gözleri ile monitor arası mesafe 100 cm olacak şekilde izole oda içerisindeki rahat bir koltuğa oturtuldu. Ekran aydınlanması 100 cd/m², beyaz ve siyah kareler arası kontrast %99, desen dönüşüm hızı 2/sn, analiz süresi 300 msn idi. Diğer göz ışık alamayacak şekilde kapatılarak bir gözün kayıtları elde edildi. Her bir olgu için P100 dalgası latans ve amplitüd değerleri kaydedildi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada kullanılan sürekli verilerin gruplar arasındaki karşılaştırmalarında bağımsız iki örneklem t testi kullanıldı. Sürekli veriler aritmetik ortalama ve standart sapma ile gösterildi. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sayısı ve yüzde ile ifade edildi. Bağımsız iki grup ortalamasının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi uygulandı. Korelasyon analizi için Pearson'un korelasyon analizi kullanıldı. Hesaplamalar MedCalc 12.3.0.0 biyoistatistik paket programı ile yapıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0,05 olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 30 hepatit C olgusunun yaş ortalaması 57,5±10,8 yıl olup, %46'sı (14 hasta) erkek idi. Ortalama hastalık süresi ise 6,43±6,05 yıldır. Kontrol grubu olarak herhangi bir yakınması ve bulgusu olmayan ve yaş ortalaması 53,5±7,9 yıl saptanan, 14'ü erkek, 16'sı kadın, 30 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubunda periferik sinir iletim çalışmaları ile VEP latans ve amplitüd değerleri normal sınırlardaydı. Hastaların P100 latansları normal sınırlarda iken, amplitüdüleri her iki gözde normal kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşüktü (sol göz için p=0,025, sağ göz için p=0,036). Hepatit C enfeksiyonlu bireyler ve kontrol grubuna ait ortalama P100 latansları ve amplitüd değerleri Tablo 1'de ayrıntılı olarak

Tablo 1. Hepatit C enfeksiyonlu hastalar ile kontrol grubunun görsel uyartılmış potansiyel değerleri

	Hepatit C (n=30)	Kontrol (n=30)	p
Sol p100 latans (ms)	104,84±7,77	107,72±2,93	AD
Sağ p100 latans (ms)	104,91±8,78	108,11±3,56	AD
Sol p100 amplitüd (µv)	7,67±3,58	10,72±5,86	0,025*
Sağ p100 amplitüd (µv)	7,74±3,35	10,00±4,43	0,036*

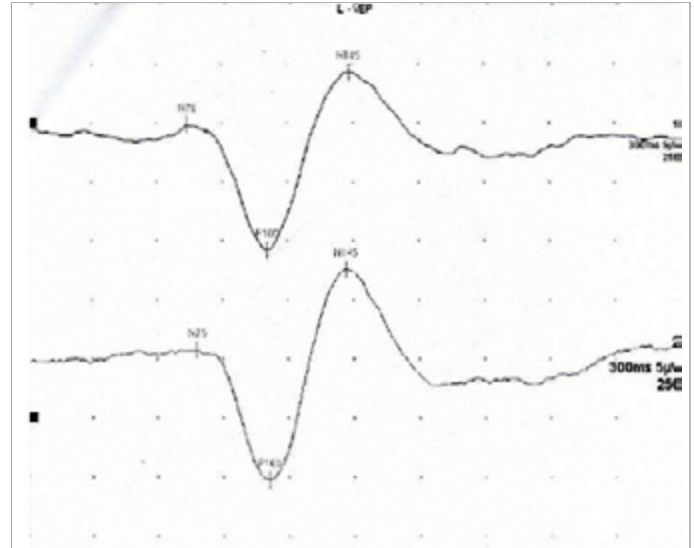
N: katılımcı sayısı; AD: istatistiksel olarak anlamlı değil (p> 0,05).*p değeri istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

Tablo 2. Hepatit C enfeksiyonlu hastalar ile kontrol grubunun sinir iletim çalışmaları

