

HCV enfeksiyonu ve hematolojik değişiklikler

Dr. Ömer S. TOPALAK, Dr. Yücel BATUR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı

Parenteral yolla geçen NANB hepatitlerinin en önemli etyolojik faktörü olarak hepatitis C virusunun (HCV) tanımlanmasından sonra yapılan yoğun çalışmalar sonucunda virusun moleküler yapısı ve biyolojik özellikleri hakkında büyük bilgi birikimi olmuş ve HCV'nin yalnızca posttransfüzyon hepatitlerinin etyolojik faktörü olmadığı ve çeşitli klinik patolojilerle, özellikle otoimmün karakterde karaciğer dışı hastalıklarla birlikteliği dikkati çekmiştir (1). HCV tanısında kullanılan testlerde varolan gelişmeler; HCV RNA'nın pozitif ve negatif zincirlerinin dokularda ve serumda gösterilmesi, genotip analizleri, serologik testlerde başlangıçta I. jenerasyon anti-HCV enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) testlerinde ortaya çıkan yalancı pozitif sonuçların II.-III. jenerasyon ELISA ve recombinant immunoblot assay (RIBA) testleriyle minimuma indirilmesi konunun daha iyi açıklığa kavuşmasına sebep olmuştur. Eski bilgilerimizin bir kısmının en azından bu çerçevede yetersiz kalabileceği düşünülmektedir.

HCV enfeksiyonu seyrinde meydana gelen ekstrahepatik manifestasyonların dolaşan immunkomplekslere bağlı, direkt sitopatik ya da sitotoksik T hücre aracılı olabileceği belirtilmişse de bugün için ortaya çıkan doku hasarının mekanizması hakkında çok az şey bilmektedir (2-4).



Dr. Ömer S. TOPALAK

HCV enfeksiyonu seyrinde ortaya çıkan ekstrahepatik manifestasyonlar bu bilgiler ışığında değerlendirildiğinde; HCV ile esansiyel mixed cryoglobulinemia (EMC), porphyria cutanea tarda (PCT), membranoproliferative glomerulonephritis (MPG) arasında güçlü, Mooren corneal ulcer, autoimmune thyroiditis ile muhtemel, Sjögren syndrome, lichen planus,

Tablo 1. Karaciğer hastalıklarında görülen hemostaz değişiklikleri ve patogenezi

Defekt	Patogenez
Koagülasyon bozukluğu	Faktör sentezinde azalma K vitamin eksikliği
Trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluğu	Hipersplenizm Trombosit inhibitör klirensinde azalma Trombosit antikorları
Dissemine intravasküler koagulasyon	Karaciğerden prokoagulanların salgılanması Aktif faktör klirensinde azalma Inhibitörler (AT3, Prot C, Prot S) azalması Sitokinlerde artma
Fibrinolizis	Alfa2-antiplazmin sentezinde azalma Fibrinolitik enzimlerin klirensinde azalma Plazminojen aktivatör inhibitör-1 azalması

idiopathic pulmonary fibrosis, ITP, aplastic anemia, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus, vasculitis ve asthma ile zayıf bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bu nedenle EMC, PCT ve MPG saptanan kişilerde HCV varlığının, yine HCV enfeksiyonu olan kişilerde EMC, PCT ve MPG varlığının araştırılması önerilmektedir (5-13).

Siroz aşamasına gelmiş HCV enfeksiyonu sırasında hepatosellüler yetersizlik ve portal hipertansiyona sekonder hemostaz faktörleri ve kan hücrelerinde birçok değişiklikler olmaktadır (14-17). Ancak, bu değişiklikler HCV enfeksiyonuna spesifik değildir (Tablo 1).

Bu yazıda HCV enfeksiyonu seyrinde ortaya çıkan HCV enfeksiyonu ile daha spesifik bağlantısı olduğu düşünülen hematolojik patolojiler özetlenmiştir.

HCV ve APLASTİK ANEMİ

Rubin ve arkadaşları tarafından ilk kez bir sendrom olarak tarif edildiği 1968 yılından bu yana yaklaşık 200 posthepatitis aplastik anemi (PHAA) vakası bildirilmiştir. Özellikle çocuklarda ve gençlerde olmak üzere hafif veya inaperant bir hepatitten haftalar ya da aylar sonra ortaya çıkan şiddetli ve genellikle irreversible bir tablodur (18).

