

Antikardiolipin Antikorlarının Kronik Hepatit C Virus Enfeksiyonunda Prevalansı ve Kronik Karaciğer Hastalığının Derecesi İle İlişkisi[¶]

THE PREVALENCE OF ANTICARDIOLIPIN ANTIBODIES IN CHRONIC HEPATITIS C VIRUS INFECTION AND THE ASSOCIATION OF THESE ANTIBODIES WITH THE DEGREE OF CHRONIC LIVER DISEASE

Ali HAFTA*, Aziz YAZAR**, Kamuran KONCA***, Salih ÇOLAKOĞLU****

* Yrd.Doç.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,

** Yrd.Doç.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD,

*** Yrd.Doç.Dr., Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji BD, MERSİN

**** Prof.Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD, ADANA

Özet

Amaç: Antifosfolipid antikor (AFA)'ları trombositopeni, tekrarlayan düşükler ve trombotik komplikasyonlarla ilişkilidir. Bu antikorlar otoimmün hastalıklarda ve çeşitli virus enfeksiyonlarında gösterilmiştir. Ancak bu antikorların klinik ve patogenetik önemleri tam bir açıklık kazanmamıştır. Bu çalışmadaki amacımız kronik hepatit C virus (HCV) enfeksiyonunda AFA'ları için en duyarlı olan antikardiolipin antikorlar (AKA)'nın prevalansı ve karaciğer hastalığının derecesi ile ilişkisini araştırmaktır.

Materyel ve Metod: Kronik hepatitli 107 hasta ile kontrol grubu olarak 48 sağlıklı olguda AKA'yu çalışıldı. Kronik hepatit hastalarının 65'inde HCV, 42'inde hepatit B virus (HBV)'u etyolojik ajan olarak tespit edildi. Daha önce geçirilmiş trombotik olaylar, yaş, cinsiyet, alanin transaminaz, gamma globulin düzeyleri, karaciğer hastalığının şiddeti ve etyolojisi ile ilişkileri araştırıldı.

Bulgular: Kronik HCV'lu hastalarda 17 olguda (%26,2), kronik HBV'lu dört olguda (%9,5) AKA pozitif tespit edildi ($p<0,05$). AKA pozitifliği HCV enfeksiyonuna bağlı 42 sirozlu hastanın 15 (%35,7)'inde, HBV enfeksiyonuna bağlı 26 sirozlu hastanın üç (%11,5)'ünde tespit edildi ($p<0,001$). Ancak AKA'ların yaş, cinsiyet, alanin aminotransferaz, gamma globulin, hastaların sirotik olup olmaları ve Child-Pugh skorlaması ile bir ilişkisi saptanmadı. Trombotik komplikasyonlar kronik HCV enfeksi-

Summary

Purpose: Antiphospholipid antibodies (APA) are a type of autoantibodies that have been implicated in the occurrence of thrombocytopenia, recurrent spontaneous abortions and thrombotic events. These antibodies have been also described in autoimmune disorders and several viral diseases. However, clinical and pathogenetic significance of these antibodies remains elusive. In this study, our aim was to test the prevalence of anticardiolipin antibodies (ACA), one of the most important of APA, in chronic hepatitis C virus (HCV) infection and to evaluate their relation to the degree of liver disease.

Materials and methods: ACA was measured in 48 healthy controls, 107 patients with liver disease of different stage: 65 cases secondary to HCV, 42 due to hepatitis B virus (HBV) infection. Prior thrombotic events were questioned. We investigated ACA and thrombotic events' relation to age, gender, alanine aminotransaminase, gamma globulin levels, thrombocytopenia, severity and etiology of the liver disease.

