

DERLEME

CBU-SBED, 2015, 2(1):11-15

Kronik Hepatit C'li Hastalarda İmmünolojik Göstergeler

Tahir Buran¹

Yayınlanma: 30.03.2015

¹Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Gastroenteroloji Bilim Dalı

*Sorumlu Yazar Tahir Buran, e-mail: tahir.buran@hotmail.com

Özet

Hepatit C enfeksiyonu seyrinde meydana gelen ekstrahepatik bulguların; dolaşan immün komplekslere bağlı olduğu bildirilmiştir. Bunun direkt sitopatik ya da sitotoksik T hücre aracılığı ile olabileceği belirtilmişse de ortaya çıkan hasarın mekanizması hakkında çok az şey bilinmektedir. Ortaya çıkan ekstrahepatik bulgulardan esansiyel miks kriyoglobulinemi (EMC), Porfiriya kutana tarda (PCT), Membranoproliferatif glomerulonefrit (MPG) ile HCV arasında güçlü; Mooren korneal ülser, otoimmün troidit ile muhtemel; Sjögren sendromu, liken planus, idiyopatik pulmoner fibrozis, idiyopatik trombositopenik purpura, aplastik anemi, RF, diabetes mellitus, vaskülit ve astma ile zayıf bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit C, immünolojik göstergeler

Abstract

Extrahepatic findings occurred in the course of hepatitis C infection; It was reported to be due to circulating immune complexes. It is reported to be through direct cytopathic or cytotoxic T cells is known very little about the mechanisms of tissue damage occurs. The resulting findings of extrahepatic essential mixed cryoglobulinemia (EMC), cutaneous porphyria tarda (PCT), membranoproliferative glomerulonephritis (MPG) with strong between HCV; Mooren corneal ulcer, autoimmune likely to troidit; Sjögren's syndrome, lichen planus, idiopathic pulmonary fibrosis, idiopathic thrombocytopenic purpura, aplastic anemia, RF, diabetes mellitus, vasculitis, and was found to be a weak association with asthma.

Keywords: Chronic hepatitis C, immunological marker

Genel Bilgiler

Hepatit C virüsünün neden olduğu viral hepatit, dünyada başlıca sağlık problemlerinden biridir ve yaklaşık 170 milyon insan Hepatit C virüsü (HCV) ile enfektir. Avrupa'da prevalansı %0,5-2 arasında değişmektedir. Dünyada ise prevalansı %0,1-5 arasında değişmekte olup, ortalama %3 civarındadır. Ülkemizde anti-HCV pozitifliği %1 civarında olup, kronik hepatit ve karaciğer sirozuna katkısı %25 civarındadır.

Gelişmiş ülkelerde HCV akut hepatitin %20'sinden, kronik hepatitin %70'inden, son dönem sirozun %40'undan, hepatosellüler kanserin %60'undan ve karaciğer transplantasyonunun %30'undan sorumlu tutulmaktadır (1).

İlk olarak 1988 yılında bulunmuş olan hepatit C virüsü; 40-50nm büyüklüğünde lipit bir zarf taşıyan küçük bir virüstür (1). Yakın zamanlarda HCV'nin immün elektron mikroskopi ile görüntülenmesi başarılı, 55-65nm büyüklüğünde, üzerinde zarfı delerek çıkan ince dikensi yapılar taşıyan partiküller görüntülenmiştir. Viriyonun 33nm'lik kor partiküllerinden oluştuğu saptanmıştır (1). Hepatit C virusunun genomu tek zincirli bir RNA molekülüdür.

Yapılan bazı araştırmalara göre 6, bazılarında göre 11 ana HCV tipi bulunmaktadır (1). Bu genotiplerin çeşitli alt tipleri ile birlikte yaklaşık 70'e ulaştığı bildirilmektedir. Genotip 1, 2, 3'ün tüm dünyada yaygın bir şekilde

görüldüğü; genotip 1b'nin Japonya, Güney ve Doğu Avrupa ve Güneydoğu Asya'da ana genotipi oluşturduğu bilinmektedir. Ülkemizde yapılan HCV suçlarının genotiplendirilmesi ile ilgili çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre ensik genotip 1b görülmektedir (1,2). Genotiplerin toplumlarda dağılımı, risk grupları ve yaş gibi faktörlerle de değişiklik göstermektedir. Bugün genotipler ile ilgili yapılan birçok çalışma sonuçlarına göre belli genotiplerin hastalığın klinik gidişi ve tedavisi ile ilgili farklılıklar içerdikleri bilinmektedir.

