

Hepatit C Virüs Enfeksiyonunun Sol Ventrikül Hipertrofisi Üzerine Etkisi

Effect of Hepatitis C Virus Infection on the Left Ventricular Hypertrophy

Dr. Mehmet DEMİR,^a
Dr. Canan DEMİR,^b
Dr. Asım ÜLÇAY^c

^aKardiyoloji Kliniği
Isparta Devlet Hastanesi,
^bEnfeksiyon Hastalıkları AD,
Süleyman Demirel Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Isparta
^cEnfeksiyon Hastalıkları Kliniği,
Aksaz Asker Hastanesi, Muğla

Geliş Tarihi/Received: 29.03.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 07.09.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Mehmet DEMİR
Isparta Devlet Hastanesi,
Kardiyoloji Kliniği, Isparta,
TÜRKİYE/TURKEY
drmehtemdemir@hotmail.com

ÖZET Amaç: Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu tüm dünyada en önemli viral hepatit nedenlerinden biridir. HCV enfeksiyonunun miks kriyoglobulinemi, glomerülonefrit, liken planus ve Sjögren sendromu gibi multipl ekstrahepatik manifestasyonları bilinmektedir. HCV enfeksiyonuna sekonder dilate ve hipertrofik kardiyomiyopati ise yakın zamanda tanımlanmıştır. Ancak mekanizması hâlâ bilinmemektedir. Çalışmamızın amacı, HCV enfeksiyonunun sol ventrikül hipertrofisine ve sol ventrikül sistolik fonksiyonları üzerine etkisini incelemektir. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya HCV enfeksiyonu nedeni ile takip edilen 50 olgu ve kontrol grubu olarak 50 olgu alındı. Tüm olgulara transtorasik ekokardiyografi uygulandı. İki grup arasında sol ventrikül kütle indeksi (SVKİ) ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) karşılaştırıldı. **Bulgular:** İki grup arasında SVKİ ($138.1 \pm 12 \text{ g/m}^2$ ve $99 \pm 11 \text{ g/m}^2$, $p=0.002$) ve SVEF (51 ± 11 ve 62 ± 13 , $p=0.001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. İki grup arasında sol ventrikül diyastol sonu çapları arasında anlamlı fark olmamasına rağmen anti-HCV pozitif gruptaki olgularda değerler daha yüksek bulundu. Sol ventrikül diyastolik fonksiyonları açısından iki grup arasında fark izlenmedi. **Sonuç:** Bulgularımıza göre HCV enfeksiyonu ile sol ventrikül hipertrofisi ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonu arasında bir ilişki bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hepatit C; kardiyomiyopati; sol ventrikül hipertrofisi

ABSTRACT Objective: Hepatitis secondary to infection with the hepatitis C virus (HCV) is one of the most common causes of viral hepatitis worldwide. Multiple extrahepatic manifestations of HCV infection have been recognized including, mixed cryoglobulinemia, glomerulonephritis, lichen planus and Sjogren's syndrome. Dilated and hypertrophic cardiomyopathy associated with HCV infection have been recently described in the literature; however, the mechanism by which the HCV produces these types of cardiomyopathies is unknown. This study was undertaken to investigate the effect of HCV infection on left ventricular hypertrophy (LVH) and left ventricle systolic functions. **Material and Methods:** The study included 50 anti-HCV positive patients and 50 persons for control groups. We performed transthoracic echocardiography to all participants. We compared left ventricle mass index and left ventricle ejection fraction between these two groups. **Results:** There was a significant difference between the two group in left ventricle mass index ($138.1 \pm 12 \text{ g/m}^2$ vs. $99 \pm 11 \text{ g/m}^2$, $p=0.002$) and left ventricle ejection fraction (51 ± 11 vs. 62 ± 13 , $p=0.001$). Although there was no significant difference between the left ventricle end diastolic diameter of the two groups, patients in anti-HCV positive groups had higher values. Difference in left ventricle diastolic parameters was not significant between the two groups. **Conclusion:** Our findings show that HCV infection may be associated with left ventricular hypertrophy and left ventricle systolic dysfunction.