Results: ACA test was positive in 17(26,2%) patients of chronic HCV infection and in four (9,5%) patients of chronic HBV infection ($p<0,05$). ACA positivity was detected in 15 (35,7%) of the 42 HCV and three (11,5%) of 26 HBV cirrhotic patients ($p<0,001$). There was no relation between ACA positivity with age, gender, alanine aminotransaminase, gamma globuline, Child-Pugh score and whether the patients cirrhotics or not. Thrombotic events were detected in 12 (18,5%) patients of chronic HCV infection and in two (4,8%) patients of chronic HBV infection ($p<0,05$). There were thrombotic events in eight (38,1%) patients of ACA positive group and in six (6,9%) patients of ACA negative group ($p=0,0009$). Among the patients having thrombotic events, ACA was positive in seven (58,3%) of 12 chronic HCV infection and in one (50%) of two HBV infection patients ($p>0,05$).

Geliş Tarihi: 29.06.2000

Yazışma Adresi: Dr.Ali HAFTA

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları AD,
Gastroenteroloji BD,

[¶]Bu çalışmanın bir kısmı II. Ulusal Hepatoloji Kongresinde (5-7 Haziran 1997 İstanbul) poster olarak sunulmuştur.

yonunda 12 olguda (%18,5), HBV'na bağlı olarak iki olguda (%4,8) tespit edildi ($p<0,05$). Ayrıca trombotik komplikasyonlar AKA'ya pozitif olan hastaların sekizinde (%38,1), AKA'ya negatif olan hastaların ise altısında (%6,9) tespit edildi ($p=0,0009$). Kronik HCV enfeksiyonlu grupta saptanan 12 trombotik komplikasyonlu hastanın yedisinde (%58,3) AKA pozitif saptanırken kronik HBV enfeksiyonlu grupta saptanan iki trombotik komplikasyonlu hastanın birinde AKA pozitif bulundu ($p>0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda AKA'ları HCV'una bağlı kronik hepatitli olgularda daha sık saptadık ancak, bu antikorların prevalansı hastaların sirotik olup olmamaları ile değişmemekteydi.

Anahtar Kelimeler: Antikardiolipin antikorları,
Kronik hepatitis C virus enfeksiyonu,
Kronik parankimal karaciğer hastalığı

T Klin Gastroenterohepatol 2001, 12:151-156

Conclusion: Anticardiolipin antibodies were more frequently found in patients with HCV-related liver disease, but the prevalence of these antibodies was not changed according to whether the patients were cirrhotic or not.

Key Words: Anticardiolipin antibodies,
Chronic hepatitis C virus infection,
Chronic paranchymal liver disease

T Klin J Gastroenterohepatol 2001, 12:151-156

Antifosfolipid antikor (AFA)'ları klinikte yol açtığı arterial ve venöz tromboz, tekrarlayan düşükler ve trombositopeni gibi komplikasyonlar oluşturması nedeniyle önemlidirler. Çünkü bu komplikasyonlardan bir veya bir kaçının AFA'ları ile birlikte bulunması antifosfolipid sendromu (AFS) olarak bilinen klinik bir tabloya yol açmaktadır (1). Huges ve arkadaşları 1980'li yıllarda primer ve alta yatan başka bir hastalığın olması durumunda ortaya çıkan sekonder antikardiyolipin antikor (AKA)'lar tanımlamışlardır (2,3). AFA'ya çeşitli otoimmün hastalıklar, maligniteler, enfeksiyon hastalıkları ve bazı ilaç alımlarına bağlı olarak pozitifleşebilmektedir (4). Sağlıklı insanlarda AFA prevalansı %1'in altındadır.

AFS'nun klinik heterojenitesinin sebebi iyi anlaşılabilir. Bu sendromdaki antikorlar bazı hastalarda venöz veya arteriyel tromboza yol açarken, diğerlerinde trombositopeni, tekrarlayan düşükler ya da bunların kombinasyonuna neden olmaktadır (5). Ayrıca AFA'ya pozitif olguların neden sadece bazılarında klinik sendrom oluştuğu açıkça bilinmemesine rağmen bu antikorların titresinin artması ile riskin de arttığı bildirilmiştir (6).