Sinir	Normal kontrol (n=30)	Hasta grubu (n=30)	p
İletim hızı (m/sn)			
Median motor	56,36±4,12	52,80±4,38	0,0019*
Median duyuşal	50,96±5,76	44,90±11,86	0,01*
Ulnar motor	57,66±9,35	57,50±5,25	AD
Ulnar duyuşal	53,93±5,22	54,03±7,97	AD
Tibial motor	45,63±4,91	43,13±4,85	AD
Peroneal motor	47,66±3,85	44,76±9,98	AD
Sural duyuşal	49,20±6,81	41,16±22,00	AD
Distal latans (ms)			
Median motor	3,50±0,33	4,00±0,92	0,0068*
Ulnar motor	2,52±0,23	2,96±0,52	0,0001*
Tibial motor	4,51±0,86	4,38±1,00	AD
Peroneal motor	4,45±0,73	4,44±1,28	AD
Amplitüd (mV)			
Median motor	9,80±4,10	9,36±4,75	AD
Median duyuşal	25,20±9,83	18,63±10,04	0,01*
Ulnar motor	11,36±8,58	10,60±4,35	AD
Ulnar duyuşal	24,86±9,00	21,53±8,60	AD
Tibial motor	8,71±3,49	6,28±3,20	0,0067*
Peroneal motor	5,63±1,79	2,91±1,53	<0,0001*
Sural duyuşal	11,80±5,39	9,10±7,05	AD

N: katılımcı sayısı; AD: istatistiksel olarak anlamlı değil (p>0,05).*p değeri istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05).

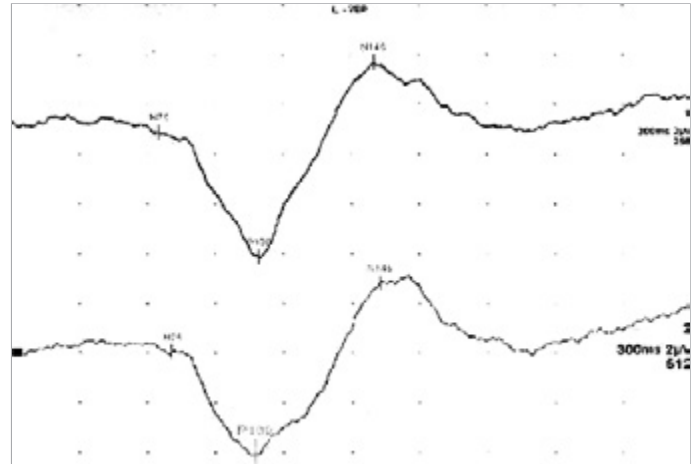
verilmiştir. Hasta ve kontrol grubuna ait VEP trase örnekleri Şekil 1 ve Şekil 2'de gösterilmiştir. Sinir iletim çalışmalarında, hepatit C enfeksiyonu olan grupta, normal kontrol grubu ile kıyaslandığında, median motor DL'de uzama ve motor iletim hızında yavaşlama, median DAP amplitüdünde küçülme, median DİH'de yavaşlama, ulnar motor DL'de uzama, peroneal ve tibial sinir BKAP amplitüdünde küçülme, tibial MİH'de yavaşlama izlendi. Tablo 2'de her iki grup sinir iletimleri açısından ayrıntılı olarak karşılaştırılmıştır. Toplam otuz hastanın on beşinde sinir iletim çalışmalarında anormallik saptandı, %66,6'sı (n=10) interferon kullanılmaktaydı. Nöropati grubunda, 9 kadın, 6 erkek vardı. Ortalama yaş 61,5±9,9 (44-78) yıl, ortalama hastalık süresi ise 6,98±6,7 yıl (0,1-20) olarak belirlendi. İki hastada sensoriyel nöropati, 4 hastada sensorimotor polinöropati (3 demyelinizan), 7 hastada karpal tünel sendromu, 2 hastada ise karpal tünel sendromu



Run	N75 ms	P100 ms	N145 ms	P100 µV
1 SOL	73.80	110.70	147.90	10.7
2 SAĞ	78.00	111.00	146.40	11.1

Şekil 1. Kontrol grubuna ait VEP trase örneği

VEP: görsel uyartılmış potansiyeller



Run	N75 ms	P100 ms	N145 ms	P100 µV
1 SOL	65.10	109.20	160.20	5.0
2 SAĞ	70.80	107.40	162.90	4.1

Şekil 2. Hepatit C enfeksiyonlu bir hastaya ait VEP trase örneği

VEP: görsel uyartılmış potansiyeller

Tablo 3. İnterferon kullanan (IFN1) ve kullanmayan (IFN2) HCV enfeksiyonlu bireylerin görsel uyartılmış potansiyel değerleri

