

Whipple Hastalığı (intestinal Lipodistrofi)

WHIPPLE'S DISEASE (INTESTINAL LIPODISTROPHY)

Prof.Dr.Faruk MEMİK, Dr.Selim Giray NAK, Dr.Macit GÜLTEN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji ABD, BURSA

ÖZET

Hemen hemen daima ince barsak tutulumunun görüldüğü ancak vücuttaki herhangi bir organ sistemini de etkileyebilen Whipple hastalığı, oldukça nadir rastlanan sistemik bir hastalıktır. Tedavi edilmediği takdirde fatal sonlanmasına karşın uygun antibiyotik tedavisi ile hızlı ve dramatik olarak iyileşir. Vakamız kliniğimize kronik diyare yakınması ile başvuran 58 yaşında bir erkek hastaydı. Gastroduodenoskopi esnasında alınan biyopsi materyalinde tipik köpük makrofajların görülmesi ile tanısı konuldu. Trimetoprim-sulfametoksazol tedavine başlandıktan 1 hafta sonra hastanın semptomları kayboldu. Vaka nadir olarak görülmesi nedeniyle sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: intestinal lipodistrofi, Whipple hastalığı

T Klin Gastroenterohepatoloji 1992, 3:166-168

Whipple hastalığında halen tam olarak tanımlanamamış olan, ancak etkilenen tüm dokularda saptanan koko basillerin hastalığın nedeni olduğu kabul edilir. Bu hastalıkta tanı tipik basillerin ve histopatolojik bulguların gösterilmesi ile konulabilir (1,2).

Kliniğimizde rastlanan bir Whipple vakasını, çok nadir rastlanan, düşünülmedikçe tanı konulamayan ve tedavi edilmez ise ölümlü sonuçlanan bu hastalığın hatırlatılması amacı ile sunulması uygun görülmüştür.

OLGU

58 yaşındaki erkek, hasta 3 ay önce başlayan günde 5-10 kere tekrarlayan, zaman zaman az miktarda kan içeren, sulu dışkılama; karın ağrısı şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Hasta bu süre içerisinde 17-18 kg kilo kaybettiğini, halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık şikayet-

Geliş Tarihi: 12.02.1992

Kabul Tarihi: 24.04.1992

Yazışma Adresi: Prof.Dr.Faruk MEMİK
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Gastroenteroloji ABD, BURSA

SUMMARY

The Whipple's disease is a systemic and a very rare disease. Although it affects small bowels it also affects any other system. If not treated it may be fatal but with appropriate antibiotic therapy it heals dramatically. Our case is a 58 year old male patient presenting to our clinic with the complaint of chronic diarrhea after seeing the typical foam macrophages in the biopsy material obtained by gastroduodenoscopy the diagnosis is made. Trimethoprim-Sulfamethoxazole therapy has been started and the symptoms has disappeared within a week the case has been presented due to its rarity.

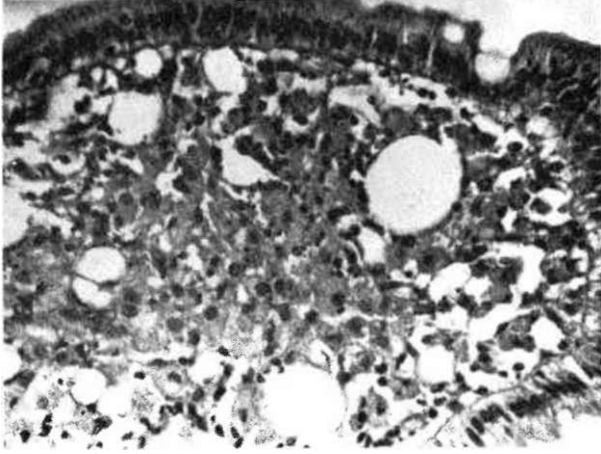
Keywords: Whipple's disease, Intestinal lipodystrophy