AKA'ları IgG veya IgM tipinde olabilir. Bazı olgularda IgM tipi yüksek olmasına karşın özellikle trombotik komplikasyonların görüldüğü vakalarda IgG tipinin yüksek olduğu genel olarak kabul edilmektedir (7). Hepatit C Virus (HCV) enfeksiyonu esansiyel mixed krioglobulinemi, porfiriya

kutena tarda, membranoproliferatif glomerulonefritis ve Sjögren sendromu gibi bazı otoimmün hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (8,9). Son zamanlarda HCV enfeksiyonu olanlarda AKA'larının prevalansının yüksek olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (10). HCV enfeksiyonunun AFS'nun muhtemel nedeni olduğu yönündeki iddialara rağmen, AFA'larının kronik HCV'deki patogenetik rolleri ve prevalansı konusunda çelişkili sonuçlar gösteren çalışmalar da mevcuttur (11-13).

Çalışmamızın amacı kliniğimizdeki HCV'una bağlı kronik karaciğer hastalarında AKA'ların prevalansını ve karaciğer hastalığının derecesi ile ilişkisini araştırmaktır.

Materyel ve Metod

Çalışmamıza 1996-1998 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD Gastroenteroloji kliniğinde viral etyolojili kronik karaciğer hastalığı tanısı konmuş 107 hasta ile kontrol grubu olarak benzer yaş ve cinsiyette 48 sağlıklı birey alındı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci gruba anti-HCV antikor pozitif bulunan 41'i erkek 24'ü kadın olan toplam 65 hasta ile, ikinci gruba HBsAg'i pozitif bulunan 28'i erkek, 14'ü kadın olan toplam 42 hasta alındı. Her iki grubun yaş ve cinsiyet açısından benzer olmalarına dikkat edildi.

HCV ve HBV enfeksiyonu bir arada olan, Alkolik karaciğer hastalığı, otoimmün kronik he-

patitli, primer biliyer sirozlu, interferon tedavisi almış veya almakta olanlar ile akut enfeksiyonlu veya malignitesi olan hastalar çalışma kapsamına alınmadılar. Hastaların anti-HCV antikorları için III. Kuşak ELISA (Abbott) kiti ve serum örneklerinde HCV RNA için "reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR)" yöntemi kullanılmıştır. RT-PCR testi HCV genomunun 5' non-coding bölgesinden derive 268 baz çiftlik bölgeyi amplifiye eden primerlerle (Digene SHARP Signal System HCV probe/primer set, Kat. no: 4602-1100) yapılmıştır. HBsAg, HBeAg ve anti-HBe antikor incelemeleri Abbott AX SYM mikropartikül enzim immunoassay yöntemi ile yapıldı. Tüm olgularda AKA'lar mikroelisa yöntemiyle tayin edildi (EURO IMMUN Germany, Kat. no: EA 1621-9601G ve EA 1621-9601M). Kontrol grubundaki bireylerin AKA ortalamalarının üç standart sapma üzerinde olanlar AKA'yu pozitif kabul edildi. Tüm hastaların tam kan sayımları, biyokimyaları ve protein elektroforezleri çalışıldı. Trombosit sayımı < 140.000 /ml olanlar trombositopenik olarak kabul edildi. Hastaların tümüne renkli Doppler ultrasonografi (USG) uygulandı. USG ile trombotik olayların varlığı değerlendirildi. Tüm hastalarda kronik hepatit tanısı perkutan karaciğer biyopsisi yapılarak konuldu. Hastalarda önceki miyokard infarktüsü, iskemik geçici ataklar ve venöz tromboz gibi trombotik olaylar kaydedildi.

Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi. İki grubun ortalamalarının karşılaştırılması student t testi, prevalans karşılaştırmaları Fisher'in ki-kare testi ile yapıldı. İstatistik olarak anlamlılık p değeri <0,05 durumunda kabul edildi.