Key Words: Hepatitis C; cardiomyopathies; hypertrophy, left ventricular

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2009;21(3):315-9

Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu tüm dünyada yaygın, ciddi bir sağlık sorunudur. Dünyada HCV enfeksiyonunun ortalama sıklığı %3 civarındadır. Türkiye'de HCV sıklığı %1-2.4 arasında değiş-

mektedir. Dünyada yaklaşık 300 milyon kişide HCV enfeksiyonu olduğu tahmin edilmektedir. HCV enfeksiyonu başlıca kan transfüzyonu, diyaliz, anneden bulaş ve cinsel yolla bulaşmaktadır.¹

HCV ile enfekte kişilerin %55-85'inde HCV enfeksiyonu kronikleşmektedir. HCV enfeksiyonu genellikle asemptomatik seyrettiği için ancak siroz veya ileri derecede karaciğer hastalığı olduğu zaman semptomlar ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, kronik HCV enfeksiyonu otoimmün hastalıkları da tetiklemektedir. Esansiyel mikrositemi, glomerülonefrit, porfiri tarda arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır. Ayrıca HCV enfeksiyonu Sjögren's sendromu, liken planus, Hashimoto tiroititi gibi ekstrahepatik tutulum ile de ilişkilendirilmiştir.²⁻⁴

HCV enfeksiyonunun tanısı, rekombinant HCV polipeptidlerine karşı gelişen antikörlerin (anti-HCV) saptanması temeline dayanmaktadır. Ancak anti-HCV pozitifliği aktif enfeksiyonu değil, kişinin virüsle karşılaşmış olmasının bir göstergesidir. HCV-RNA ise aktif HCV enfeksiyonunun göstergesi olarak kullanılmaktadır. HCV-RNA, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) veya diğer gen amplifikasyon teknikleri ile moleküler olarak HCV'nin saptanması ile ölçülmektedir.⁴

Miyokard, adenovirüs ve enterovirüsler başta olmak üzere birçok virüs tarafından enfekte edilebilmektedir. Ancak birçok miyokardit olgusunda bu etkenler saptanamadığı için başka etiyolojik ajanlar araştırılmaya başlanmıştır. Yakın zamanda hipertrofik ve dilate kardiyomyopati ve miyokardit olgularında HCV enfeksiyonunun önemi tespit edilmiştir.^{5,6}

Bu çalışma, HCV enfeksiyonu olanlarda sol ventrikül hipertrofisi (SVH)'nin ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun sıklığını ve ciddiyetini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

HASTA SEÇİMİ

Bu çalışmaya Ocak 2007-Aralık 2007 tarihleri arasında kan bankasına kan donörü olarak başvuran ve anti-HCV pozitifliği tespit edilerek enfeksiyon hastalıkları kliniğine gönderilen ardışık 50 olgu dahil edilmiştir (14 kadın, 36 erkek; ortalama yaş 35

± 15 yıl; minimum 18, maksimum 65). Elli olgu da kontrol grubu olarak alınmıştır (32 erkek, 18 kadın ortalama yaş 29 ± 10 yıl; minimum 21, maksimum 58).

Bilinen yapısal kalp hastalığı (koroner arter hastalığı, kalp kapak hastalığı, konjenital kalp hastalığı), akciğer hastalığı, pulmoner veya sistemik hipertansiyonu olan olgular ile diabetes mellitusu, böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatin >2 mg/dL) olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tüm katılımcıların bilgilendirilmiş olurları alınmıştır. Tüm olguların ve kontrol grubunun 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG)'si çekilmiştir. Transtorasik ekokardiyografi (EKO) yapılmıştır. EKO incelemelerde iki boyutlu 2 D, Renk, M-mode ve Doppler ve doku Doppler özellikleri olan Vivid 5 (GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norveç) cihaz kullanılmıştır. Ölçümler parasternal uzun aks, apikal 2 boşluk, 4 boşluk görüntüleri elde edilerek alınmıştır. Tüm EKO ölçümleri olgu sol yan dekubitus pozisyonunda iken ve Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti kriterlerine göre yapılmıştır.⁷ Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF); apikal 4 boşluk ve 2 boşluk görüntülerinden modifiye Simpson metoduyla elde edilen değerlerin ortalaması alınarak hesaplanmıştır. Parasternal uzun ekseninde sol ventrikül duvar kalınlıkları ve çaplarının ölçümü yapılmıştır. Sol ventrikül kas kütlelerinin (SVK) hesaplanmasında Devereux ve ark.nın eşitliği kullanılmıştır.⁸