Turk J Gastroenterohepatol 1992, 3:166-168

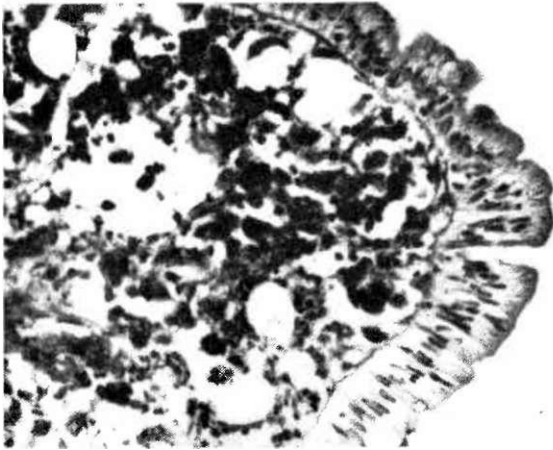
leri geliştiğini ifade ediyor. Yapılan fizik muayenesinde soluk ve halsiz görünümde idi. Batın palpasyonunda göbek çevresinde hassasiyet saptandı. Barsak sesleri hiperaktif olarak değerlendirildi.

Laboratuar tetkiklerinde; hemoglobin 9,8 gr/dl, hematokrit %27,7, eritrosit 3.800.000/mm³ bulundu. Alyuvarı indeksleri hipokrom mikrositer tipte anemiye göstermekteydi. Lökosit, trombosit değerleri ve periferik kan yayması normal sınırlar içerisindeydi. Sedimentasyon 1/2 saatte 40 mm, 1 saatte 85 mm. olarak bulundu. Kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, protrombin aktivitesi normal idi. Serum demir, folik asit, B12 vitamini değerleri normalin altında, serum demir bağlama kapasitesi ise normalin üzerinde bulundu. Total protein 6,1 gr/dl, albumin 2,9 gr/dl olarak normalin altında, globulin düzeyi ise 3,2 gr/dl olarak yüksek bulundu. Protein elektroforezinde: albumin %51,6, alfa-1 globulin %2,8, alfa-2 globulin %10-1, beta globulin %15,1, gammaglobulin %20,4 olarak bulundu. İmmün elektroforezde poliklonal gammopati saptandı. CRP (++) idi. Gaitanın mikrobiyolojik incelemesinde ve diğer serolojik tetkiklerinde özellik yoktu. Tele akciğer grafisinde, EKG'de,

rektosigmoidoskopi ve rektal biyopside patolojik bulgu yoktu. Batın ultrasonografisinde: İnce barsak segmentlerinin dilate ve kalınlaşmış, motilitenin artmış olduğu gözlemlendi, ince barsakların radyolojik incelemesinde: Opak ilacın ince barsak pasajının çok hızlı, ince barsakların mukozal yapısının kabalaşmış ve intestinal duvarın kalın olduğu gözlemlendi. Gastroduodenoskopide: Duodenum bulbusundan itibaren barsak mukozasında hiperemi, yer yer hemorajik ve eksüdatif alanlar gözlemlendi. Mide mukozasının histolojik incelemesinde özellik yoktu. Proksimal jejunum ve duodenum mukozasının histolojik incelemesinde: Lamina propria ve submukozada yoğun köpük histiosit infiltrasyonu, dilate damar yapıları, villuslarda yer yer genişleme ve düzleşme izlendi. Yapılan PAS boyamasında yüzey epiteli ile lamina propria ve submukozadaki köpük histiositler içinde PAS pozitif granüller tespit edildi. Bu tipik ince barsak



Şekil 1. Şekilde jejunumun lamina propria ve submukozasında yoğun köpük histiosit infiltrasyonu görülmektedir (HE. 10x40/0,65 büyütme).