Bulgular

HCV etyolojili kronik karaciğer hastalığı olan birinci gruptaki 41'i erkek, 24'ü kadın olan toplam 65 hastanın yaş ortalaması 56±12 yıl idi. HBV etyolojili kronik karaciğer hastalığı olan ikinci gruptaki 28'i erkek, 14'ü kadın olan toplam 42 hastanın ortalama yaşı ise 54±9 yıl olarak bulundu. Kontrol grubundaki 48 sağlıklı bireyin ortalama yaşı 50±13 yıl olup bu olguların 31'i erkek 17'si kadın idi. Kontrol grubundaki bireylerin biyokimyasal incelemeleri tamamen normal sınırlardaydı, AKA'ları hepsinde negatif olarak tespit edildi. Tromboz açısından sorgulamalarında sadece bir hastanın ba-

Tablo 1. HCV ve HBV gruplarının AKA, tromboz, trombositopeni prevalansı ve etyolojiye göre karaciğer hastalığının dağılımı

	HCV(n=65)	HBV(n=42)	p
Yaş	56±12	54±9	AD
AKA pozitifliği	17(%26,2)	4(%9,5)	<0,05
Hepatit	23(%35,4)	16(%38,1)	AD
Siroz	42(%64,6)	26(%64,9)	AD
Child-Pugh			
A	10(%23,8)	7(%26,9)	AD
B	17(%40,5)	12(%46,1)	AD
C	15(%35,7)	7(%26,9)	AD
Trombotik k.	12(%18,5)	2(%4,8)	<0,05
Trombositopeni	19(%29,2)	10(%23,8)	AD

AD: Anlamlı değil. Trombotik k.: Trombotik komplikasyon

cak derin ven trombozu geçirdiği öğrenildi. Hastada bu durumu açıklayacak bir bilgiye ulaşılmadı.

HCV enfeksiyonlu hastalarda AKA pozitifliği 17 hastada (%26,2) tespit edilirken, HBV enfeksiyonlu hastalarda AKA pozitifliği sadece dört hastada (%9,5) saptandı (p<0,05). İki grup trombotik komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında HCV enfeksiyonu olan grupta 12 hastada (%18,5), HBV enfeksiyonu olan grupta ise iki hastada (%4,8) trombotik komplikasyon tespit edildi (p<0,05) (Tablo 1). HCV enfeksiyonlu grupta hastaların trombotik komplikasyonların lokalizasyonları yapıldığında; beşinde derin ven trombozu, dördünde portal ven trombozu, bir hastada Budd-Chiari sendromu, bir hastada miyokard infarktüsü ve bir hastada gecici iskemik atak şeklindeydi. HBV enfeksiyonu olan gruptaki iki hastada trombotik komplikasyonların lokalizasyon bölgeleri alt ekstremitede derin ven trombozu olarak tespit edildi. AKA pozitifliği HCV enfeksiyonuna bağlı 42 sirozlu hastanın 15 (%35,7)'inde ve HBV enfeksiyonuna bağlı 26 sirozlu hastanın üç (%11,5)'ünde tespit edildi (p<0,001). AKA pozitif olan grupta HCV ve HBV'una bağlı sirozu olan hastalar ile olmayanlar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. AKA pozitifliği yönünden hastaların Child-Pugh skorlamasına göre de anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 2).

Trombotik olaylar ve trombositopeni AKA'yu pozitif olan hastalarda AKA'yu negatif olanlara göre

Tablo 2. AKA'ına göre kronik karaciğer hastalarının klinik özellikleri

	AKA+ (n=21)	AKA- (n=86)	
Yaş	57±11	54±10	AD
Erkek/Kadın	15/6	54/32	AD
Siroz(HCV)	15/42(%35,7)*	27/42(%64,3)	
Siroz(HBV)	3/26(%11,5)	23/26(%88,5)	
Hepatit(HCV)	2/23(%8,7)**	21/23(%91,3)	
Hepatit(HBV)	1/16(%6,25)	15/16(%93,75)	
Child-Pugh			
A	4	13	AD
B	6	23	AD
C	8	14	AD
Tromboz	8(%38,1)	6(%6,9)	0,0009
Trombositopeni	11(%52,4)	18(%20,9)	0,0061
Gamma globülin(gr/dl)	2,1±0,4	2±0,5	AD
ALT(U/L)	59±14	54±12	AD

* siroz(HCV) ve siroz(HBV) için p<0,001. ** hepatit(HCV) ve hepatit(HBV) için p:AD

