

KRONİK HEMODİYALİZ HASTALARINDA KRİYOGLOBÜLİNEMİ PREVALANSI VE HCV İNFEKSİYONU İLE İLİŞKİSİ

CRYOGLOBULINEMIA PREVALANCE AND RELATION WITH HCV INFECTION IN CHRONIC HEMODIALYSIS PATIENTS

S. Kırış, H. Direşkendi*, Ç. Özener, E. Akoğlu

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı*-İstanbul

ÖZET

Esansiyel mikst kriyoglobülinemi ile HCV infeksiyonu arasındaki ilişki çeşitli yayınlarda vurgulanmıştır. Bu çalışma HCV infeksiyonunun sık görüldüğü kronik hemodiyaliz programındaki olgularda kriyoglobülinemi prevalansını, klinik bulgularını ve çeşitli laboratuvar parametreleriyle ilişkisini araştırmak amacıyla prospektif olarak yapılmıştır.

*Çalışmaya Marmara Üniversitesi Hemodiyaliz Ünitesi ve Başkent Üniversitesi Hemodiyaliz Ünitesi'nde kronik hemodiyaliz programında olan toplam 922 olgu alınmıştır. HCV (+) 522 olgunun 17'sinde (%32.6) kriyopresipitasyon saptanırken HCV (-) 40 olgudan hiçbirinde kriyopresipitasyon saptanmamıştır. Kriyopresipitasyon saptanan olgulardan **W unda** kriyoglobülin içeriği tip III poliklonal mikst kriyoglobülinemi ile uyumlu bulunurken kalan yedi olguda kriyopresipitat miktarının azlığı nedeniyle sınıflandırılması yapılamamıştır. Kriyoglobülinemik olguların hepsinin asemptomatik oldukları gözlenmiştir. Kriyoglobülinemi ile ALT, AST, AF, GGT, TP, Albümin, IgG, IgA, IgM, C₁, CA ve ESH düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.*

*Sonuç olarak, çalışmamızın verileri HCV infeksiyonu ile kriyoglobülinemi arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. **Kriyoglobülineminin** üremik hastalardaki prevalansı literatürde bildirilen HCV ye sekonder kronik karaciğer olgularındaki prevalans ile uyumludur. Halen asemptomatik olan **bu** olguların kriyoglobülinemik sendrom gelişimi açısından prospektif izleminin sürdürülmesi sadece bir laboratuvar bulgusu olarak saptanan kriyoglobülineminin klinikteki önemini daha iyi ortaya koyacaktır.*

Anahtar kelimeler: Esansiyel mikst kriyoglobülinemi, Hepatit C virüsü

SUMMARY

The association between essential mixed cryoglobulinemia and HCV infection is well recognized. This study was designed to investigate the association between HCV infection and cryoglobulinemia as well as its clinical and laboratory findings in chronic haemodialysis patients among whom the incidence of HCV infection is known to be high.

92 cases of end stage renal failure on chronic haemodialysis treatment followed in Marmara University and Başkent University Haemodialysis units were involved in the study. We studied cryoglobulin levels in 52 HCV (+) and 40 HCV (-) patients on chronic haemodialysis treatment. Circulating cryoglobulins were found in 17 (%32.6) of the 52 HCV (+) patients and in none of the HCV (-) patients. The cryoglobulins were classified as type III in on cases and identification was not possible in the remaining 7 cases. The cryoglobulinemia and liver function tests. ESR, IgG, IgM, C¹ and C[^] levels.

Our data confirm the close link between HCV infection and cryoglobulinemia and that the prevalence of circulating cryoglobulins in uremic HCV(+) patients is very close to that found in HCV related liver disease reported in literature. We plan to follow up these cases to determine prospectively the risk of development of cryoglobulinemia syndrome.

Key Words: Essential mixed cryoglobulinemia, Hepatitis C virus

GİRİŞ

Esansiyel mikst kriyoglobülinemi (EMK) primei olabileceği gibi sekonder nedenlerle de ortaya çıkabilen ve serumda kriyoglobülin varlığı ve karakterize bit vaskülitir (1). EMK'nin sekonder nedenleri arasında hepatit C virusu (HCV) infeksiyonunun da önemli yer tuttuğu son yıllarda gösterilmiştir (2-17). Hepatit C infeksiyonu olgularında değişik senlerde % 13-54 arasında kriyoglobülinemi prevalansı bildirilmiştir (2-17).