İlk araştırmalarda HAV, HBV, CMV ve EBV'nin PHAA ile birlikte olmadığı görülerek nonA-nonB virusu etyolojik ajan olarak düşünülmüştür. HCV'nin keşfinden sonra Fransa'da I. jenerasyon ELISA testi kullanılarak yapılan bir çalışmada PHAA vakalarında diğer sebepli aplastik anemilere göre daha yüksek oranda HCV varlığı bildirilmiştir (19). HCV RNA'nın kullanıldığı daha sonraki çalışmalarında; Poll ve arkadaşları PHAA'lı 19 olgunun 4'ünde, kontrol grubu olarak aldığı diğer sebepli aplastik anemili (AA) 23 olgunun 6'sında HCV RNA pozitif bulmuşlardır (20). Hibbs ve arkadaşları transfüzyon yapılmamış 53 AA vakasının 3'ünde HCV RNA pozitif saptamlarıdır (21). Yine Hibbs ve arkadaşları 28 vakalık PHAA'lı en büyük vaka serisinde 10 vakada HCV RNA pozitif saptamlarıdır. Ancak bunlardan 5 üniteden daha az transfüzyon yapılan 9 hastanın hiçbirinde HCV RNA saptamlarken, 8-20 ünite kan transfüzyonu yapılan 7 hastanın 3'ünde, 21-46 ünite kan transfüzyonu yapılan 6 hastanın 3'ünde, 74 ünitenin üzerinde kan transfüzyonu yapılan 6 hastanın 4'ünde HCV RNA pozitif saptamlarıdır. Ayrıca yeni PHAA tanısı almış ve transfüzyon yapılmamış 3 hastanın serum ve kemik iliği hücrelerinde HCV RNA saptamamışlardır. PHAA olgularından elde ettikleri

HCV

ile esansiyel mixed cryoglobulinemia, porphyria cutanea tarda ve membranoproliferative glomerulonephritis arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır.

serum ve karaciğer homojenizatlarını şempanzelere inoküle ettiğinde HCV enfeksiyonu olmadığını bildirmiştir (22). Nadir vaka raporlarında (23-25) HCV'nin sorumlu olduğu özellikle seronegatif PHAA vakaları bildirilmekle birlikte PHAA'de HCV'nin rolünün oldukça düşük olduğu, etyolojiden daha çok nonA-nonB-nonC şeklinde belirtilen bir virusun sorumlu olduğu düşünülmektedir (26-28).

Literatürde yaklaşık 20 kadar hepatitle ilişkili pure red cell aplasia vakası bildirilmiş olup bunların çoğu HAV ile ilişkili bulunmuş, sadece ikisinde nonA-nonB virusu suçlanmıştır. Bu vakalar PHAA'nın tersine kortikosteroid ve transfüzyon tedavisine oldukça iyi cevap vermektedirler (29).

HCV ve TROMBOSİTOPENİ

HCV enfeksiyonu seyrinde hipersplenizm ve IFN tedavisine bağlı olmaksızın trombositopeninin varlığı dikkat çekicidir. Neganini ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada kronik HCV enfeksiyonlu 368 vakadan 151'inde (% 41), HBV enfeksiyonlu 53 vakadan 10'unda (% 18.9) olmak üzere HCV enfeksiyonunda anlamlı düzeyde daha sık trombositopeni saptanmıştır (30). HCV enfeksiyonunda gelişen trombositopeninin akut ve kronik formlarının, diğer viral enfeksiyonlarda görülen trombositopeniler gibi HCV'nin otoimmun olayları tetiklemesinden veya trombositopenili vakalarda verilen kanlarla HCV enfeksiyonunun bulaşından kaynaklanabileceğini düşünümlüdür. Bu çalışmada plateled associated IgG (PAIgG) varlığı HCV'de % 88.1, HBV'de % 47.1 oranında saptanırken titrimetrik olarak da HCV'de HBV'den anlamlı olarak yüksek PAIgG düzeyleri saptanmıştır. Histolojik bozukluk arttıkça PAIgG düzeyleri artmaka ve PAIgG düzeyleriyle trombosit sayısı arasında her iki enfeksiyonda da negatif korelasyon bulunmaktadır. Ayrıca, bu çalışmada 14 HCV'li vakadan 11'inde trombositlerde RT-PCR teknigiyle HCV RNA varlığı saptanmıştır. Silva ve arkadaşları da

ITP ve HCV birlikteliği olan vakalarında trombositlerde HCV RNA varlığını bildirerek HCV'nin trombositlerde direkt sitopatik etkisinin olabileceği belirtmişlerdir (31).