Hepatit C enfeksiyonunun koruyucu bir aşısı henüz söz konusu değildir. Hepatit C virusunun insan ve şempanzeleri enfekte etmesinden dolayı aşı hazırlanmasında güçlüklerle karşılaşmaktadır. Bu nedenle daha iyi hayvan modellerine gereksinim vardır. İn vitro HCV replikasyonu iyi olmamaktadır. Virüsün kılıf proteinleri (E1/E2) oldukça yüksek oranlarda mutasyonlar göstermektedir. Bu nedenle uzun süreli koruyucu bağışıklık sağlanamamaktadır.

HCV'nin karaciğerde oluşturduğu hasarın mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak hem virüsün hücre üzerinde direkt sitopatik etkisinin olduğuna hem de C virüsünün uyardığı hücresel bağışıklığın hasar oluşturduğuna dair ipuçları vardır. Genel kanı ikinci mekanizmanın daha etkili olduğu şeklindedir.

Hepatit C virüsü ile enfekte kişilerde 6 aydan uzun süren karaciğer enzim yüksekliği ve hepatit markerlerinin kaybolmaması, kronik hepatit C olarak kabul edilmektedir (1,3). Parenteral yolla bulaşan hepatit C virüsü %50-80 oranında kronik hepatite neden olmaktadır (3). HCV ve bu virüsün neden olduğu enfeksiyonun klinik özellikleri 1988 yılından beri bilinmesine rağmen; olguların yaklaşık %50'sinde bulaşım yolu ve enfeksiyonun kaynağı kesin olarak belirlenemediği gibi, virüs ile immün sistem arasındaki etkileşim ve enfeksiyonun kronikleşme patogenezi de hala tam olarak anlaşılamamıştır (3,4).

Hepatit C enfeksiyonu seyrinde meydana gelen ekstrahepatik bulguların; dolaşan immün komplekslere bağlı olduğu bildirilmiştir. Bunun direkt sitopatik ya da sitotoksik T hücre aracılığı ile olabileceği belirtilmişse de ortaya çıkan doku hasarının mekanizması hakkında çok az şey bilinmektedir (3). Ortaya çıkan ekstrahepatik bulgulardan esansiyel mikst kriyoglobulinemi (EMC), Porfiriya kutana tarda (PCT), Membranoproliferatif glomerulonefrit (MPG) ile HCV arasında güçlü; Mooren korneal ülser, otoimmün troidit ile muhtemel; Sjögren sendromu, liken planus, idiyopatik pulmoner fibrozis, idiyopatik trombositopenik purpura, aplastik anemi, RF, diabetes mellitus, vaskülit ve astma ile zayıf bir ilişki olduğu saptanmıştır. Bu nedenle EMC, PCT, MPG saptanan kişilerde HCV varlığı; HCV enfeksiyonu saptanan kişilerde EMC, PCT, MPG, tiroid disfonksiyonu ve diabetes mellitus varlığı araştırılmalıdır (5).

Ekstrahepatik bulguların bir kısmının dolaşan immün komplekslere bağlı olması, beraberinde kompleman aktivasyonunun da rolü olduğunu düşündürmüştür. Burada HCV enfeksiyonunun klasik kompleman yolunu aktive ederek kompleman düşüklüğüne neden olabileceği bildirilmiştir (6).

HCV'ye Bağlı Esansiyel Mikst Kriyoglobulinemi(Emk)

Mikst kriyoglobulinemi sistemik bir hastalıktır. Son zamanda HCV ile Mikst kriyoglobulinemi arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösteren araştırmalar yayınlanmıştır (5,7). Kriyoglobulin soğukta presipite olan immün globulin olup, klonal yapılarına göre 3 gruba ayrılırlar;

A. Tip 1 kriyoglobulinleri monoklonal Ig M tipi soğuk protein aglutinasyonu olup, neoplastik hastalıklarda görülür.

B. Tip 2 kriyoglobulinler Mikst tip homojen immunglobulinler ile heterojen poliklonal IG tipi serum protein aglutinasyonudur.