	IFN1 (n=20)	IFN2 (n=10)	p
Sol p100 latans (ms)	104,05±8,50	106,32±6,36	AD
Sağ p100 latans (ms)	102,74±8,55	109,25±7,96	AD
Sol p100 amplitüd (µv)	7,35±3,80	8,28±3,26	AD
Sağ p100 amplitüd (µv)	7,43±3,65	8,36±2,71	AD

AD: istatistiksel olarak anlamlı değil

ve aksonal sensorimotor polinöropati birlikteliği vardı. Hepatit C süresi ile median sinir motor DL arasında pozitif korelasyon izlendi ($p=0,028$). Ayrıca hepatit C süresi ile median sinir BKAP amplitüdü arasında negatif korelasyon saptandı ($p=0,016$). Hastalık süresi uzadıkça median motor distal latansı uzuyor, BKAP amplitüdü ise küçülüyordu. Hepatit C enfeksiyonu olan bireylerin 20'si interferon tedavisi almıştı. İnterferon kullanımına göre 2 gruba ayrılan hastaların sinir iletim çalışmaları arasında anlamlı fark izlenmedi. Ek olarak, bu iki grup arasında ortalama P100 amplitüd ve latansları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

Posterior tibial sinir BKAP amplitüdü interferon kullanmayan grupta diğer gruba kıyasla daha küçük idi, fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,03$). Ortalama hastalık süresi açısından iki grup arasında fark izlenmedi ($p=0,98$).

TARTIŞMA

Hepatit C virusa bağlı hepatik ensefalopati dışındaki nörolojik komplikasyonlar günlük pratikte fazla ilgi çekmemektedir. Ancak, HCV'ye bağlı periferik sinir tutuluşunun tedavi edilmemesi veya atlanması ciddi özürüllüklere neden olabilir. Periferik nöropati yaygın veya fokal bir tutuluş gösterebilmektedir (6). HCV enfeksiyonuna sıklıkla eşlik eden mikst kriyoglobulineminin periferik sinir tutuluşunun altta yatan esas nedeni olduğu düşünülmektedir (1,2,3). Fakat kriyoglobulinemi varlığı zorunlu değildir (4,5). Mikst kriyoglobulinemi serilerinde, periferik nöropati oranı oldukça değişkendir; sıklığı %9 ile %77 arasında değişmektedir (19,20). Bu geniş aralık, periferik nöropati tanı kriterleri yanı sıra parestezik şikayetler ve elektrofizyolojik bulgular ile ilişkilidir.

Viral genom çalışmaları, periferik nöropatinin, virüsün doğrudan sinir enfeksiyonu ve dokuda replikasyonundan ziyade, immün aracılı mekanizmalar ile geliştiğini desteklemektedir (21). HCV-ilişkili PN genellikle sensorimotor ağırlı ve asimmetriktir (21). PSS'yi değerlendirmede en kullanışlı yöntem sinir iletim çalışmalarıdır. Bu çalışmada, nörolojik açıdan asemptomatik olan HCV'li hastalarımızın yaklaşık %50'sinde sinir iletim çalışmaları ile değişik tip ve derecede elektrofizyolojik anormallikler saptadık. Hastaların % 20'sinde polinöropati, %23,3'ünde karpal tünel sendromu, %6,6'sında ise polinöropati ve karpal tünel sendromu birlikteliği izlendi. Literatürde, HCV enfeksiyonu ile sıklıkla aksonal tipte simetrik sensorimotor polinöropati veya multifokal mononöropati bildirilmektedir (22). Kriyoglobulin negatif hasta grubunda ise çoğunlukla demiyelinizan tipte polinöropati izlenmektedir (23,24).

Çalışmamızda, karpal tünel sendromu ile birliktelik gösteren polinöropatiler aksonal ağırlıklı, diğer 3 polinöropati ise demiyelinizan tipte idi. Hepatit C grubunda, kontrol grubu ile kıyaslandığında median motor ve ulnar motor DL'nin daha uzun, median motor, median duysal ve tibial motor iletim hızının daha düşük saptanması, bazı hastalarda sural DAP yanıtların elde edilememesi demiyelinizan tipte etkilenmeye işaret etmekteydi. Bu bulguların yanı sıra fibuler ve tibial BKAP ile median DAP amplitüderinde azalma ise aksonal tipte etkilenmeyi destekliyordu.