Pawlotsky ve arkadaşları 139 ITP vakasında yaptıkları bir çalışmada 14 vakada anti-HCV varlığını saptamışlardır (32). Bu vakaların dördünde immunglobulin infüzyonuna bağlı anti-HCV pozitif olduğunu, takipte bunun kaybolduğunu ve HCV RNA saptanmadığını, üç vakada akut HCV enfeksiyonu olduğunu takipte birinin kronikleştiği, diğer iki vakadan klinik olarak düzeldiğini ve HCV RNA negatif hale geldiğini saptamışlardır. Diğer 7 vakadan ikisinde ITP tanısından sonra plazmaferez ve trombosit süspansiyonu verilim öyküsü olduğunu ve sadece 5 vakada ITP öncesinde kronik HCV enfeksiyonu varlığını bildirmiştir. Silva ve arkadaşları 112 ITP vakasında yapılan bir diğer çalışmada % 19 oranında anti-HCV pozitifliği bildirmiştir (31). Bu bilgiler ışığında HCV'nin ITP'de ana etyolojik ajan olmadığı, ancak diğer viruslarda da öne sürüldüğü gibi bazı vakalarda immun sisteme tetikleyici rol oynayabileceği düşünülmektedir. ITP vakalarında sistematik olarak anti-HCV varlığının araştırılmasını öneren araştırmacılar da vardır (31).

Son yıllarda antifosfolipid sendromu, trombositopeni, kronik HCV enfeksiyonu ve tromboz arasındaki ilişki dikkat çekici bulunarak bu yönde araştırmalar yapılmıştır (33, 34). Prieto ve arkadaşları IFN tedavisi almamış 100 kronik HCV enfeksiyonlu vakadan 22'sinde (% 22) anticardiolipin antibody (ACA) pozitifliği bildirmiştir. Bu değer kontrol grubunda % 1.9'dur. Subgrublara ayırarak yaptıkları incelemede portal hipertansiyonu olan 28 vakada (% 32.1), trombositopeni olan 45 vakada % 37.8, öyküsünde trombotik olay olan 22 vakada % 45.4 oranında ACA pozitif saptanmıştır. Bu bulgular ACA pozitifliğinin hastlığın agresivitesiyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Aynı araştırmacılar ACA pozitifliği ile diğer otoimmun göstergelerin bir-

Tablo 2. Kronik C hepatitinde anticardiolipin antibody (ACA) ile otoantikorlar arasındaki birliktelik

	ANA	AMA	ASMA*	anti-LKM ₁
ACA pozitif hasta (n=22)	2	1	10	0
ACA negatif hasta (n=40)	1	0	2	0

* p<0.001

laklılığını incelediklerinde ACA pozitifliği ile anti-smooth muscle antibody (ASMA) arasında anlamlı birliktelik saptamışlardır (33) (Tablo 2).

ACA'nın trombositopeniye yol açma mekanizması; antikorun trombositlerin membranındaki fosfolipidlere bağlanarak trombosit yıkımına aracı olması ve endotel hücrelerini etkiliyerek platelet activating factor (PAF) salınımını uyararak hem tromboza eğilim, hem de tüketim trombositopenisi yaptığı şeklinde açıklanmaktadır (33). Aynı araştırmacılar, karaciğer hastalığı öyküsü bulunan ve trombotik hastalığı olan 73 vakayı ACA-pozitif ve ACA-negatif olarak ayırarak yaptıkları incelemede ACA-pozitif olan 36 hastanın 6'sında (% 16.7) HCV serolojisini (3 vakada sadece HCV RNA var) pozitif bulurken ACA-negatif gruptaki 37 hastanın hiçbirinde anti-HCV ve HCV RNA saptamışlardır. Tromboz öyküsü olan hastalarda ACA pozitif saptandığında klinik olarak karaciğer hastalığı bulgusu olmasa bile HCV serolojisinin araştırılmasını önermişlerdir.

Ülkemizde Hafta ve arkadaşları (35) yaptıkları çalışmada kronik HCV enfeksiyonlu 32 olgunun 6'sında (% 20) ACA müsbetliği bulurken, kronik HBV enfeksiyonlu 14 olgunun sadece birinde (% 7.1) ACA pozitif bulmuşlardır. Olguları klinik tablolarına göre subgrublara ayırarak incelediklerinde kronik aktif hepatitis olgularda % 10.1, sirozlu olgularda % 25, trombositopenili olgularda % 66 oranında ACA pozitif olarak ACA ile hastalık agresivitesi arasındaki bağlantıyı destekler sonuçlar bildirmiştir. Yine Alataş ve arkadaşları (36) 21 kronik HCV olgusundan 10'unda (% 47.6) ACA pozitif bulmuş ve trombosit düzeyleriyle ACA arasında anlamlı ilişki saptamışlardır.

Literatürde HCV enfeksiyonu seyrinde karaciğer sirozu gelişmeden, karaciğer biopsisinde presinüzoidal blok paterni ve periportal fibrozis gösteren, idiopatik portal hipertansiyona bağlı ciddi trombositopeni gelişmiş vakalar vardır. Bu vakaların karaciğer sirozu vakalarının aksine splenektomiden çok iyi yarar gördükleri belirtilmektedir (37).