Sol ventrikül kütle= $1.04 \times [(SVDİÇ + İVSDK + SVPDDK)^3 - (SVDİÇ)^3] \times 0.8 + 0.6$ (SVDİÇ: Sol ventrikül diyastolik iç çapı. İVSDK: İnterventriküller septal diyastolik kalınlığı. SVPDDK: Sol ventrikül posterior duvar diyastolik kalınlığı).

SVK değerlerinin vücut yüzeyine bölünmesiyle sol ventrikül kas kütle indeksi (SVKİ) hesaplanmıştır. SVKİ'nin erkeklerde 102 g/m² ve üzeri, kadınlarda ise 88 g/m² ve üzerinde olması SVH olarak kabul edilmiştir.⁹

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için Windows SPSS 11.0 programı (SPSS, Inc. Chicago, Illinois, ABD) kullanılmıştır. Her iki grubun sürekli değişkenleri ortalama ± standart sapma olarak, kategorik değişkenleri ise

yüzde olarak ifade edilmiştir. Gruplar arası ortalamaların karşılaştırılması için t-testi, oranların karşılaştırılması için ise ki-kare testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

BULGULAR

Anti-HCV pozitif olan grupla kontrol grubu arasında yaş, cins, sol atriyum, sol ventrikül çapları ve pulmoner arter sistolik basıncı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, beden kitle indeksi (BKİ) arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır (Tablo 1).

Anti-HCV pozitif grupta SVKİ daha yüksek bulunmuştur ($138.1 \pm 12 \text{ g/m}^2$ ve $99 \pm 11 \text{ g/m}^2$, $p = 0.002$) ve SVEF daha düşük tespit edilmiştir (51 ± 11 ve 62 ± 13 , $p = 0.001$). İVSDK ve PDDK'da olgu grubunda daha yüksek saptanmıştır. Kontrol grubunun %4'ünde SVEF $< \%50$ iken, bu oran olgu grubunda %16 idi ($p < 0.001$). Ayrıca, kontrol grubunda 3 (%6) olguda SVH (İVSDK $> 11 \text{ mm}$) tespit edilirken, bu oran olgu grubunda 12 (%24) bulunmuştur ($p < 0.001$). Sol ventrikül diyastolik parametrelerde ise iki grup arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir (Tablo 2).

TARTIŞMA

Adenovirüs ve enterovirüsler başta olmak üzere birçok virüs miyokardiyal tutulum yaparak miyokardit ve kardiyomiyopati yapmaktadır. Ancak

TABLO 1: Anti-HCV pozitif olguların ve kontrol grubunun klinik ve ekokardiyografik özelliklerinin karşılaştırılması.

	Olgu (n= 50)	Kontrol (n= 50)	P
Yaş (yıl)	35 ± 15	29 ± 10	0.44
Cinsiyet (E/K)	14/36	18/32	0.92
Sol atriyum çap (cm)	3.6 ± 0.9	3.2 ± 0.6	0.09
SV diyastolik çap (cm)	4.9 ± 11	4.1 ± 9.5	0.56
SV sistolik çap (cm)	3.2 ± 7	2.9 ± 12	0.08
VYA (m ²)	1.8 ± 0.6	1.9 ± 0.2	0.86
SPAB (mmHg)	29.5 ± 8	25 ± 5.4	0.23
SKB (mmHg)	119 ± 22	123 ± 16	0.81
DKB (mmHg)	72 ± 16	78 ± 9	0.42
BKİ (kg/m ²)	12 ± 5	16 ± 6	0.64

SV: Sol ventrikül, SPAB: Sistolik pulmoner arter basıncı, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, VKİ: Vücut kitle indeksi.