HCV infeksiyonunun sık görüldüğü bir popülasyonu oluşturan, kronik hemodiyaliz programındaki son evre böbrek yetmezliği olguları prospektif olarak HCV infeksiyonu ve kriyoglobülinemi sendromunun klinik özelliklerinin incelenebileceği bir hasta grubu özelliği taşımaktadır. Kronik hemodiyaliz programındaki olguların düzenli aralıklarla serolojik tetkiklerinin yapıyor olması HCV infeksiyonunun olası başlangıç tarihinin daha sağlıklı değerlendirilmesini olanaklı kılmaktadır. Ayrıca söz konusu olgu grubunda kriyoglobülineminin fizik ve laboratuvar bulgularının düzenli takipleri kolaylıkla yapılabilecek ve bu da, kriyoglobülineminin yol açabileceği yeni klinik bulguların ve/veya organ tutulumunun daha erken saptanmasına olanak sağlayacaktır. Literatürde bu popülasyonda HCV'ye bağlı kriyoglobülineminin incelendiği yalnızca bir çalışma bulunmaktadır.

Çalışmamızda son evre böbrek yetmezliğinde olup kronik hemodiyaliz programındaki olgulardan oluşan bir popülasyonda kriyoglobülinemi prevalansı, klinik bulguları ve bunların çeşitli laboratuvar parametreleri ile ilişkisinin prospektif olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Başkent Üniversitesi Hemodiyaliz Ünitelerinde kronik hemodiyaliz programında olan ve yapılan serolojik taramalarında HCV infeksiyonu saptanan (HCV (+), n=52) ve saptanmayan (HCV (-), n=40) toplam 92 olgu alınmıştır. Olguların demografik verileri **Tablo 1** ve **Tablo 2**'de verilmiştir. Anti-HCV negatifliği serumda HCV-RNA tayiniyle doğrulanmış ve anti-HCV (-) olmakla birlikte HCV-RNA'ları (+) bulunan 8 olguda birinci gruba dahil edilmiştir. Ayrıca 30 adet sağlıklı denekten alınan kan örneklerinin serumları kriyopresipitaf oluşumu açısından değerlendirilmiştir. Çalışma gruplarındaki hastalar prospektif olarak kriyoglobülin prevalansı ve kriyoglobülinemi laboratuvar ve klinik bulguları açısından izlenmiştir.

Her iki gruptaki hastalar kriyoglobülinemi belirti ve bulguları olan, artralji, Reynaud fenomeni, vaskülitik deri döküntüsü, livedo retikularis ve periferik nöropati açısından sorgulanmış ve fizik muayeneleri yapılmıştır.

Kriyoglobülin tayini hemodiyaliz öncesi hastalardan alınan 10 cc'lik kan örneğinden daha önce tanımlanan yöntemle yapılmıştır (22, 28, 41). Hastalardan önceden 40°C'ye ısıtılmış tüplere alınan kan, aynı ısı korunarak laboratuvara ulaştırılmış, bir saat 37°C'lik su banyosunda bekletilerek kanın vücut ısısında pıhtılaşması sağlanmış ve daha sonra aynı ısıda santrifüje edilerek serumu ayrılmıştır. Ayrılan serum 4°C'de her gün presipitasyon açısından kontrol edilerek yedi gün izlenmiştir. Yedi gün içinde gözle görülür kriyopresipitaf oluşan ve oluşmayan tüm tüpler bu kez 4°C'de santrifüje edilerek kriyopresipitaf izole edilmiştir. İzole edilen kriyopresipitaf ilk kez PBS (fosfat tamponlu tuz solüsyonu) ile yıkandıktan ve santrifüjledikten sonra kısmen saflaştırılmışlar ve jcl immünelektroforezi ile tipleri saptanmıştır.

Çalışma ve kontrol gruplarındaki hastalarda altı ay süresince ayda bir kez olmak üzere diyaliz öncesi alınan kan örneklerinde ALT, AST, total protein, albumin, BUN, kreatinin, total ve direkt bilirubin izlemi, ayrıca her hastada üçer aylık aralarla ESH, C3, C4, IgG, IgA, IgM, RF tayinleri yapılmıştır. Bu tetkikler Marmara Tıp Fakültesi Biyokimya ve Mikrobiyoloji Anabilim Dallarında gerçekleştirilmiştir.