HCV ve LENFOPROLİFERATİF HASTALIKLAR

Yakın dönemde HCV ile mixed cryoglobulinemia (MC) arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösteren araştırmalar yayınlanmıştır (5-7, 38, 39). Cryoglobulinemia (CG) küçük ve orta büyüklükteki damarlarda dolaşan immun komplekslerin birikimiyle karakterize, klinik olarak artralji, Raynauld fenomeni, zayıflama, periferik nöropati, glomerulonefrit, purpura ve vaskülit bulgularının eşlik ettiği, soğukta precipite olan immunglobulinlerin (IgM, IgG veya her ikisi) varoluğu bir tablodur. CG'ler immunglobulinlerin klonal kompozisyonuna göre 3 tipe ayrılırlar: tip I'de sadece monoklonal, tip II'de poliklonal ve monoklonal, tip III'de ise sadece poliklonal immunglobulinler vardır.

Tip I genellikle malign lenfoproliferatif hastalıklarla beraberdir. Tip II ve tip III MC olarak adlandırılır. Otoimmun hastalıklar, kronik karaciğer hastalıkları, lenfoproliferatif hastalıklar, EBV gibi viral hastalıkların seyrinde görülebilmektedir. MC'de kriyopresipitatta monoklonal romatoid faktör (RF) ve IgMk sahip B lenfositlerde klonal ekspansiyon vardır. Bu klonal ekspansiyon periferik kanda, kemik iliğinde, lenf bezlerinde, dalakta, karaciğerde ve böbreklerde saptanabilmektedir (2, 3).

HCV'nin hepatotropik ve lenfotropik özelliği saptandıktan sonra bu lenfoproliferatif hastalıkla bağlantısı daha detaylı araştırılmıştır (40-43). Ferri ve arkadaşları 26 MC vakasında % 96 anti-HCV ve % 91 HCV RNA varlığını saptadıklarını belirterek literatürdeki en yüksek değerleri bildirmiştir (39). Misiani ve arkadaşları 51 vakanın % 66'sında anti-HCV, % 81'inde HCV RNA pozitifliği saptamışlardır (6) (Tablo 3).

Diğer yönden HCV'de MC sıklığı yönünden yapılan çalışmalarda; Lunel ve arkadaşları 226 kronik karaciğer hastasında yaptıkları çalışmada 127 HCV vakasının % 54'ünde, 40 HBV vakasının % 15'inde, diğer etyolojilere sahip 59 vakanın % 32'sinde MC saptadıklarını bildirmiştir (7). Bunların % 21'inde semptomatik bulgu saptanmıştır. Yine Pawlotsky ve arkadaşları 59 kronik HCV enfeksiyonunda % 36 oranında MC bildirmiştir, ancak bunların sadece ikisinde semptomatik bulgu saptamışlardır (38).

Ülkemizde İdilman ve arkadaşları (44) yaptıkları çalışmada HCV RNA-pozitif 28 hastanın 5'inde (% 18) CG saptamışlar ve klinik olarak 4'ünde vaskülit bulguları olduğunu bildirmiştir. Yine, Yıldız ve arkadaşları (45) HCV'li 28 hastanın % 67.8'inde CG varlığını saptamışlardır.

Bu bilgiler ışığında araştırmacılar HCV enfeksiyonu seyrinde diğer otoantikorlar gibi CG varlığının sık olarak saptanabileceğini, ancak genellikle düşük titrelerde olduğu için semptomatik olmayacağı belirtmişlerdir.

MC ve HCV birlikteliği semptomatik vakalarda IFN tedavisinin yararlı olabileceğini düşündürmüştür ve bu yönde araştırmalar yapılmıştır (46). Misiani ve arkadaşları semptomatik MC ve kronik HCV birlikteliği olan 53 hastanın 27'sine IFN (klasik tedavi) verip diğer 26 hastaya tedavi vermeden takip ettiğlerinde IFN verilen grupta % 60 vakada HCV RNA kaybıyla birlikte klinik bulgularda ve CG seviyelerinde düzelleme saptamışlardır. Relaps viremi yine CG'de bozulma ile birlüktedir. Kontrol grubunda herhangi bir düzelleme saptamamışlardır (47). Ferri ve arkadaşları 20 vakada benzer bulgular bildirmiştir (39). Böylece semptomatik vakalarda IFN tedavisi uygulanması önerilmektedir.