Tablo 3. Trombotik komplikasyonlara göre kronik karaciğer hastalığı olan hastaların klinik özellikleri

	Tromboz+ (n=14)	Tromboz- (n=93)	p
Yaş	57±12	53±8	0,06
Erkek/Kadın	10/4	59/34	AD
Siroz	12	56	0,07
Child-Pugh			
A	3	14	AD
B	5	24	AD
C	4	18	AD

anlamli olarak daha yüksekti (sirasıyla p=0,0009 ve p=0,0061) (Tablo 2). AKA'u pozitif ve negatif olan gruplar arasında alanin transaminaz, gamma globulin, cinsiyet ve yaş açısından bir farklılık tespit edilmedi. Trombotik olayın varlığına göre hastalar incelendiğinde erkeklerde, sirozlu ve yaşlı hastalarda trombotik olayların sık olduğu ancak istatistiksel bir anlam taşımadığı görüldü (sirasıyla p=0,74, p=0,07 ve p=0,06) (Tablo 3).

Tartışma

AKA'larının HCV enfeksiyonunda rastlanan en sık otoimmün reaksiyonlardan biri olduğu ve bu sebeple HCV ile ilişkili kabul edilen antinükleer antikor, antimitokondrial, anti-düz kas antikorları

ve karaciğer-böbrek mikrozomal antikorlar gibi otoimmün antikorlar listesine AKA'larının da eklenmesinin uygun olacağı savunulmaktadır (11,14,15). Ayrıca kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda AKA pozitifliği ile trombotik komplikasyonlar arasında anlamlı bir ilişkinin olduğu ve kronik HCV enfeksiyonunun AFS gelişiminde muhtemelen patogenetik bir rolünün olabileceği bildirilmiştir (4,11,16). Bunlara karşılık son zamanlarda kronik HCV enfeksiyonunda AKA pozitifliği ile trombotik komplikasyonlar arasında bir ilişkinin olmadığını bildiren çok sayıda çalışma mevcuttur (13,15,17,18).

Çalışmamızda kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda AKA pozitifliğini kronik HBV enfeksiyonlu hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek oranda saptadık. Kronik HCV enfeksiyonun hangi yolla otoimmün antikorların oluşumuna neden olduğu tam olarak bilinmemektedir. Biron ve ark. alkol ve HCV enfeksiyonuna bağlı kronik karaciğer hastalığında AKA'larını yüksek oranda saptamışlardır (14). Farklı iki etkene bağlı kronik karaciğer hastalığında AKA'ların yüksek oranda bulunması sebebiyle bu antikorların üretiminde ortak bir mekanizmanın rol alabileceği düşünülmüş ve karaciğer hücre membranlarının harabiyeti ile neoantijenlerin ortaya çıktığı ve AFA'nın bu neoantijenlerin immün sistem tarafından tanınması sonucunda oluşabileceğini ileri sürülmüştür. Kronik HCV enfeksiyonunda otoantikor oluşumunda, enfeksiyona immün cevap sırasında viral antijenler ve fosfolipidler arasında çapraz reaksiyonun da rol alabileceği yönünde görüşler de mevcuttur (19). Bunlara ilaveten bazı virusların hücre apoptozunu başlatabileceği ve normalde iç plazma membranında yerleşik olan negatif yüklü fosfolipid olan fosfatidilserinin bu apoptotik hücre membranlarının yüzeyinde belirmesi sonucunda AFA üretiminin başlayabileceğini destekleyen çalışmalar da mevcuttur (20,21).

Çalışmamızda AKA'u pozitif olan hastalarda tromboz ve trombositopeniyi AKA'u negatif olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek oranda tespit ettik. Her ne kadar Violi ve ark. (16) ve Prieto ve ark. (11) çalışmalarında HCV enfeksiyonlu hastalarda AKA pozitifliğini trombotik komplikasyonlar ile bağdaştırmış olsalar da son zamanlarda Giardano ve ark. (17), Mangia ve ark. (13), Leroy ve ark. (15) ve Munoz-Rodriguez ve ark.