C. Tip 3 kriyoglobulinler ise poliklonal IgG RF tipi protein aglutinasyonudur.

Tip 2 ve 3 kriyoglobulinler esansiyel olabileceği gibi, sekonder olarak enfeksiyon hastalıkları, Otoimmün hastalıklar ve lenfoproliferatif hastalıklarda da

görülebilmektedir. EMK antijenik stimulus ile immün olayın tetiklenmesi sonucunda, dolaşımdaki immün komplekslerin artması ve bu immün komplekslerin küçük ve orta çaplı damar duvarında depolanması ile karakterizedir. Halsizlik, güçsüzlük, artralji, purpura, sistemik vaskülit, periferik nöropati, Raynaud sendromu, glomerulonefrit ve karaciğer hasarı gibi semptom ve klinik durumlara sebep olan bir hastalıktır (1). Hepatotrop virüslerin özellikle HCV'nin hastalığın patogeneziyle sorumlu olabileceğinden bahsedilmektedir. B hücrelerinin uzun süreli uyarılması sonucu immunglobulin üretimi artar, anormal proteinler ortaya çıkar, kriyoglobulin agregatları damarlarda ve hedef organlarda birikerek komplikasyonlara neden olur. Tutulan organa göre semptomlara neden olur. Eklem ağrısı, kas ağrısı, akut böbrek yetmezliği ve glomerulonefrite neden olabilir. Ayrıca vaskülitik sendromlarına neden olabilir. İskemiye bağlı kol ve bacak kaybı meydana gelebilir. Hastaların %18'inden fazlasında artralji ve kaşıntı görülebilir. Biyopside tipik olarak orta çaplı damarlarda lökostatik vaskülit görülür. Tip 2 ve tip 3 kriyoglobulinemide RF sıklıkla pozitifdir. Ayrıca kriyoglobulinemili hastalarda sıklıkla diabetik nöropatiye benzer periferik nöropati görülebilir (7). EMK'li hastalarda HCV prevalansı %71-91 olarak bildirilmiştir. HCV enfeksiyonunda kriyoglobulinemi prevalansı ise %13-54'tür (8). HCV enfeksiyonunda bu yüksek kriyoglobulinemi prevalansına rağmen hastaların ancak %10'u semptomatiktir (1). İdilman ve arkadaşları Türk ve Amerikan hastalarda HCV ve kriyoglobulin birlikteliğini araştırmışlar, Türkiyede HCV'li hastalarda %23 oranında kriyoglobulinemi tesbit edilmişken, Amerikada bu oranı %34,2 bulmuşlardır. Ancak İki toplum arasında istatistiki farklılık saptamamışlardır (1). Dolar ve arkadaşları kronik HCV'li 17 hastanın 1 (%7,1)' inde kriyoglobulin, 5 (%29,4)' inde RF tespit ettiklerini bildirmişlerdir (8). Cacoup ve arkadaşları kronik hepatit C'li 1083 hastanın %40'ında mikst kriyoglobulinemi tesbit ettiklerini bildirmişlerdir. Kriyoglobulinemi varlığı ile kadın cinsiyet ve HCV genotip 2 veya 3 arasında anlamlı bağlantı olduğunu bildirmişlerdir (9). Ayrıca araştırmacılar, HCV enfeksiyonu seyrinde diğer otoantikorlar gibi kriyoglobulinemi varlığının sık olarak saptanabileceğini, ancak genellikle düşük titrede olduğu için semptomatik olmayabileceğini belirtmişlerdir. Kriyoglobulineminin şiddetli olduğu vakalarda deri, böbrek ve sinir sistemi tutulumu görülmektedir. Warren ve arkadaşları HCV'ye bağlı kronik hepatitli hastalarda kriyoglobulin ve RF pozitifliğinin karaciğer hastalığının ilerlemesinde artmış risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (10). Mikst kriyoglobulinemi ile HCV birlikteliği semptomatik vakalarda interferon tedavisinin yararlı olabileceğini düşündürmüştür ve bu yönde araştırmalar yapılmıştır (3). Tedavide hedef HCV'nin eradikasyonu ve immün hedefli tedavilerdir. Siklofosfamid ile birlikte steroid tedavisi antikor ve kriyoglobulin üretimini baskılar ancak HCV replikasyonunu artırabilir. Özellikle son yayınlarda siklofosfamid tedavisi uygun bulunmamaktadır. Rituximab'ın antikorları ve kriyoglobulin seviyelerini hızla azalttığı ve ümit vaat eden bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir (11,12,13).