Ferri ve Agnello MC hastalarında HCV varlığını

Tablo 3. Mixed cryoglobulinemia'lı hastaların serumlarında HCV prevalansı

Çalışma	Hastalar (n)	Serumda HCV prevalansı	
		RIBA (%)	RNA (%)
Ferri et al.	26	96	91
Agnello et al.	19	42	84
Misiani et al.	51	66	81

araştırırken % 30 vakada karaciğer patolojisi olmadan HCV varlığını göstererek, HCV'nin lenfotropik özelliğini gözönüne alındığında lenfoproliferatif hastalıkların etyopatogenezinden sorumlu olabileceğini belirtmiştir (39). Malign lenfoproliferatif hastalıklarda MC sık rastlanılan bir bulgu olduğundan, araştırmalar HCV-MC-malign lenfoproliferatif hastalıklar arasındaki bağlantı üzerine yoğunlaşmıştır.

Ferri ve arkadaşları B-hücreli nonhodgkin lenfoma (NHL) bulunan 50 vakada % 30 oranında anti-HCV ve % 32 oranında HCV RNA varlığı bildirmiştir (48). Pazzoto ve arkadaşları 31 MC vakasında % 90 oranında HCV varlığı ve % 38.7 oranında kemik iliğinde low grade NHL saptadıklarını bildirmiştir (49). Luppi ve arkadaşları MC olmayan B-hücreli NHL saptamış 69 vakanın 29'unda (% 42) anti-HCV pozitifliği saptarken, 10 KLL, 10 T-hücreli NHL vakasının hiçbirinde, 14 hodgkin hastalığı vakasının sadece birinde anti-HCV pozitifliği saptadıklarını bildirmiştir (50).

Bu konuda en geniş çalışma Silvestri ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. Malign lenfoproliferatif hastalık bulunan 537 olguda yapılan çalışmada 68 hodgkin hastasının hiçbirinde, 23 ALL vakasının birinde (% 4), 78 multipl miyelom vakasının üçünde (% 4), 57 T-hücreli NHL vakasının ikisinde (% 4), 311 B-hücreli NHL vakasının 29'unda (% 9) HCV seropozitifliği saptamışlardır (Tablo 4). Normal populasyonda % 2.9 olan HCV enfeksiyon sıklığı ile karşılaştırıldığında anlamlı fark sadece B-hücreli NHL grubunda saptanmıştır (51).

B-hücreli NHL vakaları hücre tiplerine göre subgrublara ayrılarak incelendiğinde (Tablo 5); en sık HCV pozitifliği immunositoma (low grade NHL) grubunda (% 30) ve centroblastik (high

grade NHL) grubunda (% 14) oranında saptanırken diğer gruplarda anlamlı fark saptanmamıştır. Centroblastik (high grade NHL) gelişen 5 vakanın ikisi daha önce immunositoma (low grade NHL) tanısı almıştır. HCV-pozitif 35 hastanın 19'unda MC mevcuttur.

Bugün için low grade NHL (immunositoma) ile MC'nin aynı hastalık olup olmadığı halen tartışılmıştır, ancak MC saptanmış hastalarda uzun dönem takiplerde 8-10 yıl sonra high grade NHL bulgularının saptanabilmesi HCV ile birlikte olan MC vakalarının önemini daha da artırmaktadır. HCV virusu revers transkriptaz ve onkogen taşımadığı için direkt onkojenik virus gibi düşünülmemesine karşın, indolent (tembel) klon teorisine göre patolojik lenfosit hücre klonu lenfotropizm gösteren HCV tarafından sürekli uyarılmakta ve bunun sonucunda lenfoproliferasyon ortaya çıkmaktadır. Aynı teori, Helicobacter pylori ile gastrik MALT lenfoma arasındaki ilişki için düşünülmekte ve tedavide lenfosit klonunu uyaran antijenin ortadan kaldırılması önerilmektedir (51).

Tablo 4. Lenfoproliferatif malignensilerde HCV enfeksiyonu sıklığı

Hastalık	n	Anti-HCV (%)	p
Hodgkin hastalığı	68	0	-
Akut lenfoblastik lökoz	23	1 (4)	0.49
Multipl miyelom	78	3 (4)	0.49
T-cell non-Hodgkin lenfoma	57	2 (4)	1.00
B-cell non-Hodgkin lenfoma	311	29 (9)	<0.0001
Toplam	537	35 (7)	<0.001

Literatürde kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda primer karaciğer lenfoması, parotiste B hücreli NHL saptanması gibi vaka sunumları vardır (52, 53). De Vita ve arkadaşları parotisde B hücreli NHL saptanan bir vakada ilk kez tümör dokusunda HCV virusunun pozitif ve negatif RNA zincirlerinin varlığını saptadıklarını bildirmiştir (54). Low grade NHL vakalarında tedavide sitostatik ya da IFN tedavisi kullanımı konusunda görüş birliği yoktur.