TABLO 2: Anti-HCV pozitif olguların ve kontrol grubunun sol ventrikül hipertrofisi, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının ekokardiyografik olarak karşılaştırılması.

	Olgu	Kontrol	P
SVEF	51 ± 11	62 ± 13	0.001
İVSDK (mm)	12.4 ± 6	10.1 ± 14	0.009
PDDK (mm)	11.2 ± 11	8.3 ± 10.7	0.003
SVKİ (g/m ²)	138.1 ± 12	89 ± 11	0.002
E (cm/s)	69.5 ± 8	92.7 ± 20	0.09
A (cm/s)	89.2 ± 11	86.2 ± 18	0.62
E/A	0.77 ± 0.5	1.07 ± 0.6	0.8
SVEF $< \%50$	8 (%16)	2 (%4)	< 0.001
İVSDK $> 11 \text{ mm}$	12 (%24)	3 (%6)	< 0.001
SVH	15 (%30)	2 (%4)	< 0.001

SVEF: Ejeksiyon fraksiyonu, İVSDK: İnterventriküler septum diyastolik kalınlığı, PDDK: Posterior duvar diyastolik kalınlığı, SVKİ: Sol ventriküler kitle indeksi, SVH: Sol ventrikül hipertrofisi.

çoğu miyokardit olgularında, gelişen laboratuvar yöntemlerine rağmen klasik kardiyotrop virüsler izole edilememektedir. Yakın zamanda miyokardit ve kardiyomiyopatide HCV enfeksiyonunun önemi vurgulanmıştır.^{10,11} Bulgularımıza göre de anti-HCV pozitif olgularda kardiyak tutulum riski artmaktadır.

Matsumori ve ark. hipertrofik kardiyomiyopati olgularının %10.6'sında ve dilate kardiyomiyopati olgularının %6.3'ünde anti-HCV pozitifliği tespit etmişlerdir.⁵ Ayrıca, bu çok-merkezli çalışmada anti-HCV pozitif olguların yaklaşık 1/3'ünde SVEF %50'nin altında ve bu olguların yaklaşık 2/3'ünde İVSDK $> 10 \text{ mm}$ saptanmıştır. Bu nedenle araştırmacılar daha önceden etiyojisi tespit edilemeyen birçok kalp hastalığında HCV'nin rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir.⁵

Bir başka çalışmada da 86 hipertrofik kardiyomiyopati olgusunun 14 (%16.3)'ünde anti-HCV pozitifliği tespit edilmiştir.¹² Ayrıca, dilate kardiyomiyopatinin yanında HCV'nin aritmojenik sağ ventriküler kardiyomiyopati (ARVDC) ile ilgili olabileceği de ileri sürülmüştür.^{10,11,13} HCV'ye bağlı miyokardiyal hasarın interferon ile geriletildiği de gösterilmiştir.^{11,14} Matsumori ve ark. 65 hipertrofik kardiyomiyopati olgusunun 9 (%13.8)'unda anti-HCV'yi pozitif bulmuşlardır. Beş olguda da HCV-RNA pozitif bulunmuştur. Ayrıca, bu 9 olgunun

6'sında hipertrofi sol ventrikülün apikal bölgesinde idi. Bu nedenle araştırmacılar HCV enfeksiyonunun apikal hipertrofik kardiyomiyopati (Yamaguchi sendromu) ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.¹⁵ Bir diğer çalışmada da, dilate kardiyomiyopati olgularının 516'sında anti-HCV pozitif iken, koroner arter olgularında bu oran yaklaşık %2 bulunmuştur.¹⁶