Şiddetli hastalığı olan vakalarda erken kortikosteroid ve immüno-supresif tedaviye ek olarak plazmaferez yapılır (12). Misiani ve arkadaşları semptomatik mikst kriyoglobulinemi ve kronik HCV birlikteliği olan 53 hastanın 27'sine interferon tedavisi verip diğer 26 hastaya interferon vermeden tedavi ettiklerinde; interferon verilen grupta 560 vakada HCV RNA kaybıyla birlikte klinik bulgular ve kriyoglobulinemi seviyelerinde düzelme saptamışlardır.

Ferri ve arkadaşları 20 vakada benzer sonuçlar bildirmişlerdir (13). Ancak son zamanlarda interferon tedavisinin hastalığı kötüleştirebileceği yönünde de yayınlar vardır (7).

Kronik Hepatit C Ve Glomerulonefrit

Glomerulonefrit, HCV enfeksiyonunda inflamatuvar bir süreç olarak tanımlanır. En sık membranoproliferatif glomerulonefrit görülür. İmmüno-kompleks depositleri, anti HCV immüno-globulinleri ve RF IgM subtiplerinin glomerülü tutmasıyla oluştuğuna inanılır (12). Hafif böbrek yetmezliği olan hastaların %80'inde hipertansiyon, %20-35'inde nefrotik sendrom ve %25'inde nefrit ve %10 vakada hızla böbrek yetmezliği gelişir.

Hastada hipertansiyon gelişmişse renin-angiotensin sistem blokerleri, özellikle ACE inhibitörleri, angiotensin reseptör blokerleri ve diüretikler kullanılır. Ayrıca HCV RNA viral yükünü azaltmak için dikkatli bir şekilde kullanılabilir. Viral yük azaldığı zaman glomerul filtrasyonu ve kreatin seviyeleri düzelir, proteinüri azalır. Hastalarda hızlı ilerleyen glomerulonefrit ve nefritik sendrom mevcut ise erken agresif tedaviye başlanmalıdır. Dolaşan kriyoglobulinleri ortadan kaldırmak için haftada 3 kez 2-3 haftanın üzerinde plazma değişimi yapılır (11). Plazma değişimi yapılan hastalarda pulse steroid tedavisinin yararlı olduğu gösterilmiştir (7). Siklosporin B hücrelerini baskılayarak kriyoglobulin üretimini azalttığı için kullanılmış, fakat son yapılan çalışmalarda ilk tedavi olarak tavsiye edilmemektedir (12). Son zamanlarda az vakalı çalışmalarda glomerulonefrit ve nefritik sendromda Rituximab'ın proteinüriyi azalttığı ve böbrek fonksiyonlarını stabilize ettiği yönünde yayınlar olmasına rağmen geniş kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Çünkü Rituximab kullanan hastalar ağır sepsis riski ile karşı karşıya kalabilir (11). Ayrıca siklofosfamid hastalarda immün sistemi baskılayıp böbrek hastalığını iyileştirir iken viral yükü arttırır (11). Fakat Rituximab'ta bu etki henüz gösterilememiştir (13).

Kronik Hepatit C ve Otoimmünite

Kronik HCV'li hastalarda ekstrahepatik immüno-lojik anormallikler sık görülür. HCV, hepatositler yanında periferik mononükleer hücrelerde de saptandığı için immün sistem bozukluklarına yol açabileceği bildirilmiştir (3,14,16). Yapılan çalışmalarda kronik HCV'li hastalarda çeşitli otoantikor prevalansı %22 ile %70 arasında bulunmuştur (17).