Tablo 5. B-cell non-Hodgkin lenfoma hastalarında HCV enfeksiyonu sıklığı

KIEL*	REAL**	n	Anti-HCV (%)	p
Lymphocytic, chronic lymphocytic leukemia	Chronic lymphocytic leukemia	92	4 (4)	0.342
Lymphocytic, prolymphocytic leukemia	Prolymphocytic leukemia	3	0	-
Lymphocytic, hairy cell leukemia	Hairy cell leukemia	20	0	-
Lymphoplasmocytic/cytoid L (LP immunocytoma)	Lymphoplasmocytoid L/immunocytoma	44	13 (30)	<0.001
Centroblastic-centrocytic follicular	Follicle center L	56	5 (9)	0.023
Centroblastic-centrocitic diffuse L		10	0	-
Centrocytic L	Mantle cell L	11	1 (9)	0.27
MALT and Monocytoid L	Marginal zone L (extranodal ve nodal)	10	1 (10)	0.25
Immunoblastic L	Diffuse large cell L	6	0	-
Centroblastic L		36	5 (14)	0.0037
Large cell anaplastic L		19	0	-
Burkitt's L	Burkitt's L	2	0	-
Lymphoblastic L	Pre-cursor B-lymphoblastic leukemia/L	2	0	-

* Lenfomada hücre tipi için kullanılan 1988'de yapılan klasifikasyon

** Lenfomada hücre tipi için kullanılan 1994'de Avrupa-ABD çalışma grubunda önerilen klasifikasyon

HCV ve HİPOKOMPLEMANEMİ

HCV enfeksiyonu seyrinde ortaya çıkan ekstrahepatik manifestasyonların bir kısmının dolaşan immun komplekslere bağlı olması, beraberinde kompleman aktivasyonununda olduğunu düşündürmüştür. Itoh ve arkadaşları gönüllü kan vericisi olan 10.532 kişinin serum örneğinde anti-HCV ve hipokomplemanemi varlığını araştırmışlardır. 53 vakada (% 0.5) hipokomplemantemi, 94 vakada (% 0.9) anti-HCV pozitifliği saptamışlardır. Hipokomplemanemili 53 vakanın 48'inde (% 91) anti-HCV pozitif iken hipokomplemanemisi olmayan 10.479 vakanın 46'sında (% 0.46) anti-HCV pozitif bulmuşlardır. Anti-HCV-pozitif 94 vakanın hipokomplemanemisi ile birlikte olan 48'inden 45'inde (% 94) HCV RNA pozitif saptanırken, hipokomplemanemisi olmayan 46 vakanın 10'unda (% 22) HCV RNA saptamışlardır. Böylece, hipokomplemanemi saptanan vakalarda anti-HCV varlığının araştırılmasını ve anti-HCV-pozitif kişilerde hastalığın aktivasyonu (HCV RNA ölçülemeyen yerlerde) yönünden hipokomplemaneminin araştırılmasını önermişlerdir (55). Akahane ve arkadaşları

komplemanın soğukta aglutinasyon düzeyi ile HCV RNA müsbetliği arasında ilişki olduğunu öne sürmüştür (56).

HCV ve TROMBOZ

Karaciğer sirozu seyrinde venöz trombozlara normalden daha sık rastlanılmaktadır (22, 23). Patogenezi net değildir. Karaciğer sirozunda gözlenen trombozların HCV enfeksiyonunda ve antifosfolipid antikor (AFA) varlığında daha sık olduğu yönünde yayınlar vardır. Violi ve arkadaşları karaciğer sirozu ve venöz trombozu olan 18 hastayı trombozu olmayan 36 siroz vakasıyla karşılaştırarak yaptıkları araştırmada anlamlı düzeyde daha sık HCV enfeksiyonu ve AFA pozitifliği bulmuşlardır. Aynı çalışmada trombin üretiminin göstergesi olan F1+2 düzeyleri değerlendirildiğinde AFA-pozitif ve -negatif vakalarda F1+2 düzeyleri fark göstermezken, HCV-pozitif hastalarda HBV ya da alkolik siroz vakalarından anlamlı düzeyde daha yüksek F1+2 düzeyi saptamışlardır. Bu bulgular HCV'nin siroz dışında direkt pihtilaşma sisteminin aktivasyonunda rol aldığıni düşündürmektedir (57).