HCV (+) ve (-) gruplar arasında kriyopresipitaf oluşumu istatistiksel açıdan Fisher's exact testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Her iki grubun biyokimyasal parametreleri standart sapmalarındaki farka göre unpaired t testi veya Mann Whitney U testleri ile karşılaştırılmıştır. Çalışma ve kontrol grupları arasındaki RF pozitifliği de yine Fisher's exact testiyle karşılaştırılmıştır. HCV (+) grup içinde kriyoglobülin saptanan ve saptanmayan olgular da yukarıda belirtilen laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırılmıştır. P<0.05 anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Hasta gruplarının yaş, cins ve hemodiyalize girme süreleriyle, HCV (+) olma süreleri **Tablo 1**'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Olgu gruplarının demografik özellikler

	HCV (+)	HCV (-)	Sağlıklı Kontrol
Toplam Sayı	52	40	30
Kadın/Erkek	22/30	21/19	15/15
Yaş Ortalaması SS (yaş ağırlığı)	52 14 (76-20)	51 16 (77-26)	25 5 (30-21)
HD Süresi SS (ay)	62 32	26 17	
HCV (=)'lik süresi SS (ay)	17 12		-

SS: Standart Sapma

Çalışmaya alınan tüm olguların primer renal patolojilerinin dağılımı **Tablo 2**'de sunulmuştur.

Tablo 2. Çalışmaya alınan olgularda primer renal patolojilerin dağılımı

	n	%		n	%
Hipertansiyon	33	36	İlaç toksisitesi	3	3
PKBH	9	10	Postpartum	1	1
Kronik Pyelonefrit	8	9	Diabetes mellitus	5	5
Kronik GN	5	5	Lupus nefropatisi	2	2
Amiloidoz (FMF'e sekonder)	3	3	Etyolojisi bilinmeyen	23	25

PKBH: Polikistik böbrek hastalığı; FMF: Ailevi Akdeniz Ateşi

HCV (+) toplam 52 hastanın 17'sinin serumlarında (% 32.6) kriyopresipitasyon varlığı saptanmıştır. Kriyopresipitasyon varlığı açısından her iki grubun Fisher's exact testiyle karşılaştırılması istatistiksel açıdan ileri derecede anlamlı bulunmuştur ((p=0.0001). Sağlıklı kontrol grubundaki denek serumlarının hiçbirinde kriyopresipitasyon görülmemiştir.

Kriyopresipitasyon varlığı saptanan 17 olgudan yedisinde kriyopresipitat miktarı sınıflandırılmayacak ölçüde az miktarda bulunmuştur. Sınıflandırması yapılabilen 10 olguda kriyoglobülin miktarı 0.2-1.8 mg/ml arasında değişmekteydi. Bu olgularda kriyoglobülinlerinimmünelektroforez ile tiplendirilmesi sonucunda.hepsinde tip III kriyoglobülinemi ile uyumlu olan, poliklonal IgG, IgM ve IgA varlığı gösterilmiştir.

Olgu grupları klinik bulgular açısından değerlendirildiğinde HCV (+) grupta artralji 11, Reynaud fenomeni 1, **periferik** nöropati 4 olguda, HCV (-) grupta artralji 3, periferik nöropati 1 olguda saptanmıştır. HCV (+) grupta, kriyopresipitasyon saptanan olgular arasında, artralji 3, Reynaud fenomeni 1 olguda gözlenirken, kriyopresipitasyon saptanmayan olgular arasında artralji 8 olguda, periferik nöropati 4 olguda gözlenmiştir. Artralji yakınması olan olgulardan eklem dağılımının başlıca omuz ve diz eklemlerini kapsadığı ve daha çok osteoartrit ile uyumlu olduğugözlenmiştir. Periferik nöro-

pati saptanan 4 olgunun ise ikisi diyabetik olup eldiven-çorap tarzında duyu kusuru bulunmuştur. Diğer iki olgu ise, ayaklardaki sübjektif parestezi yakınmaları nedeniyle periferik nöropati olarak kabul edilmişlerdir. Hiç bir olguda kriyoglobülinemik sendrom için karakteristik olan, kütanöz vaskülit, mononöritis multipleks ya da artrit görülmemiştir.

HCV (+) hasta grubu ile HCV (-) olgu grupları arasında,ALT, AST, AF, GGT ve ESH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklar saptanmıştır, aynı olgu grupları arasında, total protein, albumin, total bilirubin, IgM, IgG, IgA, Cg ve C[^] düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

HCV (+) hastaların % 9.6'sında (5/52), HCV (-) hastaların ise % 2.5'inde (1/40) RF pozitif bulunmuştur. HCV (-) grupta RF (+) bulunan tek hastanında romatoid artritinin olduğu saptanmıştır. İki grup Fisher's exact testi ile karşılaştırıldığında arada istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır.