Şekil 2. PAS boyamasında jejunumun lamina propria ve submukozasındaki köpük histiositler içinde PAS pozitif granüller tespit edildi (Büyütme: 10x40/0,70)

histolojisi ile hastamıza Whipple hastalığı tanısı konuldu (Şekil 1,2).

Biz vakamıza oral trimethoprim-sulfamethoksazol, folik asit, PE olarak demir ve B12 vitamini tedavisine başladık. Tedaviye başladıktan 1 hafta sonra hastanın diarezi ve diğer şikayetleri kayboldu. Halen hastanın tedavisinin 2. ayındaız. Hastamız bu süre içinde toplam 20 kg aldı. Son yapılan fizik muayenesi ve laboratuvar tetkikleri tamamen normal sınırlar içerisindedir.

TARTIŞMA

Whipple hastalığında ince barsak mukozasının lamina propriasında PAS pozitif çok sayıda büyük glikoprotein granülleri ile dolu makrofajların yoğun infiltrasyonu gözlenir. Ayrıca PNL'lerin artmış olduğu, plazma hücreleri, lenfositler, eosinofiller gibi diğer hücresel elemanların ise azalmış olduğu görülür. Ayrıca karaciğer, akciğerler, lenf nodlarında ve ince barsaklarda sarkoidozistekine benzer kazeifikasyon göstermeyen granülomalar gözlenebilir. Mukoza ve submukozada lenfatik damarlar dilatedir (2,3).

Tedavi edilmemiş Whipple hastalarının ince barsak mukozasının EM veya güçlü ışık mikroskopları ile incelenmesinde lamina propriada çok sayıda basil görülebilir. Bu basiller 0,25 mikron genişliğinde, 1-2,5 mikron uzunluğundadır. İntersellüler sahalarda veya makrofajlar ve PNL'ler içerisinde fagosite edilmiş olarak bulunurlar (1,2).

Whipple hastalığında pekçok organ aynı şekilde köpük makrofajlar ile infiltre olabilir. Kalb, akciğer, dalak, karaciğer, endokrin glandlar, beyin, serebellum, medulla spinalis, kemikler, lenf düğümleri, böbrekler hastalığa katılabilirler. Yine barsaklarda görülen tipik basiller ekstraintestinal organlarda da görülür (2).

Hastalığın aktif olduğu safhalarda bu küçük gram pozitif basillerin görülmesi, antibiyotik tedavisinden sonra bu organizmaların hızla ortadan kalkması ile birlikte, kliniğin de dramatik şekilde iyileşmesi, bu basillerin hastalığın etiyolojisinde rol oynadığını düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda bu ajanın aerobik corynobacteria, bir hemophilus türü, brusella benzeri bir organizma veya L-formu streptokok olduğu ileri sürülmüştür (1,2,4,5).

Hastalar en sık olarak diare ve jeneralize malabsorpsiyon sendromu ile karşımıza çıkarlar. Steatore görülebilir. Elektrolit ve sıvı kaybına bağlı hipotansiyon, enterik protein kaybına bağlı hipoproteinemi, ödem, asit gelişebilir. Yağ ve kas dokusu kaybı, kilo kaybı, kaşeksi, halsizlik, çabuk yorulma gözlenebilir. Hipomagnezemi ve hipokalsemiye bağlı olarak artmış müsküler irritabilite, tetani, K vitamini eksikliğine bağlı olarak purpuralar gelişebilir. Glossitis, cheilosis, batında distansiyon, periumblikal hassasiyet, nadiren melena ve hemotochesia görülebilir. Çoğu vakada gaitada gizli kan pozitifliği ve abdominal kramplar mevcuttur (1,2).