Kronik inflamatuvar karaciğer hastalıklarının etiolojisinde viral enfeksiyonlar ile otoimmün mekanizmalar ayrı ayrı veya birlikte rol oynayabilirler (18). Hepatotrop virüs enfeksiyonları ile otoimmün hepatitlerin etiopatogenezi arasında ortak noktalar dikkati çekmektedir (19). 1990'da Akdeniz Bölgesinde otoimmün hepatitte anti HCV prevalansının beklenmedik bir şekilde yüksek gösterilmesinden sonra otoantikorların bulunması ve otoimmün hepatit ile bağlantılı olarak etiopatogenezi ilk kez HCV enfeksiyonu dikkatleri üzerine çekmiştir.

Bu çerçevede, HCV ile otoimmün hastalıklar ve otoimmünitenin serolojik göstergeleri arasında sıkı bir ilişki gözlenmektedir. Bu yüzden HCV'nin otoimmün kronik hepatite veya sistemik otoimmün hastalıklara da yol açtığı düşünülmektedir (3,20).

HCV'nin immüno-lojik anormalliklere yol açtığı hipotezi, esasen 5 major gözleme dayanmaktadır.

- 1- Kronik HCV enfeksiyonlarında otoimmün antikorlar; Kronik Hepatit B enfeksiyonlarına, non-otoimmün karaciğer hastalıklarına ve sağlıklı kan donörlerine oranla belirgin olarak daha sıklıkla saptanmaktadır.(20).
- 2- HCV, Kronik HCV'li hastaların hem B hem de T lenfositlerinde bulunmaktadır. Bu durum, virüsün lenfotropik bir virus olduğunu düşündürmektedir (20).
- 3- HCV enfeksiyonu ile esansiyel mikst kriyoglobulinemi arasında epidemiyolojik olarak ilişki gösterilmiştir (20).
- 4- Hemofili hastalarda antifosfolipid antikorların oluşumu ile HCV enfeksiyonu arasında ilişki gözlenmiştir (20).
- 5- Lenfoproliferatif ve otoimmün hastalığı bulunan pek çok hastada HCV göstergeleri pozitif olarak saptanmaktadır (20).

Otoantikorlara ait antijenlerle HCV proteinleri arasında yapısal benzerlikler saptanmış ve HCV enfeksiyonları esnasında otoantikor oluşumunun en akla yatkın nedeninin bu olduğu düşünülmüştür (3).

Kronik hepatit C enfeksiyonu sırasında serumda saptanan otoimmün göstergelerden bazıları: antinükleer antikor (ANA), antimitokondrial antikor (AMA), Anti düz kas antikorları (ASMA) ve Romatoid faktördür (RF). Kronik HCV enfeksiyonunun Tip 1 otoimmün hepatit ile arasında bağlantı olmadığı belgelenmiş, Tip 2 otoimmün hepatit birlikteliğinde organa spesifik olmayan otoantikorlar (anti-LKM-1) gösterilmiştir (19). Ancak titreleri düşüktür ve otoantikorların bulunması otoimmün hepatit tanısı koydurmaz.

Kronik hepatit C de anti-LKM-1 prevalansı %5 den daha azdır ve düşük titrededir. Özellikle HCV RNA pozitif hastalarda immüno-supresif ilaçlarla tedavi genellikle etkili değildir. Böylece hastalara interferon tedavisi denenebilir. Aynı zamanda otoantikor titresi 1/320'nin altında olan ANA ve ASMA pozitif kronik hepatit C'li hastalarda aynı tedavi uygulanır. Gerçekte interferon tedavisi ile bu hastaların durumunda kötüleşme gözlenmemiştir.

Sonuç olarak sadece düşük titrede anti-LKM1, ANA ve ASMA bulunan kronik HCV'li hastalarda tedavi ertelenmemelidir.