Karpal tünel sendromu gelişimi ile hastalık süresi arasında korelasyon mevcuttu. Literatürde, sinir sıkışması nedeniyle seri şekilde başarılı operasyonlar geçiren bir HCV'li olgu sunulmaktadır (25). Amazon bölgesinde yapılan bir çalışmada, 78 kişiden oluşan HCV enfeksiyonlu hasta grubunda karpal tünel sendromu %5,1, multipl mononöropati ise %14,1 sıklıkta saptanmıştır (26). Romatizmal bulguları olan Hepatit C enfeksiyonlu 19 bireyin 8'inde karpal tünel sendromu izlenmiştir (27).

Alfa interferon otoimmüniteye karşı koruyucu olabilen bir antiviral ajandır. Ancak tam tersine, bazı olgularda otoimmüniteyi tetikleyebilmektedir. Nadediren, alfa interferon tedavisi ile birlikte yeni başlangıçlı veya kendiliğinden kötüleşme gösteren PN bildirilmektedir (28,29). Ancak, çalışmamızda yer alan hastaların tümü asemptomatik olduğu için bu kaniya varılamamaktadır.

Her ne kadar polinöropati saptadığımız 8 HCV olgusunun 5'inde interferon kullanım öyküsü bulunsada, interferon kullanımı ile periferik nöropati arasında korelasyon izlemedik. Benzer şekilde, Briani ve ark. (30), interferon alfa tedavisi ile periferik nöropati gelişimi veya kötüleşmesi arasında bir ilişki saptamamıştır.

İkinci amacımız, nörolojik ve oftalmolojik açıdan asemptomatik olan Hepatit C enfeksiyonlu bireylerde, subklinik optik nöropati varlığını araştırmak idi. HCV enfeksiyonunda göz tutuluşu oldukça nadir bildirilmektedir. Cappelari ve ark. (14), HCV ilişkili mikst kriyoglobulinemi hastalarının %44'ünde VEP anormalliyi saptamıştır. Ayrıca, kronik hepatit tedavisinde yer alan interferonlar çeşitli oftalmolojik yan etkiler ile karakterizedir (15,16,17). En sık retinopati görülmekle birlikte, demiyelinizan tipte optik nöropati oldukça nadir bildirilmektedir. Moschos ve ark. (31), kronik viral hepatit nedeniyle düşük doz interferon tedavisi alan bireylerin uzun dönem takibinde p100 latansında uzama izlemiştir. Benzer bir çalışmada, normal başlangıç p100 latansına sahip hastaların tedavi sonrasında %70'inde p100 latansında uzama izlenmiştir (15). Diğer bir çalışmada, düşük doz interferon tedavisi altındaki 3 hastada gelişen optik trakt nöropatisinden bahsedilmektedir (16). Çalışmamızda, HCV enfeksiyonlu bireylerin p100 latanslarında uzama izlenmemesine rağmen p100 amplitüderindeki belirgin azalma dikkat çekici idi. Ancak literatürde HCV ilişkili aksonal tipte optik nöropatiden hiç bahsedilmemektedir. Ek olarak, çalışmamızda interferon kullanımı ile VEP p100 latans ve amplitüd değerleri arasında bir ilişki saptanmadı. Tablo 3'te interferon kullanan ve kullanmayan hasta grupları karşılaştırılmıştır.

Sonuç olarak, subklinik periferik nöropati, hepatit C enfeksiyonu nedeniyle takip edilen hastalarda sık olarak görülebilmektedir. Bu çalışmada, asemptomatik hepatit C enfeksiyonlu hastalarımızın yarısında periferik nöropati saptadık. Literatürde, hepatit C'li bireylerde periferik nöropati patogenezine yönelik elektrofizyolojik değerlendirme ve histolojik incelemeler oldukça kısıtlıdır. Daha fazla hasta içeren kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hepatit C virus ilişkili PN genellikle ilk olarak antiviral ajanlar ile tedavi edilir, eğer yanıt izlenmezse rituksimab gibi immüsupresif ajanlar tercih edilir (32,33). Çalışmamızda yer alan hastalar, semptomatik ve ağırlı olmadığından izlem dışında her hangi bir tedavi uygulanmadı.

Periferik nöropatinin mikst kriyoglobulinemi ile ilişkisi bilinmekle birlikte bu çalışmada kriyoglobulin düzeylerinin ölçülmemiş ve hastaların buna göre alt gruplara ayrılmamış olması, çalışmamızın eksik yanısıdır.