RF pozitifliği açısından HCV (+) olup serumlarında kriyoglobülin (+) ve (-) bulunan olgular karşılaştırıldığında ise, kriyoglobülin (+) olgulardan % 17.6'sında (3/17), kriyoglobülin (-) olguların ise % 5.7'sinde (2/35) RF pozitif bulunmuştur. İki grup arasındaki fark Fisher's exact test ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

HCV (+) hastalar arasında kriyoglobülin (+) bulunan olgularla kriyoglobülin (-) bulunan olgular yukarıda belirtilen biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldığında ise serum ALT, AST, AF, GGT, total protein, albümin düzeyleri, total bilirubin, direkt bilirubin, IgG, IgM, IgA, C3 ve C4 ve ESH düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Bu çalışmada prospektif olarak altı aylık bir süre içinde iki ayrı merkezde hemodiyaliz programında olan 92 olguda kriyoglobülinemi sıklığını ve bunun klinik bulgularıyla çeşitli laboratuvar parametreleri arasındaki ilişkisini inceledik. Sonuçlarımız HCV (+) popülasyon sıklığının % 32.6 (n=17) oranında olduğunu gösterdi. Ancak hiç bir olguda kriyoglobülinemik sendrom bulguları saptanmadı. Kriyoglobülinemi saptanan olguların tümünde Tip III karakterinde kriyoglobülin bulunmaktaydı. HCV (+) olgularda HCV (-) olgulara göre karaciğer fonksiyon testlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme saptandı.

Kronik HCV hastalarının çoğunda kriyoglobülinemi gelişmemektedir. Kriyoglobülinemi sıklığı Werner ve

ark.'nın (15) serisinde % 15, Galli ve ark.'ninkinde (16) % 25, Cacoub ve ark.'nın (17) serisinde % 54, Levey ve ark.'nın (14) serisinde ise % 13 olarak bildirilmiştir. Bu serilerde kriyoglobülinlerin tipi de farklılık göstermektedir. Werner ve ark. ile Galli ve ark.'nın serilerinde sadece tip III bulunurken, Cacoub ve ark.'nın serisinde 22 hastada tip Iı, 44 hastada tip III kriyoglobülinemi bulunmuştur (15, 16, 17).

Bizim sonuçlarımız da HCV infeksiyonu ile kriyoglobülinemi arasında varolduğu öne sürülen ilişkiyi desteklemektedir (2-17). Kronik hemodiyaliz programında olup HCV ile infekte olan hastalar arasında kriyoglobülinemi prevalansı, renal patolojisi olmayıp karaciğer hastalığı nedeniyle izlenen HCV (+) olgularda literatürde bildirilen prevalansa oldukça yakındır (10). Kronik hemodiyaliz programındaki HCV (+) ve HCV (-) hastalar arasındaki kriyoglobülinemi prevalansını saptamak amacıyla Mascia arkadaşları tarafından yapılan çalışmada toplam 66 HCV (+) ve 45 HCV (-) hasta kriyoglobülinemi açısından taranmış ve kriyoglobülinemi prevalansı birinci grupta % 52, ikinci grupta % 9 olarak bildirilmiştir (19). Bizim taramamızda ise bu oranlar daha düşük bulunmuştur. Literatür ışığı altında değerlendirildiğinde HCV infeksiyonu ile kriyoglobülinemi ilişkisinin iki ayrı yönü dikkati çekmektedir. Birincisi esansiyel mikst kriyoglobülinemi tanısı ile izlenen hastalarda HCV infeksiyonu prevalansı, diğeri ise HCV ile infekte olduğu kanıtlanan hastalardaki kriyoglobülinemi prevalansıdır. Esansiyel mikst kriyoglobülinemi tanısı ile izlenen hastalarda HCV infeksiyonu prevalansı % 71-86 arasında bildirilirken, HCV ile infekte olan hastalarda kriyoglobülinemi prevalansı çeşitli çalışmalarda % 13-54 arasında değişmektedir (15, 16, 17, 18). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuç bildirilen prevalans değerleri ile uyumlu olup, HCV infeksiyonu insidansının yüksek olduğu bilinen hemodiyaliz alt popülasyonunda da kriyoglobülinemi prevalansının, sadece karaciğer patolojisi nedeniyle izlenen gruptan farklı olmadığını düşündürmektedir.