KAYNAKLAR

- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-362.
- Koff RS, Dienstag JL. Extrahepatitic manifestations of hepatitis C and the association with alcoholic liver disease. *Seminars in liver disease*. Vol 15, No 1, 1995.
- Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: A multifaceted disease. *Ann Intern Med* 1995; 123: 615-620.
- Hijikata M, Shimizu YK, Kato H. Equilibrium centrifugation studies of hepatitis C virus: Evidence for circulating immune complexes. *J Virol* 1993; 67: 1953-7.
- Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role of hepatitis C infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992; 327: 1490-5.
- Misiani R, Bellavita P, Fenili G, et al. Hepatitis virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1992; 117: 573-7.
- Lunel F, Musset L, Cacoub P, et al. Cryoglobulinemia in chronic liver disease: role of hepatitis C virus and liver damage. *Gastroenterology* 1994; 106: 1291-300.
- DeCastro M, Sanchez J, Herrera JE, et al. Hepatitis C virus antibodies and liver disease in patients with porphyria cutanea tarda. *Hepatology* 1993; 17: 551-7.
- Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993; 328: 465-70.
- Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992; 339: 321.
- Aceti A, Taliani G, Sorice M, et al. Hepatitis C virus and Sjögren's syndrome. *Lancet* 1992; 339: 1425-6.
- Jubert C, Pawlotsky JM, Pouget E, et al. Lichen planus and hepatitis C virus related chronic active hepatitis. *Arch Dermatol* 1994; 130: 73-6.
- Wilson SE, Lee WM, Murakami C, et al. Mooren type hepatitis C virus associated corneal ulceration. *Ophthalmology* 1994; 101: 736-45.
- Boks AL, Brommer EJ, Schalm SW, et al. Hemostasis and fibrinolysis in severe liver failure and their relation to haemorrhage. *Hepatology* 1986; 6: 79-86.