Hepatit C virus hastalarında, santral sinir sistemi tutuluşunun bir göstergesi olarak optik nöropati oldukça nadir bildirilmektedir. Hastalarımızda, interferon kullanımından bağımsız olarak optik sinirde asemptomatik aksonal etkilenme izlenmiştir. HCV ile olası aksonal optik nöropati birlikteliğini destekleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu makale için, çalışmada adı geçen araştırmacıların birbiriyle gelişen madde veya kişisel ilişkisi bulunmamaktadır. Bu çalışmaya finansal destek veren kurum veya kuruluş yoktur.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that the study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Apartis E, Léger JM, Musset L, Gugenheim M, Cacoub P, Lyon-Caen O, Pierrot-Deseilligny C, Hauw JJ, Bouche P. Peripheral neuropathy associated with essential mixed cryoglobulinaemia: a role for hepatitis C virus infection? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:661-666. [\[CrossRef\]](#)
2. Zaltron S, Puoti M, Liberini P, Antonini L, Quinzani M, Manni M, Forleo MA, Rossi S, Spinetti A, Zanini B, Carosi G. High prevalence of peripheral neuropathy in hepatitis C virus infected patients with symptomatic and asymptomatic cryoglobulinaemia. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1998; 30:391-395.
3. Migliaresi S, Di Iorio G, Ammendola A, Ambrosone L, Sanges G, Ugolini G, Sampaolo S, Bravaccio F, Tirri G. Peripheral nervous system involvement in HCV related mixed cryoglobulinemia. *Reumatismo* 2001; 53:26-32.
4. Lidove O, Cacoub P, Maisonobe T, Servan J, Thibault V, Piette JC, Léger JM. Hepatitis C virus infection with peripheral neuropathy is not always associated with cryoglobulinaemia. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:290-292. [\[CrossRef\]](#)
5. Ammendola A, Sampaolo S, Ambrosone L, Ammendola E, Ciccone G, Migliaresi S, Di Iorio G. Peripheral neuropathy in hepatitis-related mixed cryoglobulinemia: electrophysiologic follow-up study. *Muscle Nerve* 2005; 31:382-385. [\[CrossRef\]](#)
6. Yoon MS, Obermann M, Dockweiler C, Assert R, Canbay A, Haag S, Gerken G, Diener HC, Katsarava Z. Sensory neuropathy in patients with cryoglobulin negative hepatitis-C infection. *J Neurol* 2011; 258:80-88. [\[CrossRef\]](#)
7. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992; 327:1490-1495. [\[CrossRef\]](#)
8. Agnello V, Abel G. Localization of hepatitis C virus infection in cutaneous vasculitic lesions in patients with type II cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 1997; 40:2007-2015. [\[CrossRef\]](#)
9. Bonetti B, Scardoni M, Monaco S, Rizzuto N, Scarpa A. Hepatitis C virus infection of peripheral nerves in type II cryoglobulinaemia. *Virchows Arch* 1999; 434:533-535. [\[CrossRef\]](#)
10. Bonetti B, Invernizzi F, Rizzuto N, Bonazzi ML, Zanusso GL, Chinaglia G, Monaco S. T-cell-mediated epineurial vasculitis and humoral-mediated microangiopathy in cryoglobulinemic neuropathy. *J Neuroimmunol* 1997; 73:145-154. [\[CrossRef\]](#)
11. Authier FJ, Bassez G, Payan C, Guillevin L, Pawlotsky JM, Degos JD, Gherardi RK, Belec L. Detection of genomic viral RNA in nerve and muscle of patients with HCV neuropathy. *Neurology* 2003; 60:808-812. [\[CrossRef\]](#)
12. 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; 74:1267-1271. [\[CrossRef\]](#)
13. Misiuk-Hojto MI, Michałowska M, Banach I. Ocular manifestations during hepatitis C infection. *Przegl Epidemiol* 2007; 61:545-550.
14. Cappellari A, Origgi L, Spina MF, Yiannopoulou KG, Meola G, Vanoli M, Ciampola A, Gregorini F, Scorza R, Bresolin N. Central nervous system involvement in HCV-related mixed cryoglobulinemia. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2006; 46:149-158.
15. Manesis EK, Moschos M, Brouzas D, Kotsiras J, Petrou C, Theodosiadis G, Hadziyannis S. Neurovisual impairment: a frequent complication of alpha-interferon treatment in chronic viral hepatitis. *Hepatology* 1998; 27:1421-1427. [\[CrossRef\]](#)