Kawai ve ark. da dilate kardiyomiyopati olgularda HCV enfeksiyonunun ventriküler remodelinge ilgili olduğunu, SVH ve sol ventrikül dilatasyonunun bu olgularda daha fazla olduğunu ve bu olguların ejeksiyon fraksiyonunun daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca nörohormonal blokajla (ACE inhibitörleri ve beta-blokerlerle) ventriküler remodelingin düzeldiğini göstermişlerdir.¹⁷ HCV enfeksiyonunun kalbi hangi mekanizmalarla hasarlandığı tam olarak bilinmemektedir. Ancak HCV-RNA'nın miyokarda gösterilmiş olması, virüsün miyokarda direkt sitopatik etki ve hücre büyümesini uyurabileceğini düşündürmektedir.^{18,19} Ayrıca, HCV enfeksiyonuna sekonder salınan inflamatuvar sitokinlerin [(interlökin (IL)-1, 6 ve tümör nekrozis faktör (TNF) vb.)] HCV ile enfekte olgularda kalp tutulumundan sorumlu olduğu düşünülmektedir.^{17,20}

Frustaci ve ark. 48 miyokarditli olgunun 3'ünde anti-HCV pozitifliği tespit etmişler ve immünsüpresif tedaviyle bu olgularda miyokard fonksiyonlarının düzeldiğini göstermişlerdir.²¹ Ayrıca hem hipertrofik hem de dilate kardiyomiyopati olguların kalp örneklerinde HCV-RNA tespit edilmiştir.^{22,23}

Bizim çalışmamızda da bu çalışmalara benzer şekilde olgu grubunda SVEF daha düşük bulun-

muştur (51 ± 11 ve 62 ± 13 , $p=0.001$). Olgu grubunda SVEF < 50 olanların oranı %16 iken, kontrol grubunda %4 olarak bulunmuştur. Ayrıca SVKİ olgu grubunda daha fazla bulunmuştur (138.1 ± 12 g/m² ve 99 ± 11 gr/m², $p=0.002$). Yine olgu grubunda İVSDK > 11 mm olanların oranı %26 iken, bu oran kontrol grubunda %6 olarak saptanmıştır. SVH olgu grubunun %30'unda izlenirken, kontrol grubunda sadece %4 olduğu görülmüştür. Bu oranlar Matsumori ve ark.nın bulgularına göre daha düşüktür. Bu, HCV'nin miyokardiyal tutulum yapma olasılığının genetik faktörlerden etkilenebileceğini düşündürülebilir. Sonuç olarak mekanizması tam olarak bilinmese de, HCV enfeksiyonu SVH ve sol ventrikül sistolik disfonksiyonuyla ilişkili olarak görünmektedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı olgu sayısının yetersiz olmasıdır. Ayrıca çalışmanın prospektif olmaması ve aktif HCV enfeksiyonunu gösteren HCV-RNA düzeylerinin bakılmaması ve enfeksiyonun süresinin bilinmemesi de çalışmamızın diğer kısıtlılıklarıdır.

Sonuç olarak bu bulgular HCV enfeksiyonu ile dilate ve hipertrofik kardiyomiyopati ile miyokardit olgularının bir kısmından HCV'nin sorumlu olabileceği yönündeki son zamanlarda yayınlanan çalışmalarla uyumludur. Bu nedenle HCV enfeksiyonu ile takip edilen olguların ekstrahepatik tutulum yönünden takip edilirken kardiyak tutulum da göz önünde bulundurulmalı ve EKO ile bu olgular takip edilmelidir. Ayrıca, etiyojisi aydınlatılmayan kardiyomiyopati ve miyokardit olgularında HCV akılda bulundurulmalıdır. Bu konuda daha geniş araştırmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