Deride pigmentasyona sıklıkla rastlanır. İştahsızlık, parmaklarda çomaklaşma, nadiren hepatosplenomegali, lenf bezlerinde orta derecede büyüme, intermitan ve subfebril ateş görülebilir. Eklem tutulumu gezici intermitan arthritıs tarzındadır ve diareden yıllar önce başlayabilir. Akciğer ve plevranın tutulduğu vakalarda kronik öksürük, plöretik ağrı, plevral frotman gözlenebilir. Kardiyak tutulum oluştuğunda myokard, endokard, perikard, koroner arterler hastalığa katılabilir. Sonuçta hastalarda konjestif kalb yetmezliği, endokardit, aort ve mitral kapakların tutulumuna bağlı olarak bu kapaklarda yetmezlik ve stenoz, sufler ortaya çıkabilir. Semptomatik perikarditis ve perikardial frotman görülebilir. Periferik nöropatiye bağlı paresteziler, duyu kaybı, motor bozukluklar; santral sinir sistemi tutulumuna bağlı olarak demans, dezorientasyon, hafıza kaybı, baş ağrısı, laterji, koma, konvulsiyonlar, dizarthri, diplopi, konfüzyon, nistagmus, oftalmopleji, kranial sinir tutulmalarına bağlı bulgular, ataksi, meningial bulgular, posterior kolon bulguları ortaya çıkabilir. Göz tutulumu olan vakalarda uveit, korioretinitis, vitreus opasiteleri, görmeye azalma gelişebilir (2-4, 6-12).

Tedavi edilmeyen vakalar ilerleyerek birkaç yıl içerisinde ölümlerle sonuçlanır. Santral sinir sistemi tutulumu var ise tedaviye rağmen prognoz kötüdür (2,8).

Kesin tanı ince barsak mukozasının veya lenf bezlerinin histolojik incelemesinde tipik köpük makrofaj infiltrasyonunun ve basillerin görülmesi ile konulur (1,2).

Whipple hastalığında prognozun kötü olmasına rağmen geniş spektrumlu antibiyotiklerle tedaviden sonra şifa hemen hemen katedir. Tedavide yalnız başına penisilinler, penisilin ve streptomisin kombinasyonu, eritromisin, ampicilin, tetrasiklinler, kloramfenikol, trimetoprim-sulfometaksazol kullanılır. Tedavi ile ateş ve eklem semptomları birkaç gün içerisinde, diare ve malabsorpsiyon 2-4 hafta içerisinde ortadan kaybolur. Ancak antibiyotik tedavisine bir yıl kadar devam edilmelidir. Antibiyotik tedavisi sonrası uzun süre takip edilen 88 hastanın 31'inde nüks görülmüştür. Gastrointestinal sistem nükslerinin erken dönemde (2 yıldan erken) ortaya çıkmasına karşın, kalb ve santral sinir sistemi nüksleri gecikmiş olarak (2 yıldan sonra) oluşurlar. Santral sinir sistemi relapslarının tedavide cevaplarının kötü olmasına rağmen santral sinir sistemi dışı nükslerde yeniden tedaviye cevap mükemmeldir (1,8,9,13).

Bizim vakamızda gastrointestinal sistem dışı organ tutulumuna ait bulgular mevcut değildi. Gastrointestinal traktusta jejunum ve duodenumun hastalığa katıldığını saptadık. Hastaya trimetoprim-sulfometaksazol tedavi-

sine başlayarak bu tedaviyi 1 yıla kadar uzatmayı planladık. Tedaviden sonra hastanın klinik ve laboratuvar bulgularının dramatik olarak düzelmesi yoluyla da tanımızı doğruladık.