16. Manesis EK, Petrou C, Brouzas D, Hadziyannis S. Optic tract neuropathy complicating low-dose interferon treatment. *J Hepatol* 1994; 21:474-477. [\[CrossRef\]](#)
17. Retinopathy caused by interferon alpha associated with ribavirin therapy and the importance of the electro-oculogram: a case report. *J Fr Ophtalmol* 2004; 27:257-262.
18. Oh SJ. Anatomical Guide for Common Nerve Conduction Studies. In: Oh SJ. (eds) *Clinical Electromyography Nerve Conduction Studies*, 2nd edition. USA: Williams & Wilkins, 1993.
19. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Loury I, Loustad-Ratti V, Yamamoto AM, Camproux AC, Hausfater P, Musset L, Veysier P, Raguin G, Piette JC. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Médecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hépatite C. *Medicine* 2000; 79:47-56. [\[CrossRef\]](#)
20. Ferri C, La Civita L, Cirafisi C, Sciliano G, Longombardo G, Bombardieri S, Rossi B. Peripheral neuropathy in mixed cryoglobulinemia: clinical and electrophysiologic investigations. *J Rheumatol* 1992; 19:889-895.
21. Authier FJ, Bassez G, Payan C, Guillevin L, Pawlotsky JM, Degos JD, Gherardi RK, Belec L. Detection of genomic viral RNA in nerve and muscle of patients with HCV neuropathy. *Neurology* 2003; 60:808-812. [\[CrossRef\]](#)
22. Kitada M, Suzuki H, Ichihashi J, Inada R, Miyamoto K, Takahashi T, Mitsui Y, Fujihara K, Kusunoki S. Acute combined central and peripheral demyelination showing anti-aquaporin 4 antibody positivity. *Intern Med* 2012; 51:2443-2447. [\[CrossRef\]](#)
23. Mestre TA, Correia de Sá J, Pimentel J. Multifocal central and peripheral demyelination associated with hepatitis C virus infection. *J Neurol* 2007; 254:1754-1756. [\[CrossRef\]](#)
24. Bezerra ML, Harumi JA, Shinosaki JS, Pedrosa JL, Henriques de Aquino CC, de Souza LT, Baiense RF, Bulle de Oliveira AS. Hepatitis C virus: a rare manifestation--remitting relapsing central and peripheral demyelination. *Neurol India* 2011; 59:114-116. [\[CrossRef\]](#)
25. Rosson GD, Rodriguez ED, Dellon AL. Surgical treatment of superimposed nerve compressions in hepatitis C neuropathy. *Microsurgery* 2007; 27:601-607. [\[CrossRef\]](#)
26. Gomes I, Nora DB, Marquezini NC, Said G, Melo A. Peripheral neuropathy in patients with hepatitis C virus infection in the Amazon region. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64:600-602. [\[CrossRef\]](#)
27. Lovy MR, Starkebaum G, Uberoi S. Hepatitis C infection presenting with rheumatic manifestations: a mimic of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23:979-983.
28. Meriglioli MN, Rowin J. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy after treatment with interferon alpha. *Muscle Nerve* 2000; 23:433-435. [\[CrossRef\]](#)
29. Marzo ME, Tintore M, Fabregues O, Montalban X, Codina A. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy during treatment with interferon-alpha. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:604. [\[CrossRef\]](#)
30. Briani C, Chemello L, Zara G, Ermani M, Bernardinello E, Ruggero S, Toffanin E, Gatta A, Battistin L, Cavalletto L. Peripheral neurotoxicity of pegylated interferon alpha: a prospective study in patients with HCV. *Neurology* 2006; 67:781-785. [\[CrossRef\]](#)
31. Moschos M, Manesis EK, Panagakis E, Brouzas D, Hadziyannis S, Theodosiadis G. The effect of low dose- interferon alfa treatment on visual evoked potentials. *Doc Ophthalmol* 1997; 94:215-221. [\[CrossRef\]](#)
32. Cacoub P, Saadoun D, Limal N, Leger JM, Maisonobe T. Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia vasculitis: a review of neurological complications. *AIDS* 2005; 19(Suppl 3):128-134. [\[CrossRef\]](#)
33. Sansonno D, DeRe V, Lauletta G, Tucci FA, Boiocchi M, Damacco F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon alpha with an anti-CD 20. *Blood* 2003; 101:3818-3826. [\[CrossRef\]](#)