Hepatit C Virüsü Ve Hipokomplementemi

HCV'nin karaciğer dışında özellikle kan mononükleer hücreleri etkilediği iyi bilinmektedir. Bu etkilenme sonucu çeşitli immün mekanizmaların da olaya katılmasıyla HCV enfeksiyonlarının ekstrahepatik belirti ve bulgularla birlikte seyrettiği gözlenmektedir. Bu ekstrahepatik bulgular sık olarak dolaşımdaki immün kompleksler aracılığı ile meydana gelmektedir (3).

HCV enfeksiyonu seyrinde ortaya çıkan ekstrahepatik bulguların bir kısmının dolaşan immün komplekslere bağlı olması, beraberinde kompleman aktivasyonunun da olduğunu düşündürmüştür. Komplemanın klasik yolunun düşük ısıdaki invitro aktivasyonu HCV enfeksiyonu ile ilişkilidir (6). HCV ile enfekte hastaların serumları düşük ısıda hemolitik aktivitesini kaybetmektedir. HCV enfeksiyonu ile ilgili soğuk aktivasyonunun HCV virüsüne özgü olduğu düşünülmektedir. Kronik hepatite neden olan HCV'nin serum kompleman seviyelerini düşürdüğü ileri sürülmektedir. Kronik hepatit C'li hastalarda serum kompleman seviyelerinin (C3 ve C4) düşük seyrettiği yapılan çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (1,6,14,16). Bunun nedeni dolaşan immün komplekslerin komplemanı aktive ederek tüketmeleridir (13). İmmün komplekslerin üretimi için HCV ile B lenfositlerin uzun süreli uyarılması önemlidir. Ayrıca karaciğer, dolaşan immün komplekslerin imha edildiği başlıca yer olduğundan HCV veya Hepatit B enfeksiyonu ile olan karaciğer hasarı serum kompleman seviyelerinin düşmesine yardım edebilir.

Ignatova ve arkadaşları ise kronik HCV'li hastaların %31,8'inde serum kompleman seviyelerini düşük bulduklarını bildirmişlerdir (21). İtoh ve arkadaşları gönüllü kan verici olan 10.532 kişinin serum örneklerinde anti HCV ve serum kompleman seviyelerini araştırmışlar, 53 (%0,5) olguda serum kompleman seviyelerinde düşüklük, 94 (%0,9) olguda anti HCV pozitifliği saptamışlardır.

Serum kompleman seviyeleri düşük 53 vakanın 48 (%91)'inde anti HCV pozitif iken, serum kompleman seviyeleri düşük olmayan 10.479 vakanın 46 (%0,46)'sında anti HCV pozitif bulunmuştur. Anti HCV pozitif 94 vakanın serum kompleman seviyeleri düşük olan 46 vakanın 10 (%22)'unda HCV RNA saptadıklarını bildirmişlerdir.

Böylece, serum kompleman düşüklüğü saptanan vakalarda anti-HCV varlığının araştırılmasını ve anti HCV pozitif kişilerde hastalığın aktivasyonu yönünden serum kompleman seviyelerinin de araştırılmasını önermişlerdir (22). Dolar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Kronik HCV tanısı konmuş 17 hastanın 5 (%29,4)'inde serum C3 seviyesini, 4 (%23,5)'ünde serum C4 seviyesini düşük bulduklarını bildirmişlerdir (8). Akahane ve arkadaşları da komplemanın soğukta aktivasyon düzeyi ile HCV RNA pozitifliği arasında

ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir (23). Ayrıca Daoud ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kutanöz vaskülit gelişen 12 kronik hepatit C'li hastanın 7 (%58,3)'sinde serum kompleman seviyelerini normalden düşük bulmuşlardır (24).