Bulgular değerlendirildiğinde kriyoglobülin varlığı saptanan hastaların hemen hepsinin asemptomatik olduğu dikkati çekmektedir. Çalışmamızda kriyoglobülinemi saptanan olguların serumlarındaki kriyoglobülin miktarı 0.2-1.8 mg/ml arasında değişmektedir. Literatür bilgisine göre bu değer, kriyokrit değeri cinsinden % 1-10'a karşılık gelmektedir (20). Sadece bu olguda Reynaud fenomeni varlığı saptanmış olup bu hastanın kriyoglobülin değeri 1.8 mg/ml olarak bulunmuştur, diğerk olguların kriyoglobülin değerlerinin 1 mg/ml den az

olması asemptomatik olmalarının nedeni olabilir. Mascia ve ark. da çalışmalarında, olguların çoğunun asemptomatik olduğuna dikkat çekmişler, semptomatik olan iki hastalarında da son evre böbrek yetmezliğinin nedeninin, esansiyel mikst kriyoglobülinemi gidişi sırasında ortaya çıkan böbrek tutulumu olduğunu bildirmişlerdir (19).

Bizim bulgularımızla da desteklendiği gibi, kronik HCV infeksiyonu olan hastaların önemli bir bölümünde mikst kriyoglobülinemi görülmemekte, görülenlerin de sadece belirli bir alt grubunda kriyoglobülinemik sendrom ortaya çıkmaktadır.

Hepatit C infeksiyonunun ekstrahepatik bulguları son yıllarda dikkati çekmiş ve pek çok yayının da konusunu oluşturmuştur. Bizim çalışmamızın konusunu oluşturan esansiyel mikst kriyoglobülinemi dışında, porfiriya kutanea tarda, membranoploriferatif glomerülo nefrit, Sjogren sendromu da HCV ile ilişkili olarak bildirilmiştir (21). HCV infeksiyonu olgularında çeşitli otoantikörlerle birlikte RF prevalansını saptamaya yönelik bir çalışmada olguların % 70'inde RF (+) bulunmuştur (22).

Bizim çalışma popülasyonumuzda RF pozitifliği, HCV (+) grupta % 9.6, HCV (-) grupta %2.5, kriyoglobülinemi (+) grupta % 17.6, kriyoglobülinemi (-) grupta ise % 5.7 olarak saptanmıştır.

HCV (+) ve HCV (-) olguların altı aylık izlemleri sırasında gözlenen biyokimyasal farklılıklar çalışmamızın ikinci kabul edilebilecek sonuçlandır. HCV (+) çalışma popülasyonunun altı aylık ortalama ALT, AST, AF, GGT düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek, ancak yine de normal sınırlar içinde bulunmuştur. Bu nedenle iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan farkın klinik açıdan önemini araştırmak amacıyla altı aylık izlem sırasında her iki grupta da en az bir kez normal sınırların üzerinde değeri olanların sayıları karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırma sonucunda da HCV (+) olgulardaki oran anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Kriyoglobülinemi saptanan olgularla, saptanmayan HCV (+) olgular arasında ise yukarıdaki parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Kanıtlanmış HCV infeksiyonunun karaciğer tutulumu açısından bulguları oldukça geniş bir yelpaze yayılmaktadır. Laboratuvar bulguları tamamen normal olabileceği gibi kronik karaciğer hastalığı ya da siroza kadar uzanabilir. Olguların karaciğere ait histolojik bulguları olmadan, altta yatan karaciğer hastalığının derecesini kesin olarak bilebilmek olanaksızdır. Karaciğer

biyopsisi, hemodiyaliz hastaları açısından tehlikeli olduğundan bizim çalışmamızda da olguların karaciğerlerinin histolojik incelemeleri yapılamamıştır.

HCV (+) ve (-) çalışma grupları arasında AF değerleri açısından da anlamlı bir fark gözlenmektedir. Çalışmamıza alınan olguların son evre böbrek yetmezliğinde kronik hemodiyaliz programındaki popülasyondan oluştuğu göz önüne alınırsa, bu olgularda AF yüksekliğinin renal osteodistrofiye sekonder kemik kaynaklı AF olması daha muhtemeldir. HCV (+) grubun AF değerlerinin daha yüksek olması, AF'in karaciğer kökenli olmasından çok, bu popülasyonun, toplam hemodiyaliz sürelerinin de daha uzun olması ve dolayısıyla kemik patolojilerinin daha fazla görülmesiyle açıklanabilir.