(18)'nin çalışmalarında kronik HCV enfeksiyonunda saptanan AKA'nın AFS'nda saptanan patogenetik antikorlardan farklı olduklarını ve genellikle klinik bir önemlerinin olmadıklarını bildirmişlerdir. AKA'nın trombotik komplikasyonlara veya AFS'a yol açabilmeleri için β_2 -glikoprotein I'e karşı olmaları gerekmekte olduğu ve bu AKA'ı β_2 -glikoprotein I bağımlı antikorlar olarak adlandırmışlardır (15, 22). Ancak sirozlu hastalarda trombotik komplikasyonlara eğilimin artmasının nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte kronik karaciğer hastalığında oluşan koagülasyon bozukluklarına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (13). Karaciğer sirozunda endotoksemi ile endotelial aktivasyonun uyarıldığı ve bu durumun intravasküler pıhtılaşmayı aktive edebileceği ve tromboz oluşturabileceği bildirilmiştir (23). Çalışmamızda AKA'ı pozitif olan grupta negatif olan gruba göre trombositopeni oranını anlamlı olarak daha yüksek tespit ettik. Nagamine ve ark.'nın yaptıkları çalışmada kronik HCV enfeksiyonlu 368 vakanın 151'inde (%41), 53 HBV enfeksiyonlu vakanın 10'unda (%18,9) trombositopeni tespit etmişlerdir (24). Bu sonuçlar bizim bulgularımızla uyum göstermektedir. Trombositopeni nedeni olarak glikoprotein IIb/IIIa ve Ib/IX'a karşı oluşmuş trombosit spesifik antikorların sorumlu olabileceği bildirilmiştir (25).

Çalışmamızda kronik HCV enfeksiyonlu hastalarda sirozu olanlar ile olmayanlar arasında AKA prevalansı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($P=0,078$) (Tablo 2). AKA'ı HCV enfeksiyonunda saptanan diğer organa spesifik olmayan antikorlar gibi değerlendirmeyi öneren araştırmacılar bulunmaktadır (15). Çünkü interferon tedavisi ile kronik HCV enfeksiyonunda rastlanan organ spesifik olmayan antinükleer antikorlar gibi AKA'nın da arttığı bildirilmiştir. Hastalarımızı Child-Pugh skorlamasına göre ayırdığımızda AKA pozitifliği açısından gruplar arasında fark yoktu. Bunun yanında karaciğer hastalığının derecesinin artması ile AKA pozitifliği prevalansı arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (11,14,15). Çalışmamızda hepatik hasarın göstergesi olarak ALT ve gamma globulin açısından da hastalar incelendiğinde AKA pozitif olan grupla negatif olan grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç olarak bu çalışmamızda AKA'nın kronik HCV enfeksiyonunda daha sık saptandı ancak,