KAYNAKLAR

1. Gupta S, Pinching AJ, Onwubauli J, Vince A, Ejans DJ, Hudgson JF. Whipple's disease with unusual clinical, bacteriologic and immunologic findings. *Gastroenterology* 1986; 90:1286-89.
2. Sleisenger MH, Fordtran JS. *Gastrointestinal disease*. Vol 2 4rd ed. Philadelphia, WB Saunders Company 1989; 1297-1306.
3. Wilcox GM, Tronic BS, Schecter DJ, Arron MJ, Righi DF, Weiner NJ. Periodic acid schiff negative ve granulomatous lymphadenopathy in patient with Whipple's disease. *The American Journal of Medicine* 1987; 83:165-70.
4. Bjerknes B, Laerum OD, Qdegaard S. Impaired bacterial degradation by monocytes and macrophages from a patients with treated Whipple's disease. *Gastroenterology* 1985; 89:1139-46.
5. Keren DF, Dobbins WO. Microorganism and Whipple's disease. *Gastroenterology* 1986; 91:1580-81.
6. Adler CH, Galetta SL. Oculo-Facial-Skeletal myorhythmia in Whipple disease: Treatment with ceftriaxone. *Annals of internal medicine* 1990; 112:467-9.
7. Brown AP, Lane JC, Murayama S, Vollmer DG. Whipple's disease presenting with isolated neurological symptoms. *J Neurosurg* 1990; 73:623-7.
8. Keinath RD, Merrel DE, Vlietstra R, Dobbins WO. Antibiotic treatment and relapse in Whipple's disease. Long-Term Follow-up of 88 patients. *Gastroenterology* 1985; 88:1867-73.
9. Menteş NK. *Klinik Gastroenteroloji*. Cilt 1, 4. baskı 1982; 322-3.
10. Morrison DA, Gay RG, Feldshon D, Sampliner RE. Severe pulmonary hypertension in a patient with Whipple's disease. *The American Journal of Medicine* 1985; 79:263-7.
11. Pelech T, Fric P, Huslarova A, Jirasek A. Interstitial lymphocytic myocarditis in Whipple's disease. *The Lancet* 1991; 337:553-4.
12. Ryser RJ, Locksley RM, Eng SG, Dobbins WO, Schoenknecht FD, Rubin CE. Reversal of demantia associated with Whipple's disease by trimetoprim-sulfomethoxazole, drugs that penetrate the blood-brain barrier. *Gastroenterology* 1984; 86:745.
13. Samuels T, Hamilton P, Shaw P. Whipple disease of the mediastinum. *A.J.R.* 1990; 154:1187-88.

Hepatit B virüs **infeksiyonu**, hastane personeli arasında sık karşılaşılan bir sağlık problemidir. Ülkemizde **değişik** üniversitelerin sağlık personelinde yapılan taramalarda, HBV serolojik göstergelerinden **HBsAg** 3150 personelin **259'unda (%8.2)**, anti-HBs 2455 personelin **468'inde (%39.4)** pozitif olup, seropozitiflik %47.5 olarak bulunmuştur (9). Bu veriler sağlık personelinin **yaklaşık yarısının** HBV enfeksiyonuna maruz kaldığını göstermektedir. Yapılan çalışmalarda doktorlar, hemşireler ve diğer sağlık personeli arasında HBV enfeksiyonu prevalansı açısından önemli bir farklılık bulunmamıştır (10,11).

Kan ve kan ürünleri ile bulaşan, dolayısıyla, sağlık personeli için tehdit unsuru olabilecek diğer bir hepatit etkeni ise HCV'dür. **PT-NANBH'lerinin** %90'ından daha fazlasından HCV sorumlu tutulmaktadır (1,12). Hemofillerde ve iv ilaç bağımlılığı olanlarda da HCV enfeksiyonu prevalansı oldukça yüksektir. Buna karşılık dünyada, **değişik** toplumlarda **anti-HCV seroprevalansı %0.3-1.5** arasında değişmektedir (12). Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise donör grubunda Ankara'da %0.8 (13), **İstanbul'da %0.3** (8) oranında anti-HCV antikorları belirlenmiş; risk gruplarından politransfüze hastalarda %4.6 - %11.4 (8,13), NANBH tanısı konan vak'alarda %63 (13), kriptojenik kronik karaciğer hastalarında %52 (14), **damar içi uyuşturucu kullananlarda %57.1 (8)**, **hemodiyaliz hastalarında %30,7 - %34,7 (8,15)** oranında seropozitiflik saptanmıştır. Çalışmamızda bu oran asemptomatik sağlık personelinde %0.2 olarak bulunmuştur.