HCV enfeksiyonu insidansı yüksek olan hemodiyaliz popülasyonunda kriyoglobülinemi prevalansını saptamak amacıyla gerçekleştirilen bu çalışmada renal patolojileri olmayan, HCV ile infekte olgu popülasyonundan oluşan ikinci bir kontrol grubunun olması sonuçlarımızı daha sağlıklı değerlendirmemizi sağladı. Ancak söz konusu olgu popülasyonunun izleminde, büyük bir çoğunluğuna interferon tedavisinin başlanma gerekliliği ortaya çıkmaktadır. **Interferon** kriyoglobülinemi tedavisinde önerilen yöntemleüen biri olduğundan, en az altı aylık izlemi planlanan olguların değerlendirilmesini güçleştireceği düşünülerek sözü edilen olgu grubu bu çalışma kapsamına alınmamıştır.

Sonuç olarak, HCV enfeksiyonu ile kriyoglobülinemi arasındaki ilişki bizim çalışmamızca da desteklenmektedir ve kriyoglobülinemi saptanan olguların çoğunun esansiyel mikst kriyoglobülinemi den farklı olarak, asemptomatik oldukları gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Foerster J: Cryoglobulins and Cryoglobulinemia. In: Lee GR- Bithell TC Rfoerster J, Athens JW, Lukens JN eds. Wintrobe's Clinical Hematology. Pennsylvania: Lea & Febiger, 1993; 2284-2293.
2. Pascual M, Perrin L, Giostra E ve ark.: Hepatitis C virus in patients ith mixed cryoglobulinemia Type II. J Infect Dis 1990; 162:569-570.
3. Ferri C, Greco F, Longombardo G ve ark.: Antibodies to hepatitis C virus in patients with mixed cryoglobulinemia. Arthr and Rheum 1991; 34: 1606-1610.
4. Ferri C, Greco F, Longombardo G ve ark.: Association between hepatitis C virus and mixed cryoglobulinemia. Clin Exp Rheumatol 1991; 9: 621-624.
5. Ferri C, Zignego G, Longombardo G ve ark.: Effect of alpha-Interferon on hepatitis C virus chronic infection in mixed cryoglobulinemia patients. Infection 1993; 21: 93-96.
6. Ferri C, Greco F, Longombardo G ve ark.: Antibodies against hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia patients. Infection 1991; 19: 417-420.
7. Misiani R, Bellavita P, Fenili D ve ark.: Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. Ann Intern med 1992; 117: 573-577.
8. Marcellin P, Descamps V, Martinot-Peignoux M ve ark.: Cryoglobulinemia with vasculitis associated with hepatitis C virus infection. Gastroenterology 1993; 104: 272-277.
9. Nadir A, Smith JW, Matter B ve ark.: Type 2 cryoglobulinemia and hepatitis C virus: Its recognition and treatment. J Okla State Med Assoc 1994; 87: 449-453.
10. Cacoub P, Lunel Fabiani F, Musset L ve ark.: Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus. Am J Med 1994; 96: 124-132.
11. 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.
12. Agnello V: The association of hepatitis C virus with mixed cryoglobulinemia. The Mount Sinai Journal of medicine 1994; 61: 321-327.
13. Lunel F, Musset L, Cacoub P ve ark.: Cryoglobulinemia in chronic liver diseases: Role of hepatitis C virus and liver damage. Gastroenterology 1994; 106: 1291-1300.
14. Levey JM, Bjornsson B, Banner b ve ark.: Mixed cryoglobulinemia in chronic hepatitis C infection. Medicine 1994; 73: 53-67.
15. Werner C, Joller-Jemelka HI, Fontana A: Hepatitis C virus and cryoglobulinemia. N Engl J Med 1993; 328: 1122-1123.
16. Galli M, Monti G, Monteverde A ve ark.: Hepatitis C virus and cryoglobulinemia. Lancet 1992; 339: 989-990.
17. Cacoub P, Lunel F, Musset L ve ark.: Hepatitis C virus and cryoglobulinemia. N Engl J Med 1993; 328: 1121-1122.
18. Ponz E, Campistol JM, Barrea JM ve ark. Hepatitis C virus antibodies in patients on hemodialysis and after kidney transplantation. Transplant Proc 1991; 23: 195-197.
19. Mascia MT, Vandelli L, Savazzi AM ve ark. Cryoglobulinemia in HCV ab(+) patients on chronic hemodialysis. Clin Exp Rheumatol 1995; 13: S153-S155.