KAYNAKLAR

1. Sünbül M. Epidemiology and prevention of hepatitis C virus infection. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, eds. Viral Hepatitis. 1sted. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği: 2007. p.207-19.
2. Akıncı E, Bodur H. Clinical course and diagnosis and hepatitis C virus infection. In: Tabak F, Balık İ, Tekeli E, eds. Viral Hepatitis. 1sted. İstanbul: Viral Hepatitle Savaşım Derneği: 2007. p.220-7.
3. Kadiroğlu A K, Göral V, Şit D, Çelik M, Yılmaz ME. [The evaluation of the prevalence of extrahepatic findings in chronic hepatitis-c virus infection]. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2005;25(5):621-6.
4. Aygen B. [Hepatitis C]. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2006;2(16):21-33.
5. Matsumori A, Ohashi N, Hasegawa K, Sasayama S, Eto T, Imaizumi T, et al. Hepatitis C virus infection and heart diseases: a multicenter study in Japan. Jpn Circ J 1998;62(5):389-91.
6. Matsumori A. Hepatitis C virus infection and cardiomyopathies. Circ Res 2005;96(2):144-7.
7. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. J Am Soc Echocardiogr 1989;2(5):358-67.

8. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986;57(6):450-8.
9. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7(2):79-108.
10. Matsumori A. Symposium on clinical aspects in hepatitis virus infection. 5. Clinical practice of hepatitis: myocardial diseases, nephritis, and vasculitis associated with hepatitis virus. *Intern Med* 2001;40(2):182-4.
11. Matsumori A. Role of hepatitis C virus in cardiomyopathies. *Ernst Schering Res Found Workshop* 2006;(55):99-120.
12. Matsumori A, Ohashi N, Sasayama S. Hepatitis C virus infection and hypertrophic cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 1998;129(9):749-50.
13. Matsumori A, Matoba Y, Sasayama S. Dilated cardiomyopathy associated with hepatitis C virus infection. *Circulation* 1995;92(9):2519-25.
14. Sato Y, Takatsu Y, Yamada T, Kataoka K, Taniguchi R, Mimura R, et al. Interferon treatment for dilated cardiomyopathy and striated myopathy associated with hepatitis C virus infection based on serial measurements of serum concentrations of cardiac troponin T. *Jpn Circ J* 2000;64(4):321-4.
15. Matsumori A, Ohashi N, Nishio R, Kakio T, Hara M, Furukawa Y, et al. Apical hypertrophic cardiomyopathy and hepatitis C virus infection. *Jpn Circ J* 1999;63(6):433-8.
16. Matsumori A, Sasayama S. Newer aspects of pathogenesis of heart failure: hepatitis C virus infection in myocarditis and cardiomyopathy. *J Card Fail* 1996;2(4 Suppl):S187-94.
17. Kawai K, Hata K, Kawai H, Takaoka H, Miyata-Fukuoka Y, Okubo H, et al. Pathophysiological characteristics and responsiveness to neurohormonal antagonism in idiopathic dilated cardiomyopathy patients with antihepatitis C virus antibody. *Int Heart J* 2005;46(3):407-17.
18. Takeda A, Sakata A, Takeda N. Detection of hepatitis C virus RNA in the hearts of patients with hepatogenic cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem* 1999;195(1-2):257-61.
19. Tsuchihara K, Hijikata M, Fukuda K, Kuroki T, Yamamoto N, Shimotohno K. Hepatitis C virus core protein regulates cell growth and signal transduction pathway transmitting growth stimuli. *Virology* 1999;258(1):100-7.
20. Tilg H, Wilmer A, Vogel W, Herold M, Nölchen B, Judmaier G, et al. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology* 1992;103(1):264-74.
21. Frustaci A, Calabrese F, Chimenti C, Pieroni M, Thiene G, Maseri A. Lone hepatitis C virus myocarditis responsive to immunosuppressive therapy. *Chest* 2002;122(4):1348-56.
22. Okabe M, Fukuda K, Arakawa K, Kikuchi M. Chronic variant of myocarditis associated with hepatitis C virus infection. *Circulation* 1997;96(1):22-4.
23. Matsumori A, Matoba Y, Nishio R, Shioi T, Ono K, Sasayama S. Detection of hepatitis C virus RNA from the heart of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;222(3):678-82.