kronik HCV enfeksiyonuna bağlı karaciğer sirozu olanlar ile olmayanlar arasında AKA pozitifliği açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi. Bu bulgularımız AKA'nın kronik HCV enfeksiyonunda prevalansının arttığını ve kronik HCV enfeksiyonunda rastlanan diğer organ spesifik olmayan antikorlara dahil edilebileceğini bildiren çalışmaları desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. Khamashta MA, Hughes GRV. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 1995;7:389-94.
2. Hughes RGV, Harris EN, Grahavi AE. The anticardiolipin antibody syndrome. *J Rheumatol* 1987;13:486-98.
3. Cervera R, Font J, Lopez-Soto A, Casals F, Pallares L, Bove A, and et al. Isotype distribution of anticardiolipin antibodies in systemic lupus erythematosus prospective analysis of a series of 100 patients. *Ann Rheum Dis* 1990;49:109-13.
4. Quintarelli C, Ferro D, Valesini D, Basili S, Tassone G and Violi E. Prevalence of lupus anticoagulant in patients with cirrhosis: relationship with b2-glycoprotein I plasma levels. *Journal of Hepatology* 1994;21:1086-91.
5. Roubey RAS. Autoantibodies to phospholipid-binding plasma proteins: a new view of lupus anticoagulants and other 'antiphospholipid' antibodies. *Blood* 1994;84:2854-76.
6. Ginsburg KS. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Annals of Internal Medicine* 1992;117:997-1002.
7. Khamashta MA and Hughes GRV: The antiphospholipid syndrome. In: Maddison PJ, Isenberg DA, Woo P and Glass DN, editors. *Textbook of Rheumatology*. Oxford: Oxford University Press 1998:1202-10.
8. Wong VS, Egner W, Elsey T, Brown D, Alexander GJ, and et al. Incidence, character and clinical relevance of mixed cryoglobulinemia in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol* 1996;104:25-31.
9. Garcia-Carrasco M, Ramos M, Cervare R, Font J, Vidal J, Munoz FJ, and et al. Hepatitis C Virus infection in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical significance in a series of 90 patients. *Ann Rheum Dis* 1997;56:173-5.
10. Cacoub P, Musset L, Amoura Z, Guilani P, Chabre H, Lunel F, and et al. Anticardiolipin, anti-b2-glycoprotein I, and antinucleosome antibodies in hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinemia. *J Rheumatol* 1997;24:2139-44.
11. Prieto J, Yuste JR, Beloqui O, Civeira MP, Riezu JI, AguirreB, and 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.
12. Gotoh M and Matsuda J. Human immunodeficiency virus rather than hepatitis C virus infection is relevant to the development of an anticardiolipin antibody. *American Journal of Hematology* 1995;50:220-2.

13. Mangia A, Margaglione M, Cascavilla I, Gentile R, Cappucci G, Facciorusso D, and et al. Anticardiolipin antibodies in patients with liver disease. *Am Coll of Gastroenterology* 1999;94:2983-7.
14. Biron C, Andreani H, Blanc P, Ramos J, Ducos J, Guigue N, and et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in patients with chronic liver disease related to alcohol or hepatitis C virus: correlation with liver injury. *J Lab Clin Med* 1998;131:242-50.
15. Leroy V, Arvieux J, Jacob MC, Maynard-Muet M, Baud M and Zarski JP. Prevalence and significance of anticardiolipin, anti-b2-glycoprotein I and anti-prothrombin antibodies in chronic hepatitis C. *British Journal of Hematology* 1998;101:468-74.
16. Violi E, Ferro D, Basili S, Artini M, Valesini G, Leurero M and Cordova C. Increased rate of thrombin generation in hepatitis C virus cirrhotic patients: relationship to venous thrombosis. *Journal of Investigative Medicine* 1995; 43:550-4.
17. Giardino P, Galli M, Del Vecchio GC, Altomare M, Norbis F, Ruggeri L, et al. Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies and hepatitis C infection in thalassaemia. *British Journal of Haematology* 1998;102:903-6.
18. Munoz-Rodriguez FJ, Tassies D, Font J, Reverter JC, Cervera R, Sanchez-Tapias JM, and et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with antiphospholipid syndrome. *Journal of Hepatology* 1999;30:770-3.
19. Misra R, Venables PJW, Plater-Zyberke C, Watkins PF, Maini RN. Anticardiolipin antibodies in infectious mononucleosis react with the membrane of activated lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 1989;75:35-40.
20. Thompson GB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995;267:1456-62.
21. Casciola-Rosen L, Rosen A, Petri M, and Schlessel. Surface blebs on apoptotic cells are sites of enhanced procoagulant activity: implications for coagulation events and antigenic spread in systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:1624-9.
22. Roubey RAS. Immunology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Arthritis Rheum* 1996;39:1444-54.
23. Violi F, Ferro D, Basili S, Artini M, Valesini G, Leurero M, Cordova C. Increased rate of thrombin generation in hepatitis C virus in cirrhotic patients. Relationship to venous thrombosis. *J Invest Med* 1995;45:550-4.
24. Nagamine T, Ohtuka T, Tokehara K, Arai T, Tokay H and Mori M. Thrombocytopenia associated with hepatitis C viral infection. *J Hepatol* 1996;24:135-40.
25. Galli M, Finazzi G, Barbui T. Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 1996;93:1-5.