15. Violi F, Ferro S, Basili S, et al. Hyperfibrinolysis resulting from clotting activation in patient different degrees of cirrhosis. *Hepatology* 1993; 17: 78-83.
16. Violi F, Ferro S, Basili S, et al. Prognostic value of clotting and fibrinolytic systems in a follow up of 165 liver cirrhosis patients. *Hepatology* 1995; 22: 96-100.
17. Kelly DA, Tuddenham EGD. Haemostatic problems in liver disease. *Gut* 1986; 27: 339-4900.
18. Rubin E, Gottlieb C, Vogel P: Syndrome of hepatitis and aplastic anemia. *Am J Med* 1968; 45: 88-97.
19. Pol S, Driss F, Devergie A, et al. Is hepatitis C virus involved in hepatitis associated aplastic anemia ? *Ann Intern Med* 1990; 113: 435-437.
20. Pol S, Thiers V, Driss F, et al. Lack of evidence for a role of HCV in hepatitis associated aplastic anemia. *Br J Hematol* 1993; 85 (4): 808-810.
21. Hibbs JR, Issora GS, Young NS: High prevalence of hepatitis C viremia among aplastic anemia patients and controls from Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 46 (5): 564-70.
22. Hibbs JR, Frickhofen N, Rosenfeld SJ, et al. Aplastic anemia and viral hepatitis: Non-A, Non-B, Non-C? *JAMA* 1992; 267: 2051-2054.
23. Peters M, Trippler M, Lohr M: Posttransfusional LKM1 autoantibody-positive hepatitis C virus infection, cryoglobulinemia and aplastic anemia. *Dig Dis Sci* 1995 40 (4): 763-73.
24. Siciliano R, Trovato BA, Seminara G, et al. Interferon or hepatitis C virus induced autoimmune aplastic anemia and severe thrombocytopenia? *Ann Ital Med Int* 1995; 10 (3): 193-94.
25. Gruber A, Grillner L, Norder H. Severe aplastic anemia associated with seronegative community acquired hepatitis C virus infection. *Ann Hematol* 1993; 66 (3): 157-9.
26. Aledort Louis M. Consequences of chronic hepatitis C: A review article for the hematologist. *AJH* 1993; 44: 29-37.
27. Alter HJ: To C or not to C: these are the questions. *Blood* 1995; 85 (7): 1681-91.
28. Bachwich P, Dienstag J. Aplastic anemia and hepatitis C: molecular biology exonerates another suspect. *Hepatology* 1993; 17 (2): 340-2.
29. Ide T, Sata M, Nouno R, et al. Clinical evaluation of four cases of acute viral hepatitis complicated by pure red cell aplasia. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 2.
30. Nagamine T, Ohtuka T, Takehara K, et al. Thrombocytopenia associated with hepatitis C viral infection. *J Hepatol* 1996; 24: 135-140.
31. Silva M, Li X, Cheinquer H, et al. HCV-associated idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Gastroenterology* 1992; 102: A889.
32. Pavlotsky JM, Bouvier M, Fromont P, et al. Hepatitis C virus infection and autoimmune thrombocytopenic purpura. *J Hepatol* 1995; 23: 635-639.
33. Prieto J, Yuste JR, Beloqui O, et al. Anticardiolipin antibodies in chronic hepatitis C: Implication of hepatitis C virus as the cause of the antiphospholipid syndrome. *Hepatology* 1996; 23: 199-204.
34. Matsuda J, Saitoh N, Gotoh M, et al. High prevalence of anti-phospholipid antibodies and anti-thyroglobulin antibody in patients with hepatitis C virus infection treated with interferon alpha. *Am J Gastroenterol* 1995; 90 (7): 1138-41.
35. Hafta A, Çolakoglu S, Konca K, Akkiz H. Kronik hepatit C infeksiyonunda antifosfolipid antikorları. II. Ulusal Hepatoloji Kongresi Kitabı. 1997, A83.
36. Alataş Ö, Sarıçam T, Çolak Ö, ve ark. HCV infeksiyonunda antikardiyolipin ve antitiroglobulin antikorları. 14. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi Kitabı. 1997, A268.
37. Yabu K, Kiyasawa K, Ako S. Type C chronic hepatitis associated with thrombocytopenia in two patients. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9 (1) 99-104.
38. Pawlotsky JM, Simmonds P, Mellor J, et al. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes. *Ann Intern Med* 1995; 122: 169-173.
39. Ferri C, Marzo E, Longomberdo G. Interferon alpha in mixed cryoglobulinemia patients. *Blood* 1993; 81 (5) 1132-6.
40. Ferri C, Monti M, Civita CC, et al. Infection of peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1993; 82 (12): 3701-3704.
41. Lerat H, Berby F, Trabaud MA, et al. Specific detection of hepatitis C virus minus strand RNA in hematopoietic cells. *J Clin Invest* 1996; 97 (3): 845-851.
42. Chang TT, Young KC, Yang YJ, et al. Hepatitis C virus RNA in peripheral blood mononuclear cells: Comparing acute and chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1996; 23: 977-981.
43. Muratori L, Giostra F, Cateleta M, et al. Testing for hepatitis C virus sequences in peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic hepatitis C in the absence of serum hepatitis C virus RNA. *Liver* 1995; 15 (2): 111.
44. İdilman R, Uzunalimoğlu Ö, Çetinkaya H, Dökmeci A. Kronik hepatit C infeksiyonu ve cryoglobulinemi. 12. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi Kitabı. 1995, A165.
45. Yıldız M, İlman N, Karabuğa S, Şahan C. Kronik karaciğer hastalıklarında cryoglobulinemi. 13. Ulusal Gastroenteroloji Kongresi Kitabı. 1996, A259.
46. Mazzaro C, Pozzato G, Monetti M, et al. Long-term effects of alpha interferon therapy for type II mixed cryoglobulinemia. *Hematologica* 1994; 79 (4): 342-349.
47. Misiani R, Bellavita P, Fenili G, et al. Interferon alpha 2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994; 330: 751-6.
48. Ferri C, La Civita L, Monti M, et al. Chronic hepatitis C and B-cell non Hodgkin's lymphoma. *QJM* 1996; 89 (2): 117-122.
49. Pozzato G, Mazzaro C, Crovatto M, et al. Low grade malignant lymphoma, hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1994; 84 (9): 3047-53.

50. Luppi M, Ferrari MG, Bonaccorsi G, et al. Hepatitis C infection in subsets of neoplastic lymphoproliferations not associated with cryoglobulinemia. *Leukemia* 1996; 10 (2): 351-355.
51. Silvestri F, Pipan C, Barillari G, et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood* 1996; 87 (10): 4296-4301.
52. Marita K, Hshimo H, Imada J. Primary malignant lymphoma of the liver associated with cirrhosis induced by hepatitis C virus infection. *Intern Med* 1995; 34 (3): 92-4.
53. Ryan J, Wallace S, Jones P, et al. Primary hepatic lymphoma in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 1994; 9 (3): 308-10.
54. De Vita S, Sansonno D, Dolcetti R, et al. Hepatitis C virus within a malignant lymphoma lesion in the course of type II mixed cryoglobulinemia. *Blood* 1995; 86 (5): 1887-1892.
55. Itoh K, Tanaka H, Shiqa J. Hypocomplementemia associated with hepatitis C viremia in sera from voluntary blood donors. *Am J Gastroenterol* 1994; 89 (II): 2019-24.
56. Akahane Y, Miyanaki Y, Naitoh S, et al. Cold activation of complement for monitoring the response to interferon in patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1996; 91 (2): 319-22.
57. Violi F, Ferro S, Basili S. Increased rate of thrombin generation in hepatitis C virus cirrhotic patients, relationship to venous thrombosis. *J Invest Med* 1995; 43 (6): 550-4.