Referanslar

1. Ökten A, Türkoğlu S, Akkız H, Şentürk H. HCV enfeksiyonu. *Viral Hepatit*. 2001;179-213.
2. Sherlock S, Dooley S.: *Disease of the liver and Biliary System*. Ninth edition, Blackwell scientific publication. 1993.p. 293-319.
3. Beşirbellioğlu B, Görenek L, Gül C, Hacıbektaşoğlu A. Hepatit C virüs enfeksiyonlu hastalarda oto antikor seroprevalansı. *Klinik Bilimler-Doctor Dergisi*. 1999;5(1):30-35.
4. Bayraktar Y, Bayraktar M, Gürakar A, et al. A comparison of the prevalence of autoantibodies in individuals with chronic hepatitis C and those with autoimmune hepatitis: The role of interferon in the development of autoimmune diseases. *Hepato-gastroenterology*. 1997;417-425.
5. Topalak Ö, Batur Y.: HCV enfeksiyonu ve hematolojik değişiklikler. *Güncel Gastroenteroloji*. 1998;55-63.
6. Ueda K, Nakajima H, Nakagawa I, Shimizu A. The association between hepatitis C virüs infection and invitro activation of the complement system. *Ann Clin Biochem* 1993;30:565-569.
7. Samuel DG, Rees IW. Ekstrahepatik manifestations of hepatitis C virüs. *Gastroenterol*.2013;4(4):249-254.
8. Dolar E. Kronik hepatit C virüs enfeksiyonunda ortaya çıkan renal ve immünolojik anormallikler. *Viral hepatit dergisi* 1998(1):9-11.
9. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, et al. Extrahepatik manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis and Rheumatism*. 1999;42:10:2204-2212.
10. Warren NS, Jack TS, Douglas RL, et al. Hepatitis c virüs(HCV) infectionand Cryoglobulinemia, Analysis of whole Blood and Plasma HCV-RNA concentrations and correlation with Liver Histology. *Hepatology* 2000;31(3):1-1
11. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, et al. Efficacy and safety of rituximab in tip 2 mixed cryoglobulinaemia vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:23-8.
12. Iotrogarande M, De vita S, Zignego Al, et al. Recommendations for the management of mixed cryoglobulinaemia syndrome in hepatitis C virüs-infected patients. *Autoimmun Rev*. 2011;10:444-54.
13. Ferri C, Cacoub P, Mazzaro C, Roccatello D, et al. Treatment with rituximab in patients with mixed cryoglobulinemia syndrome: results of multicenter cohort study and review of the literature .*Autoimmun Rev*. 2011;11(1):48-55.
14. Hadziyannis SJ. Bonehepatik manifestations and combined disease and Sciences. 1996;41:12.
15. Weiner SM, Berg T, Bertholl H, et al. A clinical and virological study of hepatitis C virüs-related cryoglobulinemia in germany. *J Hepatol* 1998;29(3):375-384.
16. Marson P. Ekstrahepatik manifestations of HCV infection. *Minerva med*. 1995;86(7-8):305-314
17. Pivetti S, Navarino A, Merico F, et al. High prevalence of otoimmune phenomena in hepatitis c virüs antibody positive patients with lymphoproliferative and connective tissue disorders. *Britis Journal of Heamotology*. 1996;95:204-211.
18. Dickson RC, Gaffey MJ, İshitani MB, Roarty TP, Driscoll CJ, Caldwell SH. İnternational autoimmune hepatitis score in chronic hepatitis C. *J viral Hepat*. 1997;482:121-128
19. Bushenfelde M. Immunopathology of chronic liver diseases. *Verh Dtsch pathol*. 1995;79:186-197
20. Lohse AW, Gerken G, Mohr H, et al. Relation between autoimmune liver diseases and viral hepatitis: clinical and serological characteristics in 859 patients. *Z gastroenterol*. 1995;9:527-533
21. Ignatova TM, Aprosina ZG, Serov VV et al. Ekstrahepatik manifestations of chronic hepatitis C. *Ter Arkh*. 1998; 70(11):9-16.
22. Itoh K, Tanaka H, Shiga J. Hipocomplementemia associated with hepatitis C viremia in sera from voluntary blood donors. *Am. J. Gastroenterol*. 1994; 898(11): 2019-2024.
23. Akahane Y, Miyanaki Y, Naitoh S. et al. Cold activation of coCplement for monitoring the response to interferon in patients with Chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 1996;92(2):319-322.
24. Daoud MS, el-Azhary RA, Gibson LE, et al. Chronic hepatitis C, Cryoglobulinemia, and cutaneous necrotising vasculitis. Clinical, pathologic and immunopathologic study of twelve patients. *J AM*

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazının CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-Gayriticari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