Bu çalışmanın ışığında sağlık personelinin HCV enfeksiyonu risk grupları içerisinde yer almadığı söylenebilir. Şempanzelerde yapılan çalışmalarda; insan NANBH'li serumun infektivite titresi 100 Üniteden az iken (16), bu değer **HBeAg (+)** serum için 100 milyon U (17), HDV (+) serum için 100 milyar U (18) bulunmuştur. Dolayısıyla, muhtemelen, nisbeten düşük titreleri taşıyan ufak miktarlardaki **inokulasyonlar** bulaştırmacılık için yeterli olmamaktadır. Nitekim HIV (+) HCV ile **infektif şahısların bulaştırıcılığının** oldukça yüksek olduğu bildirilmektedir (19,20). Bu durum, HIV enfeksiyonuna **bağlı immün yetmezlik** zemininde HCV'nün daha hızlı çoğalması ve yüksek titrelerle ulaşması ile ilgili olabilir.

Japonya'da yapılan bir çalışmada, anti-HCV pozitif kan ile bulaşmış **iğne batan** 110 sağlık personelinin **sadece dördünde** hepatit ortaya çıkmış, bunların üçü **HCV seropozitifleşmiştir** (21). Buna karşılık HBeAg (+) kan ile bulaşmış iğne batmalarında %67 HBV enfeksiyonu riski mevcuttur (22). Anti-HCV pozitif tam kanı transfüzyonlarından sonra ise **HCV enfeksiyonu riski %80'dir** (23). Tüm bu veriler, **infekte bireylerin serumunda virüsün genellikle düşük titrelerde bulunduğunu göstermektedir.**

Sağlık personelinin HCV ile enfeksiyon riski düşük olmakla beraber seyrek de olsa, HCV ile infekte iğnele-

Tablo 1. Kan donörlerinin ve sağlık personelinin HBV ve HCV seroprevalansı açısından karşılaştırılması -

	HBV Seroprevalansı	HCV Seroprevalansı
Kan	193/686 (%28.2) (9)	4/1284 (%0.31) (8)
dönekleri		
Sağlık personeli	617/1467 (%42.1)(10)	1/456 (%0.20)

rin ve diğer kesici aletlerin batmaları sonucu bulaşma olabilmektedir. Bu durumda profilaktik gammaglobulin tedavisinin yararlılığı bilinmemektedir. Tanıda kullanılan anti-HCV antikorlarının nötralizan veya koruyucu etkileri söz konusu değildir (24). Nötralizan antikorların yapısının belirlenmesi ve böylece koruyucu immün globulin preparatlarının ve HCV aşısının geliştirilebilmesi, hepatosellüler karsinoma kadar uzanan geniş spektrumda ciddi karaciğer hastalıklarına yol açabilen bu **virüs** karşı verilen savaşta önemli mesafeler katettirecektir.

Özetle, sağlık personelinde HCV seroprevalansı, normal toplum seroprevalansından istatistik! olarak farklı değildir (Tablo 1). Hepatit B virüsü enfeksiyonu için risk grubu olarak kabul edilen sağlık personeli, HCV enfeksiyonu açısından artmış bir risk altında değildir.

KAYNAKLAR

1. Esteban R, Genesca J, Esteban JI. Hepatitis C, Epidemiology and prophylaxis, in: Therapy in Liver Disease. Eds: Ffodes J, Arroyo V. Barcelona: Ediciones Doyma SA, 1992; 25-32.
2. Markin M, Preston FE, Triger DE, et al. Hepatitis C antibody and chronic liver disease in haemophilia. Lancet 1990; 1:1117-9.
3. Roggendorf M, Deihardt F, Rasshofer R, et al. Antibodies to hepatitis C virus. Lancet 1989; 2:323-4.
4. Esteban JI, Esteban R, **Viladomiv L, et al.** Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. Lancet 1990; 1:1409.
5. Mortimer PP, Lohen BJ, Litton PA, et al. Hepatitis C virus antibody. Lancet 1989; 2:798.
6. Schlipküler V, Roggendorf M, Ernst G, et al. Hepatitis C virus antibodies in haemodialysis patients. Lancet 1990; 1:1409.
7. **Mondelli MV, Cristina G, Filice G, et al.** Anti-HCV positive patients in dialysis units? Lancet 1990; 2:244.
8. Yenen OS, Baclur S. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in blood donors and risk groups in **İstanbul, Turkey** Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1991; 10:93-4.
9. Cakaloğlu Y, Ökten A, Yalçın S. Türkiye'de hepatit B virüsü enfeksiyonu seroepidemiolojisi (taşıyıcılık-seropozitiflik prevalansı). T Klin Gastroenterohepatoloji 1990; 1(1):49-53.

10. Ökten A, Badur S, Çetin ET, ve ark. İstanbul Tıp Fakültesi personelinde hepatit B virusu infeksiyonu ve aşılınmaya cevap. VIII. Türk Gastroenteroloji Kong. 24-28 Ekim. Samsun: Bildiri Kitabı 1989,116.
11. Palabıykoğlu E. Toplum sağlığında akut viral hepatitin önemi. Klinik 1988; 1:38-43.
12. Krauledat PB. Report of Proceedings. First International Symposium of Hepatitis C virus. Rome, Italy 1989.
13. Balık I, Onuk M, Kandilci S, ve ark. Çeşitli gruplarda hepatit C virüs antikorlarının prevalansı. Türk Klin Gastroenterohepatol 1990; 1:55-8.
14. Çakaloğlu Y, Ökten A, Kaymakoğlu S, et al. Prevalence of antibody to hepatitis C virus in cryptogenic, hepatitis B-related and chronic alcoholic liver disease, and in blood donors in Türkiye. Turk J Med Biol Res 1992; 3:53-7.
15. Badur S. Hepatit C virusu infeksiyonlarının serolojik tanısı, Klimik1990; 3:58-62.
16. Yoshizawa H, Itoh Y, Iwakiri S, et al. Non-A, non-B (type I) hepatitis agent capable of inducing tubular structures in the hepatocyte cytoplasm of chimpanzees: Inactivation by formalin and heat. Gastroenterology 1982; 82:502-6.
17. Shikata T, Karasawa T, Abe K, et al. Hepatitis B antigen and infectivity of hepatitis B virus. J Infect Dis 1977; 136:571-6.
18. Ponzetto A, Hoyer BH, Popper H, et al. Titration of the infectivity of hepatitis D virus in chimpanzees. J Infect Dis 1987; 155:122-8.
19. Eyster ME, Alter HJ, Aledort LA, et al. Cotransmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) from men with hemophilia to their sexual partners. Blood 1990; 76:3989.
20. Thaler MM, Park GK, Landers DV, et al. Vertical transmission of the hepatitis C virus. Lancet 1991; 338:17-8.
21. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries. Ann Intern Med 1991; 115:367-9.
22. Masuko K, Mitsui T, Iwano K, et al. Factors influencing post-exposure immunoprophylaxis of hepatitis B virus infection with hepatitis B immunoglobulin. High Deoxyribonucleic acid polymerase activity in the inocula of unsuccessful cases. Gastroenterology 1985; 88:151-5.
23. Alter HJ, Jett BW, Polito AJ. Overview of hepatitis C virus disease and its detection: Analysis of the role of HCV in transfusion-associated hepatitis. In: Viral hepatitis and liver disease. Ed: Hollinger FB. New York: Liss, 1991.
24. Alter HJ. Descartes before the horse: I clone, therefore I am: The hepatitis C virus in current perspective, Ann Intern Med 1991; 115(8